

## 전기중합 분자 각인기술을 활용한 전기화학 바이오센서 개발

조채환, 김지홍, 신재환, 양효정, 박종필\*

# Electropolymerized Molecularly Imprinted Polymers (EMIPs)-Based Electrochemical Sensor

Chae Hwan Cho, Ji-Hong Kim, Jae Hwan Shin, Hyo-Jung Yang, and Jong Pil Park\*

Received: 8 December 2021 / Revised: 24 December 2021 / Accepted: 25 December 2021

© 2021 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

**Abstract:** Biosensors have been widely studied and developed as a tool in various fields, including pharmaceutical, food safety, environmental and medical applications. Antibody-based immunosensors are considered as gold standard method, however, more advanced biosensor without need of antibody as receptor is needed. Molecularly imprinted polymers (MIPs) are synthetic receptors obtained by polymerization of functional monomers in the presence of the target molecule and can form high specific binding sites to the target molecules depending on shape, size, and functionality. One of the most synthesis of MIPs is electropolymerization that use electrochemical method. This method can easily manipulate the desired morphology and thickness of the polymer films. Various EMIPs (electropolymerized molecular imprinted polymers) based biosensors have been developed for detection of small molecule such as chemicals, drugs, and toxins. In this review, we summarize the synthetic methods and characteristics of EMIPs-based biosensor for various targets.

**Keywords:** electropolymerization, molecular imprinted polymers, electrochemical biosensor, protein detection

### 1. INTRODUCTION

바이오센서는 특정 물질을 특이적으로 인식하는 생체분자 인식자 (biomolecule binder)와 목적 (target) 물질과의 생물학

적 반응을 감지하고 이를 광학, 전기화학 등의 다양한 측정법을 통해 물리화학적 신호로 변환하여 목적물질을 검출할 수 있는 기술로 정의할 수 있으며, 이러한 기술은 의약, 약학, 식품안전분야, 환경 모니터링, 산업공정, 군사 보안 등의 다양한 분야에서 응용되고 있다 [1]. 이 중에서도 전기화학을 이용한 바이오센서는 나노기술 및 IT기술과의 융합으로 인해 정확성, 민감도 등이 개선되고 있으며 소형화됨에 따라 제한되지 않은 공간에서 분석이 가능해지면서 2019년 기준으로 세계 바이오센서 시장에서 47%의 점유율을 차지하는 등 급속한 성장세를 보이고 있다 [2,3].

전기화학 바이오센서에서 특정 물질을 생물학적으로 인식하는 생체분자 인식자 (biomolecule binder)는 필수적인 요소이다. 하지만, 항체로 대표되는 분자인식자들은 생체 유래 물질이기 때문에 환경변화에 민감하여 안정성이 낮고 상대적으로 고가이면서 분리 및 정제가 어렵다는 단점을 가지고 있으며 [4], 이를 보완하기 위해 DNA [5,6], 펩타이드 [7,8] 등이 사용되고 있으나, 이들 또한 생체 유래 물질이기 때문에 근본적인 해결책으로서는 한계가 있다.

따라서, 높은 안정성과 선택성을 가진 분자 각인 고분자 (molecularly imprinted polymers, MIPs)는 기존 생체분자 인식자 가지는 한계점들을 극복할 수 있는 하나의 방법으로서 제안되고 있다 [9]. MIPs는 주형 (template) 분자 주위로 기능성 단량체 (monomer)를 공유 및 비공유 결합에 의한 중합반응을 거쳐 고분자로 만든 후 주형분자를 제거하여 만들어진 선택적 분자인식 부위를 갖는 고분자를 말하며 [10], 1972년 Wulff와 Sarhan등이 발표한 논문에 의해 처음 제안된 기술이며, 1990년 이후 비공유 각인 접근 방식이 도입되면서 활발한 연구 활동이 이루어지고 있다 [11]. MIPs는 자유 라디칼 중합방식 (free radical polymerization)을 주로 이용하여 합성되고 있으며, 고온 및 고압에 강하고 강산 및 강염기 용액, 유

중앙대학교 식품공학부  
Department of Food Science and Technology, Chung-Ang University,  
Anseong 17546, Korea  
Tel: +82-31-670-4703, Fax: +82-31-675-1381  
E-mail: jppark@cau.ac.kr

기용매에 대해 비활성이라는 장점을 가지고 있다. 하지만, 이러한 방법으로 제조되는 MIPs는 중합 개시제와 이를 유도하기 위한 빛 또는 열이 필요한 점과 이로 인한 복잡한 준비과정, 소수성 고분자로 인한 낮은 분자 감지율과 같은 한계점을 가지고 있으며 [12], 특히, 사전에 합성된 MIPs를 드롭 코팅, 스핀 코팅 등을 통해 변환기 표면에 고정화하는 과정에서 부족한 접착력에 따른 낮은 재현성 때문에 전기화학 바이오센서로 응용하기에 어려움이 있었다 [13]. 따라서, 이러한 단점을 극복하기 위해 외부의 전류를 이용해 고분자를 중합하는 전기중합을 이용한 전기중합 분자각인고분자 (electropolymerized molecular imprint polymers, EMIPs)의 개념이 도입되었다. 전기중합을 이용한 EMIPs는 빠르고 단순한 제조과정을 가지고 있으며 필름의 두께와 형태를 쉽게 조절 가능하여 MIPs에 비해 최적화과정에 들어가는 시간과 비용이 적게 소모된다는 장점이 있다. 또한, 기존 MIPs와는 다르게 전기중합을 이용한 EMIPs는 수용액 상에서 변환기 표면에 직접적으로 합성하기 때문에 표면에 대한 우수한 접착력과 재현성을 가지는 것으로 보고되고 있다 [14,15].

최근 들어 EMIPs와 전기화학 기술을 응용한 다양한 연구들이 진행되고 있으며, 새로운 기술들이 보고되고 있으나, 단백질과 같은 거대 생체 분자를 활용한 분자 각인은 큰 크기, 복잡한 구조 및 형태학적 변동성으로 인한 주형 제거의 어려움, 느린 결합 반응, 적합한 기능성 단량체 및 중합 조건 선정의 어려움은 여전히 해결해야 할 문제점으로 남아 있으며, 이를 극복하기 위해 다양한 전략이 현재 연구되고 있다 [16].

따라서, 본 연구에서는 EMIPs의 다양한 합성 방법과 거대 생체 분자인 단백질을 검출 및 정량하기 위해 적용된 다양한 전략들의 개요와 방법, 응용 사례에 대해 고찰하였으며, 이를 응용한 전기화학기반의 바이오센서에 대해 살펴보기로 한다.

