

مروری کوتاه بر پلیمرهای قالب مولکولی و کاربردهای آنها

مسیب قرخلو، سماحه السادات سجادی*، فهیمه عسکری

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

چکیده ...

اصطلاح پلیمرهای قالب مولکولی (Molecularly Imprinted Polymers) به نوعی از پلیمرها اطلاق می‌شود که در طول سنتز، مکان‌های مشخص برای یک هدف خاص در پلیمر ایجاد می‌شود. به همین منظور در طول سنتز برای ایجاد مکان‌های مشخص از قالب‌هایی که از لحاظ شکل و اندازه به مولکول هدف شباهت دارند، استفاده می‌شوند. MIPS تهیه شده نسبت به مولکول هدف کاملاً به صورت انتخابی عمل می‌کنند. به عبارتی دیگر برهمکنش‌های شیمیایی فیزیکی بین قسمت‌های عامل‌دار ماتریس پلیمری و گروه‌های عاملی قالب مولکولی در هنگام پلیمری شدن به خاطر سپرده می‌شود و بعد از شست‌وشو و خارج کردن قالب، حفره مولکولی با شکل و محیط الکتریکی مشخصی بدست می‌آید. MIPS با خواص مشخص برای مولکول هدف به صورت گزینشی عمل می‌کند. به خاطر ویژگی‌های خاص MIPS، در کاربردهای مختلفی مانند کاتالیزور، دارو رسانی، غشا، کشت سلولی، تبلور به کار برده می‌شوند.

واژه‌های کلیدی:

قالب مولکولی
تبلور
دارو رسانی
غشا
کاتالیست

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

S.Sadjadi@ippi.ac.ir

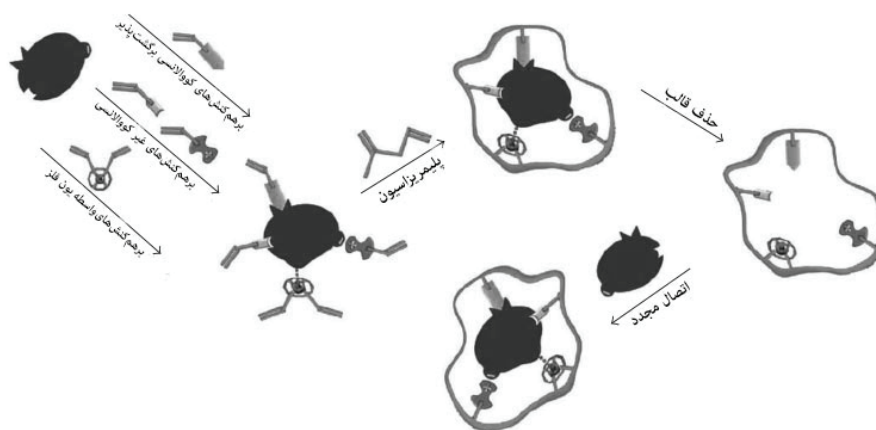
۱ مقدمه

با توجه به پیوند و برهم‌کنشی که بین قالب مولکولی و مونومرها وجود دارد، سه روش برای تهیه IMPs در نظر گرفته می‌شود: قالب مولکولی کووالانسی، قالب مولکولی غیر کووالانسی و قالب مولکولی نیمه کووالانسی [۵-۸]. قالب مولکولی کووالانسی: در این روش از پیوندهای کووالانسی برگشت‌پذیر برای اتصال قالب مولکولی و مونومرهای عامل‌دار استفاده می‌شود و پس از پلیمری شدن، به منظور جدا شدن قالب پیوند کووالانسی شکسته می‌شود [۴]. برای اولین بار روش قالب مولکولی کووالانسی توسط وولف (Wulff) و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. این گروه برای تهیه پلیمر قالب مولکولی از قندهای مخصوص یا مشتقات آمینو اسید دارای عامل‌های پلیمر شونده مانند وینیل‌فنیل‌برونات استفاده کرده‌اند. پس از انجام پلیمری شدن، ذرات قند توسط آبکافت شکسته شده، پلیمر حاصله به عنوان MIP به کار برده شده است. آنها با بررسی‌های بیشتر متوجه شدند که هرچه چگالی پیوندهای عرضی بیشتر باشد، پلیمر قالب مولکولی بدست آمده گزینش‌پذیری بیشتری خواهد داشت.

قالب مولکولی غیر کووالانسی: روش غیر کووالانسی، روش خود آرایی نیز نامیده می‌شود. در سال ۱۹۸۰ میلادی مسباچ (Mosbach) و همکارانش برای نخستین بار برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی را در تهیه پلیمرهای آلی مطرح کردند. در کمپلکس پیش پلیمر به منظور کنار هم نگه داشتن قالب مولکولی و مونومرهای عامل‌دار برای پلیمری شدن از برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی الکترواستاتیک (باربار)، برهم‌کنش‌های دوقطبی و یا پیوندهای هیدروژنی استفاده می‌شود و همین برهم‌کنش‌ها عهده‌دار اتصال

طی دهه‌های گذشته، قالب مولکولی (Molecular Imprinting) یکی از مهم‌ترین و موثرترین روش‌ها در سنتز مواد با قابلیت گزینش‌پذیری مولکولی بوده است [۱، ۲]. پلیمرهای قالب مولکولی (MIPs) به خاطر عملکرد مشابهی که با پادتن‌های مصنوعی (Antibodies)، گیرنده‌های مصنوعی و تقلید آنزیم دارند به این نام‌ها نیز شناخته می‌شوند [۳]. در MIPs از یک قالب مولکولی به منظور ایجاد محل‌های اتصال معین در پلیمرهای شبکه‌ای شده استفاده می‌شود. مراحل لازم برای رسیدن به MIPs، شامل شبکه‌ای شدن مونومرهای عامل‌دار یا پیش‌سازهای معدنی بر روی قالب مولکولی است، قالب مولکولی کنترل مکان و جهت‌گیری بلوک‌های ساختمان مولکولی را از طریق برهم‌کنش‌های کووالانسی یا غیر کووالانسی برعهده دارد [۴]. پس از عمل پخت، قالب مولکولی جدا می‌شود تا مکمل محل‌های اتصال در پلیمر شبکه‌ای شده بدست آید (شکل ۱). پلیمر شبکه‌ای بدست آمده قابلیت پذیرفتن و اتصال مجدد با قالب یا مولکول هدف را دارد. مولکولی که ساختاری مشابه قالب و یا محل‌های مشابه با محل‌های اتصال پلیمر شبکه‌ای شده داشته باشد به عنوان مولکول هدف شناخته می‌شود.

