

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل
هیدروژل هوشمند
پاسخ‌گو به محرک
شبکه پلیمری

مروری بر انواع هیدروژل‌های هوشمند و نحوه عملکرد آن‌ها

هاجر جمشیدی*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

چکیده ...

هیدروژل‌ها دسته منحصر به فردی از شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی با اتصالات عرضی هستند که می‌توانند مقدار زیادی حلال‌های آبی و سیالات زیستی را در ساختار خود نگه دارند. امروزه، هیدروژل‌های هوشمند توجه بسیاری از دانشمندان در زمینه‌های مختلف پژوهشی را جلب کرده‌اند. هیدروژل‌های هوشمند می‌توانند انتقال‌های فاز حجمی برگشت پذیر یا انتقال‌های فاز سل-ژل را در پاسخ به تغییرات کوچک محرک‌های محیطی نشان دهند. هیدروژل‌های پاسخگو به محرک، هیدروژل‌های هوشمند یا حساس به محیط نیز نامیده می‌شوند. به‌طور کلی محرک‌هایی که هیدروژل‌های هوشمند به آن‌ها پاسخ می‌دهند، معمولاً در سه گروه فیزیکی (دما، فشار، نور، صدا، فراصوت، میدان الکتریکی و مغناطیسی و تنش مکانیکی)، شیمیایی (pH، ترکیب حلال، مواد شیمیایی یا استحکام یونی) یا زیستی (گلوکز، آنزیم و پادگن) دسته‌بندی می‌شوند. بر اساس نوع پاسخ‌گویی، هیدروژل‌های هوشمند نقش مهمی در محدوده گسترده‌ای از کاربردها از جمله سامانه‌های دارورسانی، مهندسی بافت، نوری تشخیص و تصویربرداری پیدا کرده‌اند. هدف از این مقاله، بررسی مفهوم پایه هیدروژل‌های هوشمند و دسته‌بندی انواع آن‌ها بر اساس نوع محرک است. در این بررسی جنبه‌های اساسی ساختاری و خواص عملکردی هیدروژل‌های هوشمند، برهم‌کنش‌های شیمیایی و متغیرهای اصلی درگیر در ساختار آن‌ها به‌طور مختصر و کوتاه بحث شده است.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

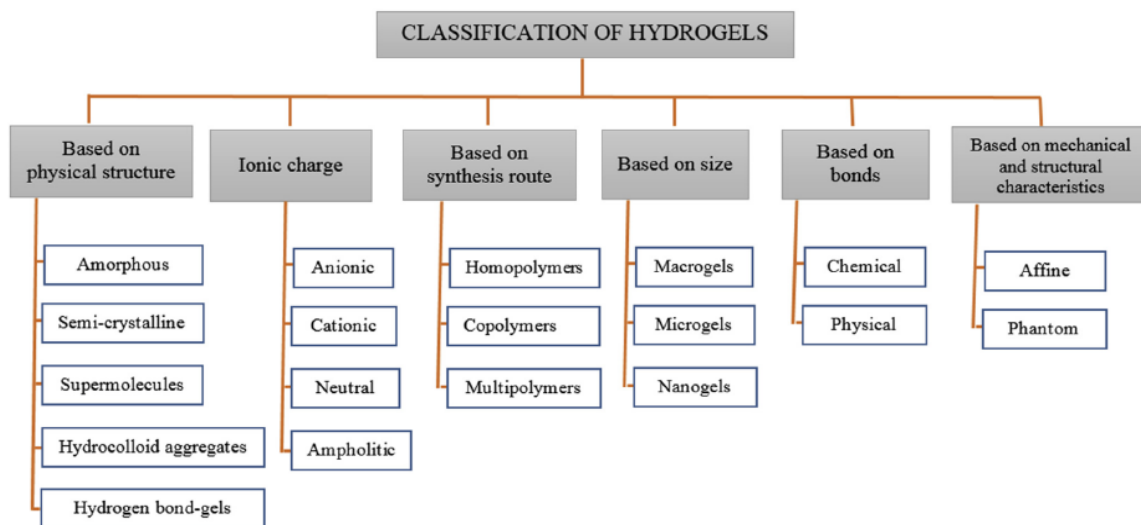
h.jamshidi@ippi.ac.ir

۱ مقدمه

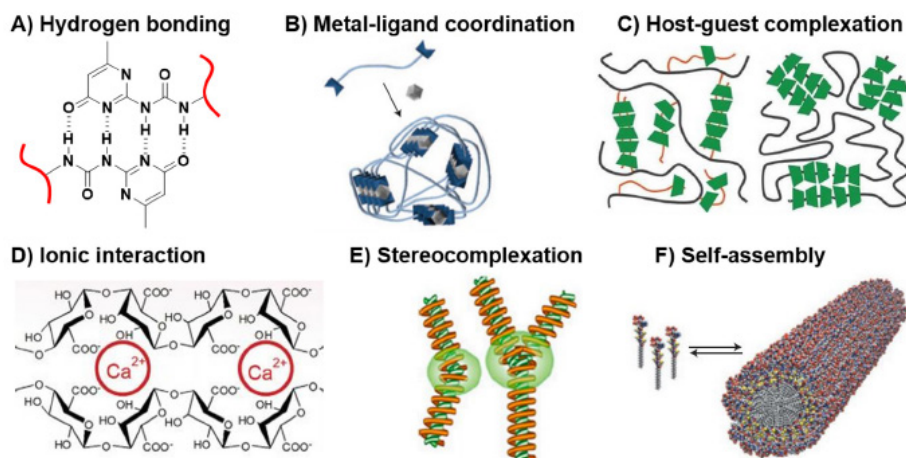
روش‌های مختلفی سنتز می‌شوند. انتخاب راه کار شبکه‌ای کردن، خواص محصولات نهایی مانند رفتار تورم، تخلخل، خواص مکانیکی و مناسب بودن برای اصلاح بیشتر را مشخص می‌کند. روش‌های مهم برای سنتز هیدروژل شبکه‌ای شده فیزیکی عبارت از برهم‌کنش‌های هیدروژنی، کوئوردیناسیون فلز-لیگاند، میان‌لایه‌ای شدن مهمان-میزبان (Host-guest Intercalation)، برهم‌کنش یونی، فضاکمپلکسی (Stereo-complexation) و گرد هم آیی مولکولی (Molecular Self-assembly) است. در شکل ۲ طرحی از راه‌کارهای شبکه‌ای شدن فیزیکی هیدروژل‌ها نشان داده شده است.

شبکه‌ای شدن شیمیایی، شامل تشکیل شبکه پلیمری از راه پیوندهای کووالانسی بین زنجیرهای پلیمری است. واکنش‌های شیمیایی متنوعی شامل پلیمر شدن، پرتودهی، شبکه‌ای کردن مولکول کوچک، شبکه‌ای کردن پلیمر-پلیمر، واکنش با واسطه آنزیم و شیمی باز شیف برای تهیه هیدروژل شبکه‌ای شده شیمیایی به کار گرفته می‌شود. به‌تازگی برای سنتز هیدروژل‌های کلیک با شیمی کلیک، الگوها و ابعاد مختلفی به کار گرفته می‌شود. با توجه به بازده بیشتر، درجه واکنش پذیری زیادتر و حالت ملایم‌تر واکنش، رویکردهای شیمی کلیک به‌عنوان بالقوه‌ترین راه کار برای سنتز هیدروژل‌های

هیدروژل‌ها، ساختارهای شبکه‌ای سه‌بعدی آب‌دوست هستند که قابلیت جذب مقدار زیادی مایعات و سیالات زیستی را بدون از دست دادن ساختار فیزیکی خود دارند. این ساختارهای پلیمری می‌توانند صدها یا حتی هزاران برابر وزن خود متورم شوند. قابلیت هیدروژل‌ها برای جذب سیالات، ناشی از وجود گروه‌های عاملی آب‌دوست در پیکره پلیمر است. به‌طور کلی، هیدروژل‌ها از پلیمرهای دارای گروه‌های آب‌دوست مختلف مانند گروه‌های هیدروکسیل، کربوکسیل، سولفونیک اسید، آمید و ایمید تهیه می‌شوند که در ساختارهای پلیمر جاداده شده یا به آن پیوند زده می‌شوند. خواص اصلی هیدروژل‌ها عبارت از آب‌گریزی، قابلیت تورم زیاد، قابلیت جذب مایع، نرمی، کشسانی، انعطاف‌پذیری و جاذب بودن است [5-1]. مواد اولیه اصلی برای تهیه هیدروژل‌ها شامل مونومرهای سنتزی یا طبیعی یا پلیمرها هستند. هیدروژل‌ها بر اساس منبع و روش تهیه، خواص و ظاهر فیزیکی، ترکیب‌بندی و ماهیت شبکه‌ای شدن، دسته‌بندی‌های مختلفی دارند. در شکل ۱ دسته‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس مولفه‌های مختلف نشان داده شده است. هیدروژل‌های شبکه‌ای شده فیزیکی و شیمیایی با



شکل ۱ دسته‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس مولفه‌های مختلف [۶].



شکل ۲ طرح‌واره راهکارهای شبکه‌ای شدن فیزیکی هیدروژل‌ها [۹].

و برهم‌کنش‌های موجود در سطح مولکولی را تغییر می‌دهند. محرک‌های شیمیایی، برهم‌کنش‌های بین زنجیرهای پلیمری و حلال‌ها را در مقیاس مولکولی تغییر می‌دهند. در زمان‌های اخیر، محرک‌های مختلف زیست‌شیمیایی نیز به‌عنوان دسته ویژه‌ای از محرک‌ها شناخته شده‌اند که مستلزم پاسخ به آنزیم‌ها، لیگاندها، پاتن‌ها (Antigens) و پادگن‌ها (Antibodies) هستند. متداول‌ترین پاسخ‌ها در برابر محرک‌ها شامل تشکیل و گسست پیوند، تورم-واتورم، تغییر رنگ و تغییرات صورت‌بندی (Conformational) است [۷]. هیدروژل‌ها در دماهای کم‌تر از دمای انتقال فاز حجمی، متورم شده در حالی که در دماهای بیش از دمای انتقال فاز حجمی، جمع می‌شوند. این تغییر مربوط به تعادل آب‌گریزی-آب‌دوستی در ساختار شبکه است و نسبت تورم به‌کمک معادله (۱) تعیین می‌شود [۶]:

$$\text{Swelling ratio} = [(m_s - m_d) / m_d] * 100$$

در این معادله، m_s وزن هیدروژل متورم در تعادل در دمایی مشخص و m_d وزن نمونه خشک است.

۲-۱ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک‌های فیزیکی

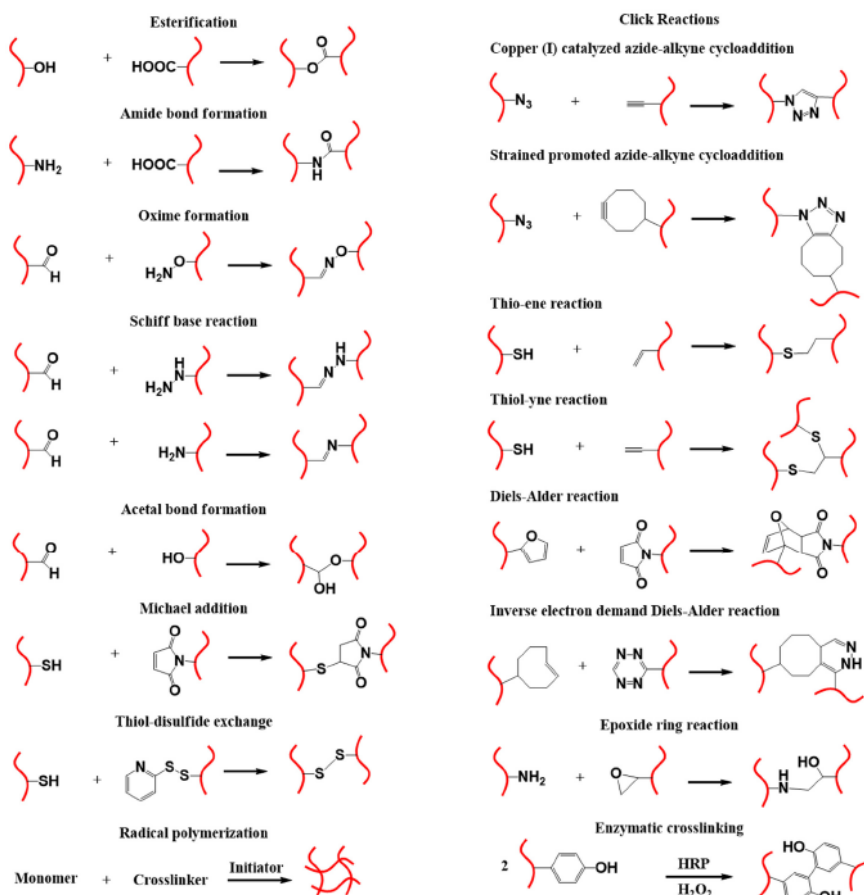
۲-۱-۱ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما

هیدروژل‌های هوشمند پاسخ‌گو به دما هر دو گروه‌های

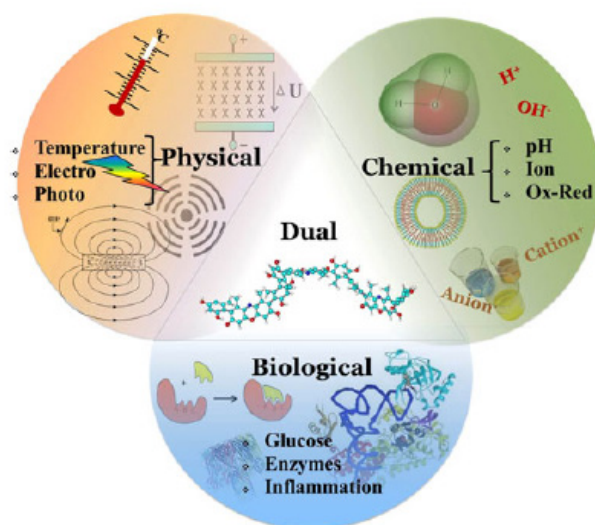
کلیک ظاهر شده‌اند. هیدروژل‌های کلیک در حال حاضر برای استفاده در کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی مانند مهندسی بافت، تهیه زخم‌پوش‌ها، دارورسانی، کپسولی کردن سلول‌ها و آنزیم‌ها توسعه یافته‌اند [۷۸]. شکل ۳ متداول‌ترین راهکارهای شبکه‌ای شدن شیمیایی به‌کار گرفته شده در ساخت داربست‌های هیدروژل سه‌بعدی و مواد شیمیایی استفاده‌شده در عامل‌دار کردن-مزدوج شدن زیست‌مواد را نشان می‌دهد.

