

基于有机硼酸的糖传感器研究进展

狄玲¹ 王苍¹ 吴健¹ 万灵书² 徐志康^{* 2}(浙江大学化学系¹, 高分子科学与工程学系², 杭州 310027)

摘要 有机硼酸能与二羟基化合物高亲和性地可逆结合, 是一类新型的糖传感器材料。根据检测手段的不同可将基于有机硼酸的糖传感器分为光谱传感器、pH 指示型传感器、电化学传感器等几类。本文详细评述了各种传感器的检测原理、制备方法和应用, 并系统总结了最新研究进展, 展望了今后的研究方向。

关键词 糖; 有机硼酸; 传感器; 评述

1 引言

糖广泛存在于自然界中, 作为涉及生命活动本质的三类生物大分子之一, 既是细胞和生物体生命活动的主要能源物质, 又与多种生物分子如蛋白质存在特异性识别作用, 对众多生理过程如凝血、免疫应答、受精、细胞生长、胚胎形成及细胞间信息传递等至关重要^[1-3]。糖的研究在生命科学和工业生产领域中意义重大, 例如通过对细胞膜表面糖链的研究, 可以探索癌症、细菌和病毒感染等疾病的机理; 对人体血糖含量的测定可以了解人的健康状况; 而在食品工业中, 通过测定食品及原料的含糖量, 能对食品加工过程进行监测。在这些过程中, 对糖基的种类和含量的检测不可或缺, 因此建立高灵敏度、高选择性的糖分子识别体系尤为重要。

研究表明, 抗体^[4]、凝集素^[5]、细胞感受器^[6]和类似凝集素的有机小分子^[7]等能与糖发生特异性识别作用。利用这种识别作用开发出高亲和性、高选择性、高通量的糖传感器是糖类检测的主要研究方向和热点。硼酸可与二羟基化合物进行可逆、高亲和性的结合, 因此越来越多地被用作糖分子识别单元, 进而用于设计合成硼外源凝集素(糖蛋白)和糖类传感器。有机硼酸作为糖分子识别元件, 与凝集素及抗体相比有其独特的优点。首先硼酸来源广泛、价格低廉, 有利于控制成本; 其次, 硼酸的稳定性较好, 可以在较为苛刻的环境中工作; 此外, 硼酸与糖的识别作用是可逆反应, 传感器在使用完毕后, 可以通过改变溶液的 pH 值水解生成的硼酸-糖络合物, 实现传感器的再生和重复使用。因此, 基于有机硼酸的糖传感器研究备受关注。本文旨在总结近年来有机硼酸糖传感器的研究进展, 对硼酸传感器的传感机理、检测手段及应用方向等进行详细探讨。

2 基于有机硼酸的糖传感器检测原理

有机硼酸或硼酸酯与二羟基化合物在水溶液中可逆地共价结合, 经脱水后形成五元或六元环状酯结构(图 1, 以苯硼酸为例)^[8-11]。糖作为典型的多羟基化合物, 其结构不同常导致糖与硼酸作用强弱的差异, 这些差异可以经光谱或其它检测方法得到证明, 从而为基于有机硼酸的糖传感器的设计研究提供了基础。在探索硼酸与糖结合强度的影响因素方面, 文献^[9, 10]指出, 硼酸与二羟基化合物结合常数的差异主要取决于以下几个因素: (1) 二羟基化合物和硼酸的结构特性, 特别是二羟基化合物的 O—C—C—O 二面角^[9], 通常该二面角越小, 结合常数越大; (2) 硼酸和二羟基化合物的 pK_a 值、溶液的 pH 值, 三者相互影响, 反应时溶液的最佳 pH 值介于硼酸与二羟基化合物的 pK_a 值之间; (3) 溶剂、缓冲溶液以及空间位阻等其它因素^[8-10]。通过测量硼酸和糖结合常数可以定量评价硼酸与糖的作用

2010-06-16 收稿; 2010-10-26 接受

本文系国家自然科学基金(Nos. 50933006, 20774080)资助

* E-mail: xuzk@zju.edu.cn

强度。已报道的方法主要有硼核磁法^[11]、pH 值下降法^[12-15]及光谱法^[18-26]。pH 值下降法和硼核磁法对样品中硼元素的丰度有一定要求,且硼核磁法屏蔽了硼的同位素,导致测量误差。借助光谱法可测定分子相互作用的结合常数及结合位点,且该方法灵敏度高、简单易行,是目前基于有机硼酸的糖传感器的主要检测手段。

