

# 分子模版拓印技術 - 仿人造抗體之合成介紹

## Introduction to Molecular Imprinting Technique— Synthesis of Man-Made Mimics of Antibodies

林宗榮、蔡耀慶、周澤川

Tzong-Rong Ling, Yau-Ching Tsai, Tse-Chuan Chou

分子模版拓印技術已經被迅速發展來創造新的辨識材料，可應用在層析法中分離旋光性藥物的固定相材料、選擇性催化的觸媒、感測材料等領域。分子拓印聚合物可預先設計對單一物質具有獨特的親和力，如氨基酸、蛋白質、抗生素、膽固醇、金屬離子、有機物等，有許多方法可用來製備具選擇性的辨識物質，本文將介紹一些拓印方式，例如用共價鍵或非共價鍵結合、用金屬離子模版或金屬離子單體、用無機單體或微生物模版，同時討論一些具挑戰性的問題。

The molecular imprinting technique has been rapidly developed to create recognition materials that can be applied to several fields such as stationary phase materials in chromatography to separate enantiomers, selective reaction in catalysis, analytes recognition in sensors, *etc.* The technique can be used to prepare the molecularly imprinted polymer (MIP) with predetermined affinities for amino acids, peptides, proteins, nucleotides, carbohydrates, various drugs (*e.g.* opiates, alkaloids, antibiotics), steroids, herbicides, metal ions, and a number of miscellaneous organic compounds. Several methods have been reported to synthesize the MIP with the capability of molecular size and shape or binding site recognition. In the text, we will introduce the principle of MIP preparation and some typical issues approaching by selecting functional monomers to interact with molecules templates as following: molecular imprinting with covalent or non-covalent binding, molecular imprinting with metal-ion monomer or metal-ion templates, molecular imprinting with inorganic monomer or microorganism templates. The challenging problems of MIP were also discussed.

### 一、前言

分子模版拓印的概念起源很早，但一直沒有被用來合成辨識材料 (recognition materials)，直到近

年來才大量報導被應用在分析化學方面。尤其是在層析方面，可分離結構相似物質，如旋光性 (enantio) 或對掌性 (chiral) 物質<sup>(1-3)</sup>；在觸媒方面，可進行選擇性催化反應；在感測器方面，可開發辨

識材料非常具有潛力<sup>(4-17)</sup>。首先自 1894 年 Fischer 提出一個有名的「鎖 - 鑰匙」理論，比喻「酵素 - 接受物質」的作用方式，如圖 1 所示，酵素表面的活性點以幾何形狀互補的方式鎖住接受物質，此法對特定物質可達到很高選擇的辨識效果。在一般生物系統中，分子複合物經常由許多非共價鍵，如氫鍵 (hydrogen-bonding)、離子對 (ion pair)、金屬離子 (metal ion) 所形成，雖然這些鍵結單獨存在時非常弱，但是組合起來的分子團複合體卻非常穩定，常溫下一般抗體 - 抗原的鍵結能可達每莫爾數十千卡，同時在水相中之解離常數也非常低 (可小於  $10^{-15}$ )，不易溶解。

1930 年代，分子拓印最早源自於 Breinl 和 Haurowitz 從觀察生物體遭遇外來抗原入侵時自動產生的抗體，提出各種抗體的形成原理，特別是作用後會產生一種抗體 - 抗體的錯合物。例如：對掌異構物 *d* 和 *l* 形酒石酸的辨識，可利用生物抗體對抗原所產生的作用<sup>(1)</sup>，每一個抗體結構中的組織單元具有單一選擇性去符合抗原的表面結構。Pauling 更假設生物體中的聚縮氨酸 (poly-peptide) 鏈會與抗原中的作用點產生作用，改變三度空間的結構，因此抗體中的許多活性點將與抗原進行模組化塑造，此抗原可被視為一種模版，用來複製具有選擇性的人造抗體。長久以來科學家們已經注意到這些有關自然界存在的生物分子辨識物質像是酵素與抗體，而最近也逐漸將這種仿生物概念轉化成一種聚合體合成的新策略。

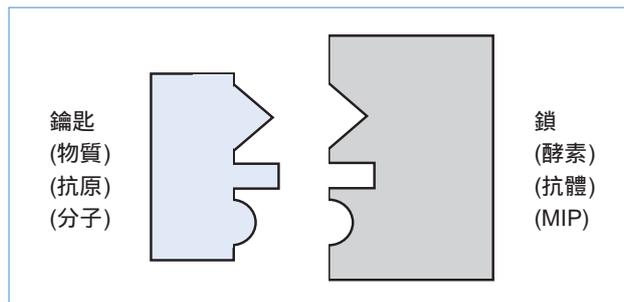


圖 1.「鎖 - 鑰匙」辨識理論機制演變至分子模版拓印聚合物 (MIP) 概念。

## 二、分子模版拓印原理

隨著 Pauling 的抗體理論提出，一直到了 1970 - 1980 年代，相同的概念逐漸被引用在材料合成方面，且開始有了顯著的進展。利用分子模版拓印的策略原理如圖 2 模型示意，本文將介紹分子模版拓印聚合物的合成原理，以及幾個主要的製備步驟，包括自組結合、單體聚合、模版移除等。

