

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

分子印迹技术

姜忠义 吴洪 编著

化学工业出版社



国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书

分子印迹技术

姜忠义 吴 洪 编著

化学工业出版社

·北 京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

分子印迹技术/姜忠义等编著. —北京: 化学工业出版社, 2003.1
(高新技术科普丛书)
ISBN 7-5025-4325-2

I. 分… II. 姜… III. 化合物-分离-方法-普及读物 IV. 0658-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 109566 号

高新技术科普丛书

分子印迹技术

姜忠义 吴 洪 编著

总 策 划: 陈逢阳 周伟斌

责任编辑: 陈志良

责任校对: 郑 捷

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 4 $\frac{1}{4}$ 字数 72 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4325-2/Q·56

定 价: 12.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《高新技术科普丛书》编委会

主任

路甬祥 中国科学院院长，中国科学院院士，
中国工程院院士

委员

汪家鼎 清华大学教授，中国科学院院士
闵恩泽 中国石油化工集团公司石油化工科学研究院教授，
中国科学院院士，中国工程院院士
袁 权 中国科学院大连化学物理研究所研究员，
中国科学院院士
朱清时 中国科学技术大学教授，中国科学院院士
孙优贤 浙江大学教授，中国工程院院士
张立德 中国科学院固体物理研究所研究员
徐静安 上海化工研究院（教授级）高级工程师
冯孝庭 西南化工研究设计院（教授级）高级工程师

序

数万年来，人类一直在了解、开发、利用我们周围的自然界，同时不断地认识着自身，科学技术也从一开始就随着人类的生存需求而产生和发展着。人类发展史充分验证了邓小平“科学技术是第一生产力”的论断。科学技术的发展，促进了人类文明和社会的发展。

21世纪是信息时代，21世纪是生命科技的世纪，21世纪是新材料和先进制造技术迅速发展和广泛应用的世纪，21世纪是高效、洁净和安全利用新能源的世纪，21世纪是人类向空间、海洋、地球内部不断拓展的世纪，21世纪是自然科学发生重大变革、取得突破性进展的时代。科学技术的发展、新技术的不断涌现，必将引起新的产业革命，对我国这样的发展中国家来说，既是挑战，也是机遇，而能否抓住发展机遇，关键在于提高全民族的科学文化水平，造就一支具有科学精神、懂得科学方法、具有知识创新和技术创新能力的高素质劳动者队伍。所以，发展教育和普及科学知识、弘扬科学精神、提倡科学方法是我们应对世纪挑战的首要策略。为此，1999年8月，江总书记在视察中国科学院大连化学物理研究所时进一步强调了科普工作的重要性：“在加强科技进步和创新的同时，我们应该大力加强全社会的科学普及工作，努力提高全民族的科学文化素质。这项工作做好了，就可以为科技进步和创新提供广泛的群众基础。”

为了普及和推广高新技术，化学工业出版社组织几位两院院士和专家编写了《高新技术科普丛书》。本套丛书的特点是：介绍当今科学产业中的一些高新技术原理、特点、重要地位、应用及产业化的现状与发展前景；突出“新”，介绍的新技术、新理论和新方法不仅经实践证明是成熟、可靠的，而且是有应用前景的实用技术；力求深入浅出，图文并茂，知识性、科学性与通俗性、可读性及趣味性的统一，并充分体现科学思想和科学精神对开拓创新的重

要作用。

《高新技术科普丛书》涉及与我国经济和社会可持续发展密切相关的高新技术，第一批9个分册包括绿色化学与化工、基因工程技术、纳米技术、高效环境友好的发电方式——燃料电池、最新分离技术（如超临界流体萃取、吸附分离技术、膜技术）、化学激光、生物农药等。本套丛书以后还将陆续组织出版多种高新技术分册。相信该套科普丛书对宣传普及科技知识、科学方法和科学精神，正确地理解、掌握科学，提高全民族的素质将会起到积极的作用。