۲ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک

هیدروژل‌های دارای ویژگی‌های حسگری (محرک‌های محیطی) می‌توانند انتقال‌های فاز حجمی برگشت‌پذیر یا انتقال‌های فاز سل-ژل را در اثر تغییرات کوچک محرک‌های محیطی نشان دهند. این نوع هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک، هیدروژل‌های هوشمند یا حساس به محیط نامیده می‌شوند. هیدروژل‌های هوشمند به‌طور کلی نسبت به محرک‌های مختلف فیزیکی (مانند دما، فشار، نور، صدا، فراصوت، میدان الکتریکی و مغناطیسی و تنش مکانیکی) و شیمیایی (مانند pH، ترکیب حلال، مواد شیمیایی یا استحکام یونی) یا ترکیبی از این‌ها واکنش نشان می‌دهند. شکل ۴ دسته‌بندی پلیمرها را براساس پاسخگویی به محرک‌ها نشان می‌دهد. محرک‌های فیزیکی بر سطح منابع انرژی اثرگذارند



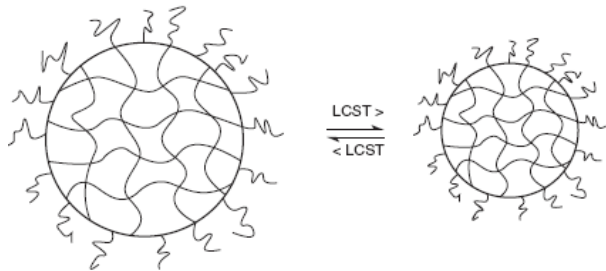
شکل ۳ طرح‌واره راهکارهای شبکه‌ای شدن شیمیایی به‌کار گرفته‌شده در ساخت داربست‌های هیدروژلی سه‌بعدی و مواد شیمیایی استفاده‌شده در عامل دار کردن-مزدوج شدن زیست‌مواد [۹].



شکل ۴ دسته‌بندی پلیمرها براساس پاسخ‌گویی به محرک‌ها [۱۰].

تورم با عنوان وابستگی دمایی معکوس (یا منفی) شناخته شده است. هیدروژل‌های با انتقال فاز حجمی منفی، وابستگی دمایی معکوس یا آب‌گریز به وسیله دمای انحلال بحرانی کم‌تر (LCST) شناسایی شده به‌طور عمده از زنجیرهای پلیمری تشکیل می‌شوند که دارای گروه‌های آب‌گریز یا مخلوطی از قطعه‌های آب‌دوست و آب‌گریز مانند متیل، اتیل و پروپیل و زنجیرهای آب‌دوست (CONH) تشکیل می‌شوند. در حالت وجود زنجیرهای پلیمری بسیار آب‌گریز، هیچ‌گونه انحلالی در آب رخ نمی‌دهد. در دماهای کم‌تر از LCST، مایع با بخش آب‌گریزی برهم‌کنش داده، پیوندهای هیدروژنی بین قطعه‌های آب‌دوست در زنجیر پلیمر و مولکول‌های آب حاکم است که موجب افزایش تورم ژل می‌شود. اما با افزایش دما به بیش از LCST، برهم‌کنش بین قطعه‌های آب‌گریز دوباره تقویت می‌شود، در حالی که تشکیل پیوند هیدروژن کاهش می‌یابد. این پدیده به جمع‌شدگی ژل منجر می‌شود [۶]. در شکل ۵ طرح‌واره نحوه عملکرد هیدروژل‌های پاسخگو به دما با رفتار LCST نشان داده شده است.

آکریل‌آمیدهای N-آکیل استخلاف‌شده دسته گسترده‌ای از پلیمرهای پاسخ‌گو به دما هستند که به دلیل رفتار منحصر به فرد پاسخ‌گویی به دما در محیط آبی، بسیار جالب توجه هستند. متداول‌ترین هیدروژل‌های گرماپاسخ‌گو با رفتار LCST بر پایه پلی (N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید) (PNIPAAm) و کوپلیمرهای آن هستند. PNIPAAm به دلیل انحلال‌پذیری در آب در دمای معمولی، از شناخته‌ترین پلیمر حساس به دماست که بیشترین مطالعات را به خود اختصاص داده و در بسیاری از کاربردهای حساس به دما استفاده شده است.



شکل ۵ طرح‌واره نحوه عملکرد هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما با رفتار LCST [۱۱].

آب‌گریز و آب‌دوست را در شبکه خود دارند که در پاسخ به تغییرات دمای محیط، خواص ساختاری آن‌ها تغییر می‌کند. این نوع هیدروژل‌ها متحمل انتقال سل-ژل با تغییر دما به دلیل تغییر در توازن آب‌دوستی-آب‌گریزی موجود در شبکه می‌شوند. سازوکار گرماژل‌شدن شامل برهم‌کنش آب‌گریزی، انتقال کلاف-مارپیچ (Coil-helix Transition)، فشردگی میسلی و درهم‌گیری (Entanglement) است. برهم‌کنش‌های مختلفی در هیدروژل‌های حساس به گرما شامل برهم‌کنش‌های پلیمر-پلیمر، آب-آب و پلیمر-آب نقش دارند [۹].

هیدروژل‌های هوشمند پاسخ‌گو به دما، در پاسخ به تغییر دمای محیط، ساختار شبکه، سیستیک، نفوذپذیری، استحکام مکانیکی و خواص سطح خود را تغییر می‌دهند. در بیشتر پلیمرها، حل‌پذیری در آب با افزایش دما، زیاد می‌شود. اما محدوده گسترده‌ای از پلیمرها تغییرات آب‌پوشی-آب‌زدایی را در پاسخ به تغییرات دما نشان می‌دهند. این تغییرات در دما باعث تحریک نیروهای بین‌مولکولی تولیدشده به وسیله گروه‌های آب‌گریز شده، به جمع‌شدگی در پلیمرهای شبکه‌ای و انتقال فاز حجمی (Volume Phase Transition, VPT) در هیدروژل منجر می‌شود. رفتار تورم-واتورم از ویژگی‌های هیدروژل‌های پلیمری حساس به دماست. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما متحمل انتقال فاز حجمی مثبت یا منفی یا انتقال سل-ژل می‌شوند. ویژگی خاص پلیمرهای پاسخ‌گو به دما، انتقال سل-ژل در بیش از دمایی ویژه با نام دمای بحرانی انحلال (Critical Solution Temperature, CST) است. دمای بحرانی انحلال، دمایی است که در آن محلول پلیمری طی انتقال فاز از حالت محلول به نامحلول تغییر می‌کند [۱۲]. در جدول ۱ برخی از پلیمرها با رفتار دمای انحلال بحرانی کم‌تر (Lower Critical Solution Temperature, LCST) یا دمای انحلال بحرانی بیش‌تر (Upper Critical Solution Temperature, UCST) معرفی شده‌اند. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما در LCST یا UCST متحمل تغییرات حجم (تورم-واتورم) می‌شوند. بر اساس مطالب گفته‌شده، هیدروژل‌های حساس به دما را می‌توان به سه گروه از جمله هیدروژل‌های حساس به دمای منفی، حساس به دمای مثبت و برگشت‌پذیر گرمایی دسته‌بندی کرد. در نوع منفی، هیدروژل‌های حساس به دما دارای LCST هستند و با گرم‌شدن در بیش از LCST ژل می‌شوند. این نوع رفتار

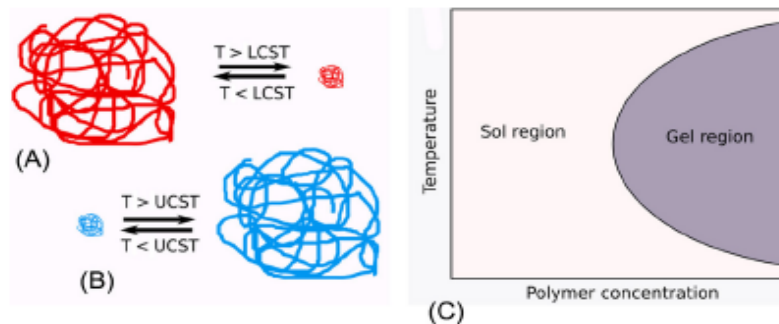
جدول ۱ برخی از پلیمرها با رفتار LCST یا UCST و ناحیه دمایی انتقال فاز [۱۳].

دمای انتقال فاز در محلول آبی (°C)	علامت اختصاری	پلیمر
با رفتار LCST		
۳۰-۳۴	PNIPAAm	پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید)
۱۰	PNNPAAm	پلی (n-N-پروپیل آکریل آمید)
۵۳	PNCPAAm	پلی (N-سیکلوپروپیل آکریل آمید)
۳۳	PDEAAm	پلی (N,N-دی اتیل آکریل آمید)
۳۹	PNIBA	پلی (N-وینیل ایزوبوتیر آمید)
۳۲	PNVBA	پلی (N-وینیل -n-بوتیر آمید)
۳۱	PNVCL	پلی (N-وینیل کاپرولاکتام)
۳۰	PVP	پلی (N-وینیل پیرولیدون)
۵۱	PAPR	پلی (N-آکریلوئیل پیرولیدون)
۳۵-۳۷	PMVE	پلی (متل وینیل اتر)
۸۵	PEO-b-PPO	پلی (پروپیلن اکسید)-b-پلی (اتیلن اکسید)
۷۰	PMOVE	پلی (۲-متوکسی اتیل وینیل اتر)
با رفتار UCST		
۵۴	PMAAm	پلی (متا کریل آمید)
۲۲-۲۳	PNAGA	پلی (N-آکریلوئیل گلی سامین آمید)
۲۵	PAM-PAAc	پلی (آکرلیک اسید)-پلی آکریل آمید

واکنش‌های اصلاح، می‌توان انواع مختلفی از گروه‌های عاملی آزید، تیول و مالیمید را به ساختار وارد کرد. هیدروژل‌های حساس به دمای مثبت به واسطه UCST شناسایی می‌شوند. این هیدروژل‌ها با سرد شدن در کم‌تر از UCST فروپاشیده می‌شوند. تورم هیدروژل‌های انتقال فاز حجمی مثبت یا آب‌دوست با رفتار UCST در دماهای بیش از UCST اتفاق می‌افتد و در دمای کم‌تر از UCST به دلیل تشکیل پیوندهای هیدروژنی جدید و اتورم رخ می‌دهد. شبکه‌های پلیمری متشکل از PAA و پلی (آکریل آمید)، PAAm، چنین تورم یا وابستگی دمایی مثبت را نشان می‌دهند [۱۱]. در شکل ۶ طرحی از انتقال تورم و واتورم هیدروژل گرماگریز (Thermophobic) با LCST و گرمادوست (Thermophilic) با UCST نشان داده شده است [۱۲].

پلیمرها و کوپلیمرهای زیادی وجود دارند که مانند

PNIPAAm از پلیمر شدن مونومر N-ایزوپروپیل آکریل آمید (NIPAAm) به دست می‌آید، زیست تخریب‌ناپذیر بوده و LCST آن در آب 32°C و نزدیک به دمای فیزیولوژی است. ویژگی‌های گفته شده PNIPAAm را به گزینه‌ای ایده‌آل برای کاربردهای زیست پزشکی تبدیل کرده است. در بسیاری از موارد، از کوپلیمرهای قطعه‌ای مشخص برای اصلاح پاسخ به دمای هیدروژل مانند پلی (اتیلن اکسید) (PEO) و پلی (پروپیلن اکسید) (PPO) استفاده می‌شود که با نام تجاری پلورونیک (Pluronics)، پلوکسامر (Poloxamers) و تترونیک (Tetronic) در دسترس تجاری هستند [۱۲]. PEG نیز در محیط‌های آبی دارای پاسخ با وابستگی دما منفی بوده البته با دمای انتقال بیش از 200°C ، غیرسمی و غیرایمن است. PEG معمولاً از راه پلیمر شدن حلقه گشا تولید می‌شود و بنابراین می‌تواند فقط در انتهای زنجیر، عامل دار شود. با استفاده از



شکل ۶ طرح‌واره (A) انتقال تورم و واتورم هیدروژل گرماگریز با LCST و (B) هیدروژل گرمادوست با UCST و (C) انتقال سل-ژل در هیدروژل‌های پاسخ‌گو به دما [۱۲].

کوپلیمرهای پلی (اتیلن اکسید)-پلی (پروپیلن اکسید)-پلی (اتیلن اکسید)، پلی (اتیلن اکسید)-پلی (L,D-لاکتید)-پلی (اتیلن اکسید)، پلی (ε-کاپرولاکتون)-پلی (اتیلن اکسید)-پلی (ε-کاپرولاکتون) و پلی (اتیلن اکسید)-پلی (لاکتید-co-گلیکولیک اسید) برخی از پلیمرهای پاسخ‌گو به گرما سنتزی هستند که به شکل پلیمرهای قطعه‌ای سنتز می‌شوند. پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان انتقال فاز گرماژل‌شدن را هنگام اختلاط با گلیسرول فسفات نشان می‌دهند و در دمای معمولی محلول شفاف و در دمای ۳۷ °C ژل ایجاد می‌کنند. با وجود این، کنترل دقیق دمای انتقال، زمان ژل‌شدن و pH در انتقال برای کاربردهای بالینی نیاز است [۹]. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به گرما متداول‌ترین نوع سامانه‌های پاسخ‌گو هستند که قابلیت زیادی برای کاربردهای پزشکی و دارویی دارند. زیرا CST آن‌ها در محدوده دمای بدن قرار دارد. مطالعات مختلفی درباره کاربرد این نوع هیدروژل‌های هوشمند در کشت پیشرفته سلولی و مهندسی بافت، داروسازی و چاپ سه‌بعدی انجام شده است [۱۴].