### 1. 自組結合

首先根據分子模版特性去選擇可與分子模版產生鍵結作用的適當官能基單體 (functional monomer)，加上一個可以把單體聚合起來的交鏈劑 (cross-linking agent)，再選擇一個可以溶解三者的溶劑，使分子模版、單體、交鏈劑形成一個均相的溶液，透過分子模版與單體中的官能機產生一些共價鍵、氫鍵、離子對、金屬離子鍵等吸引力量，

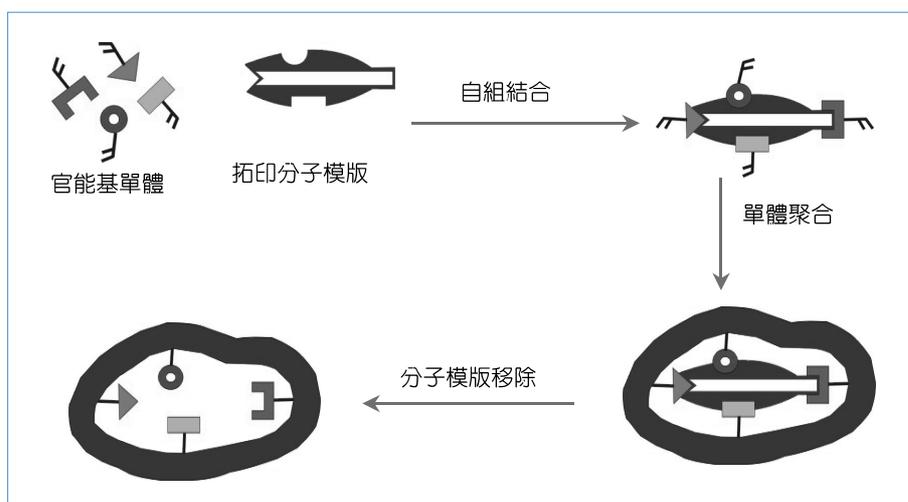


圖 2. 分子模版的拓印聚合物合成。

(9)

驅使單體與模版分子移動，進行自組合，形成一種複合體，此時模版與單體兩者具有空間位置互補的關係。

## 2. 單體聚合

單體聚合是進一步將環繞該分子模版外圍的單體加以固定，一般單體與交鏈劑聚合方法依反應形式分為加成聚合 (addition polymerization)、縮合聚合 (condensation polymerization)、聚加成 (polyaddition) 等<sup>(18)</sup>。單體或交鏈劑中具有許多不飽和鍵，如乙烯基、醛基、酮基等，容易經由照光、加熱、起始劑等方法加以聚合。常見的自由基聚合從自由基引發斷鍵縮合或加成聚合現象，經過聚合後可形成一個聚合體，裡面含有分子模版，其所包圍的相對位置固定。

## 3. 模版移除

在分子模版聚合物形成後，必須再將分子模版移除，才能得到具有記憶性的分子辨識聚合物。通常分子模版與單體官能基的結合作用必須是一種弱的結合鍵，例如非共價鍵結合或者可逆的共價鍵結合，弱鍵結合才能透過溶劑洗滌將分子模版從聚合體包圍中移除。移除溶劑大多可採用如氯仿、甲醇、乙醇、水等溶劑進行萃取，無機的聚合物有時候也可採用鍛燒方法來去除模版分子，最後可得到具有分子孔穴的辨識物質，對特定分子形狀及尺寸具有獨特的選擇性。

目前根據分子模版與接收物質的官能性單體鍵結作用方式分成兩種主要的合成方法：(1) 可逆性的共價鍵組合方式；(2) 非共價鍵的自組方式。本

文將按照模版分子與單體的官能基作用方式進一步分成幾個拓印方式來介紹，包含：共價鍵 (可逆性) 結合拓印、非共價鍵結合拓印、金屬離子模版拓印、金屬離子單體拓印、無機單體拓印、微生物模版拓印等六種方式，本文將引述文獻並舉一些最近正在研究中的例子，以利讀者瞭解分子模版拓印技術之合成原理及其潛在的應用價值，希望提供給國內產、學、研各界對其未來發展方向的參考。