با توجه به توضیحات بالا از مواد آلی و معدنی می‌توان در تهیه مواد قالب مولکولی استفاده کرد. در حقیقت در تهیه نخستین مواد قالب مولکولی از سیلیکا به عنوان ماتریس و از رنگ‌های آلی به عنوان قالب مولکولی استفاده شده است. پس از واکنش تراکمی سل‌ژل، در سیلیکای شبکه‌ای شده، مکان‌های مشخص برای هدف خاص بوجود آمده‌اند.



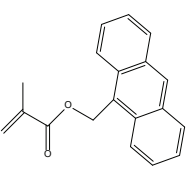
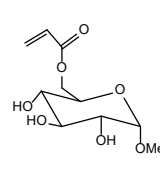
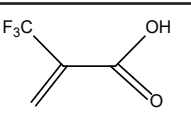
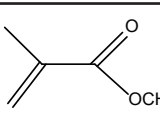
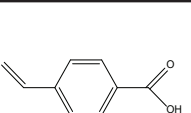
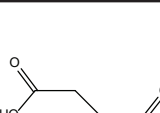
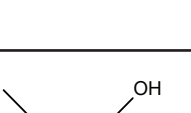
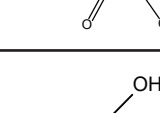
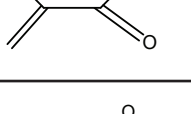
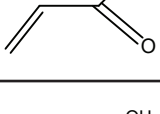
شکل ۱ طرحواره تهیه پلیمرهای قالب مولکولی به سه روش کووالانسی، غیر کووالانسی و واسطه یون فلز [۹].

قالب مولکولی حاوی گروه‌های اسیدی باشد از مونومرهای عامل‌دار بازی استفاده می‌شود و برعکس [۳، ۴].

۳-۲ عوامل اتصال دهنده پیوند عرضی

عوامل اتصال دهنده پیوند عرضی باعث می‌شوند تا مونومرهای عامل‌دار به یکدیگر متصل شده و محکم سرجای خود بایستند و پس از انجام پلیمری شدن و جدا شدن قالب مولکولی، مونومرهای عامل‌دار تغییر مکان ندهند و حفره‌های حک شده ایجاد شوند. نوع و اندازه عامل اتصال دهنده پیوند عرضی بر روی ریخت‌شناسی و پایداری مکانیکی پلیمر شبکه‌ای شده تاثیر می‌گذارد. اندازه، انعطاف‌پذیری و نسبت عامل اتصال دهنده به مونومر خواص MIPS را تحت تاثیر قرار می‌دهد. نسبت عامل اتصال دهنده به مونومر هرچه بیشتر باشد باعث سخت‌تر شدن، کاهش قابلیت تورم و در نهایت از منبسط شدن MIPS بدست‌آمده جلوگیری می‌کند. تعدادی از عامل‌های اتصال دهنده در جدول (۲) آورده شده‌است [۳، ۴].

جدول ۱ مونومرهایی که در تهیه MIPS استفاده می‌شوند [۴].

مونومر	خاصیت	مونومر	خاصیت
	خشتی		خشتی
	اسیدی		خشتی
	اسیدی		اسیدی
	اسیدی		اسیدی
	بازی		اسیدی

مجدد مولکول هدف و قالب بعد از انجام پلیمری شدن و شست‌وشو هستند [۴]. امروزه، قالب مولکولی غیر کووالانسی به دلیل سادگی، دسترسی به مونومرهای عامل‌دار متنوع و سینتیک سریع اتصال، بیشترین استفاده را دارد.

قالب مولکولی نیمه کووالانسی: در این روش قالب از طریق پیوند کووالانسی به مونومرهای عامل‌دار برای انجام پلیمری شدن متصل می‌شود ولی پس از انجام پلیمری شدن اتصال مجدد قالب از طریق برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی هست. روش غیر کووالانسی شامل مزایا و محدودیت‌های دو روش قبلی (کووالانسی و غیر کووالانسی) است.

۲ تاثیر عوامل مختلف بر روی پلیمری شدن

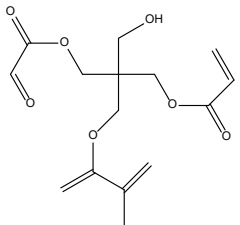
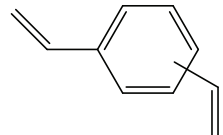
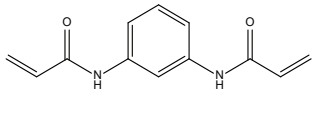
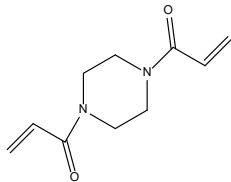
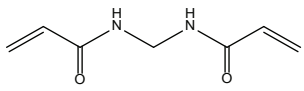
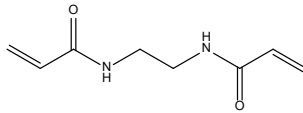
۲-۱ قالب (الگو)