۲-۱-۲ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به نور

پلیمرهای نورپاسخ‌گو، درشت‌مولکول‌هایی هستند که خواص آن‌ها هنگام پرتودهی به‌وسیله نور با طول موج مناسب تغییر می‌کند. به‌طورمعمول این تغییرات نتیجه تحولات ساختاری ناشی از نور در گروه‌های ویژه درون پیکره پلیمر یا زنجیرهای جانبی است [۱۵]. هیدروژل‌های حساس به نور به دو گروه هیدروژل‌های حساس به نور UV و نور مرئی دسته‌بندی می‌شوند.

پلی (آکریل آمید-co-بوتیل متاکریلات-آکرلیک اسید) و ژل کوپلیمری تصادفی، پلی (آکرلیک اسید-co-آکریل آمید-co-بوتیل متاکریلات) به‌عنوان گرمادوست رفتار می‌کنند. در هر دو حالت، LCST و UCST می‌تواند با تغییر ترکیب حلال یا اصلاح نسبت آب‌گریزی-آب‌دوستی زنجیرهای پلیمری اصلاح شوند که بر اندازه، پیکربندی و تحرک گروه‌های جانبی آلکیل اثرگذار است.

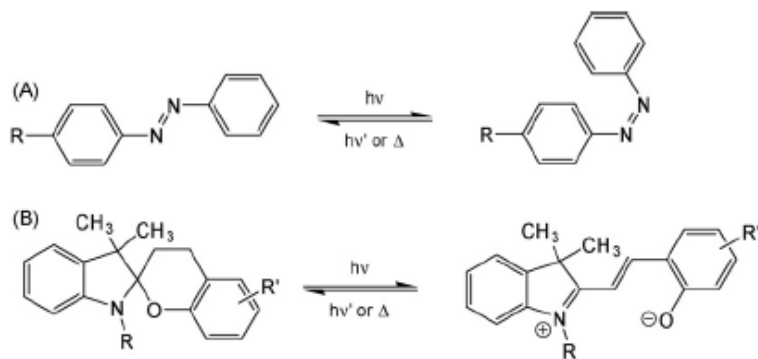
دسته سوم هیدروژل‌های حساس به دما که معمولاً به‌عنوان هیدروژل‌های برگشت‌پذیر گرمایی شناخته می‌شوند، ساختار و محتوای یکسانی نسبت به هیدروژل‌های با انتقال فاز حجمی منفی و مثبت دارند، اما در انواع پیوندها متفاوت هستند. زنجیرهای پلیمری شبکه‌ای نشده شیمیایی (پیوندهای کووالانسی) و ژلی که به‌دلیل تغییر دما متحمل VPT نمی‌شود، اما، انتقال سل-ژل را در دمای انحلال بحرانی خود (CST) نشان می‌دهد که به غلظت پلیمر و قطعه‌های آب‌گریز و آب‌دوست بستگی دارد. در CST، تغییر بحرانی در پیوند هیدروژنی بین پلیمر و حلال وجود دارد. برهم‌کنش پلیمر-پلیمر و آب-آب قوی‌تر شده بنابراین موجب آب‌زدایی ناگهانی می‌شود و آزادشدن سریع سیال به جمع‌شدگی زنجیر پلیمر منجر می‌شود. نمونه متداول از هیدروژل‌های برگشت‌پذیر گرمایی، PEO-PPO-PEO است، اما گاهی اوقات قطعه PPO به‌وسیله پلی (L-لاکتیک اسید) (PLA) جایگزین می‌شود. پلورونیک و تترونیک رایج‌ترین هیدروژل‌های برگشت‌پذیر گرمایی در صنایع داروسازی، کشاورزی و غذایی هستند [۱۲].

کوتاه (۲۵۴ nm) دستخوش نورگسسته شدن می شوند [۹]. برخی از هیدروژل‌های حساس به نور UV دارای مولکولی مانند لوکوسیانید (Leuco Cyanide) هستند که طی پرتودهی فرابنفش یونیده می شوند. یون‌های سیانید موجب افزایش فشار اسمزی و در نتیجه تورم ژل می شوند. هیدروژل‌های حساس به نور دارای رنگ‌ساز (Chromophore) می توانند نور را جذب کرده، سپس منتشر کنند که به نوبه خود به افزایش دمای ژل منجر می شود و در نهایت واتورم ژل با روش مشابه هیدروژل‌های حساس به دما اتفاق می افتد. در حال حاضر، هیدروژل‌های حساس به نور به طور عمده بر پایه هیدروژل‌های حساس به دما با جادادن گروه حساس به نور درون ساختار هیدروژل ساخته می شوند. مولکول‌های نورفعال نقش مهمی را در سامانه‌های نورپاسخ گو ایفا می کنند و قابلیت گرفتن علامت (Signal) نوری و تبدیل آن را از راه واکنش نوری به تغییر خاصیتی مفید دارند. هیدروژل‌های نورپاسخ گو به طور معمول از شبکه پلیمری و قطعه‌ای نورفعال، معمولاً رنگ‌ساز فوتوکرومی به عنوان بخش عملکردی تشکیل می شوند. علامت نوری ابتدا به وسیله مولکول‌های نورفعال گرفته می شود. سپس، از راه واکنش نوری مانند ایزومر شدن، گسستن، یا دیمر شدن به علامتی شیمیایی تبدیل می شود، این علامت پردازش شده برای تغییر خواص آن به بخش عملکردی شبکه منتقل می شود [۱۶].

اکثر پلیمرهای پاسخ گو به عکس دارای رنگ‌سازهای حساس به نور مانند گروه‌های آزوبنزن، اسپروپیران یا نیتروبنزیل هستند. انواع پلیمرهای نورپاسخ گو دارای این گروه‌ها به عنوان مثال PAA، PHPMAM و PNIPAM

سه سازوکار ممکن برای عملکرد هیدروژل‌های حساس به نور وجود دارد. سازوکار اول بر اساس تبدیل نور به گرما از راه مولکول‌های ویژه حساس به نور است. وقتی دما تا دمای انتقال فاز ژل افزایش می یابد، هیدروژل به این تغییر دما پاسخ می دهد و موجب ژل شدن سامانه می شود. سازوکار دوم بر یونش مولکول‌های نورحساس متکی است و مولکول‌ها به نور فرودی پاسخ می دهند. تعداد زیادی از یون‌ها در معرض نور در چنین ژل‌هایی تولید می شوند. گرادیان شدید غلظت یون در داخل و خارج از ژل، به اختلاف فشار اسمزی و در نهایت انبساط ژل منجر می شود. سازوکار سوم بر اساس جادادن گروه‌های رنگ‌ساز درون ماتریس هیدروژل است که در این حالت خواص فیزیکی و شیمیایی هیدروژل در پاسخ به نور تغییر می یابد. این تغییرات موجب ایجاد تغییر ساختاری در زنجیر پلیمر می شود [۶].

شیوه‌های مختلفی مانند نورایزومر شدن، نورگسسته شدن، نوردیمر شدن، نوربازآرایی و نورمزدوج شدن وجود دارد که به وسیله نور تحریک می شوند. به عنوان مثال، واکنش نورایزومر شدن شامل انتقال بین ایزومرهای ترانس و سیس حاوی گروه‌های آزو است. گروه آزوبنزن طی پرتودهی با فرابنفش متحمل ایزومر شدن برگشت‌ناپذیر سیس-ترانس می شود، در حالی که رنگ‌سازهای فوتوکرومی مانند کومارین، آنتراسن و گروه سینامویل (Cinnamoyl) طی پرتودهی با فرابنفش متحمل دیمر شدن برگشت‌پذیر می شوند (شکل ۷). به طور ویژه، پلیمرهای دارای کومارین، آنتراسن و سینامویل در معرض نور UV با طول موج بلند (۳۰۰-۳۶۵ nm) متحمل واکنش نوردیمر شدن شده، در معرض نور UV با طول موج



شکل ۷ تغییر شکل نورالغایی برگشت‌پذیر مشتقات: (A) آزوبنزن و (B) اسپروپیران [۱۵].

را برای کاربردها بسیاری سودمند می‌کند. نور را می‌توان به‌طور مستقیم در سطح پلیمر استفاده کرد یا می‌توان با استفاده از الیاف نوری به موقعیت دور منتقل کرد. کاربردهای احتمالی پلیمرهای نورپاسخ‌گو شامل ذخیره‌سازی نوری برگشت‌پذیر، کنترل گرانیروی پلیمر، انتقال و فعال‌سازی نورشیمیایی، کلیدخوری زیست‌فعالی (Bioactivity Switching) پروتئین‌ها، مهندسی بافت، کشت سلولی، دارورسانی و در ساخت حسگرهاست. جنبه مهم سامانه‌های پلیمری حساس به نور، به‌کارگیری پرتودهی به‌عنوان محرک بوده که سازوکاری نسبتاً ساده و با ماهیت غیرتهاجمی برای القای رفتار پاسخ-گویی است [۱۵، ۱۷].

۳-۱-۲ هیدروژل‌های حساس الکتریکی

انبساط یا جمع‌شدگی هیدروژل‌ها در پاسخ به محرک الکتریکی از لحاظ سازوکار بسیار شبیه به سازوکار حاکم بر هیدروژل‌های حساس به pH رخ می‌دهد. تفاوت عمده بین محرک‌های الکتریکی و pH در این است که میدان الکتریکی، یون‌های متحرک را برای تنظیم گرادیان غلظت یون از راه هیدروژل و محلول حرکت می‌دهد. بنابراین، هیدروژل‌های حساس الکتریکی می‌توانند با اعمال میدان الکتریکی، متحمل تورم یا جمع‌شدگی شوند. در پدیده‌ای متداول، هیدروژل‌ها از یک طرف متورم شده و از طرف دیگر دستخوش واتورم می‌شوند. این موضوع به خمش یا حتی تغییر شکل هیدروژل‌ها منجر می‌شود. پاسخ‌گویی الکتریکی این هیدروژل‌ها از مهاجرت جهت‌دار یون‌های آزاد در محلول و در حضور میدان الکتریکی حاصل می‌شود. چنین مهاجرت جهت‌داری به توزیع نایک‌نواخت غلظت یون در داخل و خارج ژل منجر شده، موجب اختلاف فشار اسمزی و در نتیجه تغییر شکل ژل می‌شود. مهاجرت جهت‌دار یون‌های آزاد همچنین موجب pH نایک‌نواخت در سامانه ژل و حالت یونش متفاوت‌تر در پلی‌الکترولیت می‌شود [۱۲].

سنتز هیدروژل‌های حساس الکتریکی با جادادن تکه‌هایی (Moieties) به شکل گروه‌های یون‌شونده درون ساختار پلیمر برای انتقال خاصیت حساسیت الکتریکی انجام می‌شود. به‌طور معمول، استفاده از زنجیرهای پلی‌یونی به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده این قابلیت را به هیدروژل می‌دهد تا بتواند به محرک الکتریکی

گزارش شده‌اند. اما، مولکول‌های نورفعال برای استفاده در هیدروژل‌ها محدود به آزو بنزن‌ها، اسپرو پیران‌ها، کومارین‌ها و ارتونیترو بنزیل استرها نیستند. گروه‌های نورفعال را می‌توان به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده یا گروه‌های آویزان درون شبکه سه‌بعدی جاداد. محدوده گسترده‌ای از هیدروژل‌های نورپاسخ‌گو برای کنترل خواص مواد توسعه یافته‌اند. هیدروژل‌های نورپاسخ‌گو می‌توانند تغییرات چندگانه را با نور پرتودهی در خواص فیزیکی یا شیمیایی مانند کشسانی، گرانیروی، شکل و درجه تورم نشان دهند. برای طراحی سامانه نورپاسخ‌گو، انتخاب گروه نورفعال و ساختار اصلی ژل‌ها تعیین‌کننده است. از هر دو شبکه با اتصالات عرضی فیزیکی (غیر کووالانسی) و شیمیایی (کووالانسی) برای جادادن گروه نورفعال درون ساختار هیدروژل استفاده می‌شود. به‌طور کلی سامانه‌های هیدروژل نورپاسخ‌گو را می‌توان به چهار دسته تقسیم‌بندی کرد: (۱) هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده شیمیایی برگشت‌ناپذیر دارای مولکول‌های نورپاسخ‌گو، (۲) هیدروژل‌های تشکیل‌دهنده شبکه شیمیایی برگشت‌پذیر بر پایه نوردیمر شدن، (۳) هیدروژل‌های تشکیل‌دهنده شبکه فیزیکی برگشت‌پذیر دارای گروه‌های جانبی برهم‌کنش‌کننده بین مولکولی که به نور ایزومر شدن پاسخ می‌دهند و (۴) هیدروژل‌های تشکیل‌دهنده شبکه فیزیکی برگشت‌ناپذیر بر پایه برهم‌کنش‌های گروه‌های نورگسست‌پذیر [۱۶].

