

مروری بر کاربرد پلیمرهای چاپگر مولکولی در شناسایی آلاینده‌ها: مطالعه موردی تهیه حسگرهای نوری

نرگس یوسفی لیمائی^{۱*}، شهره روحانی^۲

۱- گروه پژوهشی محیط زیست و رنگ، پژوهشگاه رنگ، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۶۷۶۵-۶۵۴.

۲- دانشیار، الف) گروه پژوهشی مواد رنگزای آلی؛ ب) قطب علمی رنگ، پژوهشگاه رنگ، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۶۷۶۵۴-۶۵۴.

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۲۲ تاریخ بازبینی نهایی: ۹۹/۱۱/۰۱ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۱/۰۴ در دسترس به صورت الکترونیک: ۹۹/۰/

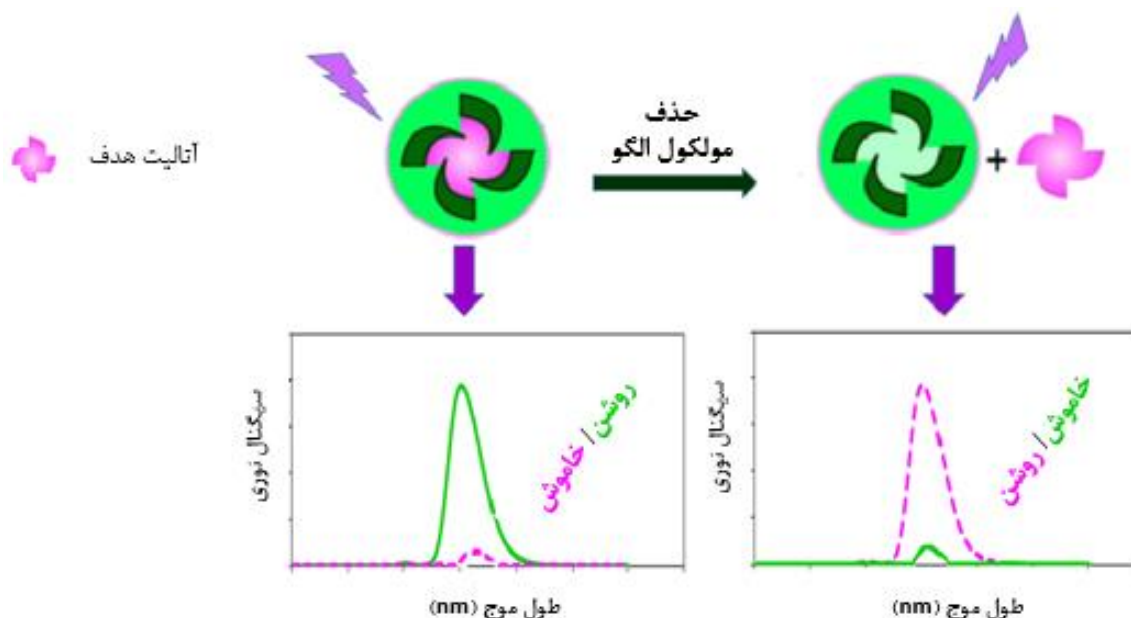
چکیده

حسگرها و حسگرهای زیستی نوری، پتانسیل بالایی جهت شناسایی کاتیون‌های فلزی، آنیون‌ها، مواد رنگزای آلی، داروها و آفت‌کش‌ها دارا هستند. این حسگرها به دلیل تهیه آسان، سنجش سریع، حساسیت و انتخاب‌پذیری بالا و همچنین قابلیت سنجش با چشم غیرمسلح مورد توجه می‌باشند. حسگرهای نوری به دو دسته حسگرهای رنگ‌سنجی و فلورسنت تقسیم می‌شوند، که به منظور طراحی آنها از پلیمرهای چاپگر مولکولی، شناساگر، نانو مواد (نانو ذرات فلزی، اکسیدهای فلزی، نقاط کوانتومی) و غیره استفاده می‌گردد. استفاده از پلیمرهای چاپگر مولکولی یکی از روش‌های تهیه حسگرهای نوری می‌باشد. در این روش که به عنوان روش ایجاد قفل مولکولی برای تطبیق با یک کلید مولکولی از آن یاد می‌شود، روشی برای ایجاد پلیمرهای چاپگر (قالب) مولکولی (MIPs) با سایتهای پیوندی سفارشی بوده که در شکل، اندازه و گروه‌های عاملی، مکمل مولکول‌های الگو می‌باشند. این مواد از نظر ساختار و کاربرد، مشابه سامانه‌های زیست شناختی بوده و از هم‌پلیمری شدن مونومرهای عاملی و عامل شبکه ساز در حضور مولکول هدف بوجود می‌آیند. از این پلیمرها برای شناسایی، جداسازی و حذف ترکیبات و آلاینده‌های متفاوت با کمترین مقادیر در بسترهای پیچیده استفاده می‌شود. برای طراحی حسگرهای بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی، از مونومرهای عاملی فلورسنت و مواد رنگزایی نظیر کومارین‌ها، زانتن‌ها، نفتالیمیدها، کربازول‌ها، بورون دی پیرومتن‌ها، مواد رنگزای آزو، بازهای شیف و غیره استفاده می‌گردد. لذا، در این مطالعه، کاربردهای گوناگون پلیمرهای چاپگر مولکولی شامل کاربردهای زیست‌محیطی، دارویی و پزشکی از طریق جداسازی، آزمون‌های زیست تقلیدی، تحویل و رهایش پایدار دارو، حوزه‌های مصارف جدید و بالاصح کاربرد آن به عنوان حسگر نوری (فرآیند ساخت و سازوکار آن)، بیان خواهد شد. به علاوه، به پیشرفت‌های اخیر و تجاری‌سازی پروژه‌های مرتبط با پلیمرهای چاپگر مولکولی و حسگرهای بر پایه آن و همچنین معرفی برخی از شرکت‌هایی که در این حوزه فعال هستند، پرداخته خواهد شد.

واژه‌های کلیدی

پلیمر چاپگر مولکولی، حسگر نوری، مواد رنگزا، شناسایی.

چکیده تصویری



A Review on the Application of Molecularly Imprinted Polymers in the Detection of Pollutants: A Case Study of Optical Sensors

Nargess Yousefi Limaee^{*1}, Shohre Rouhani²

1- Department of Environmental Research, Institute for Color Science and Technology, Tehran, Iran

2- a) Department of Organic Colorants, b) Center of Excellence for Color Science and Technology (CECST), Institute for Color Science and Technology, Tehran, Iran

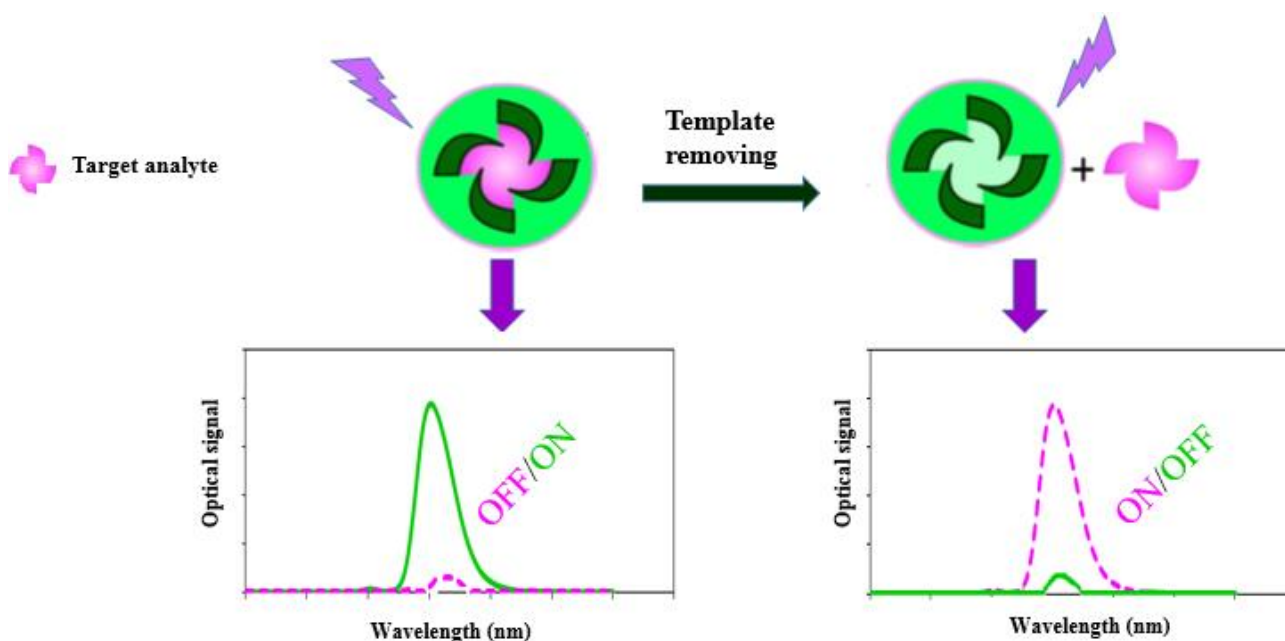
Abstract

Optical sensors and biosensors have the great potential to detect metal cations, anions, organic dyes, drugs, pesticides and other contaminants. These sensors are considered for their easy preparation, fast sensing, high sensitivity and selectivity, as well as naked eye detection. Optical sensors are divided into two categories of colorimetric and fluorescent sensors. In this regard, molecularly imprinted polymers, indicators, nanomaterials (metal nanoparticles, metal oxides, quantum dots) and etc. are used for the designation of optical sensors. The fabrication of MIP-based optical sensors is one of the considerable methods for the preparation of optical sensors. This method, known as the molecular lock-key method, for creating molecularly imprinted polymers (MIPs) which are complement to template molecules in shape, size, and functional groups. These materials are similar to biological systems in structure and application that result from the copolymerization of functional monomers and crosslinkers in the presence of the target molecule. These polymers are used for the detection, separation and removal of trace amount of various contaminants in complex substrates. For the preparation of MIP-based sensors, fluorescent functional monomers and dyes including coumarins, xanthenes, naphthalimides, carbazoles, boron dipyrromethenes, azo dyes, schiff bases and etc. are used. Therefore, in this study, various applications of MIPs including environmental, pharmaceutical and medical usage through separation, biomimetic assays, sustained delivery and release, new application areas and specially, optical sensors (synthesis process and its mechanism), will be expressed. In addition, recent developments and commercialization of MIPs and MIP based sensors, will be discussed as well as the introduction of some active companies in this field.

Keywords

Molecularly imprinted polymer, Optical sensor, Dyes, detection.

Graphical abstract



۱- مقدمه

توسعه سریع صنایع گوناگون، سبب افزایش آلودگی آب، هوا و خاک توسط آلاینده‌های مختلفی همچون یونهای فلزات سنگین، آنیون‌ها، آلاینده‌های آلی، مواد رنگزا، داروها، علف‌کش‌ها، ویروس‌ها، باکتری‌ها، گازها و غیره گردیده است [۱-۳]. به طوریکه، مقدار بسیار کم این آلاینده‌ها سبب ایجاد ریسک‌های اکولوژیکی و خسارات جبران ناپذیر به موجودات زنده می‌گردد. بنابراین، شناسایی و اندازه‌گیری سریع، حساس و انتخابی آلاینده‌ها در محیط زیست بسیار مهم می‌باشد. تکنیک‌های آنالیز آزمایشگاهی شامل روش‌های شناخته شده‌ای نظیر طیف‌سنجی فرا بنفش-مرئی (UV-Vis)، کروماتوگرافی گاز و مایع، طیف‌سنجی جرمی، رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)، طیف‌سنجی مادون قرمز (IR) و آنالیز عنصری شعله می‌باشند که این روش‌ها وقت‌گیر و گران بوده و برای انجام، نیاز به آموزش نیروی متخصص برای کار و در برخی موارد آماده‌سازی گسترده نمونه دارند. تجهیزات مورد استفاده برای حفظ کارایی مناسب، نیاز به سطح بالای حفاظت و نگهداری داشته و در بیشتر موارد، نیاز به استفاده در محیط آزمایشگاهی تمیز دارند [۴]. لذا، این فاکتورها، کاربرد گسترده تجهیزات فوق‌الذکر را در شناسایی و اندازه‌گیری آلاینده‌ها محدود نموده است. در مقایسه با روش‌های آزمایشگاهی تجزیه‌ای، حسگرهای شیمیایی به طور کلی انعطاف‌پذیری کمتری دارند (خاص بودن برای یک آنالیت)، ولیکن، دارای مزایای بسیاری از جمله قابل حمل بودن و قدرت تشخیص سریع مواد شیمیایی هدف در محل می‌باشند. همچنین، از دیگر مزایای آنها، می‌توان به طراحی ساده، نیاز به آماده‌سازی بسیار کم نمونه یا بدون آماده‌سازی، تنظیم و استفاده آسان و همچنین صرفه‌جویی در هزینه‌ها اشاره نمود [۵-۷]. لذا، مطالعه بر روی ساخت و کاربرد حسگرهای شیمیایی قابل حمل برای کاربردهای میدانی، حوزه‌ای از تحقیقات است که علاقه زیادی به آن وجود دارد.