نقش قالب مولکولی در فرآیند تهیه MIPS، ایجاد برهم‌کنش با مونومرهای عامل‌دار و نگه‌داشتن آنها در کنار یکدیگر به منظور ایجاد پیوند بین آنها است. در نهایت پس از انجام پلیمری شدن و شست‌وشوی قالب، حفره‌هایی با شکل و اندازه مشخص در پلیمر قالب مولکولی ایجاد می‌شوند. معمولاً از مولکول‌های هدف به عنوان قالب (الگو) استفاده می‌شود، در صورتیکه مولکول هدف سمی، گران قیمت یا اینکه به ندرت در دسترس باشد، از مولکولی با ساختار و آرایش فضایی نسبتاً مشابه با مولکول هدف استفاده می‌شود. قالب مولکولی باید در شرایط پلیمری شدن رادیکالی پایدار باشد و همچنین نباید دارای گروه‌های عاملی باشد که سینتیک پلیمری شدن را تحت تاثیر قرار دهد. MIPS می‌توانند برای هر نوعی از هدف تهیه شوند، در گزارش‌های منتشر شده بهترین نتایج برای مولکول‌هایی با وزن مولکولی بین ۲۰۰-۱۲۰۰ دکاگرم بدست آمده است [۳، ۴].

۲-۲ مونومر عامل‌دار

مونومر عامل‌دار دارای گروه‌های عاملی هست که مسئولیت برهم‌کنش با مولکول هدف در حفره‌های حک شده را برعهده دارد. هرچه برهم‌کنش بین مونومر عامل‌دار و قالب در طول پلیمری شدن قوی‌تر باشد، MIPS بدست‌آمده گزینش‌پذیری بهتری خواهد داشت. مونومرهای عامل‌دار گوناگونی که در پلیمری شدن قالب مولکولی غیر کووالانسی استفاده می‌شوند در جدول (۱) آورده شده است. گروه‌های عاملی مونومرها متمم با گروه‌های عاملی یک ترکیب مشخص انتخاب می‌شوند، برای مثال زمانی که

جدول ۲ عوامل اتصال دهنده پیوند عرضی [۴].

نام ساختار	عامل اتصال دهنده عرضی	نام ساختار	عامل اتصال دهنده عرضی
پنتا اریتریتول تری-آکریلات		دی وینیل بنزن	
۲ و ۶-بیس (آکریل آمید) پیریدین		۲ و ۴-بیس (آکریلویل) پپیرازین	
N,N-متیلن بی ساکریل آمید		N,N'-اتیلن بی ساکریل آمید	

برهم کنش‌های آبریز باشد، حلال‌های قطبی بهترین گزینه هستند [۳، ۴].

۲-۵ آغازگر

اغلب MIPS از طریق پلیمری شدن رادیکالی، حرارتی یا فوتوشیمیایی تهیه می‌شوند، که شامل سه مرحله است: شروع، پیشرفت و اختتام. مرحله اول همانند دیگر پلیمری شدن‌های رادیکالی همراه با تخریب آغازگر و ایجاد رادیکال همراه است. آغازگرهای شیمیایی متنوع با خواص شیمیایی متفاوت به عنوان منبع رادیکال در پلیمری شدن رادیکال آزاد استفاده می‌شوند. معمولاً مقدار آغازگر در حدود ۱ wt % یا ۱ mol % نسبت به تعداد کل پیوندهای دوگانه قابل پلیمری شدن است. هرچه غلظت آغازگر بیشتر باشد سرعت پلیمری شدن بیشتر و وزن مولکولی پلیمر کاهش خواهد یافت. نرخ و حالت تخریب آغازگر و ایجاد رادیکال، قابل کنترل است. آغازگر آزو بیس ایزو بوتیرو نیتریل (AIBN) توسط نور فرابنفش یا حرارت، رادیکال‌های پایدار می‌دهد که می‌توانند آغازگر پلیمری شدن مونومرهای وینیلی باشند. گاز اکسیژن موجب به تاخیر افتادن رشد مونومرها می‌شود. می‌توان از دستگاه فراصوت یا عبور دادن گازهای بی اثر از محلول مونومر، گاز اکسیژن را حذف کرد. ترکیبات آزو، ترکیبات پروکسی، اکسایش کاهش

۲-۴ حلال

برای سهولت انتقال مولکول هدف و دسترسی به مکان فعال، می‌توان از ایجاد ماکرو حفره‌ها در پلیمر قالب مولکولی استفاده کرد. به این منظور از حلال‌های تشکیل دهنده منافذ، پروژن‌ها (Porogen)، استفاده می‌شود که قابلیت ایجاد حفره در پلیمر تهیه شده را دارند. بنابراین حلال نقش مهمی را در فرآیند قالب مولکولی ایفا می‌کند. حلال باید قابلیت تشکیل یک فاز از مخلوط (مونومر، قالب، آغازگر و ...) را داشته باشد. ضمن اینکه در بافت (اندازه ذرات) و شکل فیزیکی ماده تهیه شده نیز تاثیرگذار است. در روش حک مولکولی غیرکوکوالانسی، حلال تشکیل دهنده منافذ که برای پلیمری شدن انتخاب می‌شود به شدت پایداری کمپلکس مونومر-قالب را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بعضی از خواص حلال‌های آلی مانند قطبیت، ثابت دی‌الکتریک یا پروتونه شدن (Protonation) تاثیر زیادی بر روی محصول نهایی دارند. استفاده از حلال‌های قطبی بدون پروتون و حلال‌های غیر قطبی (تولون و کلروفرم) باعث بهبود تشکیل کمپلکس مونومر-قالب از طریق برهم‌کنش‌های غیرکوکوالانسی قطبی (پیوند هیدروژنی) می‌شوند، در حالی که حلال‌های قطبی (آب و متانول) باعث از بین رفتن برهم‌کنش‌های غیرکوکوالانسی بین مونومر-قالب می‌شوند. در صورتی که تشکیل کمپلکس مونومر-قالب از طریق

