

水溶性聚噻吩的合成与可视化生物检测

王 树*

(中国科学院化学研究所, 有机固体重点实验室, 北京 100190)

摘要: 共轭聚合物具有强的光捕获能力, 可放大荧光传感信号, 提高生物检测的灵敏度。基于共轭聚合物的新型生物传感体系对获取生命过程中的化学与生物信息、阐明生物体系中的信息传递、特别是对疾病的诊断与治疗都具有重要的意义。水溶性聚噻吩衍生物在外界环境影响下主链结构易发生变化, 从而引起紫外吸收光谱与溶液颜色的变化, 近年来在可视化生物检测领域得到了广泛应用。本文简要介绍了水溶性聚噻吩衍生物的合成、传感机制以及在可视化生物检测方面的应用, 最后对该领域未来发展趋势进行了展望。

关键词: 水溶性聚噻吩; 合成; 光物理性质; 可视化生物检测

引言

生物分子(如核酸、蛋白质、细胞)的识别、检测对获取生命过程中的化学与生物信息、阐明生物体系中的信息传递、特别是对疾病的诊断与治疗都具有重要的意义。在光化学传感器研究中, 作为光学识别信号转换功能的敏感材料是影响传感器性能的最重要因素之一。因此, 设计、发展优良的敏感材料一直是传感器研究的热点。近年来, 水溶性共轭聚合物作为生物传感元件, 在核酸、蛋白质以及生物活性分子等方面的研究越来越受到人们的关注^[1~3]。共轭聚合物作为荧光探针已经被成功应用于基因检测、蛋白质/酶浓度及活性测定、抗原-抗体识别、细菌检测以及细胞成像等一系列研究。聚噻吩类水溶性共轭聚合物是目前人们研究和应用非常广泛的一种共轭聚合物。DNA 或者蛋白质等生物大分子与水溶性聚噻吩结合后能够引起聚噻吩结构的变化, 从而会使聚噻吩的光学性质发生变化输出可以检测的光学信号, 如紫外吸收和溶液颜色发生明显变化。另外, 研究表明该类共轭聚合物生物相容性好, 毒性低, 因而水溶性共轭聚噻吩的设计合成及其在可视化生物检测方面的应用, 成为共轭聚合物传感领域的热点之一^[4]。

1 水溶性聚噻吩衍生物的合成

由于共轭聚合物的主链一般具有刚性的平面结构, 因此溶解性较差。通过在聚合物的侧链共价连接上亲水基团, 如季铵盐、羧基盐、磺酸基、冠醚链以及多羟基化合物等亲水基团可得到水溶性共轭聚合物^[6]。水溶性为共轭聚合物与生物基质, 如蛋白质和 DNA 的相互作用提供了基本条件。

早在 1980 年, Yamamoto 研究小组以 2,5-二溴噻吩和金属镁为原料反应形成 Grignard 试剂后在 Ni(bipy)Cl₂ 催化下得到聚噻吩(图 1.1)^[7], 聚合度约为 15 个重复单元, 但由于主链结构的刚性导致产物不溶也不融, 加工困难。Sugimoto 研究小组^[8]采用氧化聚合合法合成烷基取代聚噻吩, 该方法以 FeCl₃ 为氧化剂在氯仿中氧化聚合得到聚噻吩(图 1.2), 所用仪器设备和反应路线简单, 反应条件温和、容易控制。

加拿大 Leclerc 研究小组在水溶性聚噻吩研究方面做了大量工作, 2002 年, 他们利用三氯化铁氧化聚合的方法, 合成了侧链含 *N*-甲基咪唑阳离子的聚噻吩衍生物(图 1.3)和侧链带三乙胺基阳离子的聚噻吩衍生物(图 1.4)^[9], 其数均分子量大约为 6~10kDa, 分散度为 1.2~2.9。Inganäs 研究小组在两性水溶性聚噻吩的设计、合成及应用方面开展了大量有特色的研究工作。他们同样利用三氯化铁氧化聚合的方法合成了侧链末端带有 *L*-丝氨酸的水溶性聚噻吩(图 1.5 所示)^[10]。

基金项目: 国家杰出青年基金(No. 20725308);

作者简介: 王树(1972—), 男, 河北沧县人, 中国科学院化学研究所研究员, 研究方向为共轭聚合物荧光探针的合成与生物传感研究;

*通讯联系人: wangshu@iccas.ac.cn.