## 三、共價鍵結合的拓印

採共價鍵結合方式的拓印最常見的是以具有硼酸官能基 ( $-B(OH)_2$ ) 化合物為單體<sup>(19)</sup>，硼酸的活性點可與雙醇基 ( $-(OH)_2$ ) 進行縮合作用形成共價鍵結，此鍵結是可逆的反應，在水合後又會回復原來官能基，許多報導都利用硼酸化合物來當離子層析的固定相 (stationary phase)。一般常用的硼酸官能基衍生物單體如 vinylphenylboronic acid、tetrahedral phenylboronate、3-nitrophenylboronic acid、*m*-aminophenylboronic acid 等，此類的硼酸活性基可以與許多生物物質形成複合物，如表 1 所示<sup>(20)</sup>。如果以生物物質當成分子模版，其種類將有很多可以選擇，例如醣類 (carbohydrate)、糖蛋白 (glycoproteins)、核苷 (nucleoside)、羥基酸 (hydroxy acids)、二羥基、氨基化合物 (amides) 等。另外有許多分子模版具有酸基 ( $-COOH$ )，可以與單體胺基 ( $-NH_2$ )、醇基 ( $-OH$ ) 與酸基 ( $-COOH$ )、雙醛基 ( $O=C-H$ ) 與胺基 ( $-NH_2$ )，在聚合的時候形成共價鍵結合，並且可在重新吸附 (rebinding) 的時候形成可逆形的共價鍵結合。

分類	生物物質
兒茶酚胺 (catecholamine)	Epinephrine, dopamine, norepinephrine
核苷 (nucleosides)	Adenine, cytosine
碳水化合物 (carbohydrate)	Ribose, Fructose, Mannose
醇酸 (hydroxy acids)	Lactic acid, 6-phosphogluconate, mandelic
環醇酸與氨基化合物 (aromatic hydroxy acids and amides)	Salicylic acid, salicylamide
醣蛋白 (glycoproteins)	Glycosylated hemoglobin
雙醇酸 (dihydroxy compounds)	Steroids, prostaglandins, cardiac glycosides

表 1. 可形成硼酸錯合物的生物物質。<sup>(20)</sup>

## 四、非共價鍵結合的拓印

分子模版與單體作用的鍵結強度與位置將會影響到聚合後的辨識性質，非共價鍵的結合方式是指分子模版與單體的官能基作用力靠著氫鍵、凡得瓦鍵、離子對等方式結合，一般採用具有酸類官能基 (-COOH) 的單體，如表 2(a) 所示，主要是針對胺類 (-NR<sub>2</sub>)、含氮化合物 (-N-)、醇類 (-OH) 等分子模版，進行非共價鍵自組結合，然後再用交鏈劑將包圍分子模版的單體位置固定，最後將分子模版萃取出後可形成辨識物。據報導一般針對酸類與胺類的模版分子使用丙烯醯胺 (acrylamide, AAM) 單體拓印出的聚合物有很高的選擇性<sup>(21-23)</sup>。另外，鹼性的官能基 (-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>) 單體如表 2(b) 所示，其相對非共價鍵結作用的分子模版可包括 (-COOH)、(-SO<sub>3</sub>H)、(-PO<sub>3</sub>H) 等。由於具酸鹼類官

能基的單體均具有一定正負電性，也可選用屬中性的單體，如表 2(c) 所示。無論單體的酸鹼性，將分子模版、單體、交鏈劑互溶成一個均勻相是項重要因素，必須考量溶質本身的親水與疏水特性再選溶劑種類。唯有提供一個均勻自組的排列場所，同時控制適當的濃度與溫度環境，分子模版拓印聚合物才能完成。

## 五、金屬離子官能基單體拓印

某些非共價鍵的作用力，包括分子間的  $\pi-\pi$  鍵、氫鍵，以及金屬錯合物中也可以用來作為分子模版的拓印單體<sup>(24)</sup>。一般金屬離子在生化系統的作用扮演著重要角色，例如 Cu、Fe 離子可用於咪唑 (imidazole) 基的結合，Ni、Zn 離子可用於磷醯 (phosphoryl) 基的結合<sup>(25)</sup>。具體作法是利用具有金

表 2.  
分子模版拓印常用的非共價鍵結合官能基單體。  
(21)

(a)	
酸性官能基單體	對應分子模版
Methacrylic acid (MAA)	具有氫鍵和質子接收物
Trifluoromethyl acrylic acid (TFM)	Prometryn (PRO)
Itaconic acid (ITA)	Timolol
p-vinylbenzoic acid (PVB)	L-Phenylalanine ethyl ester
Acrylamidomethylpropanesulfonic acid (AMPSA)	2,6-diaminoantraquinone
(b)	
鹼性官能基單體	對應分子模版
4-vinylpyridine (4VPY)	N-tBOC-L-phenylalanine 2,4-D (vide infra)
2-vinylpyridine (2VPY)	4-vinylpyridine (4VPY)
N,N-diethyl-2-aminoethylmethacrylate (DEAEMA)	Chloramphenicol
2-aminoethylmethacrylate (AEMA)	Benzylmalonic acid
N,N-dimethyl-2-aminoethylacrylate	Cibachron blue
4-vinyl-1-(N,N-dialklamidino) benzene	Transition-state-analogue
Allylamine	Sialic acid
Monomer with quarter nary ammonium groups	Sialic acid
(c)	
中性官能基單體	對應分子模版
Acrylamide (AAM)	N-protected amino acids
N,N'-bisacryloyl-diaminopyridine	Cyclobarbital
2-hydroxyethylmethacrylate(HEMA)	Salicylic acid
N-vinylpyrrolidone	Creatinine
N,O-dimethacryloylphenylglycinol	N-(3,5-dinitrobenzoyl)- $\alpha$ -methylbenzylamine
3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dimethacryloylcholic acid methyl ester	Cholesterol