سازوکاری که هیدروژل‌ها در آن قابلیت تغییر خواص خود را دارند، بسته به نوع مونومر نورفعال با استفاده از یکی از سه نوع واکنش اتفاق می‌افتد. این مجموعه حوادث به شکل آبشاری اتفاق می‌افتد: ابتدا علامت به‌وسیله بخش‌های حساس به نور حساس می‌شود. سپس این بخش‌ها، علامت را به واکنشی شیمیایی تبدیل می‌کنند که در دسته ایزومر شدن، گسستن و دیمر شدن قرار می‌گیرد. محصول نهایی این واکنش‌ها تغییر در خواص فیزیکی یا شیمیایی هیدروژل است که موجب تورم، تغییر در گرانیروی، کشسانی یا سفتی، شکل یا حتی تخریب در سایر لایه‌های با خواص مختلف می‌شود. بسیاری از این واکنش‌ها به‌وسیله تحریک با نور در طول موج‌های مختلف یا سایر محرک‌ها مانند دما برگشت‌پذیر هستند [۱۲].

از آنجا که نور می‌تواند لحظه‌ای و در شرایط ویژه با دقت زیاد اعمال شود، پلیمرهای نورپاسخ‌گو

ترکیبی برای تهیه پلیمرهای پاسخ‌گوی الکتریکی به‌کار گرفته شدند. پلیمرهای سنتزی استفاده‌شده اکثراً بر پایه آکریلات یا متاکریلات‌ها هستند. پلیمرهای سنتزی به‌طور عمده بر پایه وینیل‌الکل، آلایل آمین، آکریلونیتریل، ۲-آکریل آمیدو-۲-متیل پروپان سولفونیک اسید، آنیلین، ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات، متاکریلیک اسید، آکریلیک اسید و اسیدهای وینیل سولفونیک هستند. تاکنون بسیاری از پلیمرهای سنتزی مانند پلی(وینیل‌الکل)- پلی(سدیم آکریلات-CO) سدیم مائات)، کوپلیمر آکریلیک اسید- وینیل سولفونیک اسید و پلی‌استیرن سولفون‌دارشده برای سنتز این نوع هیدروژل‌ها به‌کار گرفته شدند. پلیمرهای اصلی طبیعی برای تهیه پلیمرهای پاسخ‌گوی الکتریکی شامل کیتوسان، کندرویتین سولفات، هیالورونیک اسید، آلژینات و آگارز هستند. افزون بر این، برخی از الکترولیت‌های طبیعی با پلیمرهای سنتزی ترکیب شده‌اند تا این نوع هیدروژل‌ها را تولید کنند. به‌عنوان مثال، می‌توان به آلژینات-متاکریلیک اسید)، کیتوسان-پلی آنیلین و هیالورونیک اسید- پلی(وینیل‌الکل) اشاره کرد. سایر پلیمرهای باردار، سنتزی یا زیست‌محور مانند پلی(۲-آکریل آمیدو-۲-متیل-پروپان-سولفونیک اسید) و سدیم آلژینات نیز در ساخت هیدروژل پاسخ‌گوی الکتریکی استفاده می‌شوند [۳، ۱۵].

محدوده کاربردهای هیدروژل‌های حساس الکتریکی بسیار گسترده است. این هیدروژل‌های به‌طور عمده در رهایش مواد درمانی و به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی، حسگرها، عملگرها (Actuators) و عضلات مصنوعی به‌کار گرفته می‌شوند. استفاده از هیدروژل‌های پاسخ‌گوی الکتریکی به‌عنوان عضلات مصنوعی در زمینه زیست‌رباتیک (Biorobotics) بسیار امیدبخش است. قابلیت این هیدروژل‌ها به تورم یا انقباض و خمش در پاسخ به محرک‌های الکتریکی باعث می‌شود، آن‌ها همانند عضلات طبیعی عمل کنند. پس از انتقال پالس الکتریکی از طریق نورون‌ها، عضلات منقبض می‌شوند و این کار را با روشی بسیار سریع انجام می‌دهند. برای تقلید کامل عضلات طبیعی، باید هیدروژل‌های پاسخ‌گوی الکتریکی با سیستیک پاسخ سریع تنظیم شوند، همچنین در برابر بارهای زیاد مقاومت کنند و چندمحرک مکرر را تحمل کنند. بر این اساس اخیراً هیدروژل‌های الکترولیت‌فعال پلی‌آکریل آمیدی در مهندسی

پاسخ دهد. پاسخ‌های متفاوتی بسته به هم‌سویی یا ناهم‌سویی با میدان الکتریکی می‌توان به‌دست آورد. هنگامی که هیدروژل‌ها عمود بر میدان الکتریکی قرار گیرند، واتورم رخ می‌دهد، در حالی که خمش به‌عنوان پاسخی به رفتار تورم-واتورم موضعی در مواقعی رخ می‌دهد که هیدروژل موازی الکترودها باشد. سازوکاری که این هیدروژل‌های هوشمند کار می‌کنند، بر اساس وجود یون‌های مخالف و قابلیت توازن بار هیدروژل‌ها در حالت استراحت است. هنگامی که میدان الکتریکی اعمال می‌شود، مجموعه یون‌ها و یون‌های مخالف به‌طور طبیعی در جهت مخالف جذب می‌شوند، اما به‌دلیل اتصال آن‌ها به شبکه پلیمری، رفتار تورم-واتورم به‌نظر می‌رسد که به خم شدن هیدروژل منجر می‌شود [۱۲].

هیدروژل‌های پلی‌الکترولیت با اعمال میدان الکتریکی، تورم-واتورم یا خمش را به‌دلیل تولید پتانسیل مخالف در نتیجه حرکت یون‌های مخالف در محلول نشان می‌دهند. انتقال کلی از حالتی به حالت دیگر به pH محلول، استحکام یونی، چگالی شبکه‌ای شدن، قدرت میدان اعمال‌شده، زمان قرار گرفتن در معرض محرک الکتریکی و جهت هیدروژل با توجه به الکترودها بستگی دارد. افزون بر این، حرکت هیدروژل باردار از سمت الکتروود، به بار هیدروژل‌ها نیز بستگی دارد. هیدروژل‌ها با بار مثبت، مانند کیتوسان-پلی آنیلین، به سمت آند حرکت می‌کنند. در حالی که پلی‌الکترولیت‌ها با بار منفی مانند HA-PVA، به سمت کاتد حرکت می‌کنند [۹].

هیدروژل‌های هوشمند پاسخ‌گوی الکتریکی از پلیمرهایی تهیه می‌شوند که دارای غلظت‌های نسبتاً زیاد از گروه‌های یون‌شونده در پیکره پلیمر بوده، بنابراین پاسخ‌گو به pH و نیز پاسخ‌گوی الکتریکی هستند. به‌طور کلی، پلیمرهای پاسخ‌گوی الکتریکی، پلیمرهای رسانا هستند. پلیمرهای رسانا مانند پلی آنیلین و پلی(۳،۴-اتیلن دی‌اکسی تیوفن) با توجه به کلیدخوری (Switching) بار سطح از حالت اکسایش به کاهش، رفتار پاسخ‌گوی الکتریکی نشان می‌دهند. پلی تیوفن یا پلی‌استیرن سولفون‌دارشده در پاسخ به میدان خارجی اعمال‌شده، تورم، جمع‌شدگی یا خمش را نشان می‌دهند [۹].

هر دو پلیمر سنتزی و طبیعی به‌طور جداگانه یا

نخ‌مانند دارند و از قطعه‌های ساختاری نرم هیدروژل‌ها تشکیل می‌شوند. بنابراین، غلظت نسبتاً زیادی از سطح فعال‌ها برای ژل شدن آب نیاز است [۶].

هنگامی که این هیدروژل‌ها در معرض تنش‌های برشی قرار می‌گیرند، تغییرات فیزیکی یا شکلی در آن‌ها ایجاد می‌شود که بسته به شبکه پلیمری که ماتریس را تشکیل می‌دهد، رفتار رقیق‌شونده برشی (Shear-thinning) یا غلیظ‌شونده برشی (Shear-thickening) را نشان می‌دهند. هیدروژل‌های رقیق‌شونده برشی با افزایش سرعت برش کاهش گرانشی را نشان می‌دهند، اما در حالت غلیظ‌شونده برشی رفتار کاملاً متضادی را نشان می‌دهند. هیدروژل‌های رقیق‌شونده برشی اجازه می‌دهند تا هیدروژل پیش‌ساخته با خواص فیزیکی معین، مانند مایعی در شرایط خاص جریان برشی و سریع پس از برش رفتار کنند که به آن خودترمیمی (Self-healing) می‌گویند. هیدروژل‌های رقیق‌شونده برشی را می‌توان با توجه به گروه‌های پلیمری در پپتیدها، هیدروژل‌های بر پایه پروتئین نوترکیب، هیدروژل‌های سنتزی و سامانه‌های کلونیدی دسته‌بندی کرد. هیدروژل‌های سنتزی یا هیدروژل‌های حاصل از آمیخته‌ها در محدوده گسترده‌ای از مواد پلیمری جاداده شدند و امکان کنترل خوب روی ترکیب، ساختار و پاسخگویی هیدروژل را فراهم می‌کند. به‌عنوان مثال، افزودن اسید هیالورونیک (HA) به ماتریس ضعیف متیل سلولوز (MC)، رفتار رقیق‌شونده برشی را در هیدروژل HAMC حاصل به دلیل همسویی زنجیرهای پلیمری تحت جریان فراهم می‌کند [۱۲].

از سوی دیگر، هیدروژل‌های غلیظ‌شونده برشی، افزایش خطی گرانشی را با سرعت برش نشان می‌دهند. آن‌ها به‌طور عمده سامانه‌های بر پایه سرامیک هستند که رفتار غلیظ‌شونده برشی آن‌ها به دلیل ترکیب‌بندی کلونیدی ژلی بوده که کاملاً فشرده شده است و فضای کمی برای سیال باقی می‌ماند. هنگامی که تنش برشی باعث افزایش فاصله میان ذرات می‌شود، اما سیال کافی برای پرکردن شکاف‌ها وجود ندارد، به افزایش گرانشی منجر می‌شود. کاربرد اصلی این هیدروژل‌ها در زیست‌پزشکی و مهندسی بافت استخوان بر پایه سامانه‌های هیدروکسی آپاتیت است. با وجود این، کاربردهای زیست‌پزشکی برای ژل‌هایی که رفتار غلیظ‌شونده برشی دارند، چندان واضح نیست. کاربردهای

عضله مصنوعی به‌کار گرفته شده است. این ماده زیست‌سازگار است و شباهت زیادی با بافت‌های نرم، قابلیت تورم و جذب آب تا ۹۹٪ را دارد. از اشکالات اصلی استفاده از این سامانه‌ها در پاسخ آهسته به محرک‌های الکتریکی است، اما با کاربرد واحدهای موازی می‌توان این مشکل را رفع کرد [۱۲].

این نوع هیدروژل‌های هوشمند قابلیت انجام کارهای مکانیکی از جمله انبساط، انقباض، از یاد طول و خمش را در اثر میدان الکتریکی بسته به شکل هیدروژل و موقعیت آن نسبت به الکترودها دارند [۱۱]. تورم یا انقباض هنگامی دیده می‌شود که هیدروژل عمود بر الکترودها بوده، یا ژل‌ها در تماس با الکترودها باشند. خمش زمانی دیده می‌شود که ژل به‌طور موازی و بدون تماس با الکترودها قرار گیرد. اگر سطح هیدروژل با الکترودها در تماس باشد، نتیجه اعمال میدان الکتریکی روی هیدروژل ممکن است با سامانه‌هایی که هیدروژل در آب (یا سایر حلال‌ها) قرار گرفته بدون تماس با الکترودها متفاوت باشد. خمش هیدروژل برای تولید ابزارهای مکانیکی از جمله ماهیچه‌های مصنوعی، دریچه‌ها، سوئیچ‌ها، عملگرهای نرم (Soft Actuators) و ماشین‌های مولکولی (Molecular Machines) به‌طور گسترده بررسی شده است از میان بسیاری از پلیمرهای پاسخ‌گو، هیدروژل‌های الکتروفعلال به دلیل زیست‌سازگاری برای استفاده در دارورسانی کنترل‌شده بسیار جذاب به نظر می‌رسند [۱۸].

۴-۱-۲ هیدروژل‌های حساس مکانیکی

نوع دیگری از هیدروژل‌ها وجود دارند که به محرک‌های مکانیکی حساس هستند و به‌عنوان هیدروژل‌های حساس مکانیکی شناخته می‌شوند. این نوع هیدروژل‌ها، به‌عنوان هیدروژل‌های پاسخ‌گو به برش نیز دسته‌بندی می‌شوند. در سنتز این هیدروژل‌ها، به‌طور عمده از مواد سطح‌فعال استفاده می‌شود. در شرایط مطلوب مانند غلظت، هندسه مولکولی مناسب و استحکام یونی، هیدروژل‌ها با انواع ساختارهایی تشکیل می‌شوند که می‌توانند مولکول آب را به‌دام بیندازند. نیروی محرکه برای انبوه‌سازی (Aggregate) این عوامل ژل‌کننده سطح‌فعال به‌طور عمده نیروهای واندروالسن نسبتاً ضعیف بوده که ناشی از گروه‌های آب‌گریز است. در بیشتر موارد، میسل‌های حاصل، شکل

داده، شبکه‌ای شوند. بیشتر گزارش‌ها در مراجع، نوع دوم و واکنش سریع ژل‌های پاسخ‌گوی مغناطیسی متورم با سیالات کمپلکس را توصیف می‌کند. اکثر هیدروژل‌های دارای واکنش مغناطیسی با حبس MNPها داخل شبکه هیدروژل سنتز شده‌اند. در شکل ۸ طرحی از روش‌های سنتز هیدروژل‌های مغناطیسی نشان داده شده است. این کار می‌تواند با جادادن MNPها درون هیدروژل از پیش تهیه‌شده (آمیخته‌سازی) یا تولید MNPها هم‌زمان با تشکیل هیدروژل (رسوب‌دهی درجا) انجام شود [۱۲]. با توجه به روش آمیخته‌سازی، ابتدا سیالی مغناطیسی برای اجتناب از انبوهش (Aggregation) و اکسایش با پراکنش MNPها درون فاز آبی یا روغنی ایجاد می‌شود. سپس، این مخلوط با محلول هیدروژل ترکیب شده، با شبکه‌ای شدن، MNPها درون شبکه هیدروژل کپسولی می‌شوند. ژلاتین، فیبرین و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAAm) به‌عنوان اجزای هیدروژل برای حبس فیزیکی MNPهای Fe_3O_4 استفاده شدند [۲۰-۲۲].