یکی از روش‌های ایجاد انتخاب‌پذیری در حسگرها، استفاده از پلیمرهای چاپگر مولکولی^۱ می‌باشد. اصول سنتز پلیمر چاپگر مولکولی شامل یک مولکول الگو، مونومرهای عامل‌دار، اتصال دهنده‌های عرضی، آغازگر پلیمریزاسیون و حلال (پروژن) می‌باشد. به منظور تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی با خواص عالی تلاش‌های زیادی صورت گرفته است، زیرا واکنش پلیمری شدن از عوامل زیادی از جمله نوع و مقدار مونومر، اتصال دهنده عرضی، آغازگر، حلال، دما و زمان واکنش پلیمری شدن تاثیر می‌پذیرد [۸، ۹]. در واقع، فرآیند قالب‌دار کردن مولکولی شامل پلیمری شدن یک مونومر عامل‌دار و یک اتصال‌دهنده عرضی در اطراف مولکول الگو می‌باشد [۱۰]. بطوریکه، نخست کمپلکس‌های مونومر- قالب بین مولکول الگو و یک مونومر عامل‌دار مکمل شکل می‌گیرند و پس از پلیمریزاسیون، مولکول الگو استخراج می‌گردد. در این صورت، یک شبکه سه‌بعدی شامل تخلخل‌هایی با شکل هندسی و موقعیت گروه‌های عاملی مولکول الگو تشکیل می‌گردد [۱۱]. در سال ۱۹۳۱، برای نخستین بار، مفهوم قالب‌دار کردن مولکولی، توسط پولیاکوف ارائه گردید [۱۲]. در سال ۱۹۴۹ دیکی [۱۳]، مفهوم

۲- پلیمرهای چاپگر مولکولی

فناوری چاپگر مولکولی به صورت ساخت مکان‌های شناسایی انتخابی در پلیمرهای سنتزی تعریف می‌شود که در آن یک قالب (اتم، یون، مولکول، مجموعه کمپلکسی، مولکولی، یونی یا درشت مولکولی) به منظور تسهیل شکل‌گیری مکان‌های شناسایی در حین فرآیندهای پلیمری شدن به کار گرفته می‌شود [۱۴]. این مواد از نظر ساختار و کاربرد، مشابه سامانه‌های زیست شناختی بوده و از کوپلیمریزاسیون مونومرهای عاملی و عامل شبکه ساز در حضور مولکول هدف بوجود می‌آیند. از این پلیمرها برای شناسایی، جداسازی و حذف ترکیبات و آلاینده‌های متفاوت با کمترین مقادیر در بسترهای پیچیده استفاده می‌شود. فرآیند قالب‌دار کردن مولکولی شامل پلیمری شدن یک مونومر عامل‌دار و یک اتصال دهنده عرضی در اطراف یک قالب مولکولی می‌باشد. نخست کمپلکس‌های مونومر- قالب بین مولکول قالب انتخاب شده و یک مونومر عامل‌دار مکمل شکل می‌گیرد و شکل دقیق آن انواع متفاوت فناوری‌های چاپگر مولکولی را از یکدیگر متمایز می‌سازد، بطوری‌که یک واکنش پلیمری شدن شبکه‌ای در اطراف کمپلکس انجام می‌گیرد. لازم به ذکر است که بعد از آن که مولکول قالب استخراج گردید، سایت‌های قالب‌دار شده که شامل یک شبکه سه‌بعدی می‌باشند، تخلخل‌هایی با شکل هندسی و موقعیت گروه‌های عاملی مکمل با این قالب‌ها ایجاد می‌نمایند [۲۱، ۲۲].

۲-۱- کاربردهای پلیمرهای چاپگر مولکولی

در زیر، برخی از کاربردهای پلیمرهای چاپگر مولکولی با تاکید بر نقش آن در شناسایی ترکیبات موثر در محیط زیست، بیان خواهد شد.

¹ Molecularly Imprinted Polymers

مقاله

۲-۱-۱- جداسازی

پلیمرهای چاپگر مولکولی به دلیل گزینش‌پذیری بالا در انواع روش‌های جداسازی همچون، کروماتوگرافی مایع LC [۲۳-۲۵]، الکتروکروماتوگرافی موئین CEC [۲۶، ۲۷]، استخراج فاز جامد [۲۸، ۲۹]، کروماتوگرافی لایه نازک [۲۹، ۳۰] و روش‌های جداسازی مبتنی بر غشاء کاربرد دارند. یکی از اولین کاربردهای موفقیت‌آمیز پلیمرهای چاپگر مولکولی در زمینه جداسازی بر اساس تمایل و خصوصاً استخراج فاز جامد^۱ می‌باشد. در سال ۱۹۹۴، سلرگرن یک پلیمر چاپگر مولکولی برای استخراج پنتامیدین، که یک داروی مورد استفاده برای درمان ذات الریه است به طور مستقیم از نمونه‌های ادرار تهیه نمود [۳۱]. پلیمر چاپگر مولکولی با استفاده از متاکریلیک اسید، اتیلن گلیکول دی متاکریلات و ۲ پروپانول به ترتیب، به عنوان مونومر عاملی و عامل شبکه‌ای کننده و پروژن تهیه شد. پلیمر چاپگر مولکولی پر شده در ستون استخراج فاز جامد، به طور انتخابی، پنتامیدین را از نمونه‌های ادرار رقیق شده با استونیتریل جدا نمود. این روش بسیار کارآمد با انتخاب‌پذیری بالا در نمونه پیچیده عمل نمود، و نیاز به دیگر روش‌های تجزیه‌ای غیرضروری همچون طیف‌سنجی جرمی را مرتفع ساخت.

از آن زمان به بعد، مطالعات متعددی در مورد استفاده از پلیمرهای چاپگر مولکولی برای استخراج ترکیبات آلی از نمونه‌های پیچیده گزارش شده است. استخراج فاز جامد، یک تکنیک جداسازی ایده آل است که در آن پلیمرهای چاپگر مولکولی می‌توانند مزایای خود را به خوبی (اصطلاحاً استخراج فاز جامد قالب دار شده مولکولی^۲) ایفا نمایند. پلیمرهای چاپگر مولکولی جایگزین‌های مناسبی برای ایمونو جاذب‌ها به دلیل پایداری، استحکام و کاربرد آسان آن هستند. در هر حال، یک مسئله مهم که باید در نظر گرفته شود، عملکرد موفق استخراج فاز جامد قالب‌دار شده مولکولی در کاربردهای زیست‌محیطی می‌باشد. همچنین، ذکر این نکته ضروری است که هم اکنون، پلیمرهای چاپگر مولکولی متعددی برای جداسازی و آنالیز مقادیر ناچیز آنالیت‌ها به طور تجاری در دسترس هستند که از آنها می‌توان، به پلیمرهای چاپگر مولکولی تهیه شده برای محدوده وسیعی از مولکولهای هدف همچون میکوتوکسین (پاتولین، زارنون، اکراتوکسین A، فومونیسین)، داروهای سلنیوترال و آفتمامین، و همچنین، ترکیبات مختل‌کننده غدد درون‌ریز در مواد پایه غذایی (غلات، شیر، قهوه و غیره) مانند بیسفنول A و استروژن‌ها (استرادیول) نام برد.

یکی دیگر از کاربردهای پلیمرهای چاپگر مولکولی در کروماتوگرافی مایع می‌باشد، بطوریکه جداسازی آنالیت از طریق پلیمرهای چاپگر مولکولی موجود در ستون انجام می‌پذیرد. الکتروکروماتوگرافی موئین در مقایسه با کروماتوگرافی مایع بهتر عمل می‌نماید. این ستون‌های موئین دارای حجم کمتری نسبت به ستون‌های کروماتوگرافی مایع هستند و دارای پایداری بیشتری در گستره وسیعی از تغییرات pH و ولتاژ هستند. در این بخش توصیف جامعی از همه روش‌های جداسازی مبتنی بر پلیمر چاپگر مولکولی ارائه نشده است. ولیکن، مقالات مروری متعددی از پیکون و همکارانش

(۲۰۰۷)، هو و همکارانش (۲۰۱۳) و مارتین-استبان و همکارانش (۲۰۱۶) به طور کامل، به این موضوع پرداخته‌اند [۳۲-۳۴].

۲-۱-۲- آزمون‌های زیست تقلیدی

آزمون‌های ایمنی شامل استفاده از آنتی بادی‌ها برای ایجاد یک کمپلکس آنتی بادی-آنتی ژن است که می‌تواند یک سیگنال قابل اندازه‌گیری برای تعیین آنتی ژن هدف ایجاد کند.

پلیمرهای چاپگر مولکولی، به عنوان مواد با قابلیت تشخیص گزینشی، می‌توانند عملکرد آنتی بادی‌ها در آزمون‌های ایمنی را با تمایل و گزینش‌پذیری مشابه تقلید کنند [۳۵، ۳۶]. به‌علاوه، آنها در مقایسه با هم‌تایان طبیعی خود دارای پایداری بیشتر و ارزان‌تر می‌باشند. از پلیمرهای چاپگر مولکولی می‌توان به عنوان یک جایگزین جذاب در تشخیص ایمنی برای آنالیز مستقیم در نمونه‌های پیچیده استفاده نمود [۳۷]. آزمایشات مبتنی بر پلیمرهای چاپگر مولکولی با نام‌های آزمون‌های قالب مولکولی جاذب^۳ (MIAs) یا آزمون‌های ایمنی مانند پلیمر چاپگر مولکولی^۴ (MIP-ILA) شناخته می‌شوند.

MIP-ILA ها با استفاده از طیف گسترده‌ای از روش‌هایی مانند رادیو اکتیو، فلورسنس و چگالی نوری به عنوان روش تشخیص توسعه یافته‌اند. همچنین، انتخاب عامل برچسب شونده (ردیاب‌های رادیواکتیو، برچسب‌های لومینسنت، یا آنزیم‌ها) حساسیت و گاهی انتخاب‌پذیری را تحت تاثیر قرار می‌دهند [۳۸]. با استفاده از آزمایشات ایمنی رادیولیگاند، که معمولاً در قالب رقابت بین دو گروه آنالیت هدف بدون برچسب و یک ردیاب نشاندار رادیویزوتوپ انجام می‌شود، می‌توان به حساسیت بالا دست یافت. از سوی دیگر، استفاده از روش‌های نوری می‌تواند بسیار سودمند باشد، زیرا، می‌تواند برای سنجش آنالیت‌های هدف در شرایط واقعی بکار روند. به عنوان مثال، آزمون‌های پیوندی فلورسنت مبتنی بر پلیمرهای چاپگر مولکولی، به طور گسترده‌ای به بکار می‌روند، زیرا، مزایای متعددی همچون پایداری و بی خطر بودن برچسب‌های فلورسنت در مقایسه با ردیاب‌های رادیواکتیو، هزینه متوسط آنالیز، دسترسی گسترده به تجهیزات مورد نیاز و حساسیت بالقوه بالا را دارا هستند. به طور کلی، حساسیت اندازه‌گیری فلورسانس ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از جذب است [۳۹].

اولین مثال از MIP-ILA، کار تحقیقاتی ولتاکیس و همکارانش بود که در سال ۱۹۹۳ گزارش شد. آنها برای اولین بار یک آزمایش ایمنی رادیولیگاند رقابتی مبتنی بر پلیمرهای چاپگر مولکولی، برای تعیین داروهای تئوفیلین و دیازپام در سرم خون را تهیه نمودند [۴۰].

یک مطالعه برجسته در زمینه استفاده از پلیمر چاپگر مولکولی به عنوان جاذب ایمنی^۵ برای شناسایی علف کش 2,4-D در بافر فسفات به‌وسیله هاپت و همکارانش، انجام شد [۴۱]. برای تشخیص در محیط آبی، قالب‌دار شدن در متانل/آب، با استفاده از ۴-وینیل پیریدین و اتیلن گلیکول دی

³Molecular Imprinting Sorbent Assays

⁴MIP immuno-like assays

⁵immunosorbent

¹ Solid Phase Extraction (SPE)

² Molecularly Imprinted Solid Phase Extraction (MISPE)

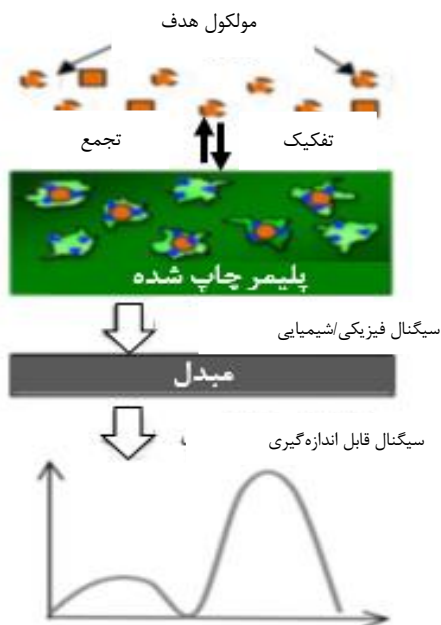
ژلاتین می توان سبب افزایش سازگاری زیستی پلیمرهای چاپگر مولکولی گردید.

۲-۱-۴- حوزه‌های کاربردی جدید: پلیمرهای چاپگر مولکولی در پروتئومیک‌ها^۱ و تصویربرداری^۲

امروزه، حوزه‌های کاربردی جدید برای پلیمرهای چاپگر مولکولی، همچون، شناسایی عملکرد پروتئین‌ها و تصویربرداری شناسایی شده‌اند. بدین منظور، پلیمرهای چاپگر مولکولی با فلوروفورهای مختلف مانند رنگزاهای آلی و نقاط کوانتومی برچسب‌گذاری شده و می‌توانند به طور انتخابی سلول‌ها و بافت‌ها را مورد هدف قرار داده که تصویربرداری زیستی از آنها را ممکن می‌سازد. پلیمرهای چاپگر مولکولی مورد استفاده در پروتئومیک‌ها باید با آنتی‌بادی‌های مورد استفاده معمول، در خصوص عملکرد، سادگی و هزینه-کارایی رقابت نماید [۴۹-۵۲].

۲-۱-۵- حسگرها

حسگر یک وسیله است که یک سیگنال تشخیصی قابل اندازه‌گیری را در پاسخ به یک محرک فیزیکی یا شیمیایی ایجاد می‌نماید. یک حسگر از دو واحد کاربردی تشکیل شده است: گیرنده یا عامل تشخیص دهنده و مبدل. پس از اتصال مولکول آنالیت به عامل تشخیص دهنده، یک سیگنال شیمیایی یا فیزیکی ایجاد می‌شود. مبدل، که در تماس نزدیک با عامل تشخیص دهنده است، این سیگنال را به یک سیگنال خروجی قابل اندازه‌گیری که به غلظت آنالیت مرتبط می‌باشد، تبدیل می‌کند (شکل ۱) [۵۳، ۵۴]. تبدیل سیگنال می‌تواند بر پایه وسایل حساس به نور، الکتروشیمی یا جرمی باشد.



شکل ۱- شماتیک بیان‌کننده حسگر شیمیایی بر پایه پلیمر چاپگر مولکولی [۵۳].

متاکریلات، به ترتیب به عنوان مونومرهای عاملی و عامل شبکه‌ای‌کننده انجام شد. مطالعات پیشگام فوق‌الذکر، فرصت‌های جدیدی را برای کاربرد پلیمرهای چاپگر مولکولی در آزمون‌های پیوندی برای تشخیص محدوده وسیعی از آنالیت‌ها فراهم می‌کند.