## 2. Electropolymerized Molecularly Imprinted Polymers (EMIPs)

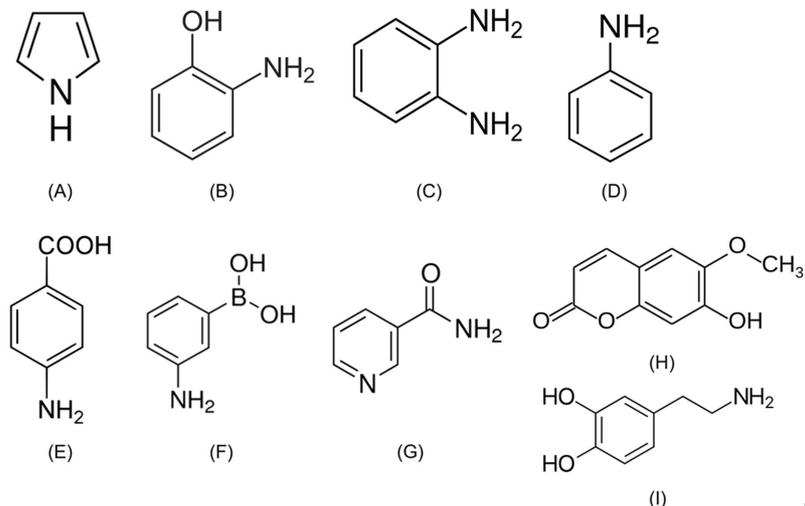
### 2.1. Synthesis of EMIPs

일반적인 MIPs의 합성과는 달리 EMIPs는 개시제나 빛 또는 열이 필요하지 않으며, EMIPs의 합성은 전기중합 (electropolymerization)이라는 과정을 통해 일어난다. 전기중합은 분자 각인 고분자 층이 원하는 주형의 존재 하에 변환기 위에 형성되거나 코팅되는 증착 절차로, 작업 전극, 상대 전극, 기준 전극으로 구성된 삼전극을 사용하여 주형, 기능성 단량체, 용매 및 지지 전해질을 포함하는 용액 내에서 수행되며, 이 과정에서 기능성 단량체는 외부에서 공급되는 전류에 의해 산화되어 변환기 표면에 주형을 포함하는 분자 각인 고분자 층이 형성된다 [17]. 이러한 과정은 시간, 속도, 사이클 수와 같은 세부 조건의 변경으로 전달되는 전하 (electron charge) 량과 속도를 제어하여 분자 각인 고분자층의 밀도, 성장 속도 및 두께를 쉽게 조절하여, 변환기 표면에 안정적으로 증착된 EMIPs를 형성할 수 있다 [17,18].

전기중합 과정에서 외부에서 공급되는 전류는 전압전류법 (voltammetric)과 전위차법 (potentiostatic) 및 정전류법 (galvanostatic)이 주로 사용되고 있다 [19]. 전압전류법은 특정 범위의 전위를 반복 주사하여 기능성 단량체와 중합체간의 주기적인 산화/환원 반응을 통해 EMIPs를 형성하며, 사이클 수/주사 속도를 조절하여 EMIPs의 두께/밀도를 조절하게 된다. 부족한 사이클 수는 불안정한 얇은 고분자층을 형성하게 되며, 많은 사이클 수는 분자 각인 고분자 형성 후 주형의 제거가 어려운 두꺼운 고분자층을 형성한다 [20]. 또한, 느린 주사 속도는 주형의 제거가 어려운 높은 밀도의 고분자층을 형성하며, 빠른 주사 속도는 인식 능력 및 안정성이 부족한 느슨한 고분자층을 형성한다 [21]. 이로 인해 주형의 크기/특성 및 주형 제거 절차 등 다양한 조건을 고려하여 사이클 횟수 및 주사 속도를 조절하여 적절한 두께를 형성하는 것이 중요하다. 반면, 전위차법 및 정전류법은 일정한 전위를 주사하기 때문에 기능성 단량체의 산화를 이용하여 분자 각인 고분자층을 형성한다. 전위차법 및 정전류법은 전압전류법에 비해 상대적으로 잘 정렬된 분자 각인 고분자층을 형성하며, 주사되는 전하량을 조절하여 고분자층의 두께를 조절할 수 있다. 하지만, 고분자층의 밀도 조절이 어렵다는 단점이 있다 [13]. 전기중합은 분자 각인 고분자의 인식 능력, 민감도, 특이성 및 재현성과 같은 바이오센서의 성능에 큰 영향을 미치기 때문에 목적에 맞는 적절한 전기중합 방식을 선정하고 고분자의 두께/밀도, 주형의 제거와 같은 다양한 조건을 신중히 고려하여 수행되어야 한다.

### 2.2. Functional Monomers for EMIPs

전기중합을 이용한 EMIPs 합성방법이 소개된 이후 다양한 주형에 보다 적합한 형태로 합성하기 쉬운 여러 종류의 기능성 단량체들이 사용되었다. 가장 일반적인 기능성 단량체는 피롤 (pyrrole)이다. 폴리피롤 (polypyrrole)은 우수한 전도성 및 환경 안정성과 같은 장점을 가지고 있어 광범위하게 사용되었으며, 이외에도 *o*-아미노페놀 (*o*-aminophenol) [22], *o*-페닐렌디아민 (*o*-phenylenediamine) [23], *p*-아미노벤조산 (*p*-aminobenzoic acid) [24], 및 아닐린 (aniline) [25]이 주로 사용되었다. 또한, 일부 연구에서는 스코폴레틴 (scopoletin) [26], 니코틴아마이드 (nicotinamide) [27], 도파민 (dopamine) [28], 아미노페닐보론산 (aminophenylboronic acid) [29]등이 보고되었다 (Fig. 1). 일반적으로, 다양한 단량체를 활용하여 MIP 제조할 경우, 분자각인된 고분자의 다공구조 (pore structure) 형성과정은 매우 복잡한 메커니즘으로 이해되고 있으며, 이러한 성질은 타겟물질 탐지에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이러한 공극분포 (pore size distribution)는 마이크로 구간 (pore diameter < 2 nm)에서부터 메조포러스 구간 (2 nm < pore diameter < 50 nm), 매크로 구간 (pore diameter > 50 nm) 까지 다양한 범위를 확장될 수 있다. 그러므로, 단량체의 성질, 가교제 (cross-linker), 용매 (solvent), 고분자중합 메커니즘, 중합반응조건, 단량체-주형간의 상호작용 등을 신중히 고려할 필요가 있다고 사료된다.



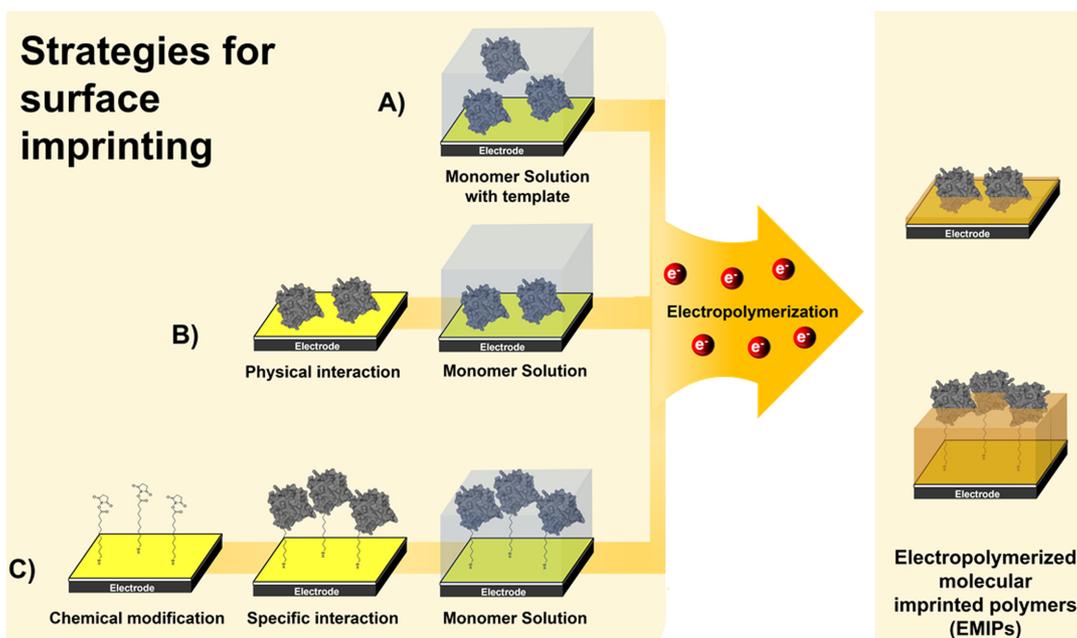
**Fig. 1.** Representative various monomers for the use in EMIPs. (A) pyrrole, (B) o-aminophenol, (C) o-phenylenediamine, (D) aniline, (E) *p*-aminobenzoic acid, (F) aminophenylboronic acid, (G) nicotinamide, (H) scopoletin, (I) dopamine.