در محدوده میکرومتر است. با این حال این روش دارای معایبی است که از جمله آنها می‌توان به یکسان نبودن اندازه و شکل ذرات پس از آسیاب و از بین رفتن بعضی از مراکز فعال اشاره کرد. اما در پلیمری شدن تعلیقی نیاز به آسیاب کردن پلیمر نیست، و پس از پلیمری شدن ذرات کروی بدست می‌آیند. اگر سامانه به اندازه کافی رقیق باشد میکرو کره‌هایی با اندازه ذرات یکنواخت ایجاد می‌شوند. برای بدست آوردن میکرو کره‌هایی با اندازه یکنواخت‌تر می‌توان از پلیمری شدن رسوبی استفاده کرد، این روش شامل انعقاد دانه‌های نانوذله است. ذرات، الیگومرهای موجود در محلول اطراف خود را به دام می‌اندازند که همین امر دلیل بر رشد منظم ذرات است. به همین خاطر با تغییر شرایط پلیمری شدن، دانه‌های کروی نسبتاً تک توزیعی بدست می‌آیند و تعیین اندازه و تخلخل قابل کنترل است. اخیراً، تهیه MIPS از روش پلیمری شدن قالب مولکولی

و آغازگر نوری مهم‌ترین آغازگرهایی هستند که استفاده می‌شوند [۳،۴].

بررسی‌ها نشان دهنده این است که انجام پلیمری شدن در دمای پایین باعث تشکیل MIPS می‌شود که گزینش‌پذیری بهتری دارند. می‌توان پلیمرهای قالب مولکولی را در شکل‌های فیزیکی متنوع برای کاربردهای مورد نظر تهیه کرد. با به‌کارگیری پلیمری شدن‌های توده‌ای، تورم چند مرحله‌ای، تعلیقی، رسوبی، پلیمری شدن قالب سطحی و پلیمری شدن قالب یک‌پارچه می‌توان به شکل‌های فیزیکی دلخواه دست یافت.

پلیمری شدن توده‌ای از جمله ساده‌ترین و سریع‌ترین روش‌های تهیه MIPS است. پس از پلیمر شدن و بدست آمدن توده‌های پلیمری برای ایجاد ذرات کوچک، توده‌ها به صورت مکانیکی آسیاب شده، برای دستیابی به توزیع یکنواخت اندازه، از الک استفاده می‌شود. معمولاً قطر ذرات

جدول ۳ ساختار شیمیایی آغازگرهای مرسوم در پلیمری شدن قالب مولکولی غیر کووالانسی [۱].

	آزوبیس‌ایزوبوتیرونیتریل
	دی‌متیل استال بنزیل
	بنزویل پروکساید
	آزوبیس‌دی‌متیل‌والرو نیتریل
	۴و ۴-آزو (۴-سیانو والریک‌اسید)

سطحی مورد توجه بوده، به عنوان یک روش عمومی برای تهیه مواد قالب مولکولی در کروماتوگرافی استفاده می‌شود. در این روش از لایه‌های قالب نازک به عنوان پوشش بر روی تخلخل‌های سیلیکا استفاده می‌شود [۱].

۳ کاربردها

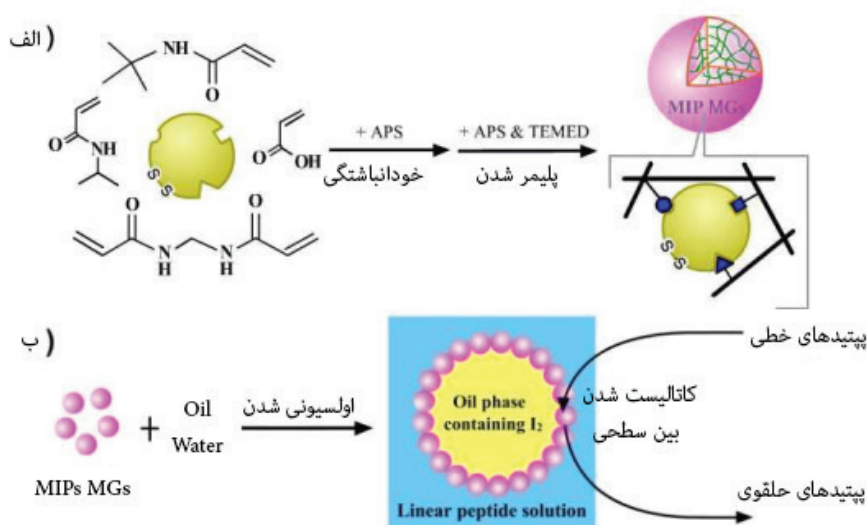
۳-۱ کاتالیست

آنزیم‌هایی که در طبیعت وجود دارند به طور گسترده‌ای واکنش‌های شیمیایی را تسریع می‌کنند ولی برای تسریع بخشیدن به هر واکنش نمی‌توان از هر آنزیمی استفاده کرد. برای مثال در واکنش‌های دیلز آلدرد و هترو دیلز آلدرد نمی‌توان از آنزیم‌های طبیعی به عنوان کاتالیست استفاده کرد. به همین دلیل محققان تلاش کرده‌اند تا انواع مختلفی از تقلیدهای مصنوعی (Artificial Mimic) را تهیه و سنتز کنند، در این میان پلیمرهای قالب مولکولی و پادتن‌های کاتالیستی پرکاربردترین‌ها هستند [۱۰-۱۳].