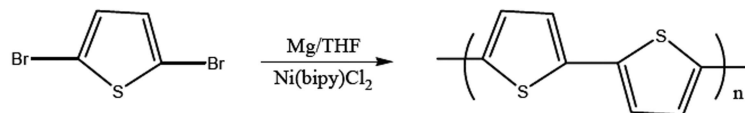
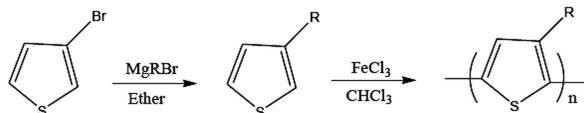
图 1.1 Ni(bipy)Cl₂ 催化法合成聚噻吩的合成路线Figure 1.1 The synthetic scheme of the polythiophenes with Ni(bipy)Cl₂ as catalyst

图 1.2 Fe(III) 氧化法合成聚噻吩的合成路线

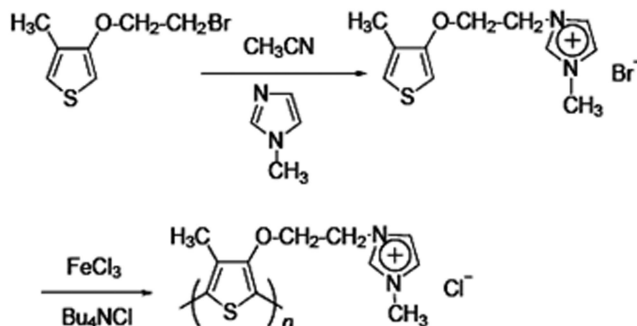
Figure 1.2 The synthetic scheme of the polythiophenes with FeCl₃ as oxidant agent图 1.3 FeCl₃ 氧化聚合方法合成侧链带 N-甲基咪唑水溶性聚噻吩路线

Figure 1.3 The synthetic scheme of the water-soluble polythiophene

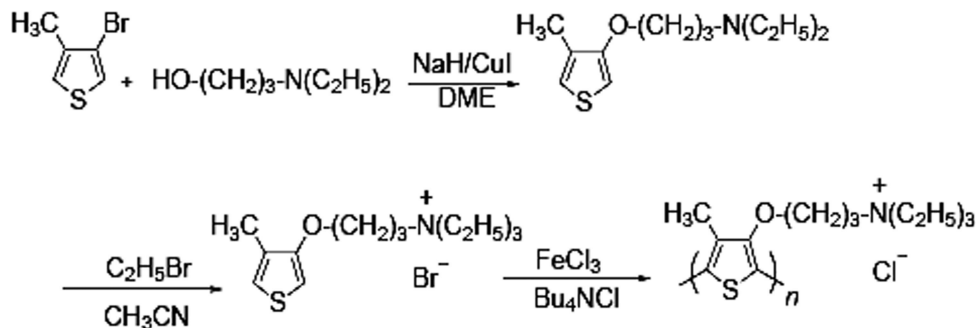
图 1.4 FeCl₃ 氧化聚合方法合成侧链含有季铵盐基团水溶性聚噻吩路线

Figure 1.4 The synthetic scheme of the water-soluble polythiophene

非离子型的水溶性聚芳衍生物也引起了人们的研究兴趣,它可以满足研究者们不希望聚合物带有电荷的需要。非离子型聚芳衍生物的侧链上带有亲水性的冠醚或高密度的氧原子后,最为常见的是寡聚乙二醇链,也能够使聚合物具有一定的水溶性,尤其是带有多个羟基链端的聚合物的水溶性会显著提高。刘海英研究小组^[1]设计发展了侧链含有糖基团的水溶性聚噻吩衍生物(如图 1.6 所示),寡聚乙二醇链为侧链大大提高了聚合物的亲水性,从而显著地增加了在溶液中的溶解性。

2 水溶性聚噻吩衍生物的光学传感机制

目前基于水溶性聚芳衍生物的生物传感主要有两种机理:(1)基于能量/电子转移过程的传感;(2)基于聚合物聚集态变化的传感;(3)基于聚合物构象改变的传感。含有芳等比较刚性的发光单元的共轭聚