基于有机硼酸的糖传感器的基本原理是硼酸针对糖的分子识别过程,并通过一个换能器将识别结果转化为物理信号输出。近年来,随着光谱、电化学等检测技术的发展,基于有机硼酸的糖传感器的检测种类越来越多,检出限也越来越低。按照传感器器件检测原理可将有机硼酸糖传感器分为:光谱传感器、pH 值响应型传感器、电化学传感器等。表1归纳了目前常见的基于有机硼酸的糖传感器研究。

表1 各种糖传感器检测性能比较

Table 1 Comparison of different boric acid based carbohydrate sensors

传感器类型 Sensor type	检测种类 Sensor target	检出限 Detection limit	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	参考文献 Ref.	
荧光传感器 Fluorescence sensors	果糖、甘露醇等单糖 Monosaccharide including <i>D</i> -fructose, <i>D</i> -mannose	10^{-3} mol/L	选择性好, 实时原位检测 High selectivity, fast, non invasive	合成复杂, 产率较低, 稳定性差 Hard to synthesize, poor stability	[20, 24]	
光谱传感器 Spectrum sensors	指示剂替代传感器 Indicator displacement assay (IDA) sensors	麦芽糖、蔗糖等及麦芽三糖、抗菌素 2 种多糖 Maltose, sucrose maltotetraose, amikacin	10^{-3} mol/L	能重复使用, 可开发传感器阵列, 高通量 Reusable, suitable for sensor arrays, high throughput analysis	需要结合仪器分析设备, 使用不方便 Need instrumental devices, inconvenience	[27-33]
	圆二色谱传感器 CD sensors	<i>L</i> -海藻糖等 7 种单糖、纤维二糖等 6 种二糖 <i>L</i> -Fucose and other 7 monosaccharides, 6 disaccharides	10^{-6} mol/L	灵敏度高, 检测范围广 High sensitivity, wide detecting range	制备困难 Hard to synthesis	[35]
pH 指示型传感器 pH indicating sensors	乳糖醇、核糖醇等 14 种糖, 能检测食品中的糖 Lactose, ribose and other 14 saccharides in beverage	10^{-3} mol/L	使用方便, 稳定性好, 响应快, 实用性强 Simple operation, good stability, quick, applicable in real word	灵敏度不高 Poor sensitivity	[12-17]	
电化学传感器 Electrochemical sensors	山梨醇、果糖、甘露醇等单糖 Monosaccharide including sorbitol, fructose, and mannose	10^{-10} mol/L	易实现分析仪器的自动化和微型化 Small, automatic operation	检测种类少 Narrow detecting range	[38-44]	
其它类型的传感器 Others	葡萄糖、甘露醇等单糖 Monosaccharide including glucose, and mannose	10^{-3} mol/L	制备简单, 可视化, 无需试剂和仪器 Easy to synthesis, visible, reagentless	检测种类少, 灵敏度低 Narrow detecting range, poor in sensitivity	[45-47]	

3 光谱传感器

在硼酸上引入功能基团, 它与糖的结合就会导致其吸收光谱的变化, 由此可设计出较为灵敏的检测糖的光谱传感器。光谱法是目前基于硼酸的糖传感器最常用的检测方法, 包括荧光光谱法、指示剂替代法、圆二色谱法等。

3.1 荧光光谱法

荧光光谱法糖传感器通过比较有机硼酸与糖结合前后的荧光变化实现对糖的定性和定量检测, 它在灵敏度、选择性和实时原位检测等方面优势突出, 是最重要的化学糖传感器之一。自从 1992 年 Yoon

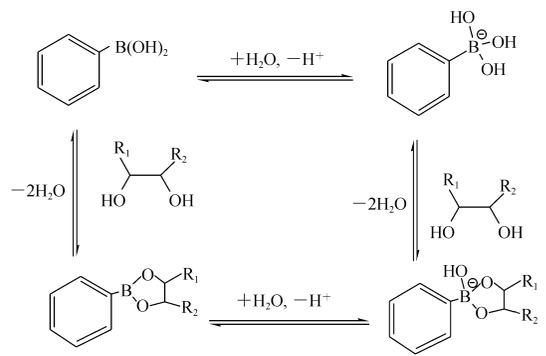


图1 苯硼酸与二醇作用机理^{[10]*}

Fig. 1 Binding of phenylboric acid with a diol^{[10]*}

* Reproduced with permission from Reference [10]. Copyright 2009 Wiley Inter Science