۲-۱-۳- تحویل و رهایش پایدار دارو

به طور کلی، نانو مواد پیشرفت قابل توجهی در تحویل دارو داشته‌اند [۴۲]. به ویژه، نانو ذرات پلیمر چاپگر مولکولی می‌توانند در سیستم‌های تحویل دارو، بارگذاری کنترل شده دارو و رهایش را تسهیل نمایند [۴۳]. یک سیستم کنترل شده تحویل دارو قادر به حداکثر نمودن اثر دارو، ایمنی و ارائه سرعت مناسب تحویل دوز درمانی، در مناسب‌ترین مکان در بدن می‌باشد. این موضوع، مدت فعالیت دارویی دارو را طولانی نموده، عوارض جانبی را کاهش داده و تناوب انجام را به حداقل می‌رساند و در نتیجه سبب افزایش رضایت بیمار می‌گردد [۴۴].

پلیمرهای چاپگر مولکولی، برای تحویل دارو می‌توانند در کاربردهای مختلفی به عنوان رقیق‌کننده ساده دارو یا به عنوان حامل برای رهایش هدفمند دارو مورد استفاده قرار گیرند [۴۵]. موضوعات مختلفی برای طراحی موفقیت آمیز پلیمرهای چاپگر مولکولی برای سیستم‌های تحویل دارو باید مورد توجه قرار گیرد. اول اینکه، سازگاری میان سختی بهینه و انعطاف پذیری شبکه پلیمری ضروری است. پلیمر چاپگر مولکولی باید ساختار خود را پس از حذف مولکول الگو حفظ نموده و در عین حال، به منظور تسهیل رهایش پایدار دارو، به اندازه کافی انعطاف‌پذیر باشد. علاوه بر این، پلیمرهای چاپگر مولکولی، باید به لحاظ شیمیایی پایدار بوده تا بتوانند در برابر حمله آنزیمی و شیمیایی تحت تنش مکانیکی مقاومت کنند. از آنجا که پلیمرهای چاپگر مولکولی اجرا شده در این سیستم‌ها در تماس مستقیم با بافت‌های حساس هستند، سازگاری زیستی مواد پلیمر چاپگر مولکولی از اهمیت بالایی در کاربردهای تحویل دارو برخوردار است. بنابراین، مطالعات سمیت سلولی در هر دو حالت آزمایشگاهی و داخل بدن ضروری است تا از غیر سمی بودن پلیمرهای چاپگر مولکولی برای کاربرد در شرایط واقعی اطمینان حاصل شود [۴۶]. اولین گزارش از پلیمرهای چاپگر مولکولی در تحویل دارو توسط نورل و همکارانش، در سال ۱۹۹۸ برای رهایش کنترل شده توفولین، بر اساس روش ابتدایی توسعه یافته توسط مسبک و همکارانش گزارش شده است [۴۷، ۴۰].

از زمان کار تحقیقاتی پیشگام نورل، شکل و قالب تجهیزات تحویل دارو به میزان قابل توجهی تکامل یافته است. امروزه، از هیدروژل‌های شبکه‌ای شده به عنوان بستر برای پوشش دادن و رهایش کنترل شده دارو در مولکول‌های فعال زیستی در شرایط آبی استفاده می‌شود [۴۸]. بدیهی است که طراحی پلیمرهای چاپگر مولکولی مناسب برای کاربردهای تحویل دارو، نیاز به عملکرد فوق‌العاده آن در نمونه‌های پیچیده مانند بافت‌ها و سیالات بیولوژیکی دارد. این در واقع یک عامل محدودکننده برای تجاری‌سازی گسترده پلیمرهای چاپگر مولکولی در سیستم‌های تحویل دارو می‌باشد. در هر حال، با روش‌هایی چون، استفاده از مونومرها و عوامل شبکه‌ای‌کننده آب دوست و یا حتی بایو کانیوگه‌ها مانند دکسترین و

¹ proteomics
² imaging

مقاله

که این دو قسمت توسط جداکننده به یکدیگر متصل شده‌اند [۶۴]. شکل ۲ ساختار و عملکرد یک حسگر نوری را نشان می‌دهد.

۳-۱- روش‌های ایجاد سیگنال نوری

سیگنال نوری می‌تواند به صورت مستقیم (در محل)^۴ یا غیرمستقیم (خارج از محل)^۵ ایجاد شود. روش در محل، که در آن شناساگر نوری در بستر جداسازی قرار دارد، شامل فرآیند تشخیص و جداسازی آنالیت در یک مرحله واحد می‌باشد. در روش خارج از محل مانند روش دو مرحله‌ای یا جایگزینی، این دو فرآیند جدا می‌شوند.

تشخیص غیرمستقیم (روش دو مرحله‌ای، روش جایگزینی، برچسب گذاری آنالیت): همانگونه که در شکل ۳ (بالا) نشان داده شده است، روش دو مرحله‌ای، مرحله جداسازی را از مرحله شناسایی جدا می‌کند. در ابتدا مولکول هدف توسط گیرنده‌های فاز غنی‌سازی، غنی می‌شود. پس از استخراج، مولکول‌های هدفی که پیوند برقرار نموده بودند، شسته شده و به بخش سنجش همچون طیف‌سنجی جرمی یا بستر سنجش فلورسنت برای اندازه‌گیری منتقل می‌شوند [۶۵]. این رویکرد دارای چندین نقص می‌باشد. اول اینکه، در یک حالت ایده‌آل، مولکول هدف، باید با گیرنده پیوند قوی برقرار نماید تا در مرحله شستشو، که برای حذف همه گونه‌هایی که به طور غیر مشخص پیوند شده‌اند بکار می‌رود، شسته نشوند. دوم اینکه، این مولکول‌های هدف پیوند شده باید به آسانی و به طور کمی از بستر آزاد شوند تا اطلاعات غلطی صحیح ایجاد نمایند. هنگامیکه از پلیمرهای چاپگر مولکولی به عنوان فاز جداسازی، بخصوص در دومی استفاده می‌شود، در پاره‌ای موارد، استخراج کامل مولکول هدف مشکل است و باعث ایجاد تغییر در سیگنال می‌شود [۲۹]. سوم اینکه، بعد از انتقال مجدد مولکول هدف، باید به طور کمی به واحد سنجش منتقل شود، که به عنوان مثال برای ترکیبات با فراریت کم در کاربردهای سنجش گاز یا ترکیبات آب‌گریز در محیط‌های واقعی، فهمیدن آن مشکل است. علاوه، با توجه به ماهیت دو مرحله‌ای این فرآیند، نمی‌توان از آن در مونیتورینگ پیوسته استفاده نمود. با توجه به این عوامل، روش دو مرحله‌ای، روش ایده‌آلی برای ساخت یک حسگر پلیمر چاپگر مولکولی نمی‌باشد.

دومین روش غیرمستقیم، روش جایگزینی است که در شکل ۳ (پایین) نشان داده شده است، بطوریکه، ابتدا گیرنده با آنالیت برچسب دار شده فلوروفور اشباع می‌شود. سپس، آنالیت برچسب‌دار نشده به عنوان مولکول هدف واقعی با این آنالیت‌های برچسب‌دار شده رقابت می‌کند و جایگزین آن‌ها در بستر شده و بنابراین خواص نوری بستر را تغییر می‌دهد [۶۶، ۶۷]. در هر حال، برچسب دار کردن آنالیت، اغلب نیازمند سنتز طاقت‌فرسای مشتقی از آنالیت قابل مزدوج شدن، اشباع شدن مکان‌های گیرنده با آنالیت‌های فلورسنت و جداسازی ردیاب‌های حذف شده از بستر تشخیصی پس از جایگزینی می‌باشد [۶۸].

حسگرهای زیستی زیرمجموعه‌ای از حسگرهای شیمیایی هستند که بر اساس گیرنده‌های زیستی طراحی شده‌اند، (مانند آنزیم‌ها، DNA، آنتی بادی‌ها) که در اکثر موارد روی سطح مبدل قرار می‌گیرند. گیرنده‌های زیستی به عنوان عوامل تشخیص دهنده تمایل بالایی به لیگاند از خود نشان می‌دهند، اما استفاده از آنها به دلیل بالا بودن هزینه‌های ساخت آنها و پایداری کم (pH، دما، قدرت یونی، حلال‌های آلی و سایر مواد افزودنی) محدود است.

پلیمرهای چاپگر مولکولی به عنوان عوامل تشخیص‌دهنده‌گزینه‌پذیر در انواع مختلف حسگرهای زیست تقلیدپذیر استفاده شده‌اند، بطوریکه این حسگرها دارای ثبات مکانیکی و استحکام بالا همراه با خواص عالی تشخیصی می‌باشند. برای مثال، حسگرهای نوری با بکارگیری روش‌هایی مانند جذب نوری، فوتولومینسانس، رزونانس سطحی پلاسما^۱ و طیف‌سنجی رامان سطحی پیشرفته^۲ به طور موفقیت آمیزی سبب افزایش قابلیت انتخاب‌پذیری پلیمرهای چاپگر مولکولی گردیده‌اند [۵۵].

یکی دیگر از نمونه‌های متداول، حسگرهای حساس به جرم بر اساس یک مبدل میکرو ترازوی بلور کوارتز^۳ با استفاده از پلیمرهای چاپگر مولکولی به عنوان گیرنده می‌باشد. در این حسگرها، از میکرو ترازوی کریستال کوارتز برای ترکیب با پلیمر چاپگر مولکولی استفاده می‌گردد. این مبدل‌ها از جمله مبدل‌های پیزوالکتریک با امواج صوتی هستند که به تغییر جرم بسیار حساس بوده و نیازی به کالیبراسیون ندارند. در حسگرهایی که از میکرو ترازوی کریستال کوارتز استفاده می‌شود، پلیمر در حضور یک حلال آلی معین همچون ارتو زایلن سنتز می‌شود که پلیمر تهیه شده در این حلال، جذب متفاوتی را در مقایسه با سایر حلال‌ها نشان می‌دهد [۵۶]. در سال‌های اخیر، کاربردهای متعددی از حسگرهای بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی برای شناسایی افزودنی‌ها و آلاینده‌ها در صنایع غذایی، شناسایی آنتی بادی‌ها، شناسایی داروها و نشانگرهای زیستی در سیالات زیستی، شناسایی پروتئین‌ها و سلول‌های کامل، شناسایی آلاینده‌های زیست محیطی همچون فلزات سنگین، آفت‌کش‌ها، معرف‌های شیمیایی جنگی و مواد منفجره، توسعه یافته‌اند [۶۷، ۵۷-۳۴].

۳-۳- حسگرهای نوری و سازوکار عمل آن‌ها

یکی از شاخص‌های اساسی در پیشرفت‌های اخیر حسگرهای نوری، پاسخگویی این حسگرها به محرک‌های شیمیایی با ایجاد سیگنال‌های قوی می‌باشد. اساس پاسخگویی بدین صورت است که مولکول‌های نمونه پس از جذب نور، برانگیخته شده و به روش‌های مختلفی منتشر می‌شوند. در نشر فلورسانس تغییری در اسپین الکترون گذارهای انرژی الکترونی ایجاد نمی‌شود و الکترون‌های برانگیخته به حالت پایه برمی‌گردند. به طور کلی ساختمان یک حسگر نوری شامل اکسوکروم (عضو اصلی برای ایجاد سیگنال نوری) و عنصر گیرنده (پذیرای گونه آنالیت یا مورد بررسی) است

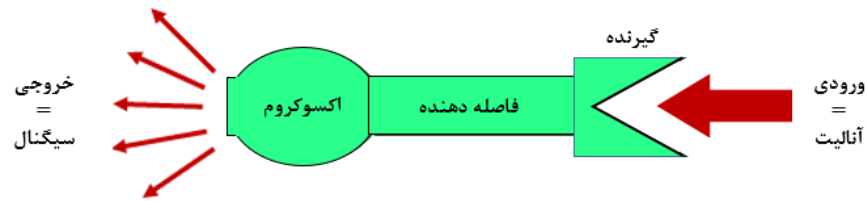
⁴ on site

⁵ off site

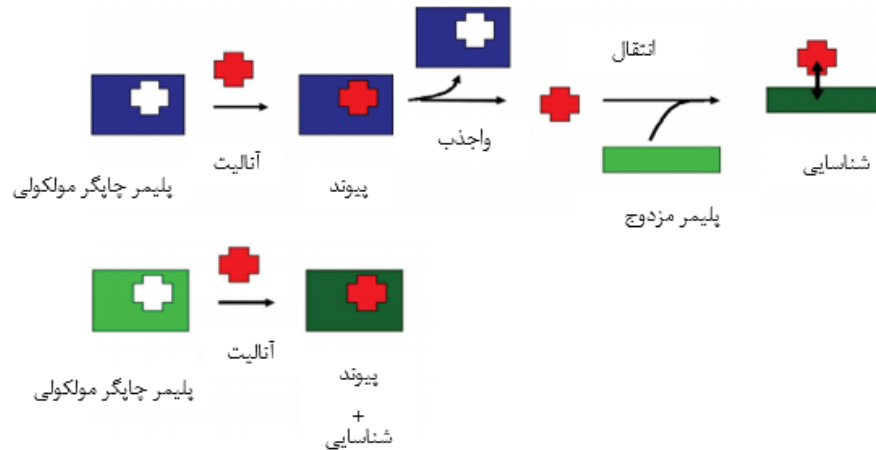
¹ SPR

² SERS

³ QCM



شکل ۲- نحوه عملکرد حسگر نوری شامل اکسوکروم-جداکننده-گیرنده [۶۴].

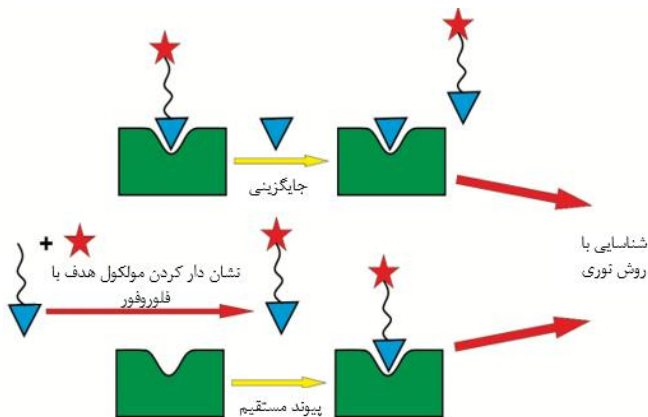


شکل ۳- تعیین سیگنال نوری از طریق روش دو مرحله‌ای (بالا) و روش مستقیم (پایین) [۲۹].