### 2.3. Imprinting Strategies for EMIPs

EMIPs의 합성은 주형의 존재하에 기능성 단량체, 용매 및 지지 전해질을 포함하는 용액 내에서 수행된다. 이 과정에서 변환기의 표면에 주형을 각인하기 위한 몇 가지 전략들이 사용되었다 (Fig. 2). 가장 간단한 접근 방식은 단순히 기능성 단량체 용액에 주형을 용해시켜 사전 중합 복합체를 형성한 후 전기중합을 통해 변환기 표면에 분자 각인 고분자를 합성하는 방법으로 (Fig. 2(A)), 약물, 환경 독소, 단백질 등의 다양한 종류의 주형 및 재질의 변환기에 성공적으로 사용되었다.

Seguro 등은 screen-printed carbon electrode (SPCE) 표면에

디클로페낙 (diclofenac)이 각인된 분자 각인 고분자층을 합성하여 디클로페낙을 검출하기 위한 전기화학센서를 개발했으며 [30], Regasa 등은 glass carbon electrode (GCE) 표면에 멜라닌이 각인된 분자 각인 고분자층을 합성하여 시료속에서 멜라닌을 검출하기 위한 전기화학 센서를 개발하였다 [31]. 그 외에도 troponin T, myoglobin, glucose 및 thyroid hormones 등의 다양한 주형 검출을 위한 EMIPs 기반의 센서들이 개발되었다 [16]. 이러한 방식은 간편하고 빠르다는 장점이 있으나 주형이 고분자에 무작위로 배열되기 때문에 균일하지 않은 결합 부위를 생성한다는 단점을 가지고 있다. 따



**Fig. 2.** Strategies of template imprinting in EMIPs. A) Solution phase, B) Physical absorption, C) Chemical interaction.

라서, 균일한 결합 부위 형성을 위한 시도들이 수행되었다.

Yang 등은 헤모글로빈을 변환기 표면에 각인하기 전 상온에서 2시간 동안 물리적인 흡착을 통해 고정화한 후 전기중합을 수행하여 헤모글로빈 (hemoglobin)을 검출하기 위한 표면 플라즈몬 공명 (surface plasmon resonance, SPR) 센서를 개발하였으며 [32], Tlili 등은 카르복실그룹 (carboxyl group) 이 도포된 금 전극을 형성하고 소 혈청 단백질 (bovine serum albumin)을 금 전극위에 화학적인 결합을 통해 배열한 후 분자 각인 고분자를 합성하여 소 혈청 단백질 검출을 위한 전기화학센서를 개발하였다 [33]. 변환기 표면에 비특이적 (Fig. 2(B)), 특이적 (Fig. 2(C))으로 고정화된 주형을 이용한 분자 각인 고분자 합성은 용액상태에서의 전기중합에 비해서 보다 균일한 형태로 배열된 분자를 각인하여 주형의 결합 능력을 확대시킬 수 있다.

Giulio 등은 금 전극위에 라이소자임 (lysozyme)이 포함된 기능성 단량체용액을 이용한 EMIPs와 라이소자임이 고정화된 전극을 이용한 EMIPs를 합성하고 전기화학 분석을 통해 성능을 비교하였다 [34]. 라이소자임이 고정화된 후 합성한 EMIPs는 용액상태에서 합성된 EMIPs 보다 선택성, 민감도, 검출한계 및 재현성과 같은 다양한 센서성능에서 더 뛰어난 성능을 나타내었다.

### 3. Strategies of Protein Recognition: Focusing on EMIPs Based Electrochemical Biosensor

전기화학 바이오센서는 전극 표면에서 전류 및 전압의 변화를 기반으로 전류 (V) 또는 저항 ( $\Omega$ ) 값으로 분석 신호를 출력하여 분석물질을 검출 및 정량할 수 있는 기술이다. EMIPs 기반 바이오센서의 제조 및 분석 방법은 일반적으로 (1) 전기 중합을 통한 분자 각인 고분자의 합성, (2) 주형의 제거, (3) 주형 재결합과 같은 절차에 의해 이루어진다 (Fig. 3(A)). 전극 표면에 형성된 EMIPs는 전해질내에 존재하는 산화/환원 프로브가 전극 표면으로 접근하는 것을 방해하기 때문에 측정되는 전류 값이 눈에 띄게 감소시키며, 적합한 절차에 의한 주형의 제거는 공동을 형성하여 전극 표면에 접근하는 산화환원 프로브를 증가시켜 측정되는 전류값을 증가시킨다. 이렇게 형성된 공동에 주형이 재결합할 때 차단되는 산화/환원 프로브로 인해 감소하는 전류 값을 통해 타겟물질을 검출할 수 있다 (Fig. 3(B)) [34,35].

대표적인 거대 분자 중 하나인 단백질의 검출은 진단학, 식품 안전, 의학, 약학과 같은 다양한 분야에서 활용되고 있다. MIPs를 이용한 단백질의 검출은 단백질의 거대한 크기, 복잡한 구조 등으로 인한 분자 각인의 어려움으로 인해 2014년도 기준 전체MIPs 논문의 1% 미만이 단백질을 표적으로 하