等^[21]率先报道了基于萘环硼酸的荧光糖传感器以来, 荧光糖传感器成为硼酸-糖传感器的研究热点。吴忠玉等^[18]曾对硼酸-葡萄糖的荧光传感器作过总结性论述。萘环及稠环类有机硼酸荧光传感器应用广泛, 但其本身存在水溶性差、稳定性不高、受光照易分解、荧光不稳定、易受溶剂等外界因素干扰等缺点。基于上述现状, 研究者在开发水溶性好、稳定性高的硼酸类荧光受体方面进行了一系列研究。文献^[20, 24]近年来开发了多种带萘环、喹啉环(图 2)及苯环-噻吩的硼酸化合物作为荧光传感分子。这些探针体系相比其它体系具有以下优点: (1) 对葡萄糖、半乳糖、果糖、塔格糖、山梨醇等具有很好的检测效果, 检测限可达毫摩尔级; (2) 在生理 pH 值下的水溶液中能有效地结合和传输; (3) 硼酸化合物在与糖作用以后, 荧光强度大幅度提高, 其中部分硼酸探针的吸收峰发生蓝移, 因此可以作为构建单元以制备选择性识别特定糖基结构的有机硼酸类荧光传感器。

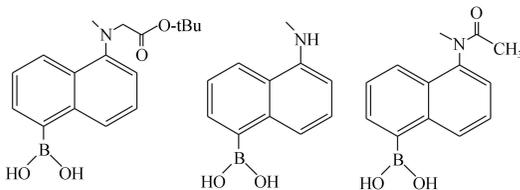


图 2 萘环类硼酸荧光传感器^{[20]*}

Fig. 2 Structure of fluorescent naphthalene boric acid compounds^{[20]*}

* Reproduced with permission from Reference [20]. Copyright 2006 Wiley Inter Science

此外, Scrafton 等^[25]利用点击化学简便、高效、快速的优点, 在铜催化作用下将叠氮苯硼酸和苯乙炔环加成生成带有三唑环的硼酸化合物, 制备了有机硼酸糖荧光传感器。值得一提的是, 在该体系中三唑环不仅仅起链接作用, 更重要的是三唑环可以作为荧光功能基团, 在与糖作用后, 使化合物的荧光光谱发生变化, 从而达到检测糖的目的。

糖传感器主要应用之一是用于人体内血糖的实时监测。但是传感器的植入可能导致活体组织的排斥反应, 从而使传感器的选择性、灵敏度变差, 这是目前研究的难点所在。为了解决该问题, Zhang 等^[26]报道了两亲性的硼酸糖荧光传感器, 以此改善荧光探针的生物相容性。该传感器已成功应用于检测尿液中葡萄糖含量, 并有望进一步开发成为新型可植入式糖传感器, 这在医学临床检验中具有重要意义。