به عنوان پروب فلورسانس در پلیمرهای چاپگر مولکولی مورد استفاده قرار گیرند [۷۲-۷۴]. ساختار جذاب تر، استفاده از یک رنگزای متصل به یک گیرنده به عنوان مونومر، و یا استفاده از یک رنگزای فلورسنت مونومر به عنوان یک گیرنده می‌باشد، به طوری که تغییر سیگنال به طور مستقیم به وقوع اتصال مرتبط است [۷۵-۸۰].

۲-۳- کاربرد مواد رنگزا در تهیه حسگرهای نوری بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی

مواد رنگزای بسیار متنوعی تاکنون برای تهیه حسگرهای نوری بکار گرفته شده‌اند.



شکل ۴- آزمایش جایگزینی (بالا) و آزمایش مستقیم (پایین) با آنالیتی که از قبل با پروب فلورسنت برچسب گذاری شده است [۶۶، ۶۹].

اگر پلیمرهای چاپگر مولکولی به عنوان بستر تشخیصی استفاده شوند، مشکل دیگری که اهمیت پیدا می‌کند فضا است. برای اینکه ردیاب به طور موثر در حفره‌ها بارگذاری شود، مزدوج شدن آنالیت و برچسب نیز، باید نسبتاً کوچک باشد، که این موضوع، به ویژه برای بسیاری از آنالیت‌های کوچک مولکول که از نظر اندازه کوچک تر از برچسب فلورسنت هستند، مشکل ساز است. سومین روش غیرمستقیم، بسیار شبیه به مشتق سازی پیش ستون در کروماتوگرافی است. این روش، نیازمند برچسب‌دار کردن آنالیت پیش از قالب دار کردن است.

تشخیص مستقیم (آنالیت فلورسنت، وارد کردن اندیکاتور): همچنین آنالیت را می‌توان به طور مستقیم بدون انجام مراحل خسته کننده شستشو و ایجاد مشتق، اندازه گیری نمود. در این مورد، گیرنده به یک مبدل فلورسنت متصل می‌گردد به طوری که حضور آنالیت را می‌توان به طور مستقیم اندازه گیری نمود. در حالی که استراتژی، برای آنالیت‌های فلورسنت، نسبتاً ساده است، بستر تشخیصی باید در محدوده طول موجی که آنالیت فلورسنت جذب و نشر می‌کند، شفاف باشد (شکل ۴ تصویر پایین) [۶۹]. برای آنالیت‌های غیرفلورسنت، یک پروب فلورسنت مناسب باید در ماتریس ایجاد شود [۷۰]. پیوند آنالیت با پروب تهیه شده سبب ایجاد تغییرات نوری می‌گردد. پروب می‌تواند یک فلوروفور سولواتوکرومیک باشد که قطبیت را داخل حفرات پلیمر چاپگر مولکولی و تغییرات آن را به دلیل پیوند با آنالیت بررسی می‌نماید [۷۱]. همچنین، نقاط کوانتومی^۱ می‌توانند

^۱ QDs

مقاله

شده است [۹۷]. هرچند آنالیت‌های بسیار کمی با شناسایی فلورسنت مستقیم سنجش می‌شوند. در مورد شناسایی غیرمستقیم آنالیت‌های غیرفلورسنت معمولاً سه روش به صورت زیر اتخاذ می‌شود. روش اول شامل استفاده از قالب نشان دار یا مشتقات مشابه در یک سنجش رقابتی برای ساخت حسگرهای فلورسانس بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی می‌باشد [۹۹، ۹۸]. به عنوان مثال سرگرن و همکارانش [۹۹] آزمون بر پایه جاذب چاپگر مولکولی خودکار^۲ بر اساس سنجش رقابتی فلورسانس برای شناسایی سریع و حساس آنتی بیوتیک‌های β -لاکتام از نوع پنی‌سیلین در نمونه‌های زیستی را طراحی نمودند. علاوه بر این راکتور پلیمر چاپگر مولکولی، برای بیش از ۱۵۰ چرخه بدون اینکه کاهش قابل توجهی در میزان تشخیص رخ دهد، قابل استفاده مجدد می‌باشد. نتایج رضایت‌بخش از طریق آنالیز رقابتی قابل‌دستیابی می‌باشد. روش دوم شامل سنتز مواد با استفاده از یک فلوروفور به عنوان مونومر عاملی با مشاهده تغییر در طیف فلورسانس ترکیب آنالیت‌ها با مونومر عاملی فلورسانس می‌باشد. به عنوان مثال مشتق پیرن [۸۷]، ماده رنگزای ۸،۱-نفتالیامید [۱۰۰، ۷۶] و هایپ-ان-دانس^۳ [۸۸] به عنوان مونومرهای عاملی گزارش شده است و برخی مثال‌های دیگر در جدول ۱ ارائه شده است که به طور خلاصه مونومرهای عاملی فلورسنت در حسگرهای فلورسنت بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی را نشان می‌دهد [۱۰۸-۱۰۱، ۸۹، ۸۸، ۷۶].

دانگ^۴ و همکارانش [۸۹] از β -سیکلو دکسترین اصلاح شده دنسیل^۵ به عنوان مونومر عاملی و گروه دنسیل به عنوان گیرنده برای تشکیل کمپلکس با کلسترول به وسیله واکنش تراکمی برای تهیه حسگر شیمیایی فلورسنت پلیمر با قالب کلسترول استفاده نمودند. اتصال کلسترول به β -CD سبب بیرون رفتن گروه دنسیل به بیرون از حفره سیکلو دکسترین در فرآیند پیش پلیمریزاسیون می‌شود که منجر به اینکپسوله شدن مجدد گروه دنسیل بعد از حذف کلسترول می‌گردد، در نتیجه شدت فلورسانس تغییر کرده و سپس سیگنال نیز تغییر می‌یابد. این تحقیق می‌تواند قابلیت کاربردی وسیعی در ساخت حسگرهای چاپگر مولکولی برای تعیین ترکیبات آلی در محلول‌های آبی داشته باشد. روش سوم شامل قرار دادن یک عنصر سیگنال فلورسنت درون پلیمر چاپگر مولکولی و شناسایی آنالیت با طیف‌سنجی فلورسانس می‌باشد. از میان ترکیبات نوری بررسی شده در مورد حسگرها، ترکیبات فلورسانس آلی [۱۱۲] و نقاط کوانتومی [۱۱۴، ۱۱۳] بیشترین کاربرد را به عنوان منابع سیگنال فلورسانس دارند. به عنوان مثال کای و همکارانش [۱۱۵] پلیمرهای چاپگر مولکولی پرفلورواکتان سولفونات^۶ یعنی حسگر فلورسانس نانوذره پرفلورواکتان سولفونات-ماده رنگزای قالب‌دار شده- $(\text{NH}_2)\text{-SiO}_2$ را با استفاده از فلورورسین ایزوسانات به عنوان عنصر سیگنال فلورسانس تهیه نمودند.

کومارین و مشتقات آن‌ها، ترکیباتی بر پایه زانتن شامل فلورورسین، ردامین و مشتقات آن‌ها همچنین نفتالیامیدهای استخلاف شده، بنزوکسادی‌آزول و کربازول‌ها، بورون دی‌پیرو متن‌ها مثال‌هایی از پرکاربردترین مواد رنگزا در ساخت حسگرهای گوناگون هستند [۸۶-۸۱].

با توجه به اینکه، یکی از روش‌های تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی فلورسنت، استفاده از مونومرهای عاملی فلورسنت در تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی می‌باشد، لذا، باید خواص فلورسانس مونومر عاملی فلورسنت در مواجهه با آنالیت‌های هدف، تغییر نماید. بنابراین، در اکثر موارد، مونومرهای عاملی فلورسنت می‌بایست که به طور اختصاصی طراحی و تهیه گردند. تاکنون، از ترکیباتی نظیر مشتقات ۸،۱-نفتالیامید [۷۶]، پیرن دی متاکریلامید [۸۷]، دنسیل [۸۹، ۸۸]، ۸-هیدروکسی کینولین [۹۰]، روی (II)-پروتوپورفیرین [۹۱] و غیره به عنوان مونومرهای عاملی فلورسنت برای تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی فلورسنت استفاده شده است. همچنین، موارد انگشت‌شماری از کاربرد مواد رنگزای آزو به منظور تهیه حسگرهای رنگ‌سنجی بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی گزارش شده است.

۳-۳- تهیه حسگرهای فلورسانس بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی

پیش از این چندین روش شناسایی فلورسانس مبتنی بر پلیمر چاپگر مولکولی بر پایه دنسیل L-فنیل آلانین با برچسب فلورسنت در سال ۱۹۹۵ [۹۲]، یا تشکیل کمپلکس‌های فلورسنت در سال ۱۹۹۶ [۹۳] یا ایجاد سایت‌های قالب‌گزين در سال ۱۹۹۸ [۹۴] گزارش شده است. پس از آن شناسایی فلورسانس به دلیل مزایایی نظیر حساسیت بالا و سهولت کاربرد بسیار مورد توجه بوده و یک روش جالب برای شناسایی مواد شیمیایی، زیست محیطی و زیستی ارائه نموده است [۹۵]. حسگرهای فلورسنت بر پایه پلیمر چاپگر مولکولی از گزینش پذیری بالا و حساسیت بالای شناسایی فلورسانس برخوردارند. بر اساس ویژگی ذاتی هدف‌ها (مواد فلورسنت یا مواد غیرفلورسنت)، سنجش فلورسانس بر پایه پلیمر چاپگر مولکولی معمولاً به دو دسته شناسایی به روش فلورسانس مستقیم و غیرمستقیم تقسیم می‌شود. در مورد شناسایی به روش فلورسانس مستقیم، آنالیت به صورت ذاتی فلورسانس می‌باشد که نیازمند داشتن حداقل یک کروموفور یا فلوروفور می‌باشد که می‌تواند در آنالیزهای کمی و کیفی با دنبال کردن تغییرات شدت فلورسانس پلیمر چاپگر مولکولی به کار رود. به عنوان مثال مورنو بوندی و همکارانش [۹۶] یک کوپلیمر پلی (متا اکریلیک اسید-co-۲-متاکریل آمیدواتیل متاکریلات)^۱ چند عاملی خطی را برای تهیه آرایه‌های فیلم رودامین ۱۲۳ با الگوی نانو-پلیمر چاپگر مولکولی با لیتوگرافی پرتو الکترونی (EBL) سنتز نمودند که امکان شناسایی مستقیم بر روی سوبسترای سیلیکونی را فراهم نمود. سایر آنالیت‌های فلورسنت مرتبط نیز به وسیله شناسایی فلورسنت مستقیم با استفاده از حسگرهای فلورسنت بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی، مانند فلوروکینولون گزارش

² Automated molecularly imprinted sorbent (MIA)

³ Hyp-En-Dans

⁴ Cheng

⁵ (β -CD-en-DNS)

⁶ (PFOS, C8F17SO³⁻)

¹ (P(MAA-co-MAAEMA))

جدول ۱- حسگرهای فلورسنت بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی با مونومرهای عاملی.

مرجع	مونومر	آنالیت
[۷۶]	رنگزای ۸،۱-نفتالیمید	کافئین
[۷۱]	O-آکرپلول L-هیدروکسی پرولین مزدوج با دنسیل اتیلن دی آمین (Hyp-En-Dans)	پروتئین های هدف
[۸۹]	β -سیکلودکسترین اصلاح شده با دنسیل	کلسترول
[۱۰۱]	بر پایه نفتالیمید حاوی گروه اوره	Z-L-Phe
[۱۰۲]	۴-متیل آمینو-N-آلیل نفتالیمید (4-MAANI)	کریتینین
[۱۰۳]	پروتوپورفیرین روی (II) جانشین شده با وینیل (ZnPP)	آترازین
[۱۰۴]	قرمز خنثی	قارچ کش فنامینوسولف
[۱۰۵]	دنسیل متاکریلات	بیس فنول A (BPA)
[۱۰۶]	*AnHEMA	تتراسایکلیلین
[۱۰۷]	F1 و F2	اسید کولیک
[۱۰۸]	فلوروفور نیتروبنزوکسادیازول (NBD)	Z-L-Phe یا Cbz-L-Phe
[۱۰۹، ۱۱۰]	رنگزای ۸،۱-نفتالیمید	2,4-D
[۱۱۱]	بر پایه فنوکسازینون	2,4-D

*AnHEMA: (2-hydroxyethyl anthracene-9-carboxylate) methacrylate. F1: 4-dimethylamino-N-allylnaphthalimide; F2: 4-piperazinyl-N-allylnaphthalilic

توصیف نمودند، بطوریکه، خواص و عملکرد نانوحسگرها برای ارزیابی گلیکوپروتئین با کنترل مقادیر pH و دما تنظیم گردید [۱۱۴]. در مطالعه‌ای دیگر، کارفا و همکارانش گزارشی را در خصوص تهیه حسگر نوری برای تشخیص آلفا-فتوپروتئین بر پایه یک پلیمر چاپگر مولکولی فلورسنت تهیه نمودند که در آن از دما و pH به عنوان پارامترهای ورودی استفاده نمودند و از مونومرهای عاملی مختلف با خواص معین همچون ۲-آکرپلول آمینو-پنتاندیونیک اسید و مشتقات اسید گلوتامیک به عنوان عوامل حساس به pH استفاده کردند [۱۱۸].

۳-۴- تهیه حسگرهای رنگ‌سنجی بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی

حسگرها و بیوحسگرهای رنگ‌سنجی، به دلیل تهیه آسان، سنجش سریع، حساسیت بالا و رویت چشمی، پتانسیل بالایی برای سنجش یون‌های فلزی، آنیون‌ها، مواد رنگزای آلی، داروها، علف‌کش‌ها، پروتئین‌ها، باکتری‌ها و غیره دارند. به منظور تهیه حسگرهای رنگ‌سنجی، از نانو ذرات، نقاط کوانتومی، ترکیبات دو بعدی، پلیمرها و آنزیم‌های تقلیدی استفاده می‌گردد که سازوکار عمل این حسگرها بر پایه تجمع نانو ذرات، تجزیه نانو ذرات، روشن و خاموش شدن فلورسانس، برهم‌کنش‌های لیگاند-گیرنده و ساختارهای فوتونیک استوار هستند [۱۱۹]. نظر به کاربرد گسترده حسگرهای رنگ‌سنجی در صنایع گوناگون، محققان بسیاری به تحقیق در این حوزه نوین متمرکز گشته‌اند، ولیکن، مطالعات صورت گرفته در خصوص تهیه حسگرهای رنگ‌سنجی بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی بسیار محدود است که در زیر به آنها اشاره خواهد شد.