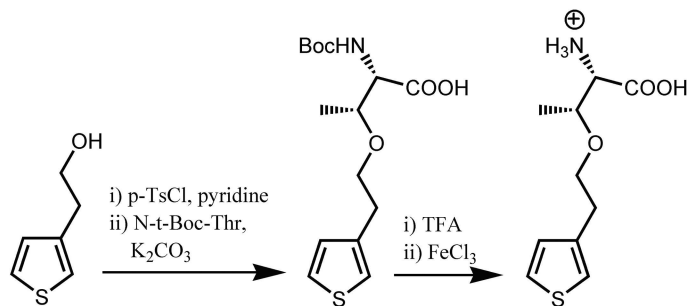


图 1.5 两性水溶性聚噻吩的合成路线

Figure 1.5 The synthetic scheme of the zwitterionic polythiophene

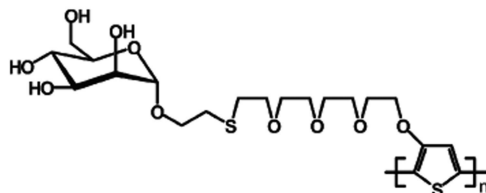


图 1.6 非离子型水溶性聚噻吩的结构式

Figure 1.6 The chemical structure of non-ionic water soluble polythiophene

电解质 (CPE) 骨架在水中呈平面构型, 即使发生聚集其最大吸收和发射波长也不会发生位移, 而骨架偏“软”的水溶性共轭聚合物则性质迥异。Leclerc 和 Inganäs 等发现聚噻吩在水溶液中的光学性质依赖于骨架的空间结构形式^[12~19]。生物大分子 (DNA 或蛋白质) 与聚噻吩的结合能够调控其空间结构, 进而使聚合物的光学性质 (吸收和发射光谱) 发生可供检测的显著变化。许多关于 DNA 和蛋白质灵敏传感的体系都是基于这个原理设计的, 这种传感体系的优点在于检测过程中可以产生紫外吸收、CD 光谱以及荧光发射等多重光学响应, 并且免标记, 可以实现目测颜色的变化而不需要借助于任何光学仪器。