3.2 指示剂替代法

目前, 基于荧光光谱法的糖传感器的设计难点在于构建具有合适空间结构和取向的硼酸化合物骨架以增强硼酸与糖的作用力, 常通过在杂环化合物上修饰硼酸达到此类目的。但其制备复杂、产率较低, 不具备实用性, 因此用简单结构获取优异性能的指示剂替代类传感器(IDA)将是光谱糖传感器的发展趋势。IDA 类糖传感器大多利用与指示剂共轭的硼酸和糖反应, 或者利用带有二醇结构的指示剂和糖的竞争反应, 并通过反应前后指示剂吸收光谱或者荧光光谱的变化达到检测目的。该方法不仅具有高通量和高灵敏度的优点, 而且可以通过改变指示剂/检测物/待测物的比例开发出传感器阵列。阵列技术的发展将给糖传感器的研究带来重要影响, 并有望成为糖组学研究的高效分析工具。Singaram^[27, 28]和 Anslyn^[29-31]研究组在这方面开展了一系列研究, 将 IDA 类传感器用于检测磷酸盐、磷脂、氨基酸、糖等。例如, 利用由阴离子荧光染料 8-羟基芘 1, 3, 6-三磺酸钠盐(HPTS)或四-(4-磺基)吡啶(TSPP)和含硼酸基团(BBV)的紫精猝灭剂组成的二组分体系来识别糖(测定介质为 pH 7.14 的中性缓冲溶液)^[28]。如图 3 所示, 当硼酸与糖作用后, BBV 与 HPTS 混合溶液的荧光强度显著增强^[32]。Zhu 等^[29]通过在多肽上修饰硼酸, 并将与糖竞争反应的对羟溴邻苯三酚红(BPR)作为指示剂, 实现了对多种单糖和多糖的识别。相比 Singaram 的研究成果, 这类传感器的优势在于能够检测结构很接近的糖, 例如蔗糖和麦芽糖, 并能直接用于检测饮料中的含糖量。其再生则只需用 HCl/NaOH 浸泡处理, 简单易行。因此此类传感器具有潜在的工业应用价值。除此之外, Tan 等^[33]在硅片上接枝苯硼酸, 以茜素红(ARS)为指示剂, 设计了基于有机硼酸的三元竞争体系糖传感器, 能准确地区分 10 种糖, 并将其用于检测饮

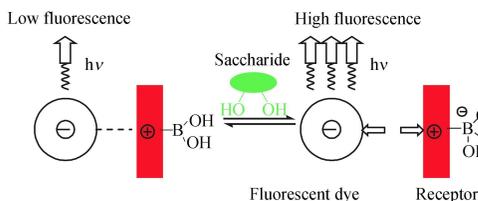


图 3 BBV 和 HPTS 组成的指示剂替代传感器检测机理^{[27]*}

Fig. 3 Proposed saccharide sensing mechanism based on a bis-boric appended benzyl viologens (BBV) receptor and anionic fluorescent dye 8-hydroxypyrene 1, 3, 6-trisulfonic acid, trisodium salt(HPTS)^{[27]*}

* Reproduced with permission from Reference [27]. Copyright 2007 Wiley InterScience

料中。©1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

料中的含糖量。

3.3 圆二色谱法

基于有机硼酸的荧光传感器的另一种常用光谱检测手段为圆二色谱法(CD)^[34]。圆二色谱对分子结构十分敏感,近10年来已成为研究分子构型和分子间相互作用的最重要的光谱实验方法之一。可应用于蛋白质折叠、蛋白质构象研究和酶动力学研究等。特别是根据糖类化合物光谱的形状和强度,可以了解寡糖(或多糖)的一级结构和空间构象等方面的结构信息。苯基二硼酸与糖作用前后吸收峰位置和强度发生变化,可用于糖类检测,但该体系能检测的糖种类少且灵敏度低。由于卟啉分子含有生色基团,利用紫外、荧光、磷光、拉曼等光谱技术可以检测到微小变化,因而是一种理想的传感器基础材料。Shinkai 研究组^[35,36]在研究硼酸衍生化卟啉的分子组装行为,并通过圆二色谱测定糖分子构型方面取得了许多成果。如图4所示,与普通的硼酸分子相比,硼酸衍生化卟啉通过空间臂的旋转,使两个硼酸分子之间的距离在0.2~2.0 nm之间可调,从而使得硼酸分子能与各种单糖和寡糖有效结合,检出限显著降低,该传感器能够鉴别7种单糖、6种二糖。该课题组还用硼酸衍生化卟啉糖传感器进行了血清中唾液酸化的路易斯抗原(Sialyl Lewis^x)的测定,由于Lewis^x抗原上的岩藻糖基(Fuc)末端与肿瘤转移密切相关^[37],因此该传感器在医学研究和临床检验中具有广阔的应用前景。

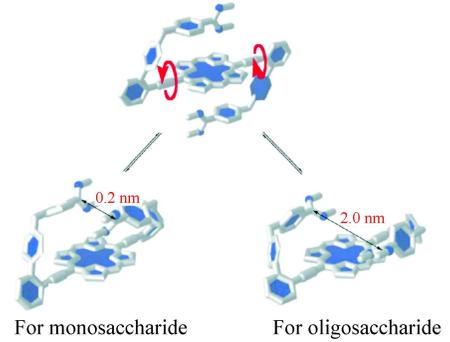


图4 硼酸衍生化卟啉调整其空间构象与单糖或寡糖结合^{[35]*}

Fig. 4 Schematic illustration of phenyl boric acids appended porphyrin binding with monosaccharide and oligosaccharide^{[35]*}