در سال ۲۰۰۴، هسو و همکارانش، پلیمر چاپگر مولکولی برای شناسایی مورفین طراحی نمودند. در این مطالعه، از هم‌پلیمری شدن رادیکالی

تشکیل کمپلکس آمین - پرفلورواکتان سولفونات می‌تواند نشر فلورسانس ماده رنگزای فلورسانت را از طریق مکانیسم کونچینگ انتقال بار از ماده رنگزا به پرفلورواکتان سولفونات خنثی نماید که منجر به خاموشی فلورسانس می‌شود و بازده خاموشی پرفلورواکتان سولفونات با افزایش قدرت یونی یک روند افزایشی دارد. نتایج نشان دادند که پلیمر چاپگر مولکولی تهیه شده رفتار گزینش‌پذیری بالایی نسبت به پرفلورواکتان سولفونات دارا می‌باشد. علاوه بر ترکیبات فلورسانت آلی که بیشتر به عنوان عناصر سیگنال فلورسانتی به کار می‌روند، نقاط کوانتومی نیز برای حسگرهای فلورسانت بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی به کار می‌روند. گروه چن [۱۱۶] یک سیستم سنجش فلورسانس برای ۲،۴،۶-تری نیتروتولون بر اساس خاموشی فلورسانس با القای انتقال الکترون با تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی به وسیله تری نیتروفنول به عنوان مولکول قالب مصنوعی که با نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید (DMIP@QDs) از طریق فرآیند سل - ژل به دام افتاده بود، تهیه نمودند.

علاوه بر موارد فوق، حسگرهای حساس به pH دسته‌ای دیگر از حسگرها می‌باشند که با توجه به ماهیت متفاوت آلاینده‌های گوناگون به لحاظ pH، بسیار مورد توجه می‌باشند [۱۱۷]. ولیکن، مطالعات صورت گرفته در خصوص حسگرهای فلورسنت بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی حساس به pH، بسیار محدود می‌باشد. به منظور تهیه حسگرهای حساس به pH، از پلیمرهای حاوی گروه‌های اسید کربوکسیلیک یا گروه‌های عاملی آمینی که به تغییرات pH حساس هستند، استفاده می‌شود و بدین ترتیب، یک شبکه پلیمری حاوی گروه‌های قابل یونیزه شدن که می‌تواند پروتون را در یک pH خاص بدهد یا بپذیرد، ایجاد می‌شود. در مطالعه‌ای، تانگ و همکارانش، نانوحسگر فلورسانس بر پایه پلیمر چاپگر مولکولی برای ارزیابی گلیکوپروتئین بر اساس تمایل به بورونات و گزینش‌پذیری حرارتی را

مقاله

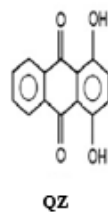
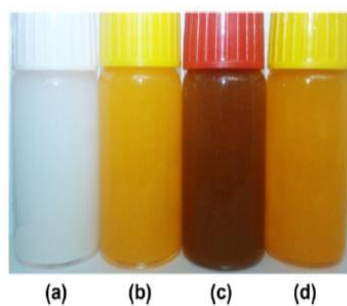
مرئی از آبی تا قرمز را پوشش می‌دهد و بنابراین آتزازین با چشم غیرمسلح نیز قابل شناسایی می‌باشد. علاوه بر این، آزمایشات گزینش پذیری نشان داد که فیلم پلیمری فوتونی چاپگر مولکولی، نسبت به آتزازین در مقایسه با سایر علف کش‌ها، بسیار اختصاصی عمل می‌کند. در مطالعه‌ای دیگر، شمسی‌پور و همکارانش، در سال ۲۰۱۱، یک پلیمر چاپگر یونی بر پایه ۱، ۴-دی هیدروکسی-۹، ۱۰-آنتراکینون (کینیزارین) برای تشخیص یون مس تهیه نمودند. کینیزارین و مس کمپلکس پایدار ۱:۱ در محلول دی متیل سولفوکساید تشکیل می‌دهند. کمپلکس یون مس-کینیزارین با اتیلن گلیکول دی متاکریلات به عنوان مونومر شبکه‌ای‌کننده از طریق پلیمریزاسیون رسوبی تشکیل شد (شکل ۵) [۱۲۲].

در سال ۲۰۱۵، بهبهانی و همکارانش، یک حسگر رنگ‌سنجی بر پایه نانو ذرات پلیمری چاپگر یونی برای سنجش یونهای اورانیل در مقادیر ناچیز در نمونه‌های آبی زیست‌محیطی طراحی نمودند. حذف و تغلیظ یون‌های اورانیل با استفاده از پلیمر چاپگر سنتز شده، در شرایط بهینه انجام شد و رنگ جاذب از زرد به بنفش تغییر نمود (شکل ۶) [۱۲۳].

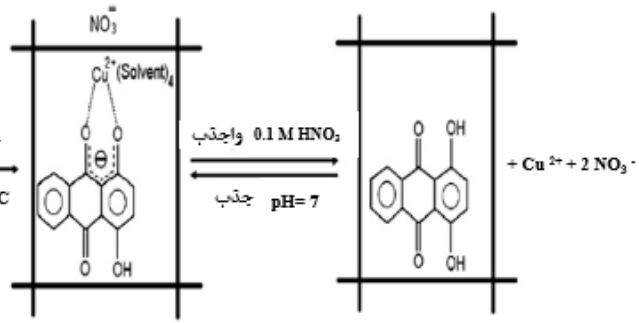
گرمایی اسید متاکریلیک و اتیلن گلیکول دی متاکریلات در حضور مولکول الگو مورفین استفاده شد. در عمل، پلیمر چاپگر مولکولی پیوند شده با مورفین، در تماس با مخلوط Fe^{3+} و $[Fe(CN)_6]^{3-}$ قرار داده شد. بدین ترتیب، گروه ۳-فنولیک مورفین اکسید شده و Fe^{3+} به Fe^{2+} کاهش یافت. در نتیجه، پلیمر چاپگر مولکولی پیوند شده با مورفین، به رنگ آبی پروس درآمد که به هم رسوبی Fe^{2+} و $[Fe(CN)_6]^{3-}$ نسبت داده می‌شود و با طیف‌سنجی مرئی قابل ردیابی می‌باشد [۱۲۰].

وو^۱ و همکارانش [۱۲۱]، در سال ۲۰۰۸، آتزازین را بر پایه پلیمرهای فوتونی چاپگر مولکولی تعیین نمودند که با یک روش سه مرحله‌ای ساخته شده که شامل آماده‌سازی، پلیمری‌شدن و مراحل حذفی می‌باشد. با پیشرفت فرآیند پیوند دوباره آتزازین، شدت پراش نوری پلیمرهای فوتونی چاپگر مولکولی بر پایه متاکریلیک اسید، به طور یکنواخت کاهش می‌یابد که با تغییر رنگ مشخص همراه می‌باشد که تقریباً تمام طول موج نور

¹ Wu

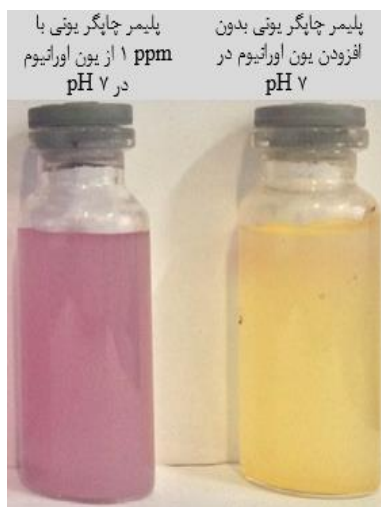


(ب)

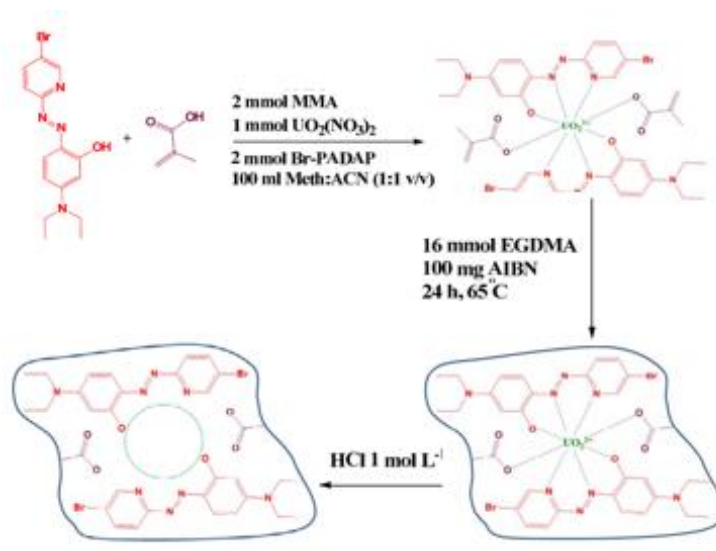


(الف)

شکل ۵- الف) شماتیک سنتز پلیمر چاپگر- مس و نقش آن در فرآیند جذب و واجذب یون مس، ب) پلیمر چاپگر تهیه شده در غیاب (a) و حضور کینیزارین (b) در pH سوسپانسیون پلیمر چاپگر در pH ۷ شامل یون Cu^{2+} پس از جذب بر روی پلیمر (c) و سوسپانسیون پلیمر چاپگر پس از واجذب از پلیمر (d) [۱۲۲].



(ب)



(الف)

شکل ۶- الف) فرآیند قالب‌دار کردن برای تهیه نانو ذرات پلیمری چاپگر اورانیل توسط روش پلیمریزاسیون رسوبی، ب) تغییر رنگ پس از افزودن اورانیل [۱۲۳].

تشخیصی، سنجش می‌شود [۱۲۶]. در سال ۲۰۱۹، کوشجوگلو^۳ و همکارانش، یک حسگر رنگ‌سنجی برای شناسایی مولکولی طراحی نمودند. در این مطالعه، سنجش و اندازه‌گیری یک رنگزای نساجی، بازیگ قرمز ۹، به عنوان مدل مورد بررسی قرار گرفت و متاکریلیک اسید، اتیلن گلیکول دی متاکریلات و کومیل دی تیوبنزوات به ترتیب به عنوان مونومر عاملی، عامل شبکه‌ای‌کننده و عامل پلیمری شدن انتقال به زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر (RAFT)^۴ استفاده شد. پلیمر چاپگر مولکولی تهیه شده حذف ۷۶٪ از رنگزا را در ۱۰ min نشان داد. همچنین، انتخاب‌پذیری مطلوبی در رقابت با دیگر رنگزاهای مشابه با فاکتور چاپگری ۱۰/۳۱ مشاهده گردید. شکل ۸ تصویر پلیمر چاپگر مولکولی پیوند شده با پلی اتیلن ترفتالات را قبل و پس از حذف مولکول رنگزا نشان می‌دهد. همانگونه که مشهود است پس از حذف مولکول رنگزا فیلم پلیمری به رنگ سفید در می‌آید [۱۲۷].

۴- تجاری‌سازی فناوری پلیمرهای چاپگر مولکولی

علی رغم پتانسیل عظیمی که جهت تجاری‌سازی فناوری چاپگر مولکولی (بیش از ۱۰۰۰ اختراع ثبت شده در Scifinder تا به امروز) وجود دارد، تعداد شرکت‌هایی که منابع خود را به سمت تجاری‌سازی پلیمرهای چاپگر مولکولی هدایت می‌کنند محدود است و تلاش‌ها در این زمینه بیشتر به تحقیقات آزمایشگاهی برمی‌گردد. در ابتدا، هدف از تجاری‌سازی پلیمرهای چاپگر مولکولی، کاربرد آن‌ها در مصارف تصفیه و جداسازی بود که شرکت‌هایی همچون ام آی پی تکنولوژی^۵، پلی اینتل^۶ و ساپلکو^۷ (پیش از این سیگما آلدریج و حالا مرک) در این خصوص پیشگام بودند [۱۲۸]. به عنوان مثال، شرکت اکراس (ساپل ام آی پی)^۸ خرید کارتریج‌های پلیمرهای چاپگر مولکولی را برای استخراج فاز جامد تعدادی از آلاینده‌های زیست‌محیطی، پیشنهاد داد و شرکت اسپیرا بایو سیستمز^۹ موفق به پلیمرهای چاپگر مولکولی شدند که قادر به انتخاب گزینشی میکروارگانسیم‌ها بود [۱۲۹].

سرگیوا^۱ و همکارانش [۱۲۴]، در سال ۲۰۱۳، غشاهای پلیمری چاپگر مولکولی جدیدی را بر اساس تشکیل کمپلکس‌های رنگی کراتینین با پیکرات، برای شناسایی گزینشی کراتینین طراحی و سنتز نمودند. غشاهای پلیمری چاپگر مولکولی با استفاده از پلیمریزاسیون پیوندی توسط القای نوری بر روی سطح میکروفیلترهای غشایی پلی وینیلیدین فلوراید ایجاد شدند و سپس برای استفاده در آزمایش رنگ‌سنجی سنجش کراتینین در نمونه‌های آنالیز شده به کار رفتند.

بیس فنل A، به طور گسترده‌ای در بطری‌های پلاستیکی و محصولات پلاستیکی غذایی کاربرد دارند که در نتیجه سبب آلودگی محیط‌زیست می‌گردند. کانگ و همکارانش، در سال ۲۰۱۷، از غشاهای پلیمر چاپگر مولکولی به همراه فریت روی^۲ با فعالیت پراکسیداز تقلیدی برای تهیه یک حسگر رنگ سنجی بر پایه کاغذ میکروفلوئید برای سنجش بیس فنل A استفاده کردند. در عدم حضور بیس فنل A، مولکول پراکسید هیدروژن بر روی سطح نانو ذرات فریت روی جذب شده و OH⁻ ایجاد می‌نماید که سبب اکسیداسیون ۳، ۳'، ۵، ۵' - تترا متیل بای فنیل آمین می‌گردد که محصولی با رنگ آبی ایجاد می‌نماید.