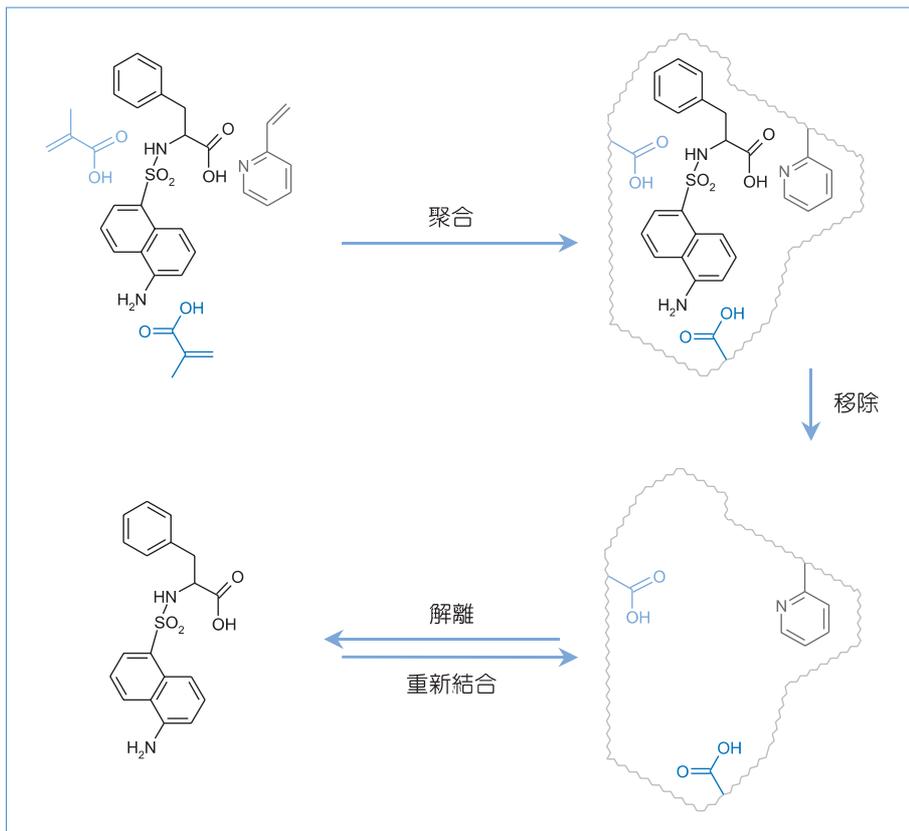


圖 3. 非共價鍵分子模版拓印。<sup>(9)</sup>

屬離子的單體可以跟分子目標物自組排列，單體的一邊具有雙鍵可以互相聚合，另一邊可以與聚合物產生鍵結將金屬離子固定，然後再用萃取法將分子目標物移除。此法是直接利用金屬離子本身具吸引力，可與分子模版形成金屬錯合物，且由於金屬離子錯合物在水中非常穩定。此法很有潛力，可提供生化方面對大分子的拓印，如酵素、賀爾蒙、DNA 與 RNA 等拓印。聚合物結構如圖 4(a) 所示。此物質可應用在層析分離方面之固定相的層析床中，利用金屬離子與分析物的作用力進行層析，可以快速且可逆的形成金屬錯合物，進而根據分析物的作用力大小來分離<sup>(26,27)</sup>。

## 六、金屬離子模版拓印

利用相似的原理，以金屬離子 Cu(II)、Zn(II)、Ni(II)、Co(II)、Cd(II)、Fe(II)、Hg(II)、Ca(II) 等當成目標物或者模版分子，也可以製做出具有離子選擇性的聚合物。如圖 4(b) 所示，製作方法有兩

種：一是直接用金屬離子當成模版，與單體具有結合金屬離子的官能基進行結合，然後交鏈聚合，再用 HCl 酸洗出金屬離子，例如：Nishide 等用 1,4-dibromobutane 聚合 poly 4-vinyl-pyridine 樹脂 (PVP)，用來吸附 Cu(II)、Co(II)、Zn(II)、Ni(II)、Hg(II)、Cd(II) 等<sup>(28)</sup>；二是用具有金屬離子複合物單體直接聚合後，再洗出其中的金屬離子，例如直接用 Cu(II)-methacrylic acid 複合物聚合，再洗出其中 Cu(II)，可以大幅增加其吸附 Cu(II) 能力<sup>(29)</sup>。以上兩種都可以製做出具有離子選擇性的聚合物。

## 七、無機單體拓印

無機單體的使用在分子模版的發展歷史上佔有重要的角色，最初於 1949 年由 Frank Dickey 報導使用。典型的溶膠法製作技術可以在室溫下提供非常廣的應用，其中分子模版與單體官能基是利用很弱的離子對、氫鍵或者凡得瓦鍵來結合，一般矽單體聚合可利用提高溫度、加酸鹼、和延長反應時間