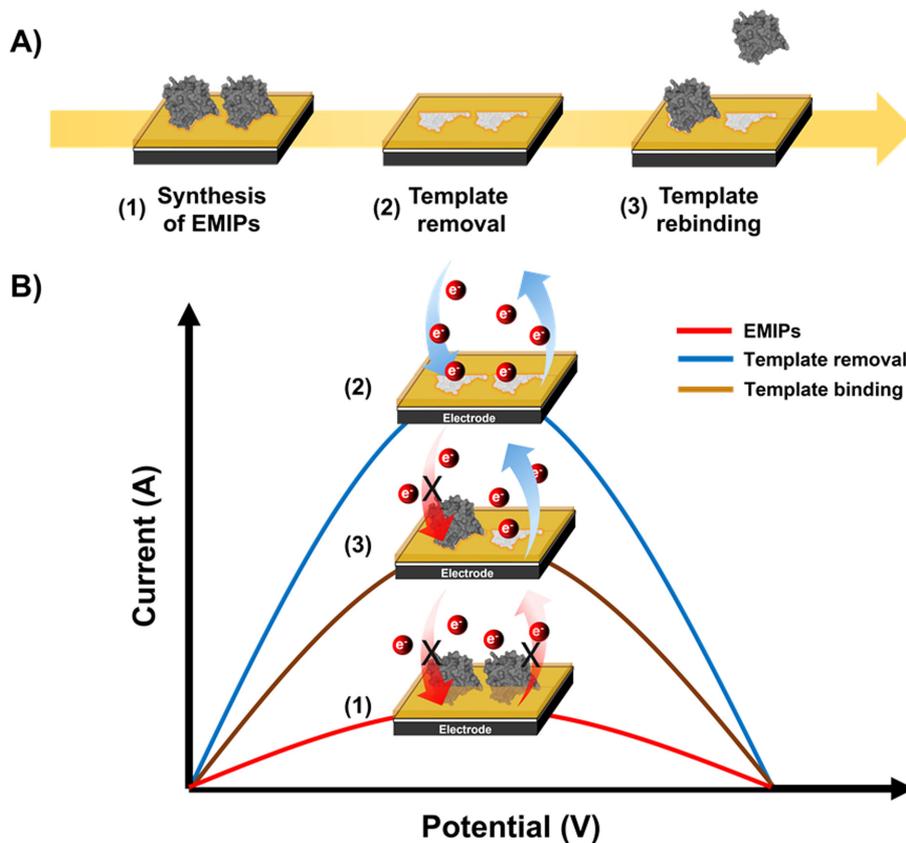


Fig. 3. EMIPs based electrochemical biosensor. A) Mechanism of protein recognition, B) Electrochemical behavior of EMIPs coated electrode.

는 등 매우 제한적으로 연구되어 왔다 [36]. 그럼에도 불구하고, 단백질을 분자 각인하기 위해서 다양한 전략들이 시도되고 있다.

### 3.1. Whole Protein as a Template for EMIPs

단백질을 주형으로 사용한 EMIPs를 합성하기 위해 가장 일반적으로 사용되는 방법은 단순히 단백질을 포함하는 기능성 단량체 용액을 이용하여 전기중합 하는 방식이다. 이러한 방법은 구조적, 물리화학적으로 안정성이 뛰어난 단백질들에 제한적으로 사용되었다 [36].

Hassine 등은 알츠하이머의 바이오마커 단백질인 Tau 단백질을 검출할 수 있는 EMIPs기반의 전기화학센서를 개발하였다 [37]. 해당 방법에서는 기능성 단량체로 사용된 3-아미노페놀 용액에 Tau 단백질을 희석하고 전극 표면에서 전기중합 하였다. 전기중합 된 아미노페놀 필름은 성장이 자체 제한적이므로 두께를 쉽게 조절할 수 있으며, 합성된 EMIPs에 존재하는 아민 그룹은 표적 단백질이 재결합할 때 도움을 줄 수 있어 타겟 단백질의 검출감도 및 선택성을 향상시키는 결과를 기대할 수 있다 (Table 1). 또한, 주형 단백질 제거를 위해 사용된 단백질효소K (proteinase K)는 분자 각인 고분자 필름에 영향을 최소화하면서 각인된 단백질을 선택적으로 분해하여 제거할 수 있다. 해당 방식은 적절한 단량체를 선정하고 주형을 효율적으로 제거하여 Tau 단백질이 각인된 EMIPs를 합성하였다. 해당 방식은 0.024 pM의 검출 한계를 나타내었으며, 실제 사람의 혈청을 이용한 실험에서도 Tau 단백질을 안정적으로 식별하였다. 이 방법은 기존의 생체유래물질을 이용한 방법들에 비해 조금 부족한 민감도를 나타내었지만, EMIPs기반의 바이오센서가 가진 저렴한 비용과 증가된 안정성 및 사용 편의성 측면에서 장점이 있어 현장 진단 (point of care)에 보다 유용하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

단백질을 주형으로 사용한 MIPs는 종종 부족한 민감도와 선택성을 나타냈다 [38,39]. 때문에, 단백질을 주형으로 사용한 MIPs의 부족한 민감도와 선택성을 개선하고자 하는 여러 가지 시도들이 수행되었다. MIPs의 민감도를 개선하기 위해서 나노물질, 화학적 변형 등을 이용한 다양한 전극 표면의 개발이 수행되었다.

Tabrizi 등은 이들은 SARS-CoV-2의 수용체 결합 영역 (receptor binding domain, RBD) 단백질을 검출할 수 있는 EMIPs를 합성하고, 이를 이용하여 EIS기반의 전기화학센서를 개발하였다 [38]. 이들은 일반적인 금표면을 전기화학적, 화학적 방법을 통해 다공성 금표면으로 개질한 후 전기중합을 시도함으로써 EMIPs 바이오센서의 민감도를 향상시키고자 하였다. 다공성 금표면과 같은 전기활성도를 가진 3차원 구조물질은 넓은 전기활성 표면적과 이로 인한 높은 전도도, 화학적 및 열적 안정성을 가지고 있어 전해질 용액과 전극 표면과의 전자의 이동이 보다 활발하기 때문에 전기화학센서의 민감도가 향상되는 원리이다. 해당 연구에서는 *o*-페닐렌디아민과 SARS-CoV-2-RBD 단백질의 혼합 용액을 사용하여 다공성 표면에 EMIPs를 합성하였으며, 0.7 ng/mL의 검출한계를 나타내었다. 또한, 실제 타액 샘플을 이용한 ELISA 키트와의 성능비교평가에서 SARS-CoV-2-RBD 단백질을 성공적으로 검출하였다. 이러한 실험적 결과는 기존에 연구된 MIPs 기반의 전기화학센서들보다 향상된 성능을 나타내었으며, 이는 전기활성도를 높일 수 있는 나노물질 및 화학적 처리가 된 전극이 센서의 민감도 향상에 사용될 수 있다는 것을 암시한다.

한편, MIPs의 선택성을 개선하기 위해서 선택성이 높은 분자 인식자 중 하나인 앵타머 (aptamer)와 융합된 새로운 형태의 MIPs 개발이 시도되었다 (Fig. 4(B)). 앵타머는 특정 표적 분자에 대해 높은 친화성과 특이성을 가지고 있으나, 뉴클레

**Table 1.** Examples of whole protein as template for the development of EMIPs

| Monomer      | Template                           | Electrode    | EP Technique | DT  | Linear range.            | LOD       | Stability         | STI | SES | Ref. |
|--------------|------------------------------------|--------------|--------------|-----|--------------------------|-----------|-------------------|-----|-----|------|
| 3-AP         | Protein A                          | SWCNT-SPE    | CV           | EIS | -                        | 0.60 nM   | -                 | PM  | WP  | [46] |
| 3-AP         | Tau 441 protein                    | SPCE         | CV           | EIS | 2.18 pM - 2.18 nM        | 0.024 pM  | -                 | PM  | WP  | [37] |
| Scopoletin   | Human serum albumin                | GE           | CV           | CV  | 302.68 nM - 1.51 $\mu$ M | 56 nM     | More than 7 days  | PM  | WP  | [47] |
| <i>o</i> -PD | SARS-CoV-2-receptor binding domain | MP-Au-SPE    | CV           | EIS | 2 pg/mL - 40 pg/mL       | 0.7 pg/mL | More than 4 weeks | CI  | WP  | [48] |
| <i>o</i> -PD | Tyrosinase                         | GCE          | CV           | DPV | 0 nM - 50 nM             | 3.97 nM   | -                 | PM  | WP  | [49] |
| <i>o</i> -PD | SARS-CoV-2 nucleocapsid protein    | GE           | CV           | DPV | 0.22 - 333 fM            | 27 fM     | More than 9 weeks | PM  | WP  | [38] |
| Dopamin      | PSA-aptamer complex                | GE           | CV           | EIS | 100 pg/ml - 100 ng/ml    | 1 pg/mL   | -                 | CI  | WA  | [40] |
| Thionine     | Thrombin-aptamer complex           | AuNP-rGO-GCE | CV           | DPV | 68 fM - 35 pM            | 4.4 fM    | More than 1 weeks | CI  | WA  | [39] |