در حضور بیس فنل A، از واکنش بین پراکسید هیدروژن و نانو ذرات فریت روی پیشگیری می‌شود که تغییر رنگ ایجاد نمی‌نماید. حسگر رنگ سنجی تهیه شده دارای حد تشخیص ۶/۱۸ nM و محدوده تشخیص خطی ۱۰۰-۱۰۰۰ nM برای تشخیص بیس فنل A می‌باشد (شکل ۷) [۱۲۵].

در سال ۲۰۱۸، یه و همکارانش، سنجش ۳-فنوکسی بنزآلدئید، متابولیت حشره کش پیرتروئید را توسط پلیمر چاپگر مولکولی انجام دادند. در این روش، لایه پلیمر چاپگر مولکولی بر روی سطح نانو ذرات سیلیکا از طریق سل ژل بوسیله ۳-آمینو پروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) و فنیل تری متوکسی سیلان (PTES) به عنوان مونومر، پوشش داده شد. ۳-آمینو پروپیل تری اتوکسی سیلان و فنیل تری متوکسی سیلان توسط پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های π-π با ۳-فنوکسی بنزآلدئید برهم‌کنش می‌دهند. پس از شستن ۳-فنوکسی بنزآلدئید از نانو ذرات پلیمر چاپگر مولکولی، کاهش رنگ مشخصی توسط احیاء پرمنگنات پتاسیم مشاهده گردید. در نتیجه، ۳- فنوکسی بنزآلدئید بوسیله جذب سطحی محلول پرمنگنات پتاسیم توسط پلیمر چاپگر مولکولی به عنوان یک عنصر

³ Kuşçuoğlu

⁴ Reversible addition fragmentation chain transfer

⁵ MIP Technologies

⁶ POLYINTELL

⁷ Supelco

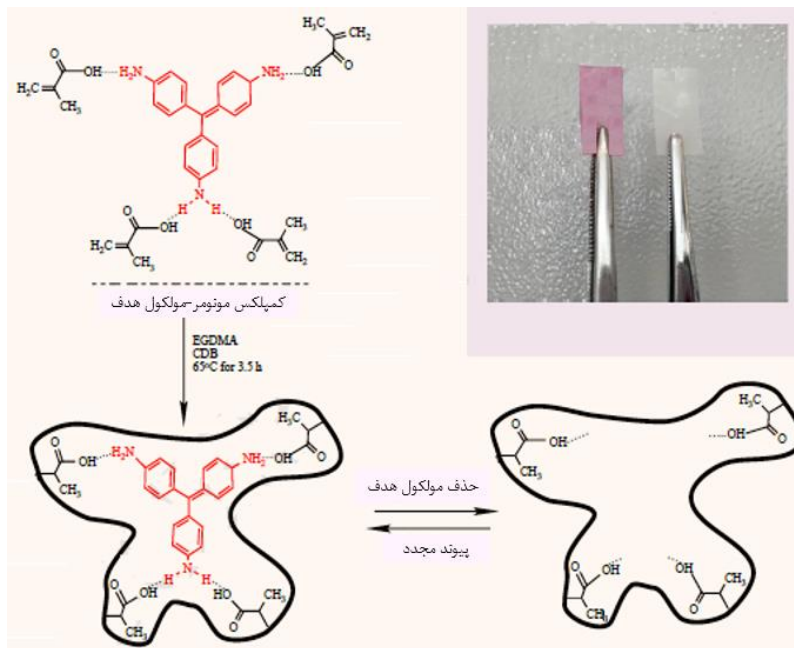
⁸ Acros (SupelMIP)

⁹ Aspira Biosystems

¹ Sergeyeva

² ZnFe₂O₄





شکل ۱- تشکیل حفره‌های مختص مدل الگو و تصویر پلیمر چاپگر مولکولی پیوند شده با فیلم پلی اتیلن ترفتالات قبل (سرخابی) و بعد (سفید) از حذف مولکول الگو [۱۲۷].

تمرکز خود را برای تولید انبوه نانو پلیمرهای چاپگر مولکولی افزایش دهند، بلکه باید، به منظور ادغام پلیمرهای چاپگر مولکولی در حسگرها با گروه‌های تحقیقاتی در سراسر جهان کار کنند و بدین ترتیب، با استفاده از دانش فنی شرکت‌ها، سیستم‌های آزمایش تشخیصی سریع به منظور ارتقاء مراقبت‌های بهداشتی و پزشکی را در سراسر جهان بهبود بخشند [۱۳۲].

۵- نتیجه گیری

در این مقاله، پیشرفت‌های اخیر در طراحی و ساخت پلیمرهای چاپگر مولکولی و کاربردهای گوناگون آن، با تمرکز بر کاربرد در تهیه حسگرهای فلورسنت و رنگ سنجی مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین، این موضوع مورد تاکید واقع شد که با توجه به نوع طراحی حسگرهای مورد نظر، از ترکیبات مختلفی نظیر مواد رنگزای فلورسنت، مواد رنگزای آزو، بازهای شیف، مونومرهای عاملی فلورسنت، نانو مواد، نانو ذرات اکسید فلزی، نقاط کوانتومی، شناساگرهای آلی و غیره برای ساخت حسگرهای نوری استفاده می‌شود و مثال‌های متعددی از هر یک از آنها ذکر گردید. همچنین، توسعه حسگرهای نوری بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی اعم از فلورسنت و رنگ‌سنجی در شناسایی و سنجش آلاینده‌های گوناگون بررسی گردید. نتایج نشان دادند که حسگرهای تهیه شده، از انتخاب‌پذیری و حساسیت مطلوبی در مقابل آلاینده‌های گوناگون از جمله فلزات سنگین و محدوده وسیعی از آلاینده‌های آلی مورد بررسی، برخوردار بودند. مطالعات انجام شده نشان داد که اگرچه، در سال‌های اخیر، دستاوردهای قابل توجهی در خصوص کاربرد پلیمرهای چاپگر مولکولی در ساخت حسگرهای نوری بدست آمده است، ولیکن، این زمینه تحقیقاتی از جمله موضوعات نوینی است که مطالعات و تحقیقات بیشتر جهت توسعه حسگرهای نوری را می‌طلبد. همچنین، تجاری‌سازی حسگرهای بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی در دنیا و شرکت‌های فعال در این حوزه توضیح داده شد و به لزوم

درخصوص کاربرد پلیمرهای چاپگر مولکولی در سنجش، گلوگاه‌های اصلی آن، شامل ادغام پلیمرهای چاپگر مولکولی با الکترودها و آزمون‌ها و همچنین تولید ذرات پلیمرهای چاپگر مولکولی همگن با گزینش‌پذیری بالا در مقیاس بزرگ می‌باشد. خصوصاً که مورد آخر، دارای چالش بسیاری در تهیه پلیمرهای چاپگر مولکولی نانو با روش‌های استاندارد شامل روش الکتروپلیمری شدن یا لیتوگرافی می‌باشد. بنابراین، تعداد کمی از شرکت‌ها در سالهای اخیر بر سنتز پلیمرهای چاپگر مولکولی در مقیاس بزرگ برای اهداف سنجش متمرکز شده‌اند. شرکت سمورکس^۱، به منظور ارتقا قابلیت گسترش داروها برای سرطان و درمان بیماری‌های روده، پلیمر چاپگر مولکولی برای شناسایی پروتئین‌ها سنتز نموده است. شرکت ام آی پی دیاگنوستیکز^۲، یک روش جایگزین را ارائه نمودند که می‌تواند این روش را به طور کامل تغییر دهد. این شرکت در شارنبروک (انگلستان) مستقر بوده و در سال ۲۰۱۵ تاسیس شده است و بر توسعه پلیمرهای چاپگر مولکولی با استفاده از روش چاپ فاز جامد برای تولید نانو ذرات با تمایل بالا استوار می‌باشد که برای اولین بار توسط گروه پیلتسکی در دانشگاه لستر تولید شده است [۱۳۰]. از مزایای این روش می‌توان به بازیابی مولکول الگو به منظور کاهش هزینه‌ها اشاره نمود [۱۳۱]. نانو پلیمرهای چاپگر مولکولی تولید شده توسط آن‌ها، برای از بین بردن ریزآلاینده‌ها و میکرو ارگانیسم‌ها از آب آشامیدنی و همچنین، جایگزینی مستقیم آنتی بادی‌ها در سنجش‌ها و طراحی حسگرهای جدید کاربرد دارد.

در آینده، شرکت‌هایی کلید تجاری‌سازی سیستم‌های حسگر بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی را دارا خواهند بود که بر گلوگاه‌های اصلی که در مسیر تجاری‌سازی وجود دارد، غلبه کنند. بدین منظور، آنها نه تنها باید

¹ Semorex

² MIP diagnostics

تقدیر و تشکر

از پژوهشگاه رنگ جهت فراهم نمودن مراجعی که در راستای نگارش این مقاله به کار گرفته شده‌اند، کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

غلبه بر گلوگاه‌های موجود به منظور تولید انبوه حسگرهای بر پایه پلیمرهای چاپگر مولکولی در حوزه محیط‌زیست و پزشکی اشاره گردید.

۶- مراجع

16. G. Wulff, "The use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates", *Angew. Chem. Int. Edit.* 11, 341, **1972**.
17. T. Takagishi, I.M. Klotz, "Macromolecule-small molecule interactions; introduction of additional binding sites in polyethyleneimine by disulfide cross-linkages", *Biopolym. Orig. Res. Biomol.* 11, 483-491, **1972**.
18. L. Chen, S. Xu, J. Li, "Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications", *Chem. Soc. Rev.* 40, 2922-2942, **2011**.
19. Y. Cao, X. Hu, T. Zhao, Y. Mao, G. Fang, S. Wang, "A core-shell molecularly imprinted optical sensor based on the upconversion nanoparticles decorated with Zinc-based metal-organic framework for selective and rapid detection of octopamine", *Sens. Actuators B. Chem.* 326, **2021**.
20. J.W. Lowdon, H. Diliën, P. Singla, M. Peeters, T.J. Cleij, B. van Grinsven, K. Eersels, "MIPs for commercial application in low-cost sensors and assays – An overview of the current status quo", *Sens. Actuators B. Chem.* 325, **2020**.
21. C. Lafarge, M. Bitar, L. El Hosry, P. Cayot, E. Bou-Maroun, "Comparison of molecularly imprinted polymers (MIP) and sol-gel molecularly imprinted silica (MIS) for fungicide in a hydro alcoholic solution", *Mater. Today Commun.* 24, **2020**.
22. C. Pizan-Aquino, A. Wong, L. Avilés-Félix, S. Khan, G. Picasso, M.D.P.T. Sotomayor, "Evaluation of the performance of selective M-MIP to tetracycline using electrochemical and HPLC-UV method", *Mater. Chem. Phys.*, 245, **2020**.
23. G. Ciardelli, B. Cioni, C. Cristallini, N. Barbani, D. Silvestri, P. Giusti, "Acrylic polymeric nanospheres for the release and recognition of molecules of clinical interest", *Biosens. Bioelectron.* 20 1083-1090, **2004**.
24. H. Sanbe, J. Haginaka, "Uniformly sized molecularly imprinted polymers for bisphenol A and beta-estradiol: retention and molecular recognition properties in hydro-organic mobile phases", *J. pharmaceut. biomed.* 30, 1835-44, **2003**.
25. L. Ye, P.A.G. Cormack, K. Mosbach, "Molecular imprinting on microgel spheres", *Anal. Chim. Acta.* 435, 187-196, **2001**.
26. B. Sellergren, K.J. Shea, "Origin of peak asymmetry and the effect of temperature on solute retention in enantiomer separations on imprinted chiral stationary phases", *J. Chromatogr. A.* 690, 29-39, **1995**.
27. K. Nilsson, J. Lindell, O. Norrlöv, B. Sellergren, "Imprinted polymers as antibody mimetics and new affinity gels for selective separations in capillary electrophoresis", *J. Chromatogr. A.* 680, 57-61, **1994**.
28. J.-M. Lin, T. Nakagama, K. Uchiyama, T. Hobo, "Capillary electrochromatographic separation of amino acid enantiomers using on-column prepared molecularly imprinted polymer", *J. pharmaceut. biomed.* 15, 1351-1358, **1997**.
29. W.M. Mullett, E.P. Lai, "Determination of theophylline in serum by molecularly imprinted solid-phase extraction with pulsed elution", *Anal. chem.* 70, 3636-3641, **1998**.
30. C. Berggren, S. Bayouhd, D. Sherrington, K. Ensing, "Use of molecularly imprinted solid-phase extraction for the selective clean-up of clenbuterol from calf urine", *J. Chromatogr. A.* 889, 105-110, **2000**.
۱. م. خواجه مهریزی، ز. شاهی، "مطالعه عوامل مؤثر بر حذف فلزات سنگین از پساب با استفاده از مواد جاذب (زیستی- طبیعی)"، نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ، ۹، ۲۶-۱۵، **۱۳۹۸**.
۲. جلیل‌نژاد، م. علیزاده، س.ف. فخری آذر، "کاربرد روش‌های زیستی در رنگبری پساب‌های حاوی مواد رنگزا آزو"، نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ، ۸، ۲۷-۳۰، **۱۳۹۷**.
3. Z. Dehghani, M. Akhond, G. Absalan, "Carbon quantum dots embedded silica molecular imprinted polymer as a novel and sensitive fluorescent nanoprobe for reproducible enantioselective quantification of naproxen enantiomers", *Microchem. J.* 160, **2021**.
4. B. Van Dorst, J. Mehta, K. Bekaert, E. Rouah-Martin, W. De Coen, P. Dubruel, R. Blust, J. Robbens, "Recent advances in recognition elements of food and environmental biosensors: a review", *Biosens. Bioelectron.* 26, 1178-1194, **2010**.
5. T. Chen, M. Shao, H. Xu, S. Zhuo, S. Liu, S.-T. Lee, "Molecularly imprinted polymer-coated silicon nanowires for protein specific recognition and fast separation," *J. Mater. Chem.* 22, 3990-3996, **2012**.
- [6] I. Chianella, S. Piletsky, I. Tothill, B. Chen, A. Turner, "MIP-based solid phase extraction cartridges combined with MIP-based sensors for the detection of microcystin-LR", *Biosens. Bioelectron.* 18, 119-127, **2003**.
۷. پ. علایی، ش. روحانی، ک.ا. قرن‌جیگ، "مطالعه خواص نوری ۴- (۲- آمینو اتیلن) آمینو - N - آل‌یل-۱،۸- نفتالیمید، کولپمر تهیه شده بر پایه متیل‌متاکریلات و کاربرد آن به عنوان حسگر فلورسنسی pH"، نشریه علمی علوم و فناوری رنگ، ۵، ۱۶۸-۱۶۱، **۱۳۹۰**.
8. L. Chen, X. Wang, W. Lu, X. Wu, J. Li, "Molecular imprinting: perspectives and applications", *Chem. Soc. Rev.* 45, 2111-2237, **2016**.
۹. م. حسنی سعدی، ط. پورصابری، "کاربرد پلیمرهای قالب مولکولی در جداسازی و حذف مواد رنگزا"، نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ، ۲، ۴۶-۳۷، **۱۳۹۱**.
10. H. Yan, K.H. Row, "Characteristic and Synthetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer", *Int. J. Mol. Sci.* 7, 155-178, **2006**.
11. J.E. Lofgreen, G.A. Ozin, "Controlling morphology and porosity to improve performance of molecularly imprinted sol-gel silica", *Chem.Soc. Rev.* 43, 911-933, **2014**.
12. M. Polyakov, "Adsorption properties and structure of silica gel", *Zhur. Fiz. Khim.*, 2, 799-805, **1931**.
13. F.H. Dickey, "The preparation of specific adsorbents", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 35, 227, **1949**.
14. V. Patrikeev, A. Balandin, E. Klabunovskii, J. Mardaszew, G. Maksimova, "Selectivity of an adsorbent produced in the presence of bacteria with respect to optical isomers", *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 850-852, **1960**.
15. G. Wulff, "Molecular imprinting in cross-linked materials with the aid of molecular templates—a way towards artificial antibodies", *Angewandte Chem. Int. Ed.* 34, 1812-1832, **1995**.