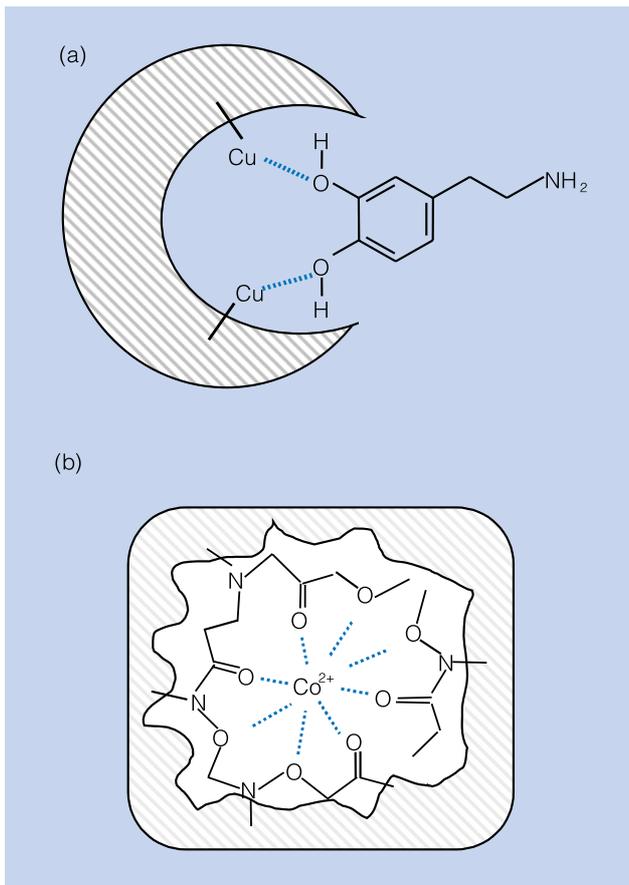


圖 4. 分子模版聚合物利用金屬離子鍵結合成 (a) 銅離子單體結合作用 (b) 鈷離子攜帶物 (ionphore)。

來進行聚合，矽單體的水解縮合反應如圖 5 所示。聚合同時也可以添入一些鋁當成表面官能基的材料增加與分子模版的結合，如圖 6 所示，利用多巴胺 (dopamine) 為分子模版進行拓印聚合，對多巴胺有較高的選擇性，對正腎上腺素 (norepinephrine) 則選擇性差。比較對兒茶酚胺的辨識力如圖 7 所示，很顯然的發現其吸附順序為 DA > EP > NEP > HVA > AA<sup>(30)</sup>。從結構上看，無機基材可以提供很高的表面積、孔隙率和交鏈聚合密度，其結構穩定性高、剛性強、膨潤問題較小，像是沸石、鈦金屬氧化物等可以利用分子模版來拓印後當成高溫觸媒。最典型的無機單體是用矽氧烷類進行水解與縮合反應，如圖 5 所示，用 Si 當成單體基材也可以用 Ti、Ge 等。

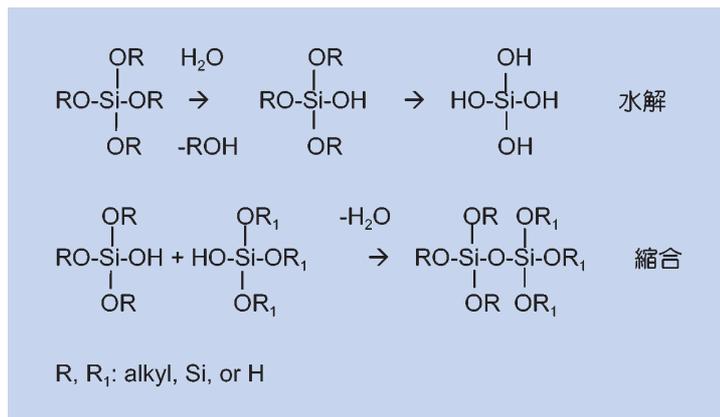


圖 5. 矽氧烷的水解與縮合反應。

## 八、微生物模版拓印

近幾年高分子技術已經成功的合成有關氨基酸、短鏈縮氨酸 (peptides)、單醣、核酸、類固醇等分子模版拓印聚合物，同樣地，以微生物當成模版也引起許多注意，它可以被應用在細胞分離、環境、食品方面的微生物分析，以及在抗體 抗原方面的檢測，但是目前很少報導<sup>(31)</sup>。一般在拓印微生物時要注意到幾點：(1) 微生物本身的作用活性點，(2) 找到合適可以複製形狀與尺寸的官能性單體。大多微生物可視為一種水溶性高分子或蛋白質，因此在選擇聚合單體方面可用聚胺類 (polyamine) 或者聚乙炔甘油 (polyethylene glycol) 等，此類聚合物可與微生物細胞表面的胺基酸或者醇類產生共價鍵或非共價鍵吸附。此微生物的拓印方式，若微生物尺寸很大，則拓印聚合後，包埋在高分子內的微生物模版要移除便很困難。微生物最好是用表面拓印方式，如圖 8 所示，只有在油相高分子表面產生局部接合，然後油水介面分層，最後再將分子模版移除。