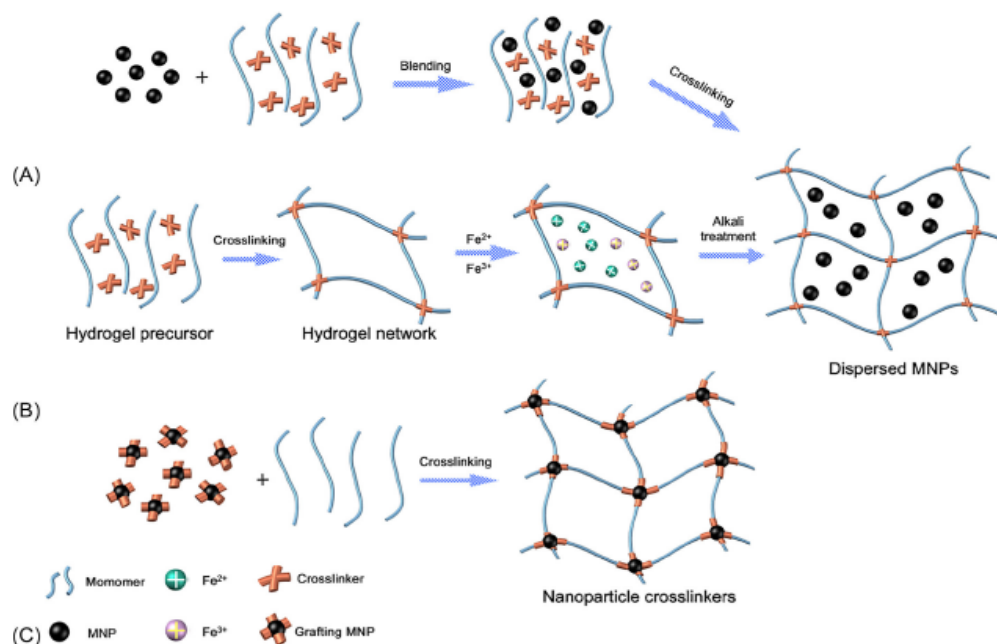
در روش رسوب‌دهی درجا، هیدروژل‌ها سنتز شده و در محلول آبی غلیظ حاوی یون‌های آهن تا رسیدن به تعادل تورم خیس‌انده می‌شوند. سپس هیدروژل‌های متورم در داخل محلول قلیایی غوطه‌ور می‌شوند، جایی که رسوب‌دهی MNPs در آن رخ می‌دهد. کیتوسان [۲۳] و پلی آکریل آمید-صمغ اقاچیا (PAAm-GA) [۲۴] برای سنتز هیدروژل‌های پاسخ‌گوی مغناطیسی با روش درجا استفاده شده‌اند. افزون بر این، هیدروژل‌های ژلاتین گرم‌برگشت‌پذیر از راه هم‌رسوب‌دهی درجا (In Situ co-precipitation) MNPهای آهن برای کاربرد به‌عنوان محرک (Actuator) زیست‌سازگار تهیه شدند [۲۵].

در مطالعات اخیر از MNPها به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده برای ایجاد شبکه‌های هیدروژل استفاده شده است. پیوندهای کووالانسی بین پلیمرهای هیدروژلی و MNPها تشکیل می‌شوند. برای انجام این کار، MNPها روی سطح آنها عامل‌دار می‌شوند و این گروه‌های عاملی به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده‌ها با پلیمرهای هیدروژلی به‌کار می‌روند. سطح نانوذرات $CoFe_2O_4$ با گروه‌های متاکریلی اشباع‌نشده بر پایه سیلوکسان اصلاح شد و از تشکیل پیوند کووالانسی با ماتریس هیدروژل پلی (آکریل آمید) (PAAm) اطمینان حاصل شد. با شبکه‌ای شدن شیمیایی MNPها با شبکه هیدروژل، از نشت MNPها در ژل جلوگیری می‌شود که یکی از

زیست‌پزشکی بالقوه این هیدروژل‌ها به‌وسیله خواص مکانیکی و واکنش آنها در شرایط تنش برشی تعیین می‌شود. به‌طور معمول، هیدروژل‌ها رفتار گرانوکشسان (Viscoelastic) را نشان می‌دهند، بدین معنی که پاسخی حدواسط میان ماده گرانو (مایع) و کشسان (جامد) وجود دارد. مواد گرانو دارای تنش خطی با زمان زیر تنش‌های برشی هستند، در حالی که مواد کشسان کرنش می‌کنند، اما به‌سرعت پس از حذف نیرو حالت اولیه خود را بازیابی می‌کنند. [۱۲]. مهم‌ترین مزیت هیدروژل‌های رقیق‌شونده برشی برای کاربردهای زیست‌پزشکی، قابلیت جریان آنها در زیر برش است. به‌دلیل این قابلیت به جریان تحت تنش برشی اعمال‌شده، هیدروژل‌های رقیق‌شونده برشی انتخابی جالب برای سامانه‌های تزریق‌پذیر هستند، زیرا زیست‌سازگاری را فراهم می‌کنند و می‌توان خواص مکانیکی و پایداری آنها را کنترل کرد. مزیت اصلی این است که آنها به‌دلیل داشتن خواص خودترمیمی می‌توانند درون داروها یا سلول‌های درمانی جاداده شوند که این موضوع آنها را در دارورسانی برای رسانش داروهای تزریقی مناسب می‌سازد. همچنین قابلیت جریان آنها در زیر برش باعث می‌شود، برای اهداف زیست‌چاپی سه‌بعدی (3D Bioprinting) مناسب باشند. پلیمرهایی مانند آلژینات و ژلاتین به‌دلیل کاهش گرانروی آنها طی اکستروژن به‌طور گسترده در زیست‌چاپی بر پایه اکستروژن به‌کار گرفته می‌شوند [۱۹].

۵-۱-۲ هیدروژل‌های حساس مغناطیسی

هیدروژل‌هایی که قابلیت پاسخ‌گویی به میدان مغناطیسی را دارند، به‌عنوان هیدروژل‌های حساس مغناطیسی شناخته می‌شوند. این هیدروژل‌ها شامل نانوذرات مغناطیسی معدنی (MNPs) هستند که به‌طور فیزیکی درون هیدروژل حبس شده (با استفاده از روش آمیخته‌سازی یا رسوب‌دهی درجا) یا به‌طور کووالانسی درون شبکه هیدروژل تثبیت می‌شوند. پاسخ مغناطیسی این هیدروژل‌ها، به ماتریس پلیمر و MNPهای استفاده‌شده، غلظت آنها و اندازه و توزیع MNPهای در هیدروژل بستگی دارد. به‌طور کلی، پلیمرهایی که میدان‌های مغناطیسی پاسخ می‌دهند، می‌توانند به شکل زنجیرهای آزاد در محلول وجود داشته باشند، به سطوح تثبیت‌شده یا درون شبکه‌های پلیمری اتصالات عرضی



شکل ۸ طرح‌واره روش‌های سنتز هیدروژل‌های مغناطیسی: (A) آمیخته‌سازی (حسب MNP) درون هیدروژل با اختلاط آن‌ها با پیش‌ماده هیدروژل، (B) رسوب‌دهی درجا (سنتز MNP درون هیدروژل شبکه‌ای شده)، (C) تشکیل پیوندهای کووالانسی میان MNP‌ها به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده با پلیمرهای هیدروژلی [۱۲].

شکل شوند. طرحی از نحوه عملکرد هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH در شکل ۹ نشان داده شده است. تغییر pH به‌طور مستقیم بر برهم‌کنش‌های بین زنجیره‌های پلیمری و بین زنجیره‌های پلیمری و مولکول‌های حلال اثر می‌گذارد. شبکه پلیمری مشابه با درشت‌مولکول‌ها، مانند پروتئین و نوکلئیک اسیدهای دارای گروه‌های یون‌شونده است که پروتون‌ها را در پاسخ به pH می‌توانند بدهند یا بپذیرند که در درجه اول منجر به حل‌پذیری و تغییرات ساختاری و در پی آن تورم یا واتورم می‌شود. تورم و واتورم ناشی از تغییر pH محیط برگشت‌پذیر و تکرار شونده است [۶،۲۸].

پلیمرهای دارای تعداد زیادی گروه‌های یون‌شونده، معمولاً به‌عنوان پلی‌الکترولیت‌ها شناخته می‌شوند. از این رو، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH را می‌توان به‌عنوان پلی‌الکترولیت‌هایی تعریف کرد که شامل گروه‌های اسیدی یا بازی ضعیف یون‌شونده متصل به زنجیر پلیمر در ساختار هیدروژل هستند و رفتار تورم یا

اشکالات اصلی روش‌های آمیخته‌سازی و رسوب‌دهی درجاست [۲۶]. هیدروژل‌های پاسخ‌گوی مغناطیسی هنگام مواجهه با میدان مغناطیسی متناوب واکنش سریع نشان می‌دهند. بسته به شدت و بسامد میدان مغناطیسی اعمال‌شده، حالت تورم و مقدار تخریب آن‌ها تغییر می‌کند. بنابراین چنین هیدروژل‌هایی کاربردهای بالقوه‌ای را در مهندسی بافت و نیز دارورسانی کنترل‌شده نشان می‌دهند. آن‌ها می‌توانند به‌عنوان داربست مغناطیسی با قابلیت جذب سلول‌ها، فاکتورهای رشد و سایر عوامل زیستی متصل به MNP به‌کار گرفته شوند [۲۷].

۲-۲ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک‌های شیمیایی

۲-۲-۱ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH

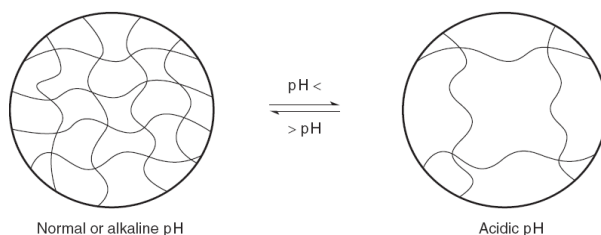
دسته‌ای از هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محیط، هیدروژل‌های حساس به pH هستند که می‌توانند با تغییر pH محیط، متحمل تغییر ناگهانی در حجم یا

می‌یابد. حساسیت pH هیدروژل‌های بر پایه PAA تحت تأثیر تفکیک تعادلی گروه‌های یون‌شونده و دافعه الکتروستاتیک این گروه‌ها قرار می‌گیرد [۶].

بیش‌تر پلیمرهای حساس به pH آنیونی بر پایه پلی(آکرلیک اسید) (PAA، کربوپل، کاربومر) یا مشتقات آن از جمله پلی(متاکریلیک اسید) (PMAA) و پلی(دی‌اتیل آمینواتیل متاکریلات) (DEAEMA) هستند. پژوهش‌های اصلی در زمینه هیدروژل‌های آنیونی به‌طور عمده بر دو پلیمر PAA و PMAA متمرکز شده است. درشت‌مولکول‌های مختلف با ساختارهای توپولوژیکی متفاوت به‌کمک کوپلیمر شدن با کومونومرهای مختلف تهیه شدند. افزون بر این، هیدروژل‌هایی گزارش شده‌اند که به ترکیبی از pH و سایر محرک‌ها مانند نور، دما و آنالیت پاسخ می‌دهند. ویژگی‌های تورم و جمع‌شدگی هیدروژل‌ها با وارد کردن مونومرها یا پلیمرهای آنیونی مانند دی‌وینیل اتر، مالئیک انیدرید، ۲-آکریل آمیدو-۲-متیل-۱-پروپان اسید سولفونیک (AMPS)، پلی(اتیلن-کو-مالئیک انیدرید)، پلی(آکرلیک اسید)، پلی(مالئیک انیدرید)، پلی(اتیلن گلیکول) سولفون‌دار شده و دکستران سولفات به داخل شبکه‌های پلیمری تنظیم‌پذیر یا قابل کنترل است [۶، ۱۶].

هیدروژل‌های کاتیونی دارای گروه‌های بازی ضعیف مانند آمین هستند و از لحاظ تورم، عکس هیدروژل‌های آنیونی رفتار می‌کنند. این هیدروژل‌ها در pH کم ($pH < pK_a$) متورم شده، در معرض محیط با pH بیش‌تر ($pH > pK_a$) فروپاشیده می‌شوند. هیدروژل‌های پلیمری دوحیط‌دوست (Polyampholyt) دارای هر دو بار کاتیونی و آنیونی هستند. بنابراین دو انتقال فاز را محیط‌های اسیدی و بازی نشان می‌دهند. هیدروژل‌های دوحیط‌دوست سنتزی به‌طور گسترده مطالعه و بررسی شده‌اند [۱۶].

عوامل مؤثر بر درجه تورم هیدروژل‌های یونی شامل غلظت، pK_a و pK_b ، بار یونی، آب‌گریزی یا درجه یونش، چگالی شبکه‌ای شدن و عوامل محیطی مانند pH، نوع یون مخالف و استحکام یونی محلول است. همبستگی بین ساختار پلی‌الکترولیت، pK_a ، درجه اتصالات عرضی و استحکام یونی در مراجع به‌طور کامل بررسی و مرور شده است. عامل تعیین‌کننده رفتار تورم میکروژل‌های پاسخ‌گو به pH مقدار بحرانی (pH_c) است که



شکل ۹ طرح‌واره نحوه عملکرد هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH [۱۱].