EP: electropolymerization; 3-AP: 3-aminophenol; *o*-PD: *o*-phenylenediamine; SWCNT-SPE: single walled carbon nanotubes screen-printed electrode; SPCE: screen-printed carbon electrode; GE: gold electrode; GCE: glassy carbon electrode; AuNP-rGO-GCE: gold nanoparticle and graphene oxide incorporated glassy carbon electrode; PSA: prostate specific antigen; DT: detection technique; STI: strategies of template imprinting; PM: pre-mix; PI: physical interaction; CI: chemical interaction; WP: whole protein; WA: whole protein with aptamer

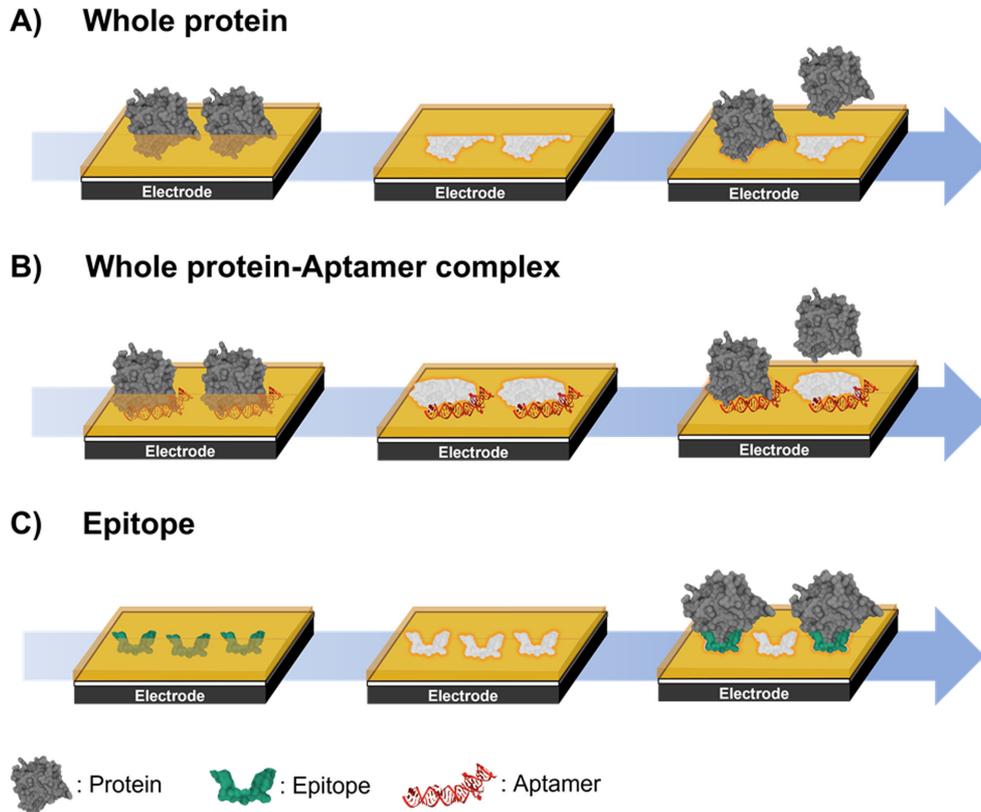


Fig. 4. Strategies of EMIPs synthesis for protein recognition.

아제 (nuclease) 등에 의해 안정성이 떨어지는 단점과 함께 단백질의 복잡한 구조에 의한 선택성이 떨어진다는 단점이 보고되고 있다. 따라서, 앵타머와 MIPs의 융합은 서로의 단점을 상호보완 할 수 있어 주목받고 있다 [40]. Yang 등은 트롬빈 (thrombin)에 특이적으로 결합하는 앵타머가 융합된 형태의 EMIPs를 합성하고 DPV 기반의 전기화학센서로 개발하였다 [39]. 해당 방법에서는 트롬빈-앵타머 복합체를 이용하여 금 나노입자와 산화 그래핀으로 수정된 탄소유리전극 (glassy carbon electrode) 표면에 EMIPs를 합성하였으며, 주형은 단백질을 변성시키는 성질이 있는 유레아 (urea)에 의해 제거되었다. 변성된 트롬빈은 앵타머와 분리되어 EMIPs에서 제거되기 때문에, 결론적으로 앵타머를 포함하고 있는 EMIPs가 제조된다. 개발된 앵타머-EMIPs 기반 센서는 뛰어난 선택성을 나타내었으며, 4.4 fM의 검출한계를 가지고 있어 항체를 사용한 다른 방법보다 3-4배 높은 민감도를 나타내었다. 특히, 자체 비교에서 앵타머가 없이 제조된 EMIPs에 비해서 더 뛰어난 민감도를 나타낸 점은 주형 제거 단계에서 앵타머가 EMIPs에서 제거되지 않고 각인되어 민감도 및 선택성을 향상시키는 역할을 하였다. 따라서, 앵타머-EMIPs는 높은 민감도 및 선택성이 요구되는 진단분야에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

### 3.2 Epitope as a Template for EMIPs

단백질 분자 전체를 각인하는 방법은 다양한 단량체의 개발,

나노물질과의 결합, 앵타머와의 융합 등을 통해 발전해 왔지만, 단백질의 거대한 크기, 높은 비용, 불안정한 물리화학적 특성 및 구조적 특성 등으로 인해 많은 한계점이 지적되었다. 따라서, 이러한 한계점을 극복하기 위해 단백질에 존재하는 짧은 펩타이드 서열인 에피토프 (epitope)를 각인하는 방법이 대안으로 제시되었다. 에피토프의 사전적 의미는 항체가 결합하는 항원의 특정 영역을 지칭하는 반면, MIPs에서의 에피토프는 모체인 단백질의 아미노산 서열 중 연속적인 아미노산 서열이거나 다양한 작용에 의해 구조적인 형태를 띠는 불연속적 아미노산을 나타내며, 주로 구조적으로 안정하고 단백질의 외부에 노출되어 있는 짧은 단편의 아미노산으로 구성된다 [41,42]. 이는 저렴한 비용, 단순한 구성으로 인한 구조적 안정성 및 물리화학적 안정성 등의 장점을 가지고 있어, 2000년대 Rachkov에 의해 제안된 이후 단백질의 검출 및 정량을 위한 EMIPs를 합성하기 위해 활발히 사용되었다 [43]. 일반적으로 에피토프는 단백질의 C 말단 (C-terminal) 이나 N말단 (N-terminal) 혹은 항체와 결합하는 항체 결합 부위를 주로 사용한다.