## 九、綜合問題討論

一般選擇單體必須考量分子模版的官能基特性，同時考慮交鏈劑在聚合後的收縮與膨脹等問題。理論上模版分子越大，所合成的聚合物結構容易產生變形與崩潰，小分子模版拓印的聚合物結構則比較穩定。如論如何，大分子模版的拓印，如蛋

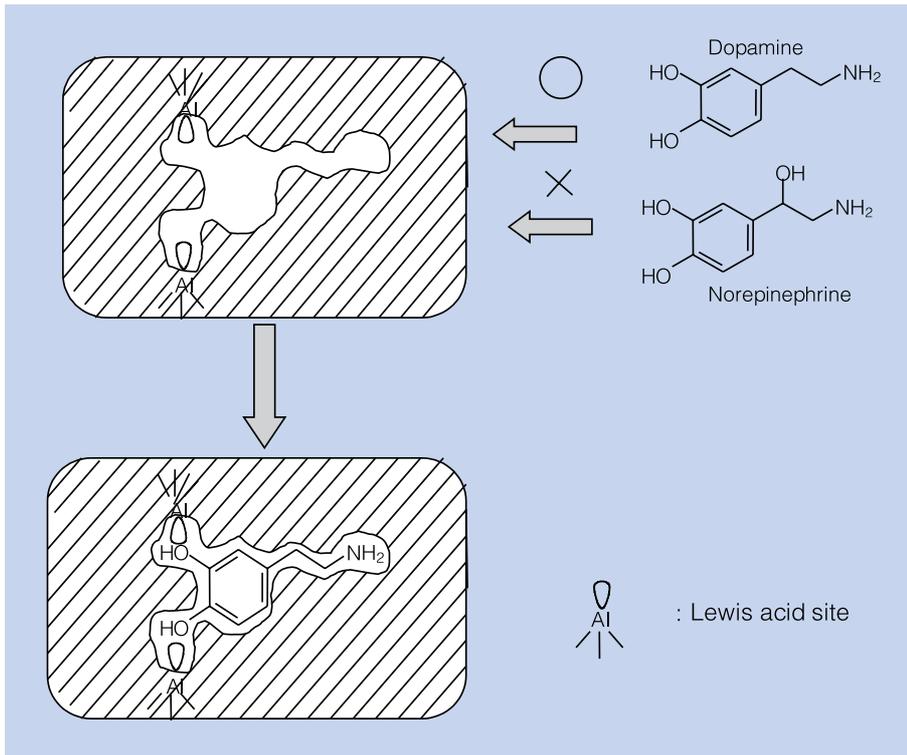


圖 6. 多巴胺分子辨識物模版拓印以矽單體為基材，鋁添加產生 Lewis acid 活性點。<sup>(30)</sup>

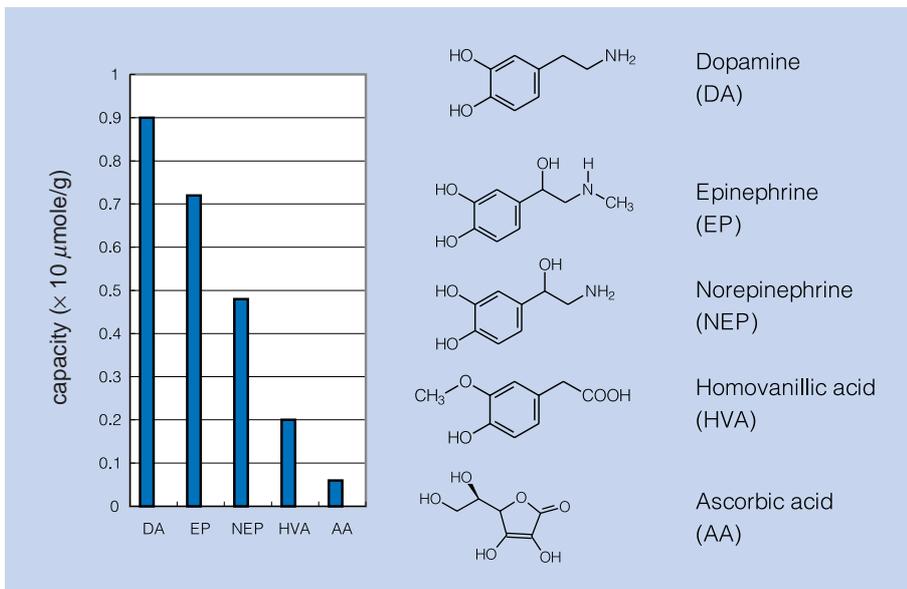


圖 7. 多巴胺分子模版拓印矽聚合物對兒茶酚胺的吸附量比較。<sup>(30)</sup>

白質、細菌類等，也有許多報導。理想的分子模版與結合活性點的作用有三項：(1) 在聚合的時候，模版與單體的活性點要能產生吸引作用，而且作用力要穩定，結合方向要固定才能將模版形狀精確定位。(2) 在去除分子模版時，在溫和的萃取環境下