طی دو دهه گذشته کاتالیست‌های تقلید زیستی (Biomimetic) بر پایه MIPs پیشرفت قابل توجهی داشته‌اند. در سال ۱۹۸۰ برای اولین بار نکرز (Neckers) استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی به عنوان کاتالیزور را مطرح کرد. با بهره‌گیری از روش قالب مولکولی که در آن از مونومرهای عامل‌دار، قالب مشخص و عوامل ایجاد کننده پیوند عرضی استفاده می‌شود و بعد از انجام پلیمری شدن و حذف قالب، حفره‌ای با ویژگی‌های مشخص ایجاد می‌شود. پلیمر ایجاد شده به

عنوان کاتالیزور، فعالیت‌های همانند آنزیم خواهد داشت. به طور گسترده از فلزات به عنوان کاتالیزور استفاده می‌شود، یکی از مشکلات آن‌ها داشتن سطح مقطع کم است. برای افزایش سطح مقطع، می‌توان از تلفیق فلزات با MIPs استفاده کرد. چالک (Czulak) تاثیر MIPs حاوی یون فلزات واسطه در اکسید کردن هیدروکینون توسط هیدروژن پراکساید را مطرح و تاثیر Metal-MIPs را به عنوان کاتالیست در واکنش اکسایش هیدروکینون بررسی کرد. در بررسی‌های انجام شده از فلزهای Cu^{+2} , Co^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} به عنوان فلز مرکزی و از مونومرهای عامل‌دار ۴-وینیل‌پیریدین و آکریلونیتریل و از عوامل اتصال دهنده پیوند عرضی تری‌متیل‌پروپان و تری‌متیل‌آکریلات در تهیه MIPs استفاده شده است. با بررسی Metal-MIPs مختلف مشاهده کرد که Cu^{+2} -MIPs بیشترین فعالیت را بر روی واکنش اکسایش هیدروکینون دارد [۹].

تشکیل پیوندهای دی‌سولفید در پپتیدها فعالیت‌های بیولوژیکی و کاربردهای پزشکی و دارویی قابل توجهی دارد. پل‌های دی‌سولفید نقش مهمی در تا خوردن و پایداری ساختار سوم پپتوین‌ها دارند. به همین دلیل ایجاد پیوندهای دی‌سولفید بسیار مورد توجه است. تهیه پپتیدهای حلقوی با روش‌های سنتز مرسوم، سخت و غیر ممکن است. استفاده از قالب مولکولی برای پایدار و کاتالیست کردن پیوندهای دی‌سولفید روش نوینی است که مشکلات روش‌های قبل را برطرف می‌کند. در این روش از پلیمر قالب مولکولی و امولسیون پیکرینگ (Pickering Emulsions)، امولسیون‌های



شکل ۲ (الف) تهیه پلیمر قالب مولکولی. (ب) تشکیل باندهای دی‌سولفید درون مولکول‌های پپتیدی

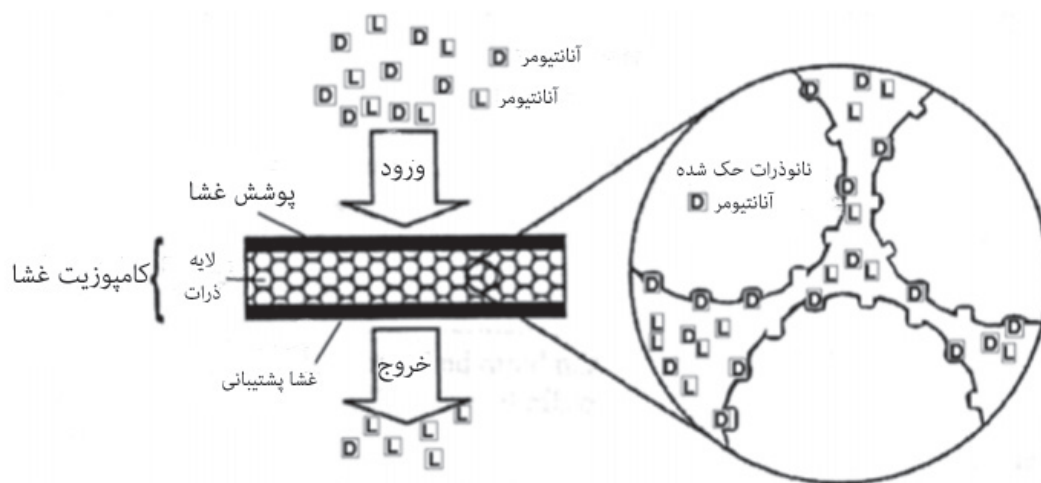
محصول دارو بدست آمده در مقیاس قسمت در میلیون از ناخالصی‌های ناخواسته، باعث افزایش هزینه‌ها می‌شود. از روش‌هایی مانند تقطیر، بلورینگی، کروماتوگرافی و غشا در خالص‌سازی استفاده می‌شود. در خالص‌سازی روشی که تک مرحله‌ای و نیازمند مقدار کمتری حلال و انرژی باشد، ایده آل در نظر گرفته می‌شود. یکی از روش‌های خالص‌سازی که تقریباً ایده آل در نظر گرفته می‌شود جداسازی بر پایه غشا است که به صورت پیوسته، تحت شرایط ملایم و در بیشتر موارد بدون رخ دادن پدیده چند فاز، انجام می‌شود. استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی در غشاها در سال ۱۹۶۲ توسط گروه تحقیقاتی مایکلز (Michaels) مطالعه و بررسی شده است. در غشاهای جداسازی، نفوذ گزینش پذیری و شار از مهم‌ترین عوامل هستند. بین دو عامل گزینش پذیری و شار، رابطه مبادله وجود دارد. با افزایش شار، از خاصیت گزینش پذیری کاسته می‌شود. در حالی که اگر از غشاهای بر پایه قالب مولکولی استفاده شود در صورت افزایش یکی از دو عامل گزینش پذیری یا شار، دیگری افت پیدا نمی‌کند [۱۴]. توزیع مکان‌های شناسایی مولکولی در غشا برای بدست آوردن یک غشا با بستر خاص از اهمیت بالایی برخوردار است. با توجه به شکل (۴)، چهار نوع توزیع مکان‌های شناسایی فعال قالب مولکولی در غشاها وجود دارد. قسمت (الف) شکل (۴) نشان دهنده نتیجه‌ی ریخته‌گری معمولی غشا است که مکان‌های شناسایی مولکولی عمیقاً در درون غشا مستقر شده‌اند، در حالیکه در قسمت (ب) شکل (۴) مکان‌های شناسایی مولکولی بر روی سطح غشا توزیع شده و باعث