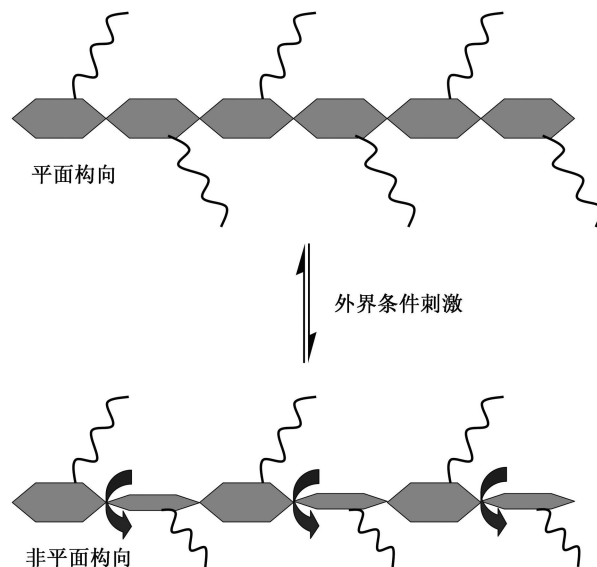


图 2.1 基于水溶性聚噻吩衍生物的传感示意图

Figure 2.1 General strategies of sensing by water-soluble polythiophenes

3 水溶性聚噻吩衍生物的生物应用

3.1 核酸检测

Leclerc 研究组 2002 年报道了基于阳离子型 PT 的 DNA 检测方法^[9]。聚合物 PT-1 (PT-2 和 PT-1 性质

相似)与 ssDNA 作用后,产生吸收, CD 以及荧光光谱发生显著改变(图 3 1 A、B、C)。作者认为,聚噻吩在水溶液中构型是无规则的、平面化较差的,存在 ssDNA 时,聚噻吩与 ssDNA 在静电吸引和疏水相互作用的驱动下形成复合物,但并不出现 CD 信号,同时聚噻吩的骨架变得较为平面化,利于电子离域于骨架平面,由此产生紫外吸收波长的红移,并使得检测过程肉眼可视(由黄色逐渐变红色)。ssDNA 诱导的荧光猝灭则源于聚噻吩平面化后骨架之间的聚集,荧光检测响应比紫外吸收灵敏度更高,20 个碱基长度 DNA 的检测限可达 10^{-14} M^{-1} 。有趣的是,ssDNA 的互补链和 **PT-1**/ssDNA 杂化形成三螺旋复合物后,**PT-1** 出现了 5 倍的荧光增幅,而且在 420nm 处出现很强的 CD 信号。**PT-1**/ssDNA 复合物与三螺旋复合物在热稳定性上存在明显差异:前者在 65°C 以下稳定,后者在 $45 \sim 80^\circ\text{C}$ 稳定,这种热稳定性上的差异为后来将 DNA 的检测扩展到微阵列平台奠定了基础^[20]。该小组于 2004 年报道,基于 DNA 诱导聚噻吩构型改变的荧光方法可以将 DNA 检测限降低到 $z(10^{-18})$ 摩尔,而且根据杂化速度不同引起的荧光增强随时间的显著差异,可以轻易地区别开与探针 ssDNA 匹配程度不同的 ssDNA^[13]。如果在阵列检测中使用 Cy3 标记的 ssDNA, **PT-1**/ssDNA-Cy3 和完全匹配的 ssDNA 杂化后会产生从聚噻吩到 Cy3 的能量转移,在优化条件下(高浓度氯化钠),互补 ssDNA 的检测限甚至达到 $5 \times 10^{-16} \text{ M}$ (对应于 $0.4 \mu\text{L}$ 体积中的 300 个 DNA 分子,相比使用不标记 ssDNA 探针灵敏度提高了 1500 倍),并且完全区别于和含有 1 个不匹配位点的 ssDNA 产生的能量转移信号(低 DNA 浓度下,不匹配时, Cy3 荧光强度不变)^[12, 21]。一个有趣的现象是,能量受体 Cy3 的 Φ_F 比供体聚噻吩的 Φ_F 高 6 倍却获得荧光增幅,作者将这个现象描述为“超发光”(Superlightning)或“荧光链式反应”(Fluorescence chain reaction, FCR),并解释荧光增幅信号不仅来自于聚合物很大的光密度,还源于结构规整的螺旋状聚合物骨架与其临近的发光分子发生快速、有效的能量转移。