要能脫附或分解，同時儘可能完全移除。(3) 在進行辨識吸附時，吸附平衡時間要快而且可逆，有良好的選擇性，活性點要固定。

綜觀分子模版拓印技術在學理上可行且已有許多成功的應用實例，特別是在層析分離方面。但是

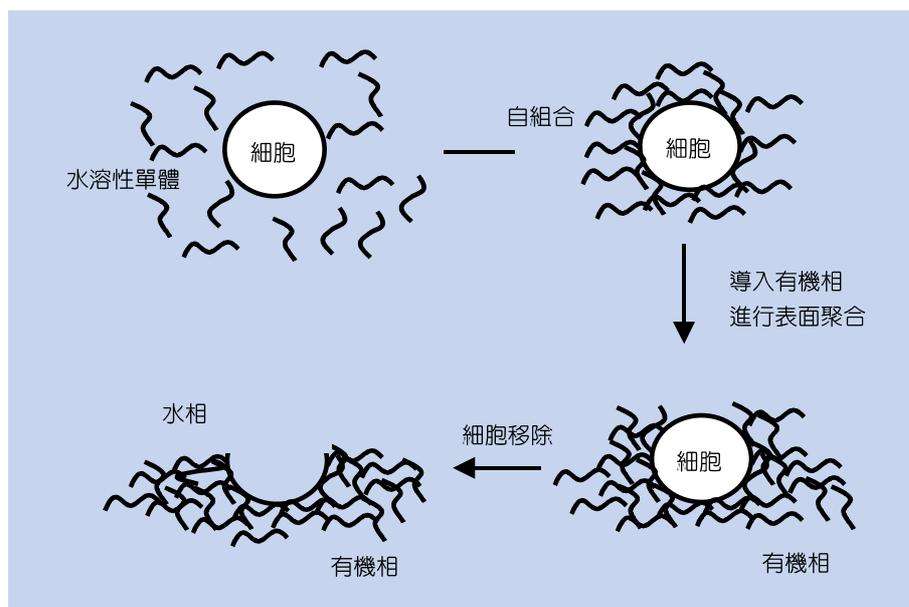


圖 8. 以微生物細胞模版表進行面拓印聚合物之步驟。

對於某些分子模版拓印也遇到許多問題，例如分子模版拓印本身有一些極限，特別是尺寸大的分子模版，容易產生變形崩潰。分子模版與單體對溶劑的溶解度限制，有些生化物質當模版具有不同剛性與彈性，對單體作用的一些官能基位置有些不確定，或者產生不可逆的共價鍵結合，造成清洗不易或者喪失選擇性。另外聚合物本身材質也可能會產生一些膨潤的問題、降低選擇性、容積率無法提高、鍵結位置不精確，以及穩定性等問題。生化物質有許多屬水溶性，所以使用水為拓印之溶劑是很重要的考量。拓印技術的溶劑極性影響不容忽視，有更多研究亟待進行以拓展模版分子之應用。目前小分子如藥物、氨基酸、殺蟲劑等已經有許多研究，較大的分子如縮氨酸 (peptides)、蛋白質 (proteins) 及微生物細胞 (cells) 等，相關報告實例則很少，可能是較大的模版分子性質較易破壞，對於未來這將是一種挑戰<sup>(32,33)</sup>。

## 十、結論

近年來分子模版拓印技術的發展正因應辨識材料的需要而快速崛起，此技術可複製出仿抗體物質，對單一分子具有獨特的親和力常數。分子模版拓印聚合物可視為一種擬生物性質的人造抗體，與

生物抗體具相同作用。利用此原理擴大到對於不同分子目標物捕捉辨識，其種類可包括有機化學物質、金屬離子、生化物質、蛋白質、微生物等等，分子尺寸大小從奈米到微米級。本文介紹幾種典型的鍵結拓印方式，選擇配位官能基的單體與營造自組聚合的溶劑環境，利用適當的聚合技術可以達成高選擇性的模版辨識物。目前在應用方面，層析中固定相物質的分離已有些商業化，有關感測器或催化劑方面的應用深具潛力，基因篩選也相當受到重視，加上藥物合成與控制藥物釋出等，相信未來分子模版技術的發展，會在國內各項分析、分離、觸媒與感測器需求發展趨勢帶領下，開拓蓬勃的遠景。

## 誌謝

本文感謝教育部大學學術追求卓越計畫經費補助 (Ex-91-E-FA09-5-4)，計畫團隊參與成員提供許多寶貴意見在此一併感謝。

## 參考文獻

1. O. Ramstrom, Molecular Imprinting Technology - A Way to Make Artificial Locks for Molecular Keys, <http://www.smi.tu-berlin.de/story/MIT.htm> (2002).
2. R. A. Bartsch and M. Maeda, "Molecular and Ionic