* Reproduced with permission from Reference [35]. Copyright 2004 Wiley Inter Science

4 pH 指示型传感器

1958年, Lorand 和 Edwards^[12]首次指出苯基硼酸与糖的相互作用可以导致溶液 pH 值改变,故可用于制备 pH 值指示型糖传感器。其基本原理是,在水分子的参与下,硼酸与二醇可逆结合形成环状酯结构并释放出一个质子(图5),从而引起溶液 pH 值的变化,其程度与两者的结合常数相关。pH 指示型传感器基本组成包括以苯基硼酸为主的分子识别部分和用于检测溶液 pH 值变化的信号输出部分。其优点是原理简单、制备方便、响应快、可视化。该领域研究主要方向是如何开发更灵敏、更方便的检测 pH 值变化的方法。最初采用 pH 计来测定溶液 pH 值,其重复性差、干扰性大,所以迫切需要一种快速准确、适用性广的新方法来表征溶液 pH 值的变化。Lee 等^[13]设计出将 pH 指示剂与硼酸化合物组合来检测糖的方法。糖加入后, pH 指示剂感应到溶液 pH 值的变化,从而引起溶液颜色的显著改变,进一步用紫外分光光度计测量指示剂前后溶液的吸光度,根据吸光度的改变可以实现对糖的定性和定量检测。他们系统研究了 100 种有机指示剂和 10 种硼酸组成的二元体系糖传感器的检测性能。结果表明,其中 12 种指示剂能够准确地检测出溶液 pH 值的变化。该传感器能识别 23 种糖,其中包括 14 种单糖、7 种二糖、2 种三糖。Kim 等^[14]报道了一种对 pH 值敏感的近红外染料和芳基硼酸化合物组成的糖识别体系,在水介质中,糖的加入使其颜色发生明显变化,是一种可视化的传感器,同时荧光强度也相应增强。该体系与果糖和甘露醇的结合最强,可用于果糖的半定量测定。但是上述检测方法需要多次配制相关溶液,操作繁琐。为解决这一问题, Suslick 研究组^[15,16]将 pH 指示剂固定在凝胶和纤维膜上,无需添加试剂,通过分析反应前后纤维膜或者凝胶颜色(RGB)的改变(图6),即可实现对十多种糖的定性和定量检测。此类传感器灵敏度

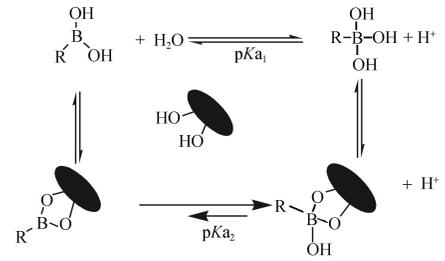


图5 硼酸与糖作用释放出质子^{[13]*}

Fig. 5 Boric acid binding with saccharide produces proton^{[13]*}

* Reproduced with permission from Reference [13]. Copyright 2006 Wiley Inter Science

高、选择性好、响应时间小于 30 s。进一步研究表明,该糖传感器还有较好的稳定性,可以储藏一个月。此外, Peng 等^[17]在疏水性的高分子膜表面引入对 pH 值敏感的丹磺酰氨基苯硼酸,通过固体荧光光谱检测膜表面吸收峰的改变来检测糖。该类传感器能识别葡萄糖、果糖、半乳糖等单糖,检测范围在 0.1~100 mmol/L 之间。

5 电化学传感器

前面所提的方法大都需要专门的分析仪器,不适合室外监测。基于硼酸的电化学传感器是利用硼酸能与糖高亲结合的特性,对待测糖分子进行识别,并利用基础电极上反应产物的化学信号与电信号的转换,根据所检测的电信号与糖的种类及其浓度的关系,实现对糖的定性和定量检测。相比之下,电化学传感器具有体积小、成本低廉等优点,能够简便快速地检测糖,易于实现分析仪器的自动化和微型化。目前已有的基于硼酸的电化学糖传感器主要分为电流型和电位型传感器,对于电位型生物传感器,其基础电极是电位法电极;对于电流型生物传感器,其基础电极是伏安电极体系中的工作电极。