Khumsap 등은 계란알러지의 원인 물질 중 하나인 오브알부민 (ovalbumin) 단백질 검출을 위한 DPV 센서를 개발했다 [44]. 오브알부민은 계란알러지의 원인 단백질 중 하나로 IgE 항체와 결합하여 알러지 반응을 일으킨다. 해당 방법에서는 오브알부민 구조의 아미노산 잔기에 존재하는 IgE 항체 결합부위191-200 (EDTQAMPFRV)를 에피토프로 사용하

**Table 2.** Examples of epitope as template for the development of EMIPs

| Monomer          | Template  | Electrode | EP Technique | Detection Technique | Linear range.   | LOD        | Stability         | Ref. |
|------------------|---|-----------|--------------|---------------------|-----------------|------------|-------------------|------|
| Dopamin          | Ovalbumin epitope (EDTQAMPFRV)                                    | SPCE      | CV           | DPV                 | 23.25-232.50 nM | 10.76 nM   | More than 15 days | [44] |
| <i>o</i> -PD     | C-terminal polypeptide of insulin (EGEDGQVGQGGGPGAG GLQGLALEGGGQ) | GE        | CV           | DPV                 | 1-50 fM         | 0.724 fM   | More than 2 weeks | [50] |
| <i>o</i> -PD     | BSA epitopes (VVSTQTALA)  | GE        | CV           | DPV                 | 1-150 ng/mL     | 0.02 ng/mL |                   | [51] |
| 3-AP             | Heat-denatured NS1 protein epitope (WTEQYKFQA)                    | SPCE      | CV           | EIS                 | 25-200 µg/L     | 13.9 µg/L  | -                 | [52] |
| Aniline and MSAN | Alpha-synuclein (AEAAGKTKEGVLY)                                   | SPGE      | CV           | CV                  | 1-1000 fg/mL    | 10 fg/mL   | -                 | [53] |
| Scopoletin       | Cys-modified NSE epitope (CKGVKAVDHINSTIAPC)                      | GE        | MA           | SWV                 | 0.125-10 µM     | 0.25 µM    | -                 | [54] |
| Scopoletin       | Cys-modified NSE epitopes (CLKAVDHINST)                           | GE        | MA           | SWV                 | 0.5-100 ng/mL   | 0.5 ng/mL  | -                 | [45] |
| Scopoletin       | Cys-modified NSE epitopes (CLKAVDHINST, CAMRLGAEVYHTL)            | GE        | MA           | SWV                 | 0.2-40 ng/mL    | 0.2 ng/mL  |                   | [26] |

EP: electropolymerization; MA: multi-step amperometry; 3AP: 3-aminophenol; *o*PD: *o*-phenylenediamine; MSAN: *m*-aminobenzenesulfonic acid; SPGE: screen-printed gold electrode; SPCE: screen-printed carbon electrode; GE: gold electrode; NSE: neuron specific enolase; BSA: bovine serum albumin

였으며, 탄소 전극에 금나노입자 (gold nanoparticle)를 도포한 전극을 사용하였다. 이들은 도파민 용액에 에피토프를 넣은 후 전기중합을 통해 EMIPs를 합성하였으며, 합성된 EMIPs는 23.25-232.50 nM 구간에서 10.76 nM의 검출한계를 나타내었다 (Table 2). 실제 와인 샘플에서 오브알부민을 성공적으로 검출하여 식품의 알러지 검출에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대되었다.

항체 결합 부위를 알아내는 것은 복잡한 연구절차로 인해 많은 시간과 비용이 소모되었으며, 단백질의 말단을 각인하는 것은 분자 각인에 최적화되어 있지 않았다. 따라서, 보다 합리적인 에피토프의 설계를 위해 컴퓨터 혹은 AI 기술과 생물정보학적 데이터베이스를 기반으로 한 가상 시뮬레이션 기술이 에피토프를 선정하기 위한 효율적인 방법으로 제안되었다 [42].

Altintas 등은 NSE (neuron specific enolase) 단백질의 에피토프를 분자동역학 시뮬레이션을 통해 선정하고, 에피토프 각인된 EMIPs 기반의 SWV 센서를 개발하였다 [45]. 이들은 NSE의 생물정보학적 데이터베이스를 이용하여 단백질 구조 외부에 위치하고 있는 짧은 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드 후보군을 선정하고, 분자동역학 시뮬레이션을 통해 수용액 상에서 구조적, 화학적으로 가장 안정적인 펩타이드를 에피토프로 선정하였다. 전기중합을 통해 금 전극 표면에 각인된 에피토프 기반의 EMIPs는 NSE 농도 0.5-100 ng/mL의 구간에서 0.5 ng/mL의 검출한계 값을 나타내었다. 해당 방법에서는 분자동역학 시뮬레이션을 통해 에피토프를 선정하였고, 선정된 에피토프는 수용액 상태에서 가장 구조적으로

가장 안정한 에피토프를 뜻하며, 연구 결과에서 따르면 다른 에피토프 후보군들에 비해 높은 안정성과 검출 성능을 나타내었다. 이는 분자각인과정에서 주형 분자의 구조적 안정성이 중요하게 작용하며, 해당방법을 통해 선정된 에피토프는 일반적으로 사용되는 에피토프인 단백질의 항체 결합부위나 C 말단, N 말단에 비해 분자 각인에 유리한 조건을 가질 수 있다는 것을 암시한다. 결론적으로, 컴퓨터 혹은 AI 기술과 생물정보학적 데이터베이스를 기반으로 한 가상 시뮬레이션 기술은 분자 각인을 위한 단백질의 에피토프를 효율적으로 발굴할 수 있는 방법 중 하나가 될 수 있다.

#### 4. CONCLUSION

단백질 검출 및 정량을 위한 바이오센서는 의약, 약학, 식품 안전관리 등 다양한 분야에서 주목받으며 꾸준히 발전하고 있다. 그 중 분자 각인 고분자를 이용한 단백질 검출용 바이오센서는 2000년대에 전기중합 기술이 개발되면서 분자 각인 절차가 간편해지고, 거대 생체 분자 각인이 보다 수월해지면서 최근 들어 주목받고 있다. 전기중합을 이용한 EMIPs는 전기화학 분석법으로 주로 응용되었으며, 본 논문에서 언급된 내용을 포함한 단백질 검출을 위해 고안되었던 EMIPs 기반 전기화학 바이오센서의 일부 선행 연구들의 특징들을 나열한 것이다. 해당 연구에 따르면, 단백질 검출을 위한 EMIPs를 합성하기 위해서는 크게 단백질 전체를 이용하는 방법과 단백질의 일부인 에피토프를 이용하는 방법으로 나

눌 수 있으며, 합성된 EMIPs 기반 전기화학 센서의 민감도를 높여 주기 위해 전극의 나노물질, 화학적 변형등을 공통적으로 이용하였다.

단백질 전체를 이용한 EMIPs는 단백질 검출을 위한 EMIPs 연구에서 대부분을 차지하였으며 성공적인 결과를 나타내었지만, 선택성 및 민감도 측면에서 다른 분자인식자(항체, 앵타머)를 이용한 방식보다 떨어지는 경향을 보였다. 반면, 단백질의 일부인 에피토프를 선정하여 분자 각인하는 방식은 보다 나은 선택성과 민감도를 나타내었고, 다양한 단백질에 공통적으로 적용 가능하다는 잠재성을 보였다. 비록 해당 방식들이 공통적으로 종래의 방법들에 비해 안정성이 높고 사용이 간편하다는 장점이 있지만, 실제 바이오센서 시장에서 상용화 되기 위해 품질보증이 가능한 바이오센서를 제작해야하는 당면 과제가 남아있다. 따라서, 아직은 실험실 단계인 단백질 검출용 EMIPs 기반의 센서를 상용화하기 위해서는 안정적인 EMIPs의 합성 방법이 정립될 필요가 있으며, 이를 위해서 다양한 기능성 단량체의 개발과 주형의 균일한 배열을 위한 주형 또는 전극의 물리화학적 변형 기술 및 분석법의 고도화가 필요할 것으로 예상된다.