- imprinting techniques and application in selective depletion of albumin from human serum", *Sci. Rep.* 4, 5487, **2014**.
52. B. Demir, M.M. Lemberger, M. Panagiotopoulou, P.X. Medina Rangel, S. Timur, T. Hirsch, B. Tse Sum Bui, J. Wegener, K. Haupt, "Tracking Hyaluronan: Molecularly Imprinted Polymer Coated Carbon Dots for Cancer Cell Targeting and Imaging", *ACS appl. mater. inter.* 10, 3305-3313, **2018**.
 53. Y. Fuchs, O. Soppera, K. Haupt, "Photopolymerization and photostructuring of molecularly imprinted polymers for sensor applications--a review", *Anal. Chim. Acta.* 717, 7-20, **2012**.
 54. P. Rebelo, E. Costa-Rama, I. Seguro, J.G. Pacheco, H.P.A. Nouws, M.N.D.S. Cordeiro, C. Delerue-Matos, "Molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensors for environmental analysis", *Biosens. Bioelectron.* 172, 112719, **2021**.
 55. S. Suriyanarayanan, P.J. Cywinski, A.J. Moro, G.J. Mohr, W. Kutner, "Chemosensors based on molecularly imprinted polymers", *Top. curr. chem.* 325, 165-265, **2012**.
 56. K. Haupt, K. Noworyta, W. Kutner, "Imprinted polymer-based enantioselective acoustic sensor using a quartz crystal microbalance", *Anal. Commun.* 36, 391-393, **1999**.
 57. Y. Hao, R. Gao, D. Liu, G. He, Y. Tang, Z. Guo, "Selective extraction and determination of chlorogenic acid in fruit juices using hydrophilic magnetic imprinted nanoparticles", *Food chem.* 200, 215-22, **2016**.
 58. V.K. Gupta, M.L. Yola, T. Eren, N. Atar, "Selective QCM sensor based on atrazine imprinted polymer: Its application to wastewater sample", *Sens. Actuators B. Chem.* 218, 215-221, **2015**.
 59. V. Pichon, A. Combès, "Selective tools for the solid-phase extraction of Ochratoxin A from various complex samples: immunosorbents, oligosorbents, and molecularly imprinted polymers", *Anal. Bioanal. Chem.* 408(25), 6983-6999, **2016**.
 60. H. Zhao, X. Ma, Y. Li, R. Du, Z. Zhang, F. An, B. Gao, "Selective detection of TNT using molecularly imprinted polymer microsphere", *Desal. Water Treat.* 55, 278-283, **2015**.
 61. Y. Zhang, D. Duan, S. Liu, Y. Zhang, L. Leng, X. Li, N. Chen, Y. Zhang, "Metal-organic framework-based molecularly imprinted polymer as a high sensitive and selective hybrid for the determination of dopamine in injections and human serum samples", *Biosens. Bioelectron.* 118, 129-136, **2018**.
 62. P.E. Hande, A.B. Samui, P.S. Kulkarni, "Selective nanomolar detection of mercury using coumarin based fluorescent Hg(II)—Ion imprinted polymer", *Sens. Actuators B. Chem.* 246, 597-605, **2017**.
 63. B. Bali Prasad, A. Kumar, R. Singh, "Synthesis of novel monomeric graphene quantum dots and corresponding nanocomposite with molecularly imprinted polymer for electrochemical detection of an anticancerous ifosfamide drug", *Biosens. Bioelectron.* 94, 1-9, **2017**.
 64. K. Seiler, W. Simon, "Theoretical aspects of bulk optode membranes", *Anal. chim. Acta.*, 266(1), 73-87, **1992**.
 65. W.M. Mullett, E.P. Lai, "Determination of theophylline in serum by molecularly imprinted solid-phase extraction with pulsed elution", *Anal. chem.* 70, 3636-3641, **1998**.
 66. N.T. Greene, K.D. Shimizu, "Colorimetric molecularly imprinted polymer sensor array using dye displacement", *J. Amer. Chem. Soc.* 127, 5695-5700, **2005**.
 67. D.L. Rathbone, Y. Ge, "Selectivity of response in fluorescent polymers imprinted with N1-benzylidene pyridine-2-carboxamidrazones", *Anal. Chim. Acta.* 435, 129-136, **2001**.
 68. A. Rachkov, S. McNiven, A. El'skaya, K. Yano, I. Karube, "Fluorescence detection of β -estradiol using a molecularly imprinted polymer", *Anal. Chim. Acta.* 405, 23-29, **2000**.
 69. J.L. Suárez-Rodríguez, M.E. Díaz-García, "Flavonol fluorescent flow-through sensing based on a molecular imprinted polymer", *Anal. Chim. Acta.* 405, 67-76, **2000**.
 70. B. Sellergren, "Direct drug determination by selective sample enrichment on an imprinted polymer", *Anal. chem.* 66, 1578-1582, **1994**.
 71. V. Pichon, "Selective sample treatment using molecularly imprinted polymers", *J. Chromatog. A.* 1152, 41-53, **2007**.
 72. Y. Hu, J. Pan, K. Zhang, H. Lian, G. Li, "Novel applications of molecularly-imprinted polymers in sample preparation", *Trends Analyt. Chem.* 43, 37-52, **2013**.
 73. A. Martín-Esteban, "Recent molecularly imprinted polymer-based sample preparation techniques in environmental analysis", *Trends Environ. Anal. Chem.* 9, 8-14, **2016**.
 74. L. Ye, K. Haupt, "Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery", *Anal. bioanal. chem.* 378, 1887-1897, **2004**.
 75. Z. Ding, S.A. Bligh, L. Tao, J. Quan, H. Nie, L. Zhu, X. Gong, "Molecularly imprinted polymer based on MWCNT-QDs as fluorescent biomimetic sensor for specific recognition of target protein", *Mater. Sci. Eng. C.* 48, 469-479, **2015**.
 76. M. Moreno-Bondi, M. Benito-Peña, J. Urraca, G. Orellana, "Immuno-like assays and biomimetic microchips, *Molecular Imprinting*", Springer. 111-164, **2010**.
 77. S.A. Piletsky, E.V. Piletska, A. Bossi, K. Karim, P. Lowe, A.P. Turner, "Substitution of antibodies and receptors with molecularly imprinted polymers in enzyme-linked and fluorescent assays", *Biosens. Bioelectron.* 16, 701-707, **2001**.
 78. M.C. Moreno-Bondi, M.E. Benito-Pena, J.L. Urraca, G. Orellana, "Immuno-like assays and biomimetic microchips", *Top. curr. chem.* 325, 111-64, **2012**.
 79. G. Vlatakis, L.I. Andersson, R. Muller, K. Mosbach, "Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting", *Nature.* 361, 7-645, **1993**.
 80. K. Haupt, A. Dzgoev, K. Mosbach, "Assay System for the Herbicide 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Using a Molecularly Imprinted Polymer as an Artificial Recognition Element", *Anal. chem.* 70, 628-631, **1998**.
 81. O.C. Farokhzad, R. Langer, "Impact of Nanotechnology on Drug Delivery", *ACS Nano.* 3, 16-20, **2009**.
 82. M. Esfandyari-Manesh, B. Darvishi, F.A. Ishkuh, E. Shahmoradi, A. Mohammadi, M. Javanbakht, R. Dinarvand, F. Atyabi, "Paclitaxel molecularly imprinted polymer-PEG-folate nanoparticles for targeting anticancer delivery: Characterization and cellular cytotoxicity", *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 62, 626-33, **2016**.
 83. N.X. Wang, H.A. von Recum, "Affinity-based drug delivery", *Macromol. biosci.* 11, 321-32, **2011**.
 84. B. Sellergren, C.J. Allender, "Molecularly imprinted polymers: a bridge to advanced drug delivery", *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 57, 1733-41, **2005**.
 85. C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, "Molecularly imprinted polymers for drug delivery", *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 804, 231-45, **2004**.
 86. M.C. Norell, H.S. Andersson, I.A. Nicholls, "Theophylline molecularly imprinted polymer dissociation kinetics: a novel sustained release drug dosage mechanism", *J. mol. recognit.* 11, 98-102, **1998**.
 87. W.E. Hennink, C.F. van Nostrum, "Novel crosslinking methods to design hydrogels", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, 13-36, **2002**.
 88. M. Panagiotopoulou, Y. Salinas, S. Beyazit, S. Kunath, L. Duma, E. Prost, A.G. Mayes, M. Resmini, B. Tse Sum Bui, K. Haupt, "Molecularly Imprinted Polymer Coated Quantum Dots for Multiplexed Cell Targeting and Imaging", *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 8244-8, **2016**.
 89. R. Xing, Y. Wen, H. He, Z. Guo, Z. Liu, "Recent progress in the combination of molecularly imprinted polymer-based affinity extraction and mass spectrometry for targeted proteomic analysis", *Trends Anal. Chem.* 110, 417-428, **2019**.
 90. J. Liu, Q. Deng, D. Tao, K. Yang, L. Zhang, Z. Liang, Y. Zhang, "Preparation of protein imprinted materials by hierarchical