- Recognition with Imprinted Polymers”, *American Chemical Society, ACS Symposium Series 703*, Washington, DC, chapter 1-2 (1998).
3. M. Madou and J. Florkey, *Chem. Rev.*, **100**, 2679 (2000).
  4. G. S. Wilson and Y. Hu, *Chem. Rev.*, **100**, 2693 (2000).
  5. 周澤川, 分子模版微感測晶片, <http://imu2.ncku.edu.tw> (2002).
  6. S. Daunert, *et al.*, *Chem. Rev.*, **100**, 2705 (2000).
  7. F. L. Dickert, P. Lieberzeit, and M. Tortschanoff, *Sensors and Actuators B*, **56**, 186 (2000).
  8. G. Vlatakis, L. I. Anderson, R. Muller, and K. Mosbach, *Nature*, **361**, 645 (1993).
  9. D. Kriz, O. Ramstrom, and K. Mosbach, *Analytical Chemistry News & Features*, 345A-349A (1997).
  10. D. T. Mcquade, A. E. Pullen, and T. M. Swager, *Chem. Rev.*, **100**, 2537 (2000).
  11. D. Kriz and K. Mosbach, *Analytica Chimica Acta*, **300**, 71 (1995).
  12. P. Turkewitsch, B. Wandelt, G. D. Darling, and W. S. Powell, *Anal. Chem.*, **70**, 2025 (1998).
  13. M. Muratsuqu, S. Kurosawa, H.O. Ghourchian, and N. Kamo, *Bunseki Kagaku*, **46**, 1ss 12, 917(1997).
  14. C. Malitesta, I. Losito, and P. G. Zambonin, *Anal. Chem.*, **71**, 1366 (1999).
  15. C. Liang, H. Peng, A. Zhou, L. Nie, and S. Yao, *Analytica Chimica Acta*, **415**, 135 (2000).
  16. J. L. Suarez-Rodriguez and M. E. Diaz-Garcia, *Analytica Chimica Acta*, **405**, 67 (2000).
  17. F. L. Dickert, R. Sikorski, *Materials Science and Engineering C*, **10**, 39 (1999).
  18. 鶴田楨二, 薛敬和, 高分子合成反應, 高立圖書公司, pp. 1-5 (2001).
  19. G. Wulff and A. Biffis, *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, vol. 23, ch. 4, Elsevier Amsterdam (2001).
  20. W. H. Scouten, *Solid Phase Biochemistry*, p. 150, New York: John Wiley & Sons (1983).
  21. B. Sellergren, *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, vol. 23, ch. 5, Elsevier Amsterdam (2001).
  22. C. Yu and K. Mosbach, *J. Org. Chem.*, **62**, 4057(1997).
  23. B. Sellergren, *Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers*, American Chemical Society, Washington, DC (1998).
  24. R. J. Sundberg and R. B. Martin, *Chem Rev.*, **74**, 471 (1974).
  25. R. D. Hancock and A.E. Martell, *Chem Rev.*, **89**, 1875 (1989).
  26. V. A. Davankov, in *Complexation Chromatography (Chromatographic Science Series)*, vol. 57, p. 197, D. Caignant Ed., New York: Dekker (1992).
  27. K. Polborn and K. Severin, *Chem. Commun.*, 2481 (1999).
  28. H. Nishide, J. Deguchiand, and E. Tsuchida, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **15**, 3023 (1977).
  29. W. Kuchen and J. Schram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1695 (1988).
  30. T.R. ling, Y.C. Tsai, T.C. Chou, and C.C. Liu, *2nd International Workshop on Molecularly Imprinted Polymers*, La Grand Motte, France, September 16-19th, 120 (2002).
  31. C. Alexander, A. Aherne, M. J. Payne, N. Perez, and E. N. Vulfson, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8771 (1996).
  32. 林進益, 智慧型高分子專刊 - 分子拓印技術近程發展與研究方向, 化工科技與商情, 第 25 期.
  33. 牟中原, 陳家俊, 奈米材料研究展望, <http://diamond.iams.sinica.edu.tw/tamol/work/12-13.htm> (2001).

---

林宗榮先生為國立臺灣大學化學工程博士，現任義守大學化學工程學系助理教授。

蔡耀慶先生為大同大學生物工程碩士，現任國立成功大學化學工程學系研究助理。

周澤川先生為美國普渡大學化學工程博士，現任國立成功大學化學工程學系教授。

Tzong-Rong Ling received his Ph.D. in chemical engineering from National Taiwan University. He is currently an assistant professor in the Department of Chemical Engineering at I-Shou University.

Yau-Ching Tsai received his M.S. in bioengineering from Tatung University. He is currently working as a research assistant in the Department of Chemical Engineering at National Cheng Kung University.

Tse-Chuan Chou received his Ph.D. in chemical engineering from Purdue University, USA. He is currently a professor in the Department of Chemical Engineering at National Cheng Kung University.