## Acknowledgements

본 연구는 2019년, 2021년 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행한 연구임 (2019R1A2C2084065, 2021R1A4A1022206).

## REFERENCES

- Whitcombe, M. J., I. Chianella, L. Larcombe, S. A. Piletsky, J. Noble, R. Porter, and A. Horgan (2011) The rational development of molecularly imprinted polymer-based sensors for protein detection. *Chem. Soc. Rev.* 40: 1547-1571.
- Markets and markets (2016) Printed Sensors Market by Printed Sensor Type (Biosensor, Touch Sensor, Image Sensor, Temperature Sensor), Printing Technology (Ink-Jet Printing, Screen Printing, Flexographic Printing), Application, and Geography - Global Trend and Forecast to 2022. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/printed-flexible-sensor-market-100918633.html>
- Wei, M., X. Geng, Y. Liu, H. Long, and J. Du (2019) A novel electrochemical sensor based on electropolymerized molecularly imprinted polymer for determination of luteolin. *J. Electroanal. Chem.* 842: 184-192.
- Shin, J. H., Y. V. M. Reddy, T. J. Park, and J. P. Park (2021) Recent advances in analytical strategies and microsystems for food allergen detection. *Food Chem.* 131120.
- Lim, S. H., Y. C. Ryu, and B. H. Hwang (2021) Aptamer-immobilized gold nanoparticles enable facile and on-site detection of *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 26: 107-113.
- Song, S., L. Wang, J. Li, C. Fan, and J. Zhao (2008) Aptamer-based biosensors. *Trac-Trends Anal. Chem.* 27: 108-117.
- Heo, N. S., S. Y. Oh, M. Y. Ryu, S. H. Baek, T. J. Park, C. Choi, Y. S. Huh, and J. P. Park (2019) Affinity peptide-guided plasmonic biosensor for detection of noroviral protein and human norovirus. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 24: 318-325.
- Kurup, C. P., N. F. Mohd-Naim, C. Tlili, and M. U. Ahmed (2020) A highly sensitive label-free aptasensor based on gold nanourchins and carbon nanohorns for the detection of lipocalin-2 (LCN-2). *Anal. Sci.* 20P303.
- Crapnell, R. D., N. C. Dempsey-Hibbert, M. Peeters, A. Tridente, and C. E. Banks (2020) Molecularly imprinted polymer based electrochemical biosensors: Overcoming the challenges of detecting vital biomarkers and speeding up diagnosis. *Talanta Open.* 100018.
- Ahmad, O. S., T. S. Bedwell, C. Esen, A. Garcia-Cruz, and S. A. Piletsky (2019) Molecularly imprinted polymers in electrochemical and optical sensors. *Trends Biotechnol.* 37: 294-309.
- Beluomini, M. A., J. L. da Silva, A. C. de Sá, E. Buffon, T. C. Pereira, and N. R. Stradiotto (2019) Electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymer on nanostructured carbon materials: A review. *J. Electroanal. Chem.* 840: 343-366.
- Jin Chul Yang, J. Y. P. (2017) Molecularly Imprinted Conducting Polymers for Chemical/Biosensors. *Polym. Sci. Tech.* 28: 456-461.
- Sharma, P. S., A. Pietrzyk-Le, F. D'souza, and W. Kutner (2012) Electrochemically synthesized polymers in molecular imprinting for chemical sensing. *Anal. Bioanal. Chem.* 402: 3177-3204.
- Lamaoui, A., J. J. García-Guzmán, A. Amine, J. M. Palacios-Santander, and L. Cubillana-Aguilera (2021) Synthesis techniques of molecularly imprinted polymer composites. 1st ed., pp. 49-91. *Molecularly Imprinted Polymer Composites*. Elsevier, NY, USA
- Lahcen, A. A., and A. Amine (2019) Recent advances in electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymers and nanomaterials. *Electroanalysis*. 31: 188-201.
- Goncalves, L. M. (2021) Electropolymerized molecularly imprinted polymers: Perceptions based on recent literature for soon-to-be world-class scientists. *Curr. Opin. Electrochem.* 25: 100640.
- Crapnell, R. D., A. Hudson, C. W. Foster, K. Eersels, B. v. Grinsven, T. J. Cleij, C. E. Banks, and M. Peeters (2019) Recent advances in electrosynthesized molecularly imprinted polymer sensing platforms for bioanalyte detection. *Sensors* 19: 1204.
- Ebarvia, B. S., S. Cabanilla, and F. Sevilla III (2005) Biomimetic properties and surface studies of a piezoelectric caffeine sensor based on electrosynthesized polypyrrole. *Talanta Open.* 66: 145-152.
- Nezhadali, A., L. Mehri, and R. Shadmehri (2012) Determination of benzimidazole in biological model samples using electropolymerized-molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite sensor. *Sens. Actuator B-Chem.* 171: 1125-1131.
- Ji, Z., W. Chen, E. Wang, and R. Deng (2017) Electropolymerized molecular imprinting & graphene modified electrode for detection of melamine. *Int. J. Electrochem. Sci.* 12: 11942-11954.
- Kan, X., Z. Xing, A. Zhu, Z. Zhao, G. Xu, C. Li, and H. Zhou (2012) Molecularly imprinted polymers based electrochemical