文献[38,39]报道了可与糖特异性结合的硼酸电极,用于糖的定量检测。他们在金电极上修饰具有较高电子传递效率的 3-氨基苯硼酸,结合循环伏安法和交流阻抗法发展了一种糖的电化学传感器。当硼酸与糖作用后,引起溶液 pH 值的变化,同时糖与硼酸作用导致硼原子与间位氮原子之间电荷相互作用发生改变,这些因素均影响电子和离子的有效传输,从而引起电极膜表面阻抗和电容的改变,实验结果表明阻抗与糖浓度经对数拟合后在 10^{-10} ~ 10^{-2} mol/L 范围内呈良好的线性响应,相关系数大于 0.99。刘斌等^[40]也合成了含苯硼酸的硫醇化合物,将其组装于金表面形成自组装膜 TGA-PBA/Au,可实现单糖的高灵敏度检测。最近, Zhao^[41]和 Beaudoin^[42]等开发了一系列以具有优良电子传输性能的四硫富瓦烯(TTF)和二吡啶[3,2-a:2',3'-c]并吩嗪(DPPZ)的硼酸衍生物作为识别分子的电化学糖传感器。

电流型传感器方面, Ori 等^[43]发展了一类基于二茂铁硼酸衍生物的糖传感器。二茂铁及其衍生物是一类富电子体系,其修饰电极的特征是膜中具有氧化还原中心,在电位扫描过程中能发生氧化或还原反应,从而产生电流,通过测量二茂铁硼酸衍生物与糖作用前后溶液电流的变化可实现对糖的识别。由于所用的硼酸为单硼酸,与糖的结合力较弱,因此传感器的灵敏度不高。在此基础上, Arimori 等^[44]以二茂铁修饰二硼酸,显著提高了硼酸与糖的结合力,通过差分脉冲溶出伏安法可测量硼酸与糖的结合常数。此外,由于差分脉冲溶出伏安法可以有效地消除溶液中溶解氧残余电流等背景电流的影响,可以使检出限下降、灵敏度提高。

6 其它类型传感器

近年来,在聚合物链上引入硼酸分子,并将其作为糖传感器逐步成为新的研究热点。其优点在于以聚合物为骨架的糖传感器使用方便且稳定性好。硼酸聚合物能够根据环境中糖浓度和种类的变化做出响应,如膨胀、收缩和相转变等,不需试剂和仪器,通过肉眼观察就能实现糖的检测。Ivanov 等^[45]合成了 3-丙烯酰苯硼酸和异丙基丙烯酰胺(NIPAAm)的共聚物,根据共聚物与不同的糖作用后相转变温度变化值(ΔT_p)不同实现对糖的传感。由于常用的 3-丙烯酰苯硼酸 pK_a 值较高(8.2),该传感器所采用的缓冲溶液多选用 pH=9.1,不适用于生理条件下糖的检测,从而限制了该传感器的使用。

为了克服上述缺点, Kim 等^[46]合成了一种具有较低 pK_a 值的三级胺苯硼酸衍生物,并通过可逆加成断裂链转移(RAFT)自由基聚合合成了含硼酸的聚合物。在 Tris (pH 7.8) 和 PBS (pH 7.4) 中分别考察了其葡萄糖、果糖的结合反应,结果表明,硼酸聚合物与糖反应后溶液由浑浊变为透明,呈现明显的相转变行为,传感器的实用性得到了明显的提高。

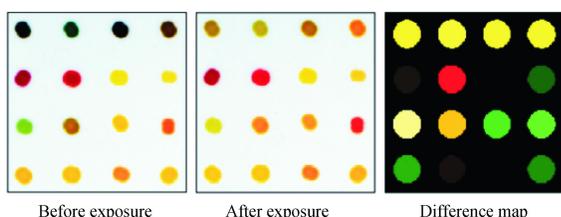


图 6 与 25 mmol/L D 果糖反应前后比色传感器的颜色变化^{[16]*}

Fig. 6 Digital images of colorimetric sensor array before and after exposure to 25 mmol/L *D*-fructose^{[16]*}

* Reproduced with permission from Reference [16]. Copyright 2009 American Chemical Society