洛角祥

2000年9月

前 言

分子印迹技术来源于免疫学的发展，早在 20 世纪 40 年代，著名的诺贝尔奖获得者 Pauling 就提出了以抗原为模板来合成抗体的理论。虽然 Pauling 的理论被后来的“克隆选择理论”所推翻，但还是为分子印迹的发展奠定了一定的理论基础。1949 年，Dickey 在制备硅胶吸附剂时提出了可以视为“分子印迹”萌芽的“专一性吸附”的概念，但这一学术思想在此后很长的一段时间内并没有引起人们足够的重视。直到 1972 年由德国的 Wulff 研究小组首次报道了人工合成分子印迹聚合物之后，分子印迹才越来越得到学术界和工业界的关注。1993 年瑞典 Lund 大学的 Mosbach 等在《Nature》上发表有关茶碱分子印迹聚合物的研究报道后，分子印迹技术便成为国内外的研究热点。

1997 年在瑞典 Lund 大学成立了分子印迹学会，该国际性学术组织成立的宗旨是“致力于分子印迹科学与技术全面发展”。目前该学会在全世界的会员已有数百名。根据分子印迹学会的不完全统计，目前全世界至少有 100 个以上的学术机构和企事业团体在从事分子印迹技术的研究与开发工作，主要集中在瑞典、德国、美国、英国、日本、中国等十多个国家。

分子印迹技术之所以吸引了如此众多的研究与开发兴趣，主要是因为它有三大非常显著的特点：构效预定性、特异识别性和广泛实用性。并且，基于分子印迹技术制备的分子印迹聚合物具有亲和性和选择性高、抗恶劣环境能力强、稳定性好、使用寿命长、应用范围广等突出优点。因此，分子印迹技术在许多领域，如色谱分离、固相萃取、仿生传感、模拟酶催化、临床药物分析、吸附、膜分离等都具有非常乐观的应用前景。有望在生物工程、临床医学、天然药物、食品工业、环境监测等行业得到日益广泛的应用。同时，分子印迹技术对于研究酶的结构、认识受体-抗体作用机理等方面具有重要的学术价值。

本书试图对分子印迹技术进行较为全面的描述。首先介绍了分子印迹技术理论，包括分子印迹技术的基本概念和原理，分子印迹过程的热力学和动力学。接着较为详细地阐述了分子印迹聚合物的制备及其影响因素。随后介绍了分子印迹技术和分子印迹聚合物在色谱分析与分离、模拟酶和辅助试剂、膜分离和固液萃取、抗体和受体模拟物以及仿生传感器几个方面的应用。最后，对分子印迹技术的现存问题及其发展趋势进行了总结和预测。

本书第1、2、3、5章由姜忠义编写，第4章由吴洪编写。

由于作者学识有限，对分子印迹技术的理解比较肤浅，许多新的研究成果在本书中的体现不够充分，内容也有不少疏漏之处，敬请读者谅解，并欢迎提出宝贵意见和建议。

感谢孙立成教授为本书的编著提供一些宝贵资料，感谢王春艳、王艳强、李多、黄淑芳、冯海锋等同志在文字编辑方面的帮助。

姜忠义

2002 年 12 月

内 容 提 要

本书是“高新技术科普丛书”之一。全书对分子印迹技术进行了较为全面的描述。首先介绍了分子印迹技术理论,包括分子印迹技术的基本概念和原理,分子印迹过程的热力学和动力学。接着较为详细地介绍了分子印迹聚合物的制备及其影响因素。随后介绍了分子印迹技术和分子印迹聚合物在色谱分析与分离、模拟酶和辅助试剂、膜分离和固液萃取、抗体和受体模拟物以及仿生传感器等方面的应用。最后,对分子印迹技术的现存问题及其发展趋势进行了总结和预测。内容深入浅出,语言通俗易懂。

本书适用于从事分子印迹研发工作的研究人员、技术人员、管理人员等阅读,同时,也可供大专院校相关领域的师生参考。

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 分子印迹技术理论	7
2.1 分子印迹技术的基本概念和原理	8
2.2 分子印迹技术的分类	10
2.2.1 预组织法	10
2.2.2 自组装机	12
2.3 分子印迹技术的热力学和动力学	16
2.3.1 分子印迹技术热力学	17
2.3.2 分子印迹技术动力学	22
第 3 章 分子印迹聚合物的制备	26
3.1 分子印迹聚合物制备过程	27
3.2 分子印迹聚合物制备方法	30
3.3 分子印迹聚合物的表征	39
3.4 分子印迹聚合物的特性 (分子印迹聚合物选择性的 影响因素)	40
第 4 章 分子印迹技术和分子印迹聚合物的应用	51
4.1 色谱分析和色谱分离	51
4.1.1 色谱固定相的制备技术	57
4.1.2 MIP-HPLC 固定相的应用	60
4.1.3 MIP 在薄层色谱中的应用	64
4.1.4 MIP 在毛细管电色谱中的应用	64