- sensor for bovine hemoglobin recognition. *Sens. Actuator B-Chem.* 168: 395-401.
22. Menon, S., S. Jesny, and K. G. Kumar (2018) A voltammetric sensor for acetaminophen based on electropolymerized-molecularly imprinted poly (o-aminophenol) modified gold electrode. *Talanta* 179: 668-675.
  23. AL-Ammari, R. H., A. A. Ganash, and M. A. Salam (2019) Electrochemical molecularly imprinted polymer based on zinc oxide/graphene/poly (o-phenylenediamine) for 4-chlorophenol detection. *Synth. Met.* 254: 141-152.
  24. Liu, Y. T., J. Deng, X. L. Xiao, L. Ding, Y. L. Yuan, H. Li, X. T. Li, X. N. Yan, and L. L. Wang (2011) Electrochemical sensor based on a poly (para-aminobenzoic acid) film modified glassy carbon electrode for the determination of melamine in milk. *Electrochim. Acta.* 56: 4595-4602.
  25. Jafari, S., M. Dehghani, N. Nasirizadeh, and M. Azimzadeh (2018) An azithromycin electrochemical sensor based on an aniline MIP film electropolymerized on a gold nano urchins/graphene oxide modified glassy carbon electrode. *J. Electroanal. Chem.* 829: 27-34.
  26. Pirzada, M., E. Sehit, and Z. Altintas (2020) Cancer biomarker detection in human serum samples using nanoparticle decorated epitope-mediated hybrid MIP. *Biosens. Bioelectron.* 166: 112464.
  27. Zaidi, S. A. (2018) Utilization of an environmentally-friendly monomer for an efficient and sustainable adrenaline imprinted electrochemical sensor using graphene. *Electrochim. Acta.* 274: 370-377.
  28. Palladino, P., M. Minunni, and S. Scarano (2018) Cardiac Troponin T capture and detection in real-time via epitope-imprinted polymer and optical biosensing. *Biosens. Bioelectron.* 106: 93-98.
  29. Zhang, J., X.-T. Guo, J.-P. Zhou, G.-Z. Liu, and S.-Y. Zhang (2018) Electrochemical preparation of surface molecularly imprinted poly (3-aminophenylboronic acid)/MWCNTs nanocomposite for sensitive sensing of epinephrine. *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* 91: 696-704.
  30. Seguro, I., J. G. Pacheco, and C. Delerue-Matos (2021) Low Cost, Easy to Prepare and Disposable Electrochemical Molecularly Imprinted Sensor for Diclofenac Detection. *Sensors* 21: 1975.
  31. Regasa, M. B., T. R. Soreta, O. E. Femi, P. C. Ramamurthy, and S. Kumar (2020) Molecularly imprinted polyaniline molecular receptor-based chemical sensor for the electrochemical determination of melamine. *J. Mol. Recognit.* 33: e2836.
  32. Wang, Y., Q. Zhang, Y. Ren, L. Jing, and T. Wei (2014) Molecularly imprinted polymer thin film based surface plasmon resonance sensor to detect hemoglobin. *Chem. Res. Chin. Univ.* 30: 42-48.
  33. Tlili, A., G. Attia, S. Khaoulani, Z. Mazouz, C. Zerrouki, N. Yaakoubi, A. Othmane, and N. Fourati (2021) Contribution to the Understanding of the Interaction between a Polydopamine Molecular Imprint and a Protein Model: Ionic Strength and pH Effect Investigation. *Sensors* 21: 619.
  34. Di Giulio, T., E. Mazzotta, and C. Malitesta (2021) Molecularly imprinted polyscopoletin for the electrochemical detection of the chronic disease marker lysozyme. *Biosensors-Basel.* 11: 3.
  35. Kor, K., and K. Zarei (2016) Development and characterization of an electrochemical sensor for furosemide detection based on electropolymerized molecularly imprinted polymer. *Talanta* 146: 181-187.
  36. Erdőssy, J., V. Horváth, A. Yarman, F. W. Scheller, and R. E. Gyurcsányi (2016) Electrosynthesized molecularly imprinted polymers for protein recognition. *Trac-Trends Anal. Chem.* 79: 179-190.
  37. Ben Hassine, A., N. Raouafi, and F. T. Moreira (2021) Novel electrochemical molecularly imprinted polymer-based biosensor for Tau protein detection. *Chemosensors* 9: 238.
  38. Tabrizi, M. A., J. P. Fernández-Blázquez, D. M. Medina, and P. Acedo (2021) An ultrasensitive molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor for the determination of SARS-CoV-2-RBD by using macroporous gold screen-printed electrode. *Biosens. Bioelectron.* 113729.
  39. Yang, S., Y. Teng, Q. Cao, C. Bai, Z. Fang, and W. Xu (2019) Electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer-aptamer hybrid receptor for voltammetric detection of thrombin. *J. Electrochem. Soc.* 166: B23.
  40. Jolly, P., V. Tamboli, R. L. Harniman, P. Estrela, C. J. Allender, and J. L. Bowen (2016) Aptamer-MIP hybrid receptor for highly sensitive electrochemical detection of prostate specific antigen. *Biosens. Bioelectron.* 75: 188-195.
  41. Rachkov, A., and N. Minoura (2001) Towards molecularly imprinted polymers selective to peptides and proteins. The epitope approach. *Biochim. Biophys. Acta-Protein Struct. Molec. Enzym.* 1544: 255-266.
  42. Mier, A., I. Maffucci, F. Merlier, E. Prost, V. Montagna, G. U. Ruiz-Esparza, J. V. Bonventre, P. K. Dhal, B. Tse Sum Bui, and P. Sakhaii (2021) Molecularly Imprinted Polymer Nanogels for Protein Recognition: Direct Proof of Specific Binding Sites by Solution STD and WaterLOGSY NMR Spectroscopies. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60: 20849-20857.
  43. Wang, X., G. Chen, P. Zhang, and Q. Jia (2021) Advances in epitope molecularly imprinted polymers for protein detection: a review. *Anal. Methods* 13: 1660-1671.
  44. Khumsap, T., S. Bamrungsap, V. T. Thu, and L. T. Nguyen (2021) Epitope-imprinted polydopamine electrochemical sensor for ovalbumin detection. *Bioelectrochemistry* 140: 107805.
  45. Altintas, Z., A. Takiden, T. Utesch, M. A. Mroginski, B. Schmid, F. W. Scheller, and R. D. Süßmuth (2019) Integrated Approaches Toward High-Affinity Artificial Protein Binders Obtained via Computationally Simulated Epitopes for Protein Recognition. *Adv. Funct. Mater.* 29: 1807332.
  46. Khan, M. A. R., F. T. Moreira, J. Riu, and M. G. F. Sales (2016) Plastic antibody for the electrochemical detection of bacterial surface proteins. *Sens. Actuator B-Chem.* 233: 697-704.
  47. Stojanovic, Z., J. Erdőssy, K. Keltai, F. W. Scheller, and R. E. Gyurcsányi (2017) Electrosynthesized molecularly imprinted polyscopoletin nanofilms for human serum albumin detection. *Anal. Chim. Acta.* 977: 1-9.
  48. Raziq, A., A. Kidakova, R. Boroznjak, J. Reut, A. Öpik, and V. Syritski (2021) Development of a portable MIP-based electrochemical sensor for detection of SARS-CoV-2 antigen. *Biosens. Bioelectron.* 178: 113029.

49. Yarman, A. (2018) Development of a molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor for tyrosinase. *Turk. J. Chem.* 42: 346-354.
50. Cheng-Jun, Z., M. Xiong-Hui, and L. Jian-Ping (2017) An insulin molecularly imprinted electrochemical sensor based on epitope imprinting. *Chin. J. Anal. Chem.* 45: 1360-1366.
51. Li, M.-X., X.-H. Wang, L.-M. Zhang, and X.-P. Wei (2017) A high sensitive epitope imprinted electrochemical sensor for bovine serum albumin based on enzyme amplifying. *Anal. Biochem.* 530: 68-74.
52. Silva, M. S., A. P. M. Tavares, L. F. L. Coelho, L. E. M. F. Dias, R. M. Chura-Chambi, F. G. da Fonseca, M. G. F. Sales, and E. C. Figueiredo (2021) Rational selection of hidden epitopes for a molecularly imprinted electrochemical sensor in the recognition of heat-denatured dengue NS1 protein. *Biosens. Bioelectron.* 113419.
53. Lee, M.-H., J. L. Thomas, Z.-L. Su, W.-K. Yeh, A. S. Monzel, S. Bolognin, J. C. Schwaborn, C.-H. Yang, and H.-Y. Lin (2021) Epitope imprinting of alpha-synuclein for sensing in Parkinson's brain organoid culture medium. *Biosens. Bioelectron.* 175: 112852.
54. Drzazgowska, J., B. Schmid, R. D. Su?smuth, and Z. Altintas (2020) Self-assembled monolayer epitope bridges for molecular imprinting and cancer biomarker sensing. *Anal. Chem.* 92: 4798-4806.