此外,还可以用全息技术来表征硼酸聚合物与糖作用后的变化。Kabilan 等^[47]将苯硼酸引入凝胶基材中,并对该系统的全息图进行观测。当糖与之结合时,凝胶膨胀,导致全息图的衍射波长红移。在生理条件(pH 7.1)下,该传感器对葡萄糖敏感,且受乳糖的干扰很小。

7 结 语

综上所述,近年来基于有机硼酸识别糖的研究取得了较大进展,检出限低至微摩尔级,且能快速识别几十种糖,已能用于检测食品中的糖。糖传感器的另一个主要应用是在活体检测,主要包括用于人体内血糖浓度的在线检测和糖在生物体内的生理功能研究两方面,这部分工作还需有所突破。困扰其发展的主要问题在于,将糖传感器用于生物体内时,会引起排斥反应,导致其灵敏度和选择性的下降。根据目前的报道,通过改善底物材料的生物相容性可以解决这一问题,例如以磷脂、多肽、DNA^[48]等生物分子为底物,结合其它检测手段开发出新型的可植入硼酸-糖传感器。在此基础之上,可以将硼酸修饰后的功能纳米颗粒固定在生物大分子(如多肽、蛋白质)上,开发出纳米粒子硼酸-糖传感器,进一步提高传感器的选择性,以便最终开发出具有临床应用价值的终端产品。总之,在生物学、医学、化学和材料学等学科的有力推动与渗透下,基于有机硼酸的糖传感器必将得到快速发展,以适应生命科学研究和临床诊断领域的需要。

References

- 1 Lau K S, Dennis J W. *Glycobiology*, **2008**, 18(10): 750~ 760
- 2 Buzas E I, Gyorgy B, Pasztoi M, Jelinek I, Falus A, Gabius H J. *Autoimmunity*, **2006**, 39(8): 691~ 704
- 3 Murrey H E, Hsielr Wilson L C. *Chem. Rev.*, **2008**, 108(5): 1708~ 1731
- 4 ZHANG Xir Ming (张秀明). *Present Research of Clinical Biochemistry* (现代临床生化检验学). Beijing (北京): University of Science and Technology of China Press (人民军医出版社), **2001**, 84~ 90
- 5 Dexlin L, Ingvarsson J, Wingren C. *J. Proteome. Res.*, **2008**, 7(1): 319~ 327
- 6 Mahal L K, Pilobello K, Krishnamoorthy L. *Glycobiology*, **2004**, 14(11): 1203
- 7 Wang Q S, Li G Q, Qi H X, Li G W. *Sensors and Actuators B*, **2006**, 119(2): 695~ 700
- 8 Heike S, Mader, Otto S, Wolfbeis. *Microchim. Acta*, **2008**, 162(12): 1~ 34
- 9 Yan J, Springsteen G, Wang B H. *Tetrahedron*, **2004**, 60(49): 11205~ 11209
- 10 Jin S, Cheng Y F, Reid S, Li M Y, Wang B H, *Med. Res. Rev.*, **2010**, 30(2): 171~ 257
- 11 Balazs Y, Katz I, Dosoretz C G. *J. Membr. Sci.*, **2006**, 286(12): 45~ 51
- 12 Lorand J P, Edwards J O. *J. Org. Chem.*, **1958**, 24(6): 769~ 774
- 13 Lee J W, Lee J S, Chang Y T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45(39): 6485~ 6487
- 14 Kim Y M, Hilderbrand S, Weissleder R, Tung C H. *Chem. Commun.*, **2007**, (22): 2299~ 2301
- 15 Lim S H, Suslick K S. *Org. Lett.*, **2008**, 10(20): 4405~ 4408
- 16 Musto C J, Lim S H, Suslick K S. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(15): 6526~ 6533
- 17 Peng B, Qin Y. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(15): 6137~ 6141
- 18 WU Zhong Yu, FANG Hao, XU Weir Fang (吴忠玉, 方浩, 徐文方). *Chinese J. Org. Chem.* (有机化学), **2007**, 27(7): 830~ 836
- 19 Egawa Y, Gotoh R, Niina S, Anzai J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17(13): 3789~ 3792
- 20 Zhang Y L, Gao X M, Hardcastle K, Wang B H. *Chem. Euro. J.*, **2006**, 12(5): 1377~ 1384
- 21 Yoon J Y, Czarnik A W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114(14): 5874~ 5875
- 22 Wang Z, Zhang D Q, Zhu D B. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70(14): 5729~ 5732
- 23 Heinrichs G, Schellentäger M, Kubik S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 71(11): 4177~ 4186
- 24 Akay S, Yang W Q, Wang J F, Lin L, Wang B H. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2007**, 70(4): 279~ 289
- 25 Scrafton D K, Taylor J E, Mahon M F, Fossey J S, James T D. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73(7): 2871~ 2874
- 26 Zhang Y J, He Z F, Li G W. *Talanta*, **2010**, 81(1-23): 591~ 596
- 27 Schiller A, Wessling R A, Singaram B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46: 6457~ 6459
- 28 Hirayama L C, Pradhan S, Wessling R A, Singaram B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129(5): 1278~ 1286