جمع‌شدگی آن‌ها با pH محیط کنترل‌پذیر است. بسته به ماهیت پلی‌الکترولیت، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH را می‌توان به سه گروه آنیونی (دارای اسید)، کاتیونی (دارای باز) و میکروژل‌های دوحیط‌دوست (دارای هر دو اسید یا باز) دسته‌بندی کرد. در مقادیر pH زیاد، گروه‌های اسیدی موجود در هیدروژل آنیونی پروتون‌ها را از دست می‌دهند و در مقادیر pH کم گروه‌های بازی پروتون به‌دست می‌آورند. هنگامی که pH حلال تغییر می‌کند، گرادیان غلظت یون، درون و بیرون ژل ایجاد می‌شود. این گرادیان موجب نفوذ یون‌های متحرک به داخل و خارج هیدروژل و از همه مهم‌تر فشار اسمزی روی سطح هیدروژل می‌شود. فشار اسمزی به تغییر حجم مطلوب منجر می‌شود. هیدروژل‌های آنیونی و کاتیونی به ترتیب در pH کم و زیاد متورم می‌شوند. تورم هیدروژل باعث تقویت نیروهای کشسان در شبکه پلیمری شده که در نهایت فشار اسمزی را متعادل می‌کند و به تعادل در ژل منجر می‌شود. مقدار تورم و واتورم در هیدروژل به فشار اسمزی ایجاد شده بستگی دارد [۱۶].

هیدروژل‌های حساس به pH آنیونی، پلیمرهای اسیدی ضعیف شامل گروه‌های آنیونی یون‌شونده مانند COOH و پلیمرهای بر پایه پلی‌آکرلیک اسید (PAA) هستند که در محیط با pH کم جمع شده اما بلافاصله در محیطی با pH در محدوده اسید ضعیف تا باز ضعیف متورم می‌شوند. به عبارت دیگر، در کم‌تر از pK_a ، ژل در حالت فروپاشیده (Collapsed State) هست، در حالی که در بیش از pK_a ، گروه‌های اسیدی پروتون‌زدایی شده و موجب افزایش آب‌گریزی پلیمر می‌شوند. افزون بر این، درجه تورم نیز به دلیل فشار اسمزی ناشی از دافعه گروه‌های آنیونی موجود در شبکه افزایش

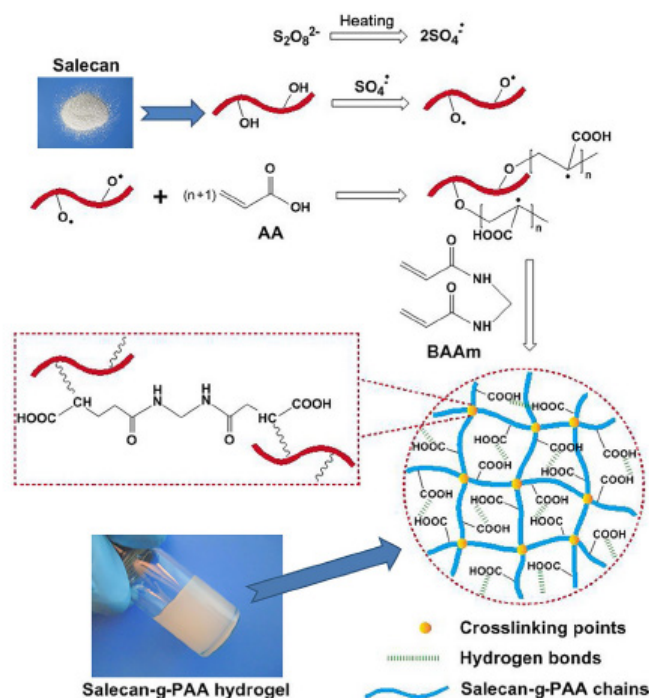
دستگاه گوارش (که از pH معادل ۵ در معده تا ۸ در برخی از بخش‌های روده) یا رگ‌های خونی ($pH \sim 7.4$) متغیر است. بنابراین چنین هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH سناریوی جالبی را برای تعدیل رهایش دارو فراهم می‌کنند. همچنین، مقادیر pH خارج یا داخل سلول در اکثر سرطان‌ها اسیدی‌تر از بافت‌های یا سلول‌هایی طبیعی هستند که ممکن است، بر اساس این روش در بعضی از درمان‌ها کمک‌کننده باشد. به‌عنوان مثال، هیدروژل‌های کاتیونی با استفاده از کوپلیمر شدن رادیکالی Salecan و آکرلیک اسید (AA) با استفاده از آمونیوم پرسولفات (APS) به‌عنوان آغازگر و N^+ ، $-N$ متیلن دی‌آکریل آمید (BAAm) به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده و در نتیجه هیدروژل Salecang-PAA تهیه شد (شکل ۱۰). هیدروژل‌های پلیمری حساس به pH برای رسانش انسولین بررسی شدند که در آن آنزیم‌های گلوکز اکسیداز و کاتالاز (Catalase) در هیدروژل پاسخ‌گوی pH کوپلیمر بر پایه هیدروکسی‌اتیل متاکریلات محصور شدند. با توجه به قابلیت تورم-واتورم در شرایط خاص pH، نفوذ گلوکز در هیدروژل کنترل شد و گلوکز را به گلوکونیک اسید تبدیل کرد که موجب کاهش pH در ریزمحیط هیدروژل و القای تورم در آن شد. برعکس، هیدروژل به‌دلیل کاهش غلظت گلوکز هنگام آزادسازی انسولین منقبض شد و سپس مقدار رسانش انسولین کاهش یافت [۳۰].

۲-۲-۲ هیدروژل‌های حساس به نمک، یون و استحکام یونی

بر اساس غلظت‌های مختلف نمک، برخی از پلیمرها دستخوش تغییرات ساختاری می‌شوند که آن‌ها را سامانه‌های پاسخ‌گو به نمک، یون یا استحکام یونی می‌نامند. پاسخ‌گویی به استحکام یونی ویژگی معمول پلیمرهای دارای گروه‌های یون‌شونده است. این سامانه‌های پلیمری رفتار رئولوژی غیرمعمول را در نتیجه برهم‌کنش‌های کولمبی بین گونه‌های دارای بار متضاد نشان می‌دهند و ممکن است، این پلیمر را در آب یون‌زدوده نامحلول کند، اما در غلظت بحرانی الکترولیت‌های اضافه‌شده محلول باشد جایی که برهم‌کنش‌های بار-بار محافظت می‌شود. بنابراین، تغییرات استحکام یونی موجب ایجاد تغییر در طول زنجیرهای پلیمری و حل‌پذیری پلیمر می‌شود [۳۱].

انتقال فاز در آن اتفاق می‌افتد. از آنجا که یونش (پروتون‌دار شدن و پروتون‌زدایی) درجه تورم ژل را تعیین می‌کند، درک عوامل مؤثر بر این فرایند مهم است. مهم‌ترین عوامل مؤثر بر این فرایند عبارت از فشار اسمزی یونی، انرژی آزاد اختلاط شبکه پلیمر با حلال و پاسخ جمع‌شدگی کشسان شبکه ژل انبساط‌شونده است. تورم یا جمع‌شدگی به‌طور عمده به‌دلیل دافعه الکتروستاتیک یا جاذبه میان بارهای الکتریکی موجود در زنجیر پلیمر است. یونش به تفکیک پیوندهای هیدروژنی بین بخش‌های درشت‌مولکولی منجر شده که به نوبه‌خود موجب تغییرات حجم ناپیوسته می‌شود. مقدار تورم تحت تأثیر هر یک از عوامل کاهش‌دهنده دافعه الکتروستاتیک مانند pH، استحکام یونی و یون‌های مخالف است [۱۶، ۱۷].

هیدروژل‌های بر پایه زیست‌پلیمرها (به‌عنوان مثال ژل‌های کیتوسان و آلژینات) دسته‌ای دیگری از هیدروژل حساس به pH هستند. تغییر pH محیط آبی دارای هیدروژل‌های کیتوسان یا آلژینات موجب انتقال فاز بین حالت‌های تورم و واتورم به‌دلیل پروتون‌دار شدن و پروتون‌زدایی گروه‌های آمین و کربوکسیلیک به ترتیب کیتوسان و آلژینات می‌شود. سفتی، ویژگی‌های تورم و سینتیک ژل‌شدن هیدروژل-PEG کندرویتین سولفات نیز می‌تواند با تغییر pH کنترل شود. افزون بر این، پلیمرهای پاسخ‌گو به pH مانند پلی(ارتو استر) و پلی(آمینو استر) دارای تکه‌های جداشدنی pH بر پیکره خود هستند که این پلیمرها را تخریب‌پذیر با pH می‌کند. همچنین، رفتار پاسخ‌گویی به pH آمینواسیدهای مختلف مانند گلوتامیک اسید، آسپارتیک اسید و هیستیدین آن‌ها را به‌گزینه مناسبی از مونومرها برای هیدروژل‌های بر پایه پپتید تبدیل می‌کند که می‌توانند با تغییر pH تحریک شوند. افزون بر این، بر اساس یونش گروه‌های عاملی اسیدی و بازی، هیدروژل‌های دارای پیوند کووالانسی پویا (مانند پیوند هیدرازون و تیواستر) یا پیوندهای غیرکووالانسی پویا (مانند پیوند هیدروژنی) تعادل بین دو حالت مختلف را در پاسخ به pH جابه‌جا می‌کنند و در نتیجه موجب تغییرات شایان توجهی در خواص مکانیکی و ساختاری می‌شوند. در نهایت، pH می‌تواند باعث تغییرات صورت‌بندی در هیدروژل‌های بر پایه پروتئین و DNA شود [۲۹، ۹]. مقدار pH در بخش‌های مختلف بدن به‌عنوان مثال



شکل ۱۰ طرحی از سنتز هیدروژل Salecan-g-PAA پاسخ گو به pH [۳۰].

بین زنجیرهای پلیمری و حلال‌ها و صورت‌بندی نهایی مولکولی دارد [۱۱]. این ویژگی پاسخ‌گویی می‌تواند بسیار مهم باشد، زیرا برخی فرایندهای زیستی مانند تحریک اعصاب، انقباض عضلات و تحرک سلول باعث تغییر در استحکام یونی می‌شوند. اما، چنین پلیمرهایی نسبت به پلیمرهای پاسخ‌گو به دما و pH کم‌تر فراوانی دارند و در نتیجه به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی هوشمند بررسی نشده‌اند. برخی از پلی‌اسیدهای ضعیف مانند پلی‌(آکریلیک اسید) و متاکریلیک اسید، افزایش درجه یونش را با افزودن نمک لیتیم متوکسید نشان می‌دهند که موجب افزایش تغییرات گرانشی می‌شود. جمع‌شدگی ماریچ‌ها (Coils) با توجه به جاذبه بین زوج‌های یونی متحرک از نظر اسمزی توضیح داده شده است. هیدروژل‌های پلی‌آکریلاتی خنثی‌شده تغییرات حجمی برگشت‌پذیر را با افزودن هر دو کاتیون‌های دو ظرفیتی و تک‌ظرفیتی در غلظتی مشابه به شرایط فیزیولوژی نشان می‌دهند [۳۱].

هیدروژل‌های متشکل از NIPAAm، پلیمرهای غیر یونی

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از انتقال‌های صورت‌بندی پلیمر می‌توانند به‌وسیله گونه‌ها و غلظت‌های مختلف نمک موجود در محیط اطراف القا شوند. مشابه پلیمرهای پاسخ‌گو به pH، این سازوکار پیشنهادی برای پاسخ‌گویی براساس ازدیاد برهم‌کنش‌های آب‌گریزی است که به‌وسیله غلظت نمک افزایش می‌یابد و این به کاهش دافعه الکتروستاتیک بین کوپلیمرها منجر شده، موجب رسوب‌دهی شبکه می‌شود. اگرچه بافر سدیم فسفات یا سولفات سدیم موجب کاهش تدریجی تورم هیدروژل می‌شود، این رفتار با انتقال فاز همراه نیست [۳۱].

در بسیاری از فرایندهای زیستی، یون‌ها نقش اساسی دارند. بنابراین، استفاده از هیدروژل‌های پلیمری حساس به یون می‌تواند به نحو چشمگیری بهبود پتانسیل درمانی آن‌ها را از نظر پاسخ‌گویی یونی پلیمرها در برابر تغییرات فیزیکی یا شیمیایی نسبتاً بزرگ و ناگهانی در پاسخ به تغییرات بیرونی کوچک در غلظت یون‌ها نشان دهد. غلظت یونی حلال‌ها نقش اساسی در برهم‌کنش‌های

کنند. بسیاری از گروه‌های پژوهشی اخیراً بر ساخت هیدروژل‌های زیست‌پاسخ‌گو به‌عنوان سامانه‌های زیست‌ماده خودتنظیمی هوشمند متمرکز شده‌اند که نه تنها برای داروسازی بلکه برای تشخیص، کشت سلولی، ساخت زیست‌حسگرها یا ماتریس‌هایی برای مهندسی بافت و داروهای بازساختی (Regenerative) مفید هستند [۳۱].

هیدروژل‌های زیست‌پاسخ‌گو را می‌توان طبق رفتار آن‌ها دسته‌بندی کرد و بیشتر آن‌ها سه نوع پاسخ‌گویی را نشان می‌دهند. اولین نوع مربوط به هیدروژل‌های پاسخ‌گو به گلوکز طراحی شده با حبس انسولین است که به‌طور گزینشی مولکول‌های گلوکز را به‌هم وصل کرده، با توجه به سطح گلوکز خون، پاسخی را ایجاد می‌کنند. نوع دوم، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنزیم حاوی بسترهای حساس به آنزیم مانند پپتیدهای کوتاه هستند که می‌توانند برای پاسخ به آنزیمی ویژه برنامه‌ریزی شوند. این مفهوم به‌طور خاص جذاب است، زیرا توزیع آنزیم در بخش‌های مختلف بدن و در محیط‌های بیمار و سالم متفاوت است. دسته سوم هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنتی‌ژن یا پادگن (Antigen) هستند که آنتی‌ژن‌های جاداده‌شده درون شبکه‌های ساختاری خود را برای تشخیص پادتن‌های (Antibodies) ویژه به نمایش می‌گذارند [۳۱].