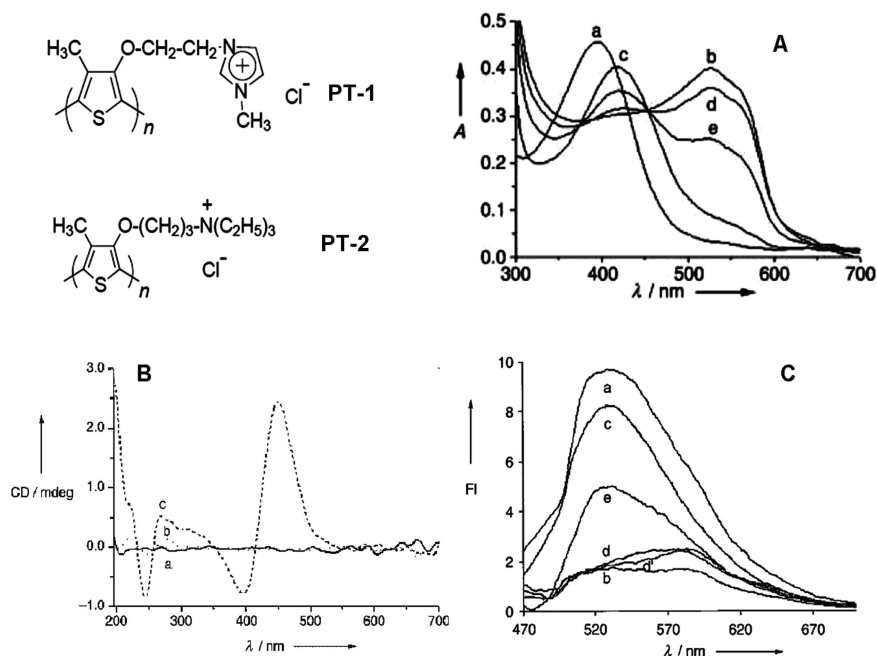


图 3 1 基于阳离子聚噻吩的 DNA 检测

Figure 3 1 DNA assays using water-soluble polythiophenes

2003 年, Nilsson 等^[16]报道了一种具有高度序列特异选择性的荧光 DNA 杂化检测方法(图 3 2)。该方法中的光传感元素是一种水溶性的具有电活性和光活性的聚噻吩(**PT-3**)。**PT-3** 侧链为氨基酸基团,随着 pH 值的变化,侧链所带电荷也发生变化。具有非平面化螺旋结构的 **PT-3** 在室温保温 5min 后,荧光发射光谱在 540nm 处呈现最大发射峰,另外由于聚合物链间的聚集,光谱在较长波长(595nm)处出现肩峰,使得荧光量子产率从单链状态的 26% 下降到 4%。当加入一个具有 20 个碱基长度的 ssDNA 时, **PT-3** 在碱性溶液保温下, 540nm 处的荧光发射峰强度会下降,而 595nm 处的发射峰强度增强,但荧光量子产率却没有提高。

表明 **PT-3** 由于与寡核苷酸发生了相互作用, 从而使得 **PT-3** 分子链间的聚集进一步增强。Nilsson 等认为 ssDNA 带负电荷的磷酸骨架与聚合物侧链带有正电荷的氨基发生了静电相互作用, **PT-3** 分子内氨基与羧基间的相互作用被破坏, 这些因素导致了聚合物构型的平面化, 结果使 DNA 链的碱基与邻近聚合物链的羧基形成氢键, 这样就产生了聚合物链的聚集。在这个体系中再加入一条 20 个碱基长度的配对 DNA 单链, 由于发生 DNA 杂化, **PT-3** 的最大发射波长移至约 585nm 处, 且荧光强度增强。该发射峰的产生可能是由于 **PT-3** 分子链内相互作用的原因。因为互补碱基之间形成了氢键, 聚合物链与 ssDNA 链之间的氢键遭到破坏, 导致了聚合物链与链之间分开, 荧光量子产率大大提高。该能在室温下检测单碱基不配对 ssDNA 而不需要杂化升温步骤, 检测限是 10^{-11} M。当聚合物沉积到玻璃表面上, DNA 与聚合物间的相互作用同样能被检测, 为基于生物芯片的 DNA 检测提供了新方法。

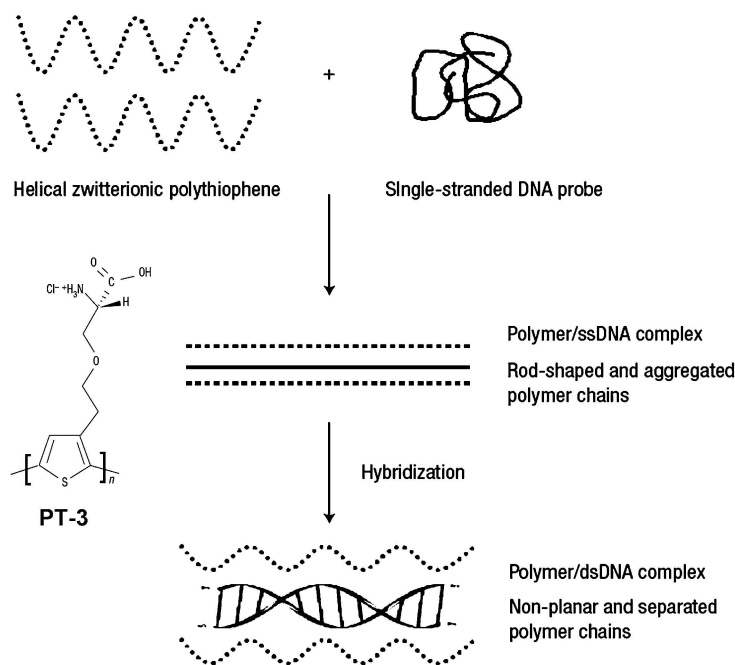


图 3 2 基于聚噻吩 **PT-3** 的 DNA 检测原理图

Figure 3 2 Schematic representation of the assay for DNA using polythiophene **PT-3**