پایدار ذرات جامد، استفاده شده است. برای تهیه میکرو ژل‌های پلیمری قالب مولکولی از کو پلیمری شدن رسوبی رادیکال آزاد مواد فعال در سطح آبی آکرلیک اسید، N-تریتری- بوتیل آکریل- آمید، N-ایزو پروپیل آکریل آمید و N,N-بی ساکریل- آمید استفاده شده است. از آغازگر آمونیوم پرسولفات (N,N,N,N-تترا-متیل اتیلن دی آمین (APS) یا TEMED) در حضور قالب سوماتاتامین (Somatostatin) یا SST استفاده شده است. میکرو ژل پلیمری قالب مولکولی در دو حالت خشک و تر، قطره‌های هیدرودینامیکی متفاوتی (۱۰۰ نانومتر در حالت خشک و ۲۰۰ نانومتر در حالت تر) را از خود نشان می‌دهند که نشان دهنده این موضوع است که به صورت جزئی شبکه شده است.

برای پایدار کردن کاتالیزور، امولسیون پیکرینگ، از میکروژل‌های پلیمری قالب مولکولی استفاده شده است. در شکل (۲) تشکیل پیوندهای دی سولفید درون مولکول‌های پپتیدی نشان داده شده است، که از گزینش پذیری بالایی برخوردار بوده، هیچ‌گونه محصول فرعی تشکیل نمی‌شوند.

۳-۲ غشا

در صنایع شیمیایی، هزینه و کیفیت (سنتز و جداسازی) از جمله عواملی هستند که بیش از هر عامل دیگری مورد توجه هستند. مرحله سنتز را می‌توان با کوتاه تر کردن یا استفاده از کاتالیست از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه کرد. اما خالص سازی محصول بدست آمده از محصولات فرعی، کاتالیست و مواد اولیه یکی از پرهزینه‌ترین مراحل هست. برای مثال جداسازی آنانتیومرها شکل (۳) یا



شکل ۳. الگوی مولکولی آنانتیومر L در غشاء کامپوزیتی برای جداسازی آنانتیومرهای D و L است.

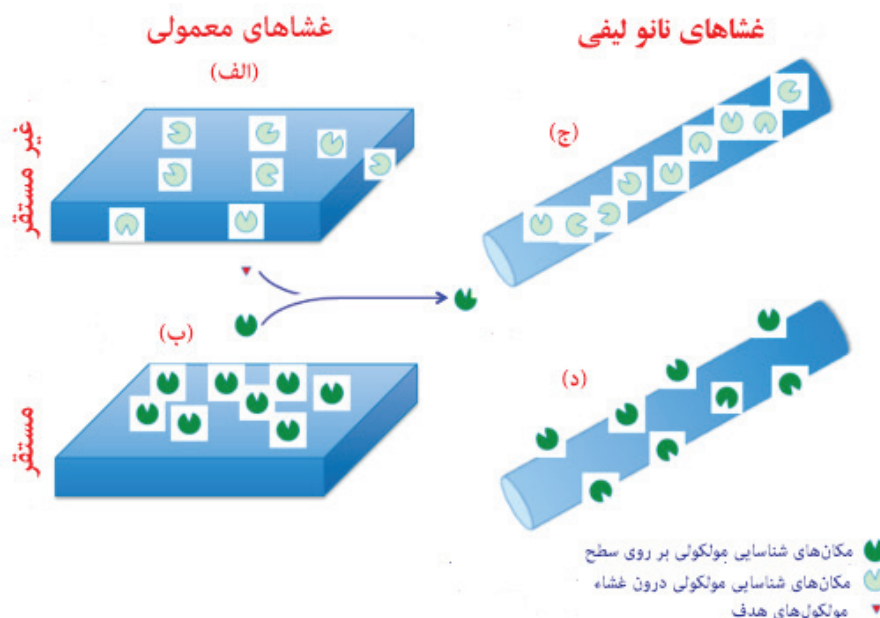
است. نخستین بار گزارشی توسط ساریداکیس (Saridakis) برای افزایش سرعت و سهولت عمل تبلور پروتئین (لیوزیم، کاتالاز، تریپزین و ..) با استفاده از MIPS منتشر شد [5]. مرحله اول در فرآیند تشکیل بلور، مرحله هسته‌گذاری، تعیین‌کننده کل فرآیند بلورینگی است. بسترهای متنوعی از جمله مواد معدنی، موی انسان، سیلیکاها و ... به عنوان عامل هسته‌زا استفاده شده‌اند که خواص خوبی مانند ساختار نانو، تخلخل و پتانسیل جذب الکترواستاتیکی را در پی دارند ولی یکی از معایب آن‌ها نداشتن هیچ‌گونه تمایل و گزینش‌پذیری ویژه نسبت به پروتئین‌ها بوده، به صورت تصادفی عمل می‌کنند. MIPS به گونه‌ای سنتز و تهیه می‌شوند که مولکول‌ها و پروتئین‌های شبیه به قالب خود را جذب کنند، که همین امر باعث تاثیر قابل توجه در تشکیل بلور پروتئین‌ها می‌شود.