- 29 Zhu L, Zhong Z L, Anslyn E V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(12): 4260~ 4269
- 30 Piatek A M, Bomble Y J, Wiskur S L, Anslyn E V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(19): 6072~ 6077
- 31 Edwards N Y, Sager T W, McDevitt J T, Anslyn E V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129(44): 13575~ 13583
- 32 XU Sheng, LIU Bin, TIAN He (许胜, 刘斌, 田禾). *Prog. Chem.* (化学进展), **2006**, 18(16): 687~ 697
- 33 Tan J, Wang H F, Yan X P. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(13): 5273~ 5280
- 34 Chi Z X, Liu R T, Yang B J, Zhang H. *J. Hazard. Mater.*, **2010**, 180(1-3): 741~ 747
- 35 Hirata O M, Kubo Y H, Takeuchi M Y K, Shinkai S J. *Tetrahedron*, **2004**, 60(49): 11211~ 11218
- 36 Ikeda T, Hirata O, Takeuchi M, Shinkai S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(50): 16008~ 16009
- 37 Li X W, Ding Y Q, Cai J J, Yang S Q, An L B, Qiao D F. *World J. Gastroentero.*, **2001**, 7(3): 425~ 430
- 38 Ma Y, Yang X R. *J. Electroanal. Chem.*, **2005**, 580(2): 348~ 352
- 39 Takahashi S, Anzai J. *Langmuir*, **2005**, 21(11): 5102~ 5107
- 40 LIU Bin, SUN Xiang Ying, XU Jir Rui (刘斌, 孙向英, 徐金瑞). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2004**, 32(5): 601~ 605
- 41 Zhao M, Zhao Y. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51(18): 2508~ 2511
- 42 Beaudoin D S, Obare S O. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49(2): 6054~ 6057.
- 43 Ori A, Shinkai S J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 17: 1771~ 1772
- 44 Arimori S, Ushiroda S, Peter L M, Jenkins A T A, James T D. *Chem. Commun.*, **2002**, 20: 2368~ 2369
- 45 Ivanov A E, Galaev I Y, Mattiasson B. *J. Mol. Recognit.*, **2006**, 19(4): 322~ 331
- 46 Kim K T, Cornelissen J J L M, Nolte R J M, van Hest J C M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(39): 13908~ 13909
- 47 Kabilan S, Marshall A J, Sartain F K, Lee M C, Hussain A, Yang X, Blyth J, Karangu N, James K, Zeng J, Smith D, Domschke A, Lowe C R. *Biosens. Bioelectron.*, **2005**, 20(8): 1602~ 1610
- 48 Li M Y, Fang H, Wang B H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130(38): 12636~ 12638

Progress in Boric Acid-Based Saccharide Sensors

DI Ling¹, WANG Cang¹, WU Jian¹, WAN Ling Shu², XU Zhi Kang^{*2}

¹(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

²(Ministry of Education, Key Laboratory of Macromolecular Synthesis and Functionalization, Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract Because of strong interaction with diol moieties, boric acid group often plays a critical role in the design of saccharide sensors. We presents an overview about the recent development of saccharide sensors based on various mechanisms, including spectroscopies, pH- indicators and electrochemistry. The chemistry involved in the binding between boric acid and saccharides are described also. Furthermore, potential directions of future research for these boric acid based saccharide sensors are discussed.

Keywords Saccharide recognition; Boric acid; Sensor; Review

(Received 16 June 2010; accepted 26 October 2010)