3.2 蛋白质检测

Inganäs 等合成了带有氨基酸侧链的聚噻吩, 并围绕多肽和蛋白质检测开展了大量极有特色的工作。**PT-3** 可以结合合成多肽, 并随着合成多肽构型的改变(从无规则形态到四螺旋二聚体)产生吸收光谱和 CD 光谱的显著变化, 光谱的变化同样来源于聚合物本身空间结构的变化(从无规则形态到平面化和螺旋化)以及聚集态的变化^[17]。不含手性基团的聚噻吩 **PT-4** (图 3 3) 与无规则形态的合成多肽结合, 形成规则的复合物, 聚合物的羧基与多肽赖氨酸残基的氨基之间相互作用, 导致复合物中聚合物的骨架产生手性信号^[22]。**PT-3** 对钙调蛋白(CaM)以及 CaM 与钙调磷酸酶(一种 CaM 结合蛋白)相互作用的检测, 也是基于这个原理^[10]。该小组最富有成果的工作是他们发现了聚噻吩对蛋白质聚集体的特异性结合作用, 而且在结合蛋白纤维后荧光光谱发生变化, **PT-5**(图 3 3)可以检测蛋白质纤维化的过程, 并将此发现应用于阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease, AD)等疾病的诊断^[23~26]。

Leclerc 等^[14] 利用聚噻吩 **PT-1** 来检测人的凝血酶(如图 3 4 A 所示)。阳离子聚噻吩在 ss-DNA (X1, 5'-GGTTGTTGTTGTTGG-3') 存在下其吸收光谱在 527nm 呈现最大吸收峰, 但当加入 K⁺ 时其最大吸收峰蓝移至 502nm (如图 3 4 B 所示)。通过分析他们发现, 这主要是因为 K⁺ 的作用下 ss-DNA (X1) 形成稳定的 G-立方体结构, 从而使阳离子聚噻吩卷曲成折叠的构形, 共轭主链的折叠导致了有效共轭长度的下降从而导致了吸收光谱的蓝移。在人的 α-凝血酶存在下, 因其与 X1 的特异性相互作用, 使

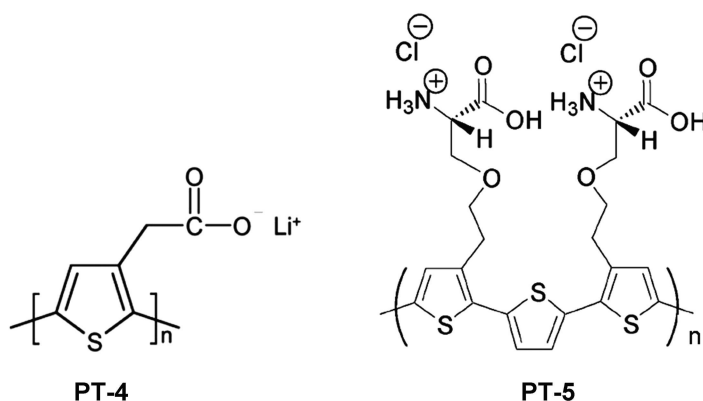


图 3 3 水溶性聚噻吩 PT-4 与 PT-5 的结构式

Figure 3 3 The chemical structure of water-soluble polythiophenes PT-4 and PT-5

得 X1 同样以 G-立方体结构存在, 阳离子聚噻吩的紫外吸收光谱与 K^+ 存在下的吸收光谱几乎相同。利用这种方法最低可以检测到 $1 \times 10^{-11} \text{ mol}$ 的人的 α -凝血酶。另外, 利用荧光特性同样可以检测人的 α -凝血酶的存在(如图 3. 4C 所示)。当 α -凝血酶/X1/聚噻吩形成三元复合物时图 3. 4C(b), 聚噻吩的荧光仅被部分淬灭; 当用不能与 α -凝血酶产生特异性相互作用的 X2 取代 X1 时, 阳离子聚噻吩仅能通过静电相互作用与 X2 形成二元复合物图 3. 4C(c), 聚噻吩的荧光几乎全部被淬灭; 当仅有 X1 和阳离子聚噻吩存在时, 因 X1 不以 G-立方体形式存在, 聚噻吩主链不发生折叠, 聚噻吩的荧光几乎也全部被淬灭。这些结果表明, 聚噻吩在人的 α -凝血酶和 X1 的存在下, 由于聚噻吩主链的折叠, 其非平面构型使得分子间的聚集程度降低。利用荧光特性可大大提高检测灵敏度其检测限可达到了 $2 \times 10^{-15} \text{ mol}$ 。