4.2 模拟酶及辅助试剂	67
4.2.1 模拟酶	67
4.2.2 辅助试剂	85
4.2.3 展望	88
4.3 膜分离和固液萃取	88
4.4 抗体和受体模拟物	94
4.5 仿生传感器	97
4.5.1 转换器	99
4.5.2 MIP 与转换器间的界面	104
4.5.3 展望	105
第 5 章 分子印迹技术的现存问题及其发展趋势	108
5.1 分子印迹技术的现存问题	108
5.2 分子印迹技术的发展趋势	111
5.2.1 新的功能单体的合成	111
5.2.2 分子印迹聚合物制备的新方法	111
5.2.3 水溶性分子印迹聚合物的设计合成	113
5.2.4 分子印迹技术新的应用领域	114
参考文献	118

第 1 章 引 言

分子印迹，又称分子烙印（molecular imprinting），属超分子化学中主客体化学范畴，是源于高分子化学、生物化学、材料科学等学科的一门交叉学科。分子印迹技术（molecular imprinting technique, MIT）是指制备对某一特定的目标分子（模板分子、印迹分子或烙印分子）具有特异选择性的聚合物的过程。它可以被形象地描绘为制造识别“分子钥匙”的“人工锁”的技术。

分子识别在生物进化中起着特别重要的作用，是从分子水平研究生物现象的重要化学概念，已成为当今研究的热点课题之一。选择性是分子识别的重要特征。人们利用一些天然化合物如环糊精，或合成化合物如冠醚、杯芳烃和金刚烷等模拟生物体系进行分子识别的研究，取得了一些可喜的进展，一定意义上构成了分子印迹技术的雏形。

分子印迹技术的出现直接来源于免疫学的发展，早在 20 世纪 30 年代，Breinl、Haurowitz 和 Mudd 就相继提出了一种当抗体侵入时生物体产生抗体的理论。后来

在 20 世纪 40 年代，由著名的诺贝尔奖获得者 Pauling 对上述理论做了进一步的阐释，并提出了以抗原为模板来合成抗体的理论。该理论认为：抗原物质进入机体后，蛋白质或多肽链以抗原为模板进行分子自组装和折叠形成抗体。虽然 Pauling 的理论被后来的“克隆选择理论”所推翻，但是在他的理论中仍有两点具有一定的合理性，也为分子印迹的发展奠定了一定的理论基础，同时激发了人们以抗原或待测物为模板合成抗体模拟物的设想：（1）生物体所释放的物质与外来物质有相应的结合位点；（2）生物体所释放的物质与外来物质在空间上相互匹配。

1949 年，Dickey 首先提出了“专一性吸附”这一概念，实际上可以视为“分子印迹”的萌芽，但在很长一段时间内没有引起人们足够的重视。直到 1972 年由德国 Heinrich Heine 大学的 Wulff 研究小组首次报道了人工合成分子印迹聚合物之后，这项技术才逐步为人们所认识。特别是 1993 年瑞典 Lund 大学的 Mosbach 等在《Nature》上发表有关茶碱分子印迹聚合物（molecularly imprinted polymers, MIPs）的研究报道后，分子印迹技术得到了蓬勃的发展。迄今，在分子印迹技术的作用机理、分子印迹聚合物制备方法以及分子印迹技术和分子印迹聚合物在各个领域的应用研究都取得了很大的进展，尤其是在分析化学方面的应用更是令人瞩目。分子