۱-۳-۲ هیدروژل‌های حساس به گلوکز

امروزه اندازه‌گیری سطح گلوکز خون و تزریق انسولین، روشی طبیعی اما درمانی آزاردهنده برای همه بیماران دیابتی است. درد ناشی از این روش، از دیگر دلایلی است که باعث شده تا پژوهشگران رویکردها و گزینه‌های جدیدی را برای سنجش مقدار گلوکز پیدا کنند و نیز مقدار مناسب انسولین را به اندازه کافی و سریع تحویل دهند. استفاده از هیدروژل‌های زیست‌پاسخ‌گو با قابلیت رهایش انسولین و سنجش گلوکز روشی امیدوارکننده است [۱۲]. این نوع هیدروژل‌ها به‌طور گسترده در درمان دیابت استفاده می‌شوند و ناتوانی لوزالمعده را در کنترل سطح گلوکز در خون جبران می‌کنند. افزون بر این، چنین سامانه‌هایی می‌توانند راهکارهای مختلفی را برای خودتنظیمی انسولین نشان دهند. سه نوع هیدروژل حساس به گلوکز با رویکردهای مختلف برای تشخیص و ارائه پاسخ مناسب توسعه یافته است.

هستند که LCST شناخته‌شده‌ای را نشان می‌دهند. Park و همکاران نشان دادند [۳۲] پلیمر NIPAAm همچنین بسته به غلظت سدیم کلرید در محیط اطراف، انتقال فاز حجمی شدیدی را نشان داد. پلی‌اسپارتیک اسید در هیدروژل‌ها استفاده شده است که ظرفیت تورم زیادی دارند. با وجود این، هیدروژل‌های یونی معمولاً ظرفیت تورم را در محلول‌های نمکی به‌ویژه به‌دلیل دافعه الکتروستاتیک و کاهش فشار اسمزی کاهش می‌دهند. Zhao و همکاران [۳۳] پروفایل تورم این هیدروژل‌ها را در غلظت‌های مختلف نمک کلرید و سولفات بررسی کردند. نتایج نشان داد، ظرفیت تورم به بار کاتیون مربوط می‌شود و با وجود کاتیون‌های چندظرفیتی به‌شدت کاهش می‌یابد. همچنین آن‌ها گزارش کردند، این کاهش می‌تواند به تعداد بیشتر اتم‌های کاتیون تک‌ظرفیتی مربوط باشد.

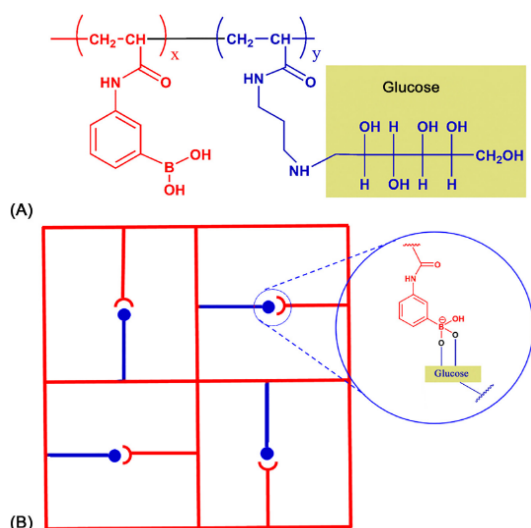
۳-۲ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک‌های زیستی

هیدروژل‌های زیست‌پاسخ‌گو که به‌عنوان هیدروژل‌های پاسخ‌گوی زیستی یا پاسخ‌گو به زیست‌مولکول نامیده می‌شوند، مواد زیستی هستند که متحمل اصلاحات ساختاری (تورم یا واتورم، تخریب یا فرسایش و تغییر شکل مکانیکی) به‌واسطه واکنش‌های زیستی می‌شوند. ممکن است تغییرات در پاسخ به افزایش غلظت در دسترس زیست‌مولکولی خاص (پروتئین‌ها، پپتیدها، آنزیم‌ها، پادتن‌ها) در محیط‌های فیزیولوژی یا در شرایط آسیب‌شناسی (Pathological) رخ دهد. پادتن‌ها و سلول‌های T زیست‌مولکول‌های مهمی هستند که مسئول حفظ عملکردهای طبیعی بدن با کنترل پاسخ‌های ایمنی و خود ایمنی بدن هستند و در بیماری‌هایی مانند سرطان بسیار تحت تأثیر قرار می‌گیرند. آنزیم‌هایی که در واکنش‌پذیری بسیار گزینشی هستند، در مجموعه مسیرهای زیستی کاتالیزورهای حیاتی و بسیار کارآمد هستند و می‌توانند به‌عنوان علائم مهم برای تشخیص بیماری استفاده شوند [۳۱].

همه این زیست‌مولکول‌ها ممکن است، علامت‌های مهمی را برای پایش عملکردهای زیستی یا شناسایی تغییرات فیزیولوژی فراهم کنند. استفاده از هیدروژل‌های زیست‌پاسخ‌گو می‌تواند بسترهای موادی را برای تشخیص زیست‌مولکول‌های هدف از جمله زیست‌نشانه‌ها، رهایش دارو یا انتقال علامت فراهم

به‌طور برگشت‌پذیر کمپلکس می‌دهد. برهم‌کنش بین PBA تثبیت‌شده و گلوکز به تغییرات حجمی منجر شده که موجب رهایش انسولین می‌شود. در محیط‌های آبی، گروه‌های فنیل بورات تعادل بین شکل‌های بدون بار و باردار را نشان می‌دهند. واکنش بین PBA و گلوکز از طریق شکل‌های باردار کاتیونی رخ می‌دهد. بنابراین، واکنش چگالی بار کلی ژل را به سمت گونه‌های باردار کاتیونی و در نتیجه تعادل تفکیک جابه‌جا می‌کند. محصول این واکنش باعث می‌شود، هیدروژل به حالت باردار تغییر یابد. افزایش بار در هیدروژل باعث افزایش دافعه زنجیر پلیمرها و افزایش آب‌گریزی شده، به تورم ژل منجر می‌شود [۱۲،۳۱].

هیدروژل‌های هوشمند حساس به گلوکز راه‌حلی امیدوارکننده برای درمان دیابت هستند، زیرا امکان درمان دقیق‌تر و با درد کم‌تر را فراهم می‌کنند. امروزه بهترین راه‌حل‌ها همچنان آزمایش تشخیص تهاجمی و تزریق انسولین هستند. اما در آینده‌ای نزدیک راه‌حل‌های بهتری مانند مواردی که در اینجا توضیح داده شد، باعث آسان‌تر شدن زندگی میلیون‌ها انسان و بهبود کیفیت زندگی آن‌ها می‌شود.



شکل ۱۱ طراحی هیدروژل پاسخ‌گو به گلوکز بر اساس جادادن فنیل بورونیک اسید (A): (PBA) واکنش PBA با گلوکز برای تشکیل حلقه پنج‌عضوی و (B) جادادن کمپلکس گلوکز-PBA درون شبکه پلیمری [۱۲].

نوع اول استفاده از گلوکز اکسیداز (GOx) به‌عنوان آنزیم برای تشخیص گلوکز است که از اکسایش آن، پاسخی القا شده، باعث می‌شود، هیدروژل با تورم، انسولین را آزاد کند. سازوکار عملکرد این هیدروژل‌ها، پاسخ‌گویی به تغییرات pH محیط است که موجب تورم یا واتورم هیدروژل می‌شود. این اتفاق به‌دلیل گسست مولکول‌های گلوکز و در پی آن تورم-جمع‌شدگی با توجه به سطح گلوکز رخ می‌دهد. در اصل، هنگامی که غلظت گلوکز در خون افزایش می‌یابد، GOx گلوکز را به گلوکونیک اسید و H_2O_2 تبدیل می‌کند که موجب کاهش pH درون هیدروژل می‌شود. این کاهش باعث یونش گروه‌های عاملی و دافعه زنجیرهای پلیمری درون شبکه شده، به تورم هیدروژل و نفوذ انسولین در سراسر شبکه منجر می‌شود که به خون می‌رسد [۳۱].

نوع دوم هیدروژل‌های حساس به گلوکز جادادن لکتین‌ها مانند کانکاناوالین (Concanavalin A, Con A) درون هیدروژل‌هاست. لکتین‌ها پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات‌ها هستند که قابلیت تشکیل کمپلکس‌هایی با گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای موجود در سطح سلول را دارند. سامانه‌های پاسخ‌گو به گلوکز طراحی شده با حبس Con A قابلیت کنترل رهایش انسولین گلیکزیله‌شده را به‌وسیله اتصال لکتین در پاسخ به گلوکز آزاد دارند. در این سامانه‌ها از رفتار اتصال رقابتی Con A با گلوکز و انسولین گلیکزیله‌شده استفاده می‌شود، زیرا Con A به گلوکز نسبت به بخش‌های گلیکزیله میل ترکیبی بیشتری دارد. بنابراین، انبساط زنجیرهای پلیمر به تورم و در نتیجه رهایش انسولین به‌کمک نفوذ منجر می‌شود. در این روش از راه تورم یا انتقال سل-ژل، انسولین آزاد می‌شود [۳۱].

آخرین سازوکار اصلی هیدروژل‌های پاسخ‌گو به گلوکز بر اساس جادادن ترکیب فنیل بورونیک اسید (PBA) درون شبکه پلیمری است. در شکل ۱۱ طراحی از هیدروژل پاسخ‌گو به گلوکز بر اساس جادادن فنیل بورونیک اسید نشان داده شده است. این ترکیب شناخته‌شده با مزیت پایداری بیشتر و تجزیه‌پذیری کم هنگام کاشت داخل بدن، قابلیت اتصال به حلقه‌های گلوکوپیرانوز را دارد. قابلیت PBA در تشخیص گلوکز و رهایش انسولین با روش کنترل‌شده به‌دلیل میل ترکیبی آن‌ها به پلی‌مولکول‌ها (الکل‌های قندی) است. پس از تشخیص مولکول‌های گلوکز، PBA با ترکیبات پلی‌ال

۲-۳-۲ هیدروژل‌های حساس به آنزیم و آنتی‌ژن

در محیط‌های سلولی، بیشتر سازوکارهای پاسخ‌گو به محرک در کنترل آنزیم‌هاست. بنابراین، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنزیم می‌توانند راهکاری امیدبخش برای پاسخ مستقیم به مولکول هدف باشند. این سامانه‌ها می‌توانند بر اساس قطعه‌های ساختاری پپتیدی طراحی شوند، یعنی توالی کوتاه اسیدهای آمینه که به‌طور ویژه به‌وسیله آنزیم‌های مشخص تخریب یا هضم شده، به تخریب هیدروژل منجر می‌شود. از آنجا که آنزیم‌ها در واکنش‌پذیری بسیار گزینشی عمل می‌کنند، پاسخ‌گویی ویژه است. دسترسی آنزیم به ژل‌های خودگرد هم‌آمده (Self-assembled) موجب اصلاح ساختار معمول ابرمولکولی بر اساس فرایند تخریب می‌شود که ممکن است به تورم-جمع‌شدگی یا تغییر خواص سطح منجر شود [۳۱].

اولین کاربرد گزارش شده مربوط به مهندسی بافت، هیدروژل بر پایه PEG حساس به متالوپروتئیناز (MMP, metalloproteinase) برای ترمیم غضروف و سلول‌های غضروفی (Chondrocyte) بود. پپتیدهای حساس به MMP به‌عنوان شبکه‌ای‌کننده هیدروژل استفاده شدند و ماده‌ای تولید کردند که به‌طور ویژه به‌وسیله ژلاتیناز و کلاژناز تخریب شده بودند. بنابراین، هیدروژل زیست‌پاسخ‌گو سرعت رهایشی را نشان داد که می‌تواند با ترشح آنزیم سلولی مدوله شود [۳۴].

آنزیم‌ها، زیست‌کاتالیزهای مهمی هستند که در بسیاری از فرایندهای شیمیایی و زیستی موجود در بدن موجودات زنده نقش برجسته‌ای دارند. واکنش‌های کاتالیز شده با آنزیم نسبت به پسترها بسیار خاص و گزینشی هستند. آن‌ها معمولاً در مقایسه با سایر واکنش‌های شیمیایی متداول، شرایط معتدل‌تری دارند. بدین معنی که واکنش‌های آنزیمی به‌ندرت در محیط‌های آبی، در دماهای نسبتاً کم، با pH کمی اسیدی، خنثی و قلیایی رخ می‌دهد. این ویژگی‌ها واکنش‌های آنزیمی را برای کاربردهای زیست‌پزشکی مناسب می‌سازد [۶]. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنزیم، نوع جدیدی از مواد هوشمند است که با کاتالیز گزینشی آنزیم‌های مشخص، متحمل انتقال ماکروسکوپی می‌شوند. بنابراین، عملکرد آنزیم‌ها شامل کاتالیز کردن سنتز و آب‌کافت است، بنابراین به انتقال فاز سل-ژل محلول منجر می‌شود. بیشتر پژوهش‌های

چند سال گذشته درباره هیدروژل‌های پلیمری پاسخ‌گو به پروتئاز و گلیکوزیداز متمرکز شده است. پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر شامل پلیمرهای مشتق‌شده از پکتین، آمیلوز، صمغ ژلان، کیتوسان، کندرویتین سولفات، آلزینات و دکستران و پلیمرهای تخریب‌ناپذیر سنتزی مانند PEG-PEO، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) و PNIPAAm که شبکه‌های گسستی با آنزیم بوده، مواد امیدبخشی برای تولید سامانه‌های رهایش دارو به‌وسیله تجزیه آنزیمی هستند [۳۱].