تاثیر پلیمر قالب مولکولی بر روی تشکیل بلور پروتئین هموگلوبین گاوی، توسط سوبرایال (Subrayal) و همکارانش مورد بررسی قرار گرفته است. مولکول‌های کوچک در محلول آلی نسبتاً پایدار بوده در حالی که زیست مولکول‌ها (پروتئین و غیره) در حلال آلی ناپایدار بوده، ماهیت خود را از دست می‌دهند. برای غلبه بر این مشکل از پلیمر قالب مولکولی بر پایه هیدروژل (پلی‌آکریل‌آمید شبکه‌ای شده) استفاده شده است. شکل (5) نشان می‌دهد که در صورت

افزایش نرخ الحاق مولکول‌های هدف با غشا می‌شوند. با توجه به قسمت‌های (ج) و (د) شکل (4) غشاهای نانولیفی نیز مانند غشاهای ریخته‌گری معمولی به دو صورت توزیع مکان‌های فعال در درون و بر روی غشا وجود دارند. غشاهای نانولیفی برخلاف غشاهای ریخته‌گری معمولی، به دلیل نسبت سطح به حجم بالا، مکان‌های شناسایی مولکولی بیشتری را فراهم می‌کنند.

۳-۳ شناسایی و تبلور پروتئین‌ها

در ابتدا پلیمرهای قالب مولکولی به منظور جداسازی و خالص‌سازی مولکول‌های کوچک مانند جداسازی آنانتیومرها از مخلوط راسمیک ترکیبات کایرال، جداسازی مشتقات کربوهیدرات و گروماتوگرافی لایه نازک استفاده می‌شدند. با توسعه و گسترش MIPS، کاربردشان در زمینه پروتئین‌ها فراهم شد. از جمله کاربردهای آن‌ها می‌توان به جداسازی و ایزوله کردن پروتئین‌ها، جایگزین آنتی‌بادی‌های زیستی در آزمایش‌های ایمنی، زیست‌حسگرها برای دارو، سهولت بلورینگی پروتئین‌ها اشاره کرد. بسیاری از پروتئین‌ها به دلیل دارا بودن شکل نامشخص به سختی در حالت بلوری آرایش پیدا می‌کنند. برای رفع این مشکل محققان مطالعه و تحقیق بسیاری در زمینه بلور شناسی انجام داده‌اند. یکی از کاربردهای MIPS، استفاده به عنوان آغارگر تبلور پروتئین

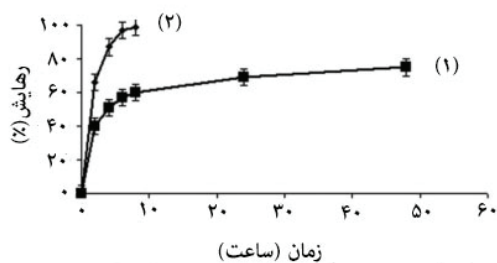


شکل 4 دسته‌بندی غشاهای قالب مولکولی الف و ب) غشا تهیه شده از روش ریخته‌گری معمولی که مکان‌های فعال به ترتیب در درون و بر روی سطح غشا قرار دارند. ج و د) غشا نانولیفی که مکان‌های فعال به ترتیب در درون و بر روی سطح غشا قرار دارند.

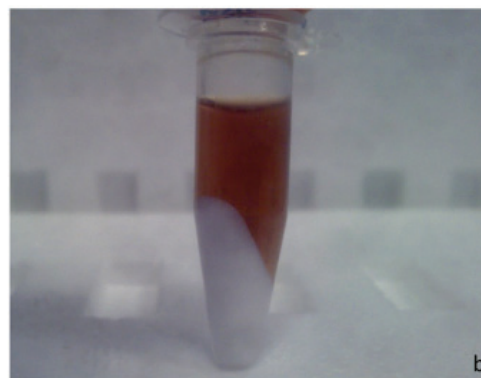
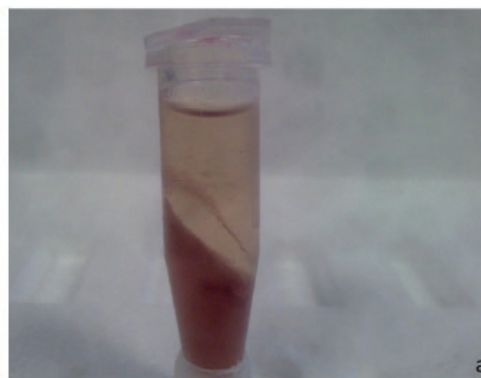
مشاهده شده است و سپس دارو به مدت ۵۰ ساعت به صورت پایدار و کنترل شده در محیط رها شده است. در حالیکه منحنی (۲) مربوط به رهایش 5-FU از پلیمر کروی می باشد که در تهیه ماتریس پلیمری از قالب مولکولی استفاده نشده، هیچ گونه انتخاب پذیری و مکان های مشخص برای 5-FU ایجاد نشده است. با توجه به منحنی ۲ در همان ساعات اولیه دارو به صورت کاملاً انفجاری رها شده، هیچ گونه پایداری و کنترل در رهایش مشاهده نمی شود [۱۸].

۴ نتیجه گیری

قالب مولکولی به عنوان روشی برای تهیه پلیمرهای دارای حافظه از شکل و موقعیت گروه های عاملی، قالب مطرح است. به دلیل قابلیت های بالقوه و گوناگون در زمینه های مختلف از جذابیت خاصی برخوردار است. هزینه نسبتاً پایین سنتز، گزینش پذیری مولکولی، پایداری بالا MIPS این امکان را فراهم می کند که در زمینه های مختلفی اعم از کاتالیست، حسگرهای زیستی، غشا دارو رسانی، تصفیه آب، کشت سلولی و ... به کار گرفته شوند.



شکل ۶. رهایش ۵-فلئورویوراسیل از پلیمر قالب مولکولی کروی (۱) و رهایش ۵-فلئورویوراسیل از پلیمر کروی (۲) [۱۸].



شکل ۵ استفاده از پلیمر قالب مولکولی بر پایه هیدروژل در تشکیل بلور هموگلوبین گازی (a)، استفاده از پلیمر قالب مولکولی نشده (b) [۱۵].