印迹技术的应用研究所涉及的领域非常宽泛，包括分离纯化、化学催化和模拟生物转化、分析传感等。每年公开发表的学术论文数也呈直线趋势上升，1992 年仅有 12 篇，而 2001 年则增至 300 篇左右。1997 年在瑞典 Lund 大学成立了国际性的分子印迹学会（Society for Molecular Imprinting, SMI），其宗旨是“致力于分子印迹科学与技术的全面发展”（committed to excellence in all aspects of molecular imprinting science and technology）。目前该学会已有数百名来自世界各地的会员。根据 SMI 的统计，目前全世界至少有 100 个以上的学术机构和企事业单位在从事分子印迹技术的研究及开发工作，且主要集中在瑞典、德国、美国、英国、日本、中国等 10 多个国家。欧共体（European Commission）于 1998 年启动了一项计划，旨在资助欧洲 8 个研究小组从事分子印迹聚合物的制备、结构表征以及将分子印迹聚合物用于临床分析、环境分析以及生物分析等方面的研究。我国从事该领域的研究还不足 10 年，主要研究单位有中科院大连化学物理研究所、中科院兰州化学物理研究所、军事医学科学院毒物所、防化研究院、南开大学、天津大学、北京大学、吉林大学、湖南大学、上海大学等科研院所和高等学校。

2000 年 7 月英国加的夫大学举行的第一届分子印迹技术国际会议上，来自世界各地的一百多位专家学者交

流了 112 篇论文。非共价分子印迹聚合物创始人之一 Mosbach 首先回顾了分子印迹技术的过去和现在，并展望了其未来发展趋势和动态；而共价型分子印迹的创始人之一 Wulff 则评述了共价型分子印迹技术的优缺点。对分子印迹中的若干关键问题，如分子印迹聚合物的分子设计和组合化学筛选、分子印迹聚合物作为催化剂的研究进展、分子印迹技术作为分离介质的特殊性分析、基于分子印迹聚合物制作的模拟传感器、水溶性分子印迹聚合物的制备及其应用等，大会邀请的专家都做了非常精彩的专题论述。

1999~2002 年的上半年，有关分子印迹聚合物的文献中，比较有代表性的综述文章有 32 篇。其中有中文综述 8 篇，分别对分子印迹技术原理和特点、分子印迹聚合物的制备方法以及分子印迹聚合物在传感器、液相色谱固定相、固液萃取等领域的应用研究进展进行了介绍和评述；英文综述有 24 篇，内容分别涉及分子印迹聚合物的制备方法和指导原则（包括制备分子印迹聚合物常用的功能单体、交联剂、致孔溶剂等）和分子印迹聚合物的应用，这些应用主要有分子印迹聚合物在化学转化（化学合成和催化）中的应用，分子印迹聚合物在生物医学（免疫分析和抗体模拟）中的应用及其面临的技术挑战，分子印迹聚合物用作色谱（液相色谱、毛细管电泳色谱等）固定相、固相萃取材料、膜分离和传感材料，分子印迹聚合物

制备方法的最新进展以及分子印迹技术用于生物大分子的识别等。

最近几年，在各种国际科技和学术期刊上发表的有关 MIP 的论文超过了 300 篇。《分析化学趋向》(Trends in Analytical Chemistry) 在 1999 年第 3 期还出了关于分子印迹聚合物的专刊。在此期间的美国化学会第 217~224 次全国会议上，有 80 篇左右关于分子印迹聚合物的文章，其内容主要涉及以下方面：分子印迹聚合物作为高选择性和高催化活性的模拟生物催化剂，在水相中制备的分子印迹聚合物对甾族化合物和氨基酸、蛋白质、多肽等生物活性分子的识别，分子印迹聚合物对金属离子的特异性识别，用分子印迹技术从水中去除有毒有害化合物，分子印迹聚合物的微制造加工，用分子印迹聚合物筛选抗体药物等等。

分子印迹技术之所以发展如此迅速，主要是因为它有三大特点：构效预定性 (predetermination)、特异识别性 (specific recognition) 和广泛实用性 (practicability)。基于该技术制备的分子印迹聚合物具有亲和性和选择性高、抗恶劣环境能力强、稳定性好、使用寿命长、应用范围广等特点。因此，分子印迹技术在许多领域，如色谱分离、固相萃取、仿生传感、模拟酶催化、临床药物分析、吸附、膜分离等得到日益广泛的研究和开发，有望在生物工程、临床医学、天然药