پادتن‌ها زیست‌مولکول‌هایی هستند که قابلیت تشخیص پادگن‌های ویژه و برقراری تماس از راه برهم‌کنش‌های ابرمولکولی را دارند. بنابراین، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به پادگن تغییرات حجمی یا ساختاری را در مجاورت پادتن‌ها نشان می‌دهند. اولین هیدروژل پاسخ‌گو به پادگن با جفت شدن ایمونوگلوبولین G خرگوش (IgG خرگوش) به N-سوکسینیمیدیل آکریلات (NSA) تولید شد. هنگامی که هیدروژل پاسخ‌گو به پادگن در محلول بافر حاوی پادگن‌ها قرار گرفت، چگالی شبکه‌ای شدن به دلیل تفکیک اتصال پادگن-پادتن در حضور پادگن آزاد کاهش یافت. بنابراین دیده شد، تورم سامانه به غلظت پادگن وابسته است [۳۵]. این زمینه پژوهشی همچنان ادامه دارد تا ترکیبات جدید پلیمری پاسخ‌گو در نسل بعدی مواد هوشمند تولید شوند.

۲-۴ هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک‌های چندگانه

نیاز روزافزون به راه‌حل‌های جدید که بتواند شبیه بافت طبیعی باشد باعث شده است تا پژوهشگران سعی کنند هیدروژل‌های هوشمند جدیدی طراحی کنند که قادر به پاسخ‌گویی به محرک‌های مختلف برای تقلید بهتر فرایندهای زیستی باشند. در این راستا، گسترش کاربردها و جستجوی ویژگی‌های زیاد از مهم‌ترین مولفه‌هایی است که در این زمینه بهبود می‌یابند. هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو می‌توانند کامپوزیت، هیدروژل‌های ابرمولکولی یا شبکه‌های درهم‌نفوذکننده (IPN) باشند و نیاز به پاسخ‌گویی حداقل به دو محرک محیطی داشته باشند. محرک‌ها می‌توانند دما، pH، میدان الکتریکی یا حتی میدان مغناطیسی و محرک‌های شیمیایی باشند. هیدروژل‌ها با

به عنوان شبکه‌ای‌کننده در ماتریس‌های پلیمری محدود می‌کنند. درباره هیدروژل‌های پاسخ‌گو به گلوکز مهم‌ترین مشکل برای غلبه بر پاسخ‌گویی سامانه و زمان رهایش آهسته انسولین است که این رویکردها را ایده‌آل نمی‌سازد. هیدروژل‌های الکتروفعال به‌طور عمده با استفاده از مونومرهای سنتزی طراحی شده‌اند که می‌توانند در تماس با بافت‌های زیستی واکنش‌های منفی ایجاد کنند. سمیت، موضوع نگران‌کننده اصلی هنگام کاربرد این نوع هیدروژل پاسخ‌گو به محرک در زمینه زیست‌پزشکی است. هیدروژل‌های مغناطیسی که قابلیت تغییر شکل و خواص را در پاسخ به میدان مغناطیسی خارجی دارند، به دلیل کاربردهای بی‌شمار در زمینه پزشکی، علاقه‌مندی زیادی را جلب کرده‌اند. اما، مسئله مهم قابلیت کنترل گرمایی MNP‌های موجود در هیدروژل هاست. افزون بر این، مطالعات دیگری مانند سینتیک دارویی، سمیت MNPs و مقدار تخریب باید عمیق‌تر مطالعه شود تا رفتار هیدروژل‌های مغناطیسی داخل بدن درک شود. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به پادگن قابلیت تورم و واتورم را در پاسخ به وجود یا نبود پروتئینی خاص دارند. این می‌تواند برای کاربردهای پزشکی مانند سنجش‌های ایمنی‌شناختی که می‌توانند مواد زیستی و غیرزیستی را تشخیص دهند بسیار مفید باشد. با وجود این، کار کمی در این زمینه خاص انجام شده است. بنابراین هنوز هم جنبه‌های بسیاری برای پرداختن به آن وجود دارد تا رفتار و کاربردهای این هیدروژل‌ها در داخل بدن به‌طور کامل درک شود. هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو نسل بعدی هیدروژل‌های هوشمند خواهند بود، زیرا قابلیت پاسخ‌گویی به محرک‌های مختلف را دارند و فرایندهای زیستی را نیز می‌توانند تقلید کنند.

این ویژگی‌ها می‌توانند به‌خوبی تنظیم شوند تا از راه خاصی به محرک‌ها پاسخ دهند. این نوع هیدروژل‌ها در کاربردهای دارورسانی و مهندسی بافت بسیار جالب توجه هستند.

۳ نتیجه‌گیری

هیدروژل‌های هوشمند حساس به دما معمولاً به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی استفاده می‌شوند و قابلیت زیادی در سامانه‌های پاسخ‌گو برای جداسازی سلول، کاشتینه‌ها و زیست‌چاپ 3D و 4D دارند. با وجود این، هنوز هم نیاز به بهبود زیست‌تخریب‌پذیری، به‌عنوان مثال، در هیدروژل‌های هوشمند بر پایه PNIPAAm و زیست‌سازگاری محصولات تخریب آن‌ها وجود دارد. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به pH معمولاً به‌عنوان سامانه‌های دارویی دهانی و گوارشی استفاده می‌شوند. در این حالت، زیست‌تخریب‌ناپذیری هیدروژل مشکل اساسی نیست، اما در سایر کاربردها مانند زیست‌حسگرهای قابل‌کاشت یا مهندسی بافت، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری باید با دقت به‌عنوان محدودیت‌های مهم در نظر گرفته شود. مشکل دیگر احتمالی هیدروژل‌های حساس به pH از بین رفتن استحکام مکانیکی آن‌ها به دلیل تورم و جذب محلول است. اگرچه این نوع هیدروژل بررسی شده و نشان داده شد که پاسخ خوبی به تغییرات pH دارد، اما پیش‌بینی دقیق pH در محل بیماری و در بین افراد برای کاربردهای بالینی مانند بازسازی بافت دشوار است. محدودیت اصلی در استفاده از هیدروژل‌های شیمیایی پاسخ‌گو در استفاده از پپتیدهاست که می‌تواند برای تولید بسیار پرهزینه باشد و محصول از نظر اقتصادی توجیه‌پذیر نباشد. پژوهشگران برای غلبه بر این مشکل، استفاده از پپتیدها را تنها با جادادن آن‌ها

مراجع

- Ullah F., Bisyrul M., Othman H., Javed F., Ahmad Z., and Akil H.M., "Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review" *Mater.Sci. Eng., Part C*, 57, 414-433, **2015**.
- Laftah W.A., Hashim S., and Ibrahim A.N., "Polymer Hydrogels: A Review" *Polym. Plast. Technol. Eng.*, 50, 1475-1486, **2011**.
- Ahmad E.M., "Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review" *J. Adv. Res.*, 6, 105-121, **2015**.
- Mathur A.M., Moorjani S.K., and Scranton A.B., "Methods for Synthesis of Hydrogel Networks: A Review" *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.*, C36, 405-430, **1996**.
- Shetye S.P., Godbole A., Bhilegaokar S., and Gajare P., "Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications" *Human J.*, 1, 105-121, **2015**.
- Mahinroosta M., Jomeh Farsangi Z., Allahverdi A., and Shakoori Z., "Hydrogels as Intelligent Materials: A Brief Review of Synthesis, Properties and Applications" *Mater. Today Chem.*, 8, 42-55, **2018**.
- Nayak A.K. and Das B., "Introduction to Polymeric Gels" *Polymeric Gels*, Chapt. 1, Elsevier, **2018**.
- جمشیدی ه. "مروری بر هیدروژل‌ها، انواع، روش‌های تهیه و کاربردها"، فصلنامه پژوهش و توسعه، ۲، ۳۵-۵۴، ۱۳۹۶.
- Mohamed M.A., Fallahi A., El-Sokkary A.M.A., Salehi S., Akl M.A., Jafari A., Tamayol A., Fenniri H., Khademhosseini A., Andreadis S.T., and Cheng C., "Stimuli-Responsive Hydrogels for Manipulation of Cellmicroenvironment: From Chemistry to Biofabrication Technology" *Prog. Polym. Sci.*, 98, 101147, **2019**.
- Cabane E., Zhang X., Langowska K., Palivan C.G., and Meier W., "Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications in Nanomedicine" *Biomaterials*, 7, **2017**.
- Samal S.K., Dash M., Dubruel P., and Van Vlierberghe S., "Smart Polymer Hydrogels: Properties, Synthesis and Applications" *Woodhead*, Chapt. 8, **2011**.
- Montero A., Valencia L., Corrales R., Jorcano J.L., and Velasco D., "Smart Polymer Gels: Properties, Synthesis, and Applications, Smart Polymers and Their Applications" Chapt. 9, **2019**.
- Umapathi R., Reddy P.M., Rani A., and Venkatesu P., "Influence of Additives on Thermoresponsive Polymers in Aqueous Media: A Case Study of Poly(N-isopropylacrylamide)" *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 20, 9717-9744, **2018**.
- Kushwaha S.K., Saxena P., and Rai A. "Stimuli Sensitive Hydrogels for Ophthalmic Drug Delivery: A Review" *Int. J. Pharm. Investig.*, 2, 54-60, **2012**.
- Roy D., Cambre J.N., and Sumerlin B.S., "Future Perspectives and Recent Advances in Stimuli-Responsive Materials" *Prog. Polym Sci.*, 35, 278-301, **2010**.
- Maji S., Jerca V.V., and Jerca F.A., and Hoogenboom R., "Smart Polymeric Gels Polymeric Gels" Chapt. 7, *Elsevier*, **2018**.
- Chai Q., Jiao Y., and Yu X., "Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms Behind Them" *Gels*, 3, 6, **2017**.
- Murdan S., "Electro-Responsive Drug Delivery from Hydrogels" *J. Control. Release*, 92, 1-17, **2003**.
- Koetting M.C., Peters J.T., Steichen S.D., and Peppas N.A., "Stimulus-Responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications" *Mater. Sci. Eng. R. Rep.*, 93, 1-49, **2015**.
- Samal S.K., "Multilayered Magnetic Gelatin Membrane Scaffolds" *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 23098-23109, **2015**.
- Ziv-Polat O., Topaz M., Brosh T., and Margel S., "Enhancement of Incisional Wound Healing by Thrombin Conjugated Iron Oxide Nanoparticles" *Biomaterials*, 31, 741-747, **2010**.
- Liu H., Wang C., GAO Q., Liu X., and Tong Z., "Magnetic Hydrogels with Supracolloidal Structures Prepared by Suspension Polymerization Stabilized by Fe₂O₃ nanoparticles" *Acta Biomater.*, 6, 275-281. **2010**.
- Wang, Y., Li, B., Zhou, Y., and Jia, D., "In situ Mineralization of Magnetite Nanoparticles in Chitosan Hydrogel, Nanoscale" *Res. Lett.* 4, 1041-1046. **2009**.
- Nagireddy N.R., "Preparation and Characterization of Magnetic Nanoparticles Embedded in Hydrogels for Protein Purification and Metal Extraction" *J. Polym. Res.* 18, 2285-2294, **2011**.
- Helminger M., "Synthesis and Characterization of Gelatin-Based Magnetic Hydrogels" *Adv. Funct. Mater.*, 24, 3187-3196, **2014**.
- Messing R., "Cobalt Ferrite Nanoparticles as Multifunctional Cross-Linkers in PAAm Ferrohydrogels" *Macromolecules*, 44, 2990-2999. **2011**.
- Li Y., Huang G., Zhang X., Li B., Chen Y., Lu T., Lu T.J., and Xu F., "Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications" *Adv.Funct. Mater.*, 23, 660-672, **2013**.
- Lim H.L., Hwang Y., Kar M., and Varghese S., "Smart Hydrogels as Functional Biomimetic Systems" *Biomater. Sci.*, 2,

- 603, **2014**.
29. Zhang S., Bellinger A.M., Glettig D.L., Barman R., Lee Y.A.L., and Zhu J., "A pH-Responsive Supramolecular Polymer Gel as an Enteric Elastomer for Use in Gastric Devices" *Nat Mater.*, 14, 1065-1071, **2015**.
30. Hu X., Wei W., Qi X., Yu H., Feng L., Li J., Wang S., Zhang J., and Dong W., "Preparation and Characterization of a Novel pH-Sensitive Salecan-g-Poly (acrylic acid) Hydrogel for Controlled Release of Doxorubicin" *J. Mater. Chem. B*, 3, 2685-2697, **2015**.
31. Ferreira N.N., Ferreira L.M.B., Cardoso V.M.O., Boni F.I., Souza A.L.R., and Gremião M.P.D., "Recent Advances in Smart Hydrogels for Biomedical Applications: from Self-assembly to Functional Approaches" *Eur. Polym. J.*, 99, 117-133, **2018**.
32. Park T.G. and Hoffman A.S., "Sodium Chloride-Induced Phase Transition in Nonionic Poly(N-isopropylacrylamide) Gel" *Macromolecules*, 26, 5045-5048, **1993**.
33. Zhao Y., Su H., Fang L., and Tan T., "Superabsorbent Hydrogels from Poly (aspartic acid) with Salt-, Temperature- and pH-Responsiveness Properties" *Polymer*, 46, 5368-5376, **2005**.
34. Park Y., Lutolf M. P. Hubbell, J.A., Hunziker E.B., and Wong M., "Bovine Primary Chondrocyte Culture in Synthetic Matrix Metalloproteinase-Sensitive Poly (ethylene glycol)-Based Hydrogels as a Scaffold for Cartilage Repair" *Tissue Eng.*, 10, 515-522, **2004**.
35. Miyata T., Asami N., and Uragami T., "A Reversibly Antigen-Responsive Hydrogel" *Nature*, 399, 766-769, **1999**.