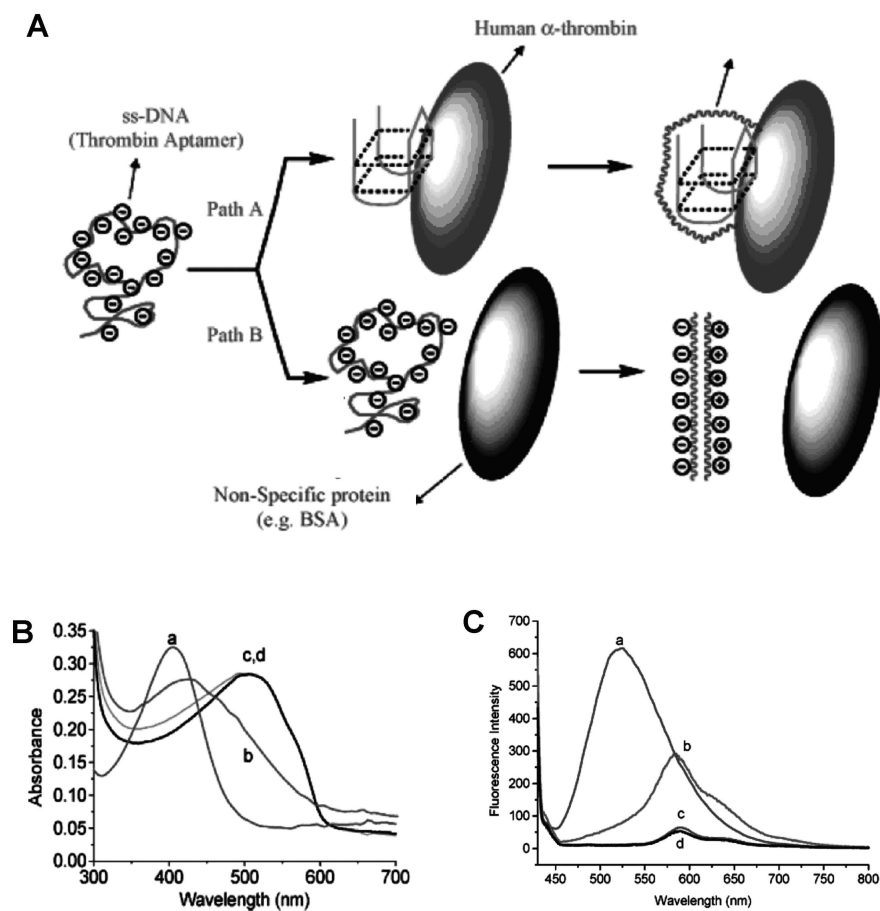
利用共轭聚合物的构象变化, 我们课题组设计、发展了新型无标记、肉眼可视的 DNA/核酸酶相互作用传感体系(图 3 5)^[27]。阳离子聚噻吩 PT-2 在溶液中单独存在时呈现非共轭的构象, 有相对较短的吸收波长; 当 PT-2 与单链 DNA 通过静电相互作用形成复合物时, PT-2 呈现高度共轭和共平面的构象, 最大吸收波长发生红移。当单链 DNA 被非限制性内切酶 S1 水解或被羟基自由基破坏后, PT-2 与单链 DNA 形成的复合物被破坏, PT-2 回复到非共轭构象; 根据水溶液中 PMNT 的颜色变化, 通过吸收光谱或仅通过肉眼可观测到单链 DNA 的水解。该体系还可以扩展到检测羟基自由基对 DNA 的损伤。

葡萄糖磷酸化在葡萄糖代谢过程中起着重要作用。在己糖激酶催化下, 伴随葡萄糖磷酸化过程, 三磷酸腺苷(ATP)转化成二磷酸腺苷(ADP)。我们课题组通过构建阳离子聚噻吩/ATP 自组装体系, 利用 ATP 的去磷酸化控制聚噻吩的构象变化, 通过聚噻吩的变色效应发展了一种无标记的、方便快捷、肉眼可视的检测葡萄糖磷酸化的新检测体系^[28]。如图 3 6 所示, 光学探针阳离子聚噻吩 PT-6 在溶液中呈非平面构象, 最大吸收波长在短波方向。溶液中加入 ATP 后, ATP 与 PT-6 通过静电相互作用形成复合物, PT-6 的构象呈平面构象, 其最大吸收波长红移到 541nm 处, 并且溶液颜色由原来的黄色变为紫色