- Fluorescent Probe for Benzenethiols", *J. Phys. Chem. B.* 115, 642-647, **2011**.
86. S. Seraj, S. Rouhani, F. Faridbod, "Fructose recognition using new "Off-On" fluorescent chemical probes based on boronate-tagged 1, 8-naphthalimide", *New J. Chem.* 42, 19872-19880, **2018**.
 87. Z. Chen, M. Álvarez-Pérez, F. Navarro-Villoslada, M.C. Moreno-Bondi, G. Orellana, "Fluorescent sensing of "quat" herbicides with a multifunctional pyrene-labeled monomer and molecular imprinting", *Sens. Actuators B. Chem.* 191, 137-142, **2014**.
 88. Y. Inoue, A. Kuwahara, K. Ohmori, H. Sunayama, T. Ooya, T. Takeuchi, "Fluorescent molecularly imprinted polymer thin films for specific protein detection prepared with dansyl ethylenediamine-conjugated O-acryloyl L-hydroxyproline", *Biosens. Bioelectron.* 48, 9-103, **2013**.
 89. Y. Cheng, P. Jiang, S. Lin, Y. Li, X. Dong, "An imprinted fluorescent chemosensor prepared using dansyl-modified β -cyclodextrin as the functional monomer for sensing of cholesterol with tailor-made selectivity", *Sens. Actuators B. Chem.* 193, 838-843, **2014**.
 90. J. Tan, H.-F. Wang, X.-P. Yan, "A fluorescent sensor array based on ion imprinted mesoporous silica", *Biosens. Bioelectron.* 24, 3316-3321, **2009**.
 91. A. Tong, H. Dong, L. Li, "Molecular imprinting-based fluorescent chemosensor for histamine using zinc(II)-protoporphyrin as a functional monomer", *Anal. Chim. Acta.* 466, 31-37, **2002**.
 92. D. Kriz, O. Ramstroem, A. Svensson, K. Mosbach, "A Biomimetic Sensor Based on a Molecularly Imprinted Polymer as a Recognition Element Combined with Fiber-Optic Detection", *Anal. Chem.* 67, 2142-2144, **1995**.
 93. S.A. Piletsky, E.V. Piletskaya, K. Yano, A. Kugimiya, A.V. Elgersma, R. Levi, U. Kahlow, T. Takeuchi, I. Karube, T.I. Panasyuk, A.V. El'skaya, "A Biomimetic Receptor System for Sialic Acid Based on Molecular Imprinting", *Anal. Lett.* 29, 157-170, **1996**.
 94. P. Turkewitsch, B. Wandelt, G.D. Darling, W.S. Powell, "Fluorescent Functional Recognition Sites through Molecular Imprinting. A Polymer-Based Fluorescent Chemosensor for Aqueous cAMP", *Anal. Chem.* 70, 2025-2030, **1998**.
 95. C.M.-B. Maria, N.-V. Fernando, B.-P. Elena, L.U. Javier, "Molecularly Imprinted Polymers as Selective Recognition Elements in Optical Sensing", *Current Anal. Chem.* 4, 316-340, **2008**.
 96. S. Carrasco, V. Canalejas-Tejero, F. Navarro-Villoslada, C.A. Barrios, M.C. Moreno-Bondi, "Cross-linkable linear copolymer with double functionality: resist for electron beam nanolithography and molecular imprinting", *J. Mater. Chem. C* 2, 1400-1403, **2014**.
 97. X.A. Ton, V. Acha, K. Haupt, B. Tse Sum Bui, "Direct fluorimetric sensing of UV-excited analytes in biological and environmental samples using molecularly imprinted polymer nanoparticles and fluorescence polarization", *Biosens. Bioelectron.* 36, 22-8, **2012**.
 98. E. Benito-Pena, M.C. Moreno-Bondi, S. Aparicio, G. Orellana, J. Cederfur, M. Kempe, "Molecular engineering of fluorescent penicillins for molecularly imprinted polymer assays", *Anal. Chem.* 78, 2019-27, **2006**.
 99. J.L. Urraca, M.C. Moreno-Bondi, G. Orellana, B. Sellergren, A.J. Hall, "Molecularly imprinted polymers as antibody mimics in automated on-line fluorescent competitive assays", *Anal. Chem.* 79, 4915-23, **2007**.
 100. P. Alaei, S. Rouhani, K. Gharanjig, "A Dual colorimetric and Fluorometric Anion Sensor Based on Polymerizable 1, 8-Naphthalimide Dye", *Prog. Color. Color. Coat.* 6, 87-96, **2013**.
 101. R. Wagner, W. Wan, M. Biyikal, E. Benito-Peña, M.C. Moreno-Bondi, I. Lazraq, K. Rurack, B. Sellergren, "Synthesis, 70. R. Wagner, W. Wan, M. Biyikal, E. Benito-Peña, M.C. Moreno-Bondi, I. Lazraq, K. Rurack, B. Sellergren, "Synthesis, spectroscopic, and analyte-responsive behavior of a polymerizable naphthalimide-based carboxylate probe and molecularly imprinted polymers prepared thereof", *J. org. chem.* 78, 1377-1389, **2013**.
 71. Y. Inoue, A. Kuwahara, K. Ohmori, H. Sunayama, T. Ooya, T. Takeuchi, "Fluorescent molecularly imprinted polymer thin films for specific protein detection prepared with dansyl ethylenediamine-conjugated O-acryloyl L-hydroxyproline", *Biosens. Bioelectron.* 48, 113-119, **2013**.
 72. Z. Wang, Y. Zhang, B. Zhang, X. Lu, "Mn²⁺ doped ZnS QDs modified fluorescence sensor based on molecularly imprinted polymer/sol-gel chemistry for detection of Serotonin", *Talanta.* 190, 1-8, **2018**.
 73. A.A. Ensafi, M. Zakery, B. Rezaei, "An optical sensor with specific binding sites for the detection of thioridazine hydrochloride based on ZnO-QDs coated with molecularly imprinted polymer", *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 206, 460-465, **2019**.
 74. X. Wei, Z. Zhou, T. Hao, H. Li, Y. Yan, "Molecularly imprinted polymer nanospheres based on Mn-doped ZnS QDs via precipitation polymerization for room-temperature phosphorescence probing of 2, 6-dichlorophenol", *RSC Advances.* 5, 19799-19806, **2015**.
 75. P. Manesiotis, A.J. Hall, M. Emgenbroich, M. Quaglia, E. De Lorenzi, B. Sellergren, "An enantioselective imprinted receptor for Z-glutamate exhibiting a binding induced color change", *Chem. Commun.* 20, 2278-2279, **2004**.
 76. S. Rouhani, F. Nahavandifard, "Molecular imprinting-based fluorescence optosensor using a polymerizable 1, 8-naphthalimide dye as a fluorescence functional monomer", *Sens. Actuators B. Chem.* 197, 185-192, **2014**.
 77. Y. Geng, M. Guo, J. Tan, S. Huang, Y. Tang, L. Tan, Y. Liang, "A fluorescent molecularly imprinted polymer using aptamer as a functional monomer for sensing of kanamycin", *Sens. Actuators B. Chem.* 268, 47-54, **2018**.
 78. B. Ren, H. Qi, X. Li, L. Liu, L. Gao, G. Che, B. Hu, L. Wang, X. Lin, "A novel fluorescent functional monomer as the recognition element in core-shell imprinted sensors responding to concentration of 2, 4, 6-trichlorophenol", *RSC Advances.* 8, 6083-6089, **2018**.
 79. H. Qiu, L. Gao, J. Wang, J. Pan, Y. Yan, X. Zhang, "A precise and efficient detection of Beta-Cyfluthrin via fluorescent molecularly imprinted polymers with ally fluorescein as functional monomer in agricultural products", *Food chem.* 217, 620-627, **2017**.
 80. H. Sun, J.-P. Lai, D.-S. Lin, X.-X. Huang, Y. Zuo, Y.-L. Li, "A novel fluorescent multi-functional monomer for preparation of silver ion-imprinted fluorescent on-off chemosensor", *Sens. Actuators B. Chem.* 224, 485-491, **2016**.
 81. S. Uchiyama, K. Takehira, S. Kohtani, K. Imai, R. Nakagaki, S. Tobita, T. Santa, "Fluorescence on-off switching mechanism of benzofurazans", *Org. Biomol. Chem.* 1, 1067-1072, **2003**.
 82. J. Li, C. F. Zhang, S. H. Yang, W. C. Yang, G.-F. Yang, "A Coumarin-Based Fluorescent Probe for Selective and Sensitive Detection of Thiophenols and Its Application", *Anal. chem.* 86, 3037-3042, **2014**.
 83. D. Liu, Y. Wang, R. Wang, B. Wang, H. Chang, J. Chen, G. Yang, H. He, "Fluorescein-based fluorescent sensor with high selectivity for mercury and its imaging in living cells", *Inorg. Chem. Commun.* 89, 46-50, **2018**.
 84. K. Kala, N. Manoj, "A carbazole based "Turn on" fluorescent sensor for selective detection of Hg²⁺ in an aqueous medium", *RSC Advances.* 6, 22615-22619, **2016**.
 85. C. Zhao, Y. Zhou, Q. Lin, L. Zhu, P. Feng, Y. Zhang, J. Cao, "Development of an Indole-Based Boron-Dipyrromethene

117. R. Sedghi, S. Ashrafzadeh, B. Heidari, "pH-sensitive molecularly imprinted polymer based on graphene oxide for stimuli actuated controlled release of curcumin", *J. Alloys Compd.* 157603, **2020**.
118. P. Karfa, E. Roy, S. Patra, D. Kumar, R. Madhuri, P.K. Sharma, "RETRACTED: A fluorescent molecularly-imprinted polymer gate with temperature and pH as inputs for detection of alpha-fetoprotein", *Biosens. Bioelectron.*, 78, 454-463, **2016**.
119. B. Liu, J. Zhuang, G. Wei, "Recent advances in the design of colorimetric sensors for environmental monitoring", *Environ. Sci. Nano.* 7, 2195-2213, **2020**.
120. H.-C. Hsu, L.-C. Chen, K.-C. Ho, "Colorimetric detection of morphine in a molecularly imprinted polymer using an aqueous mixture of Fe³⁺ and [Fe(CN)₆]³⁻", *Anal. chim. Acta.* 504, 141-147, **2004**.
121. Z. Wu, C.a. Tao, C. Lin, D. Shen, G. Li, "Label-Free Colorimetric Detection of Trace Atrazine in Aqueous Solution by Using Molecularly Imprinted Photonic Polymers", *Chem. Eur. J.* 14, 11358-11368, **2008**.
122. M. Shamsipur, A. Besharati-Seidani, "Synthesis of a novel nanostructured ion-imprinted polymer for very fast and highly selective recognition of copper (II) ions in aqueous media", *React. Funct. Polym.* 71, 131-139, **2011**.
123. M. Behbahani, S. Salimi, H.S. Abandansari, F. Omid, M. Salarian, A. Esrafil, "Application of a tailor-made polymer as a selective and sensitive colorimetric sensor for reliable detection of trace levels of uranyl ions in complex matrices", *RSC Advances.* 5, 59912-59920, **2015**.
124. T. Sergeeva, L. Gorbach, E. Piletska, S. Piletsky, O. Brovko, L. Honcharova, O. Lutsyk, L. Sergeeva, O. Zinchenko, A. El'skaya, "Colorimetric test-systems for creatinine detection based on composite molecularly imprinted polymer membranes", *Anal. Chim. Acta.* 770, 161-168, **2013**.
125. Q. Kong, Y. Wang, L. Zhang, S. Ge, J. Yu, "A novel microfluidic paper-based colorimetric sensor based on molecularly imprinted polymer membranes for highly selective and sensitive detection of bisphenol A", *Sens. Actuators B. Chem.* 243, 130-136, **2017**.
126. T. Ye, W. Yin, N. Zhu, M. Yuan, H. Cao, J. Yu, Z. Gou, X. Wang, H. Zhu, A. Reyihanguli, "Colorimetric detection of pyrethroid metabolite by using surface molecularly imprinted polymer", *Sens. Actuators B. Chem.* 254, 417-423, **2018**.
127. C.K. Kuşçuoğlu, H. Güner, M.A. Söylemez, O. Güven, M. Barsbay, "A smartphone-based colorimetric PET sensor platform with molecular recognition via thermally initiated RAFT-mediated graft copolymerization", *Sens. Actuators B. Chem.* 296, 126653, **2019**.
128. M.-C. Savoy, P.M. Woo, P. Ulrich, A. Tarres, P. Mottier, A. Desmarchelier, "Determination of 14 aminoglycosides by LC-MS/MS using molecularly imprinted polymer solid phase extraction for clean-up", *Food Addit. Contam. A.* 35, 675-686, **2018**.
129. N.W. Turner, C.W. Jeans, K.R. Brain, C.J. Allender, V. Hlady, D.W. Britt, "From 3D to 2D: a review of the molecular imprinting of proteins", *Biotechnol. Prog.* 22, 1474-1489, **2006**.
130. A. Poma, A. Guerreiro, M.J. Whitcombe, E.V. Piletska, A.P. Turner, S.A. Piletsky, "Solid-phase synthesis of molecularly imprinted polymer nanoparticles with a reusable template-"plastic antibodies"", *Adv. funct. mater.* 23, 2821-2827, **2013**.
131. F. Canfarotta, A. Poma, A. Guerreiro, S. Piletsky, "Solid-phase synthesis of molecularly imprinted nanoparticles", *Nat. protoc.* 11, 443-455, **2016**.
132. C. Yeo, S. Kaushal, D. Yeo, "Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?," *Lancet Gastroenterol. hepatol.* 5, 335-337, **2020**.
- Spectroscopic, and Analyte-Responsive Behavior of a Polymerizable Naphthalimide-Based Carboxylate Probe and Molecularly Imprinted Polymers Prepared Thereof", *J. Org. Chem.* 78, 1377-1389, **2013**.
102. M. J. Syu, T. J. Hsu, Z. K. Lin, "Synthesis of recognition matrix from 4-methylamino-N-allylnaphthal-imide with fluorescent effect for the imprinting of creatinine", *Anal. chem.* 82, 8821-9, **2010**.
103. R. Liu, G. Guan, S. Wang, Z. Zhang, "Core-shell nanostructured molecular imprinting fluorescent chemosensor for selective detection of atrazine herbicide", *Analyst.* 136, 184-90, **2011**.
104. S. Li, G. Yin, Q. Zhang, C. Li, J. Luo, Z. Xu, A. Qin, "Selective detection of fenaminosulf via a molecularly imprinted fluorescence switch and silver nano-film amplification", *Biosens. Bioelectron.* 71, 342-347, **2015**.
105. Y. t. Wu, Y. j. Liu, X. Gao, K.-c. Gao, H. Xia, M.-f. Luo, X.-j. Wang, L. Ye, Y. Shi, B. Lu, "Monitoring bisphenol A and its biodegradation in water using a fluorescent molecularly imprinted chemosensor", *Chemosphere.* 119, 515-523, **2015**.
106. H. Niu, Y. Yang, H. Zhang, "Efficient one-pot synthesis of hydrophilic and fluorescent molecularly imprinted polymer nanoparticles for direct drug quantification in real biological samples", *Biosens. Bioelectron.* 74, 440-6, **2015**.
107. Z. Xu, P. Deng, S. Tang, J. Li, "Fluorescent molecularly imprinted polymers based on 1, 8-naphthalimide derivatives for efficiently recognition of cholic acid", *Mater. Sci. Eng. C.* 58, 558-567, **2016**.
108. W. Wan, M. Biyikal, R. Wagner, B. Sellergren, K. Rurack, "Fluorescent sensory microparticles that "light-up" consisting of a silica core and a molecularly imprinted polymer (MIP) shell", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 52, 7023-7, **2013**.
109. N. Y. Limaee, S. Rouhani, M. E. Olya, F. Najafi, "Selective 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid optosensor employing a polyethersulfone nanofiber-coated fluorescent molecularly imprinted polymer", *Polym.* 177, 73-83, **2019**.
110. N.Y. Limaee, S. Rouhani, M.E. Olya, F. Najafi, "Selective Recognition of Herbicides in Water Using a Fluorescent Molecularly Imprinted Polymer Sensor", *J. Fluoresc.* 30, 375-387, **2020**.
111. S. Wagner, J. Bell, M. Biyikal, K. Gawlitza, K. Rurack, "Integrating fluorescent molecularly imprinted polymer (MIP) sensor particles with a modular microfluidic platform for nanomolar small-molecule detection directly in aqueous samples", *Biosens. Bioelectron.* 99, 244-250, **2018**.
112. A.B. Descalzo, C. Somoza, M.C. Moreno-Bondi, G. Orellana, "Luminescent Core-Shell Imprinted Nanoparticles Engineered for Targeted Förster Resonance Energy Transfer-Based Sensing", *Anal. chem.* 85(11), 5316-5320, **2013**.
113. C.I. Lin, A.K. Joseph, C.K. Chang, Y. Der Lee, "Molecularly imprinted polymeric film on semiconductor nanoparticles: analyte detection by quantum dot photoluminescence", *J. Chromatogr. A.* 1027, 259-262, **2004**.
114. W. Zhang, W. Liu, P. Li, H. Xiao, H. Wang, B. Tang, "A fluorescence nanosensor for glycoproteins with activity based on the molecularly imprinted spatial structure of the target and boronate affinity", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53, 12489-12493, **2014**.
115. H. Feng, N. Wang, L. Yuan, J. Li, Q. Cai, "Surface molecular imprinting on dye-(NH₂)-SiO₂ NPs for specific recognition and direct fluorescent quantification of perfluorooctane sulfonate", *Sens. Actuators B. Chem.* 195, 266-273, **2014**.
116. S. Xu, H. Lu, J. Li, X. Song, A. Wang, L. Chen, S. Han, "Dummy molecularly imprinted polymers-capped CdTe quantum dots for the fluorescent sensing of 2, 4, 6-trinitrotoluene", *ACS appl. mater. interfaces.* 5, 8146-8154, **2013**.