استفاده از پلیمر قالب مولکولی، پس از تشکیل بلور رنگ محلول به صورت محسوسی تغییر می کند (شکل a-۵) در حالی که از پلیمری که به صورت قالب مولکولی تهیه نشده استفاده شود تاثیر چندانی در تشکیل بلور نداشته، هیچ تغییر رنگی در محلول دیده نمی شود (شکل b-۵) [۱۵].

۴-۳ دارورسانی

بسیاری از داروها به دلیل اثرات جانبی شدید (داروهای موثر در درمان سرطان)، حالیت کم در مایعات بدن و یا در اثر تخریب توسط سامانه ایمنی بدن نمی توانند به صورت معمولی استفاده شوند. زمینه مطالعه در رسانش دارو به بررسی این محدودیت ها می پردازد. امروزه استفاده از نانو ذرات پلیمری قالب مولکولی برای محافظت و رسانش دارو یکی از راه حل هایی است که برای رفع این محدودیت ها به کار گرفته می شود. علاوه بر برطرف کردن مشکلات نام برده، توانایی رهایش طولانی مدت دارو را نیز دارند [۱۶، ۱۷].

کایریولو (Cirillo) و همکارانش برای تهیه پلیمر قالب مولکولی از متیل متاکریلات و اتیلن گلیکول دی متاکریلات به ترتیب برای مونومرهای عامل دار و عوامل اتصال دهنده عرضی استفاده کردند. این گروه برای دستیابی به پلیمر تک توزیعی از روش پلیمری شدن رسوبی استفاده کرده اند. در طول سنتز از مولکول یوراسیل به عنوان قالب استفاده شده است که از لحاظ ساختاری شباهت زیادی با ۵-فلئورویوراسیل (5-FU)، داروی ضد سرطان، دارد. شکل (۶) رهایش برون تنی ۵-فلئورویوراسیل را در دو حالت استفاده از پلیمر قالب مولکولی کروی و پلیمر کروی نشان می دهد. منحنی شماره (۱) از پلیمر قالب مولکولی کروی در رهایش 5-FU استفاده شده است. ابتدا رهایش انفجاری

مراجع

- Hongyuan Y., Kyung H.R., "Characteristic and Synthetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer," *Int. J. Mol. Sci.*, 7, 155–178, **2006**.
- Figueiredo L., Erny G. L., Santos L., Alves A., "Applications of Molecularly Imprinted Polymers to the Analysis and Removal of Personal Care Products: A Review," *Talanta*, 146, 754–765, **2016**.
- Mattiasson B., Ye L., "Molecularly Imprinted Polymers in Biotechnology," *Springer International Publishing Switzerland*, **2015**.
- Alvarez-lorenzo Carmen., "Angel Concheiro., Handbook of Molecularly Imprinted Polymers.," *Smithers Rapra Technology Ltd UK.*, **2013**.
- Romana S., "Bioapplications for Molecularly Imprinted Polymers," *Anal. Chem.*, 86, 250–261, **2014**.
- Shen X., Xu C., Ye L., "Molecularly Imprinted Polymers for Clean Water: Analysis and Purification," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 52, 13890–13899, **2012**.
- Nicholls I. A., Karlsson . C. G., Olsson G. D., Rosengren A.M., "Computational Strategies for the Design and Study of Molecularly Imprinted Materials," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 52, 13900–13909, **2013**.
- Whitcombe M. J., Chianella I., Larcombe L., Piletsky S. a., Noble J., Porter R., Horgan A., "The Rational Development of Molecularly Imprinted Polymer-Based Sensors for Protein Detection.," *Chem. Soc. Rev.*, 40, 1547–1571, **2011**.
- Czulak J. C., Jakubiak-Marcinkowska A., Trochimeczuk A., "Polymer Catalysts Imprinted with Metal Ions as Biomimics of Metalloenzymes," *Adv. Mater. Sci. Eng.*, **2013**.
- Takeuchi T., Hayashi T., Ichikawa S., Kaji A., Masui Mi., Matsumoto H., Sasao R., "Molecularly Imprinted Tailor-Made Functional Polymer Receptors for Highly Sensitive and Selective Separation and Detection of Target Molecules," *Chromatography*, 37, 43–64, **2016**.
- Gunter W., "Enzyme-like Catalysis by Molecularly Imprinted Polymers," *Chem. Rev.*, 102, 1–27, **2002**.
- Dan-Lian H., Rong-Zhong W., Yun-Guo L., Guang-Ming Z., Cui L., Piao X., Bing-An L., Juan-Juan X., Cong W., Chao H., "Application of Molecularly Imprinted Polymers in Wastewater Treatment: A Review," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 22, 963–977, **2015**.
- Fosca M., Marina R., "Molecularly Imprinted Polymers for Catalysis and Synthesis," *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 150, 107–129, **2015**.
- Yoshikawa M., Tharpa K., Dima Ş.O., "Molecularly Imprinted Membranes: Past, Present, and Future," *Chem. Rev.*, 116, 11500–11528, **2016**.
- Reddy S. M, Phan Q. T, El-Sharif H, Govada L, Stevenson D, and Chayen N.E., "Protein Crystallization and Biosensor Applications of Hydrogel-Based Molecularly Imprinted Polymers," *Bio. mac.* 13, 3959-3965, **2012**.
- Poma A., Brahmabhatt H., Watts J. K., Turner N.W., "Nucleoside-Tailored Molecularly Imprinted Polymeric Nanoparticles (MIP NPs)," *Macromolecules*, 47, 6322-6330, **2014**.
- Wackerlig J., Schirhagl R., "Applications of Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles and Their Advances Toward Industrial Use: A Review," *Anal. Chem.*, 88, 250–261, **2016**.
- Cirillo G., Iemma F., Puoci F., Parisi O I., Curcio M., Spizzirri U G., Picci N., "Imprinted Hydrophilic Nanospheres as Drug Delivery Systems for 5-fluorouracil Sustained Release.," *J. Drug Target.*, 17, 72–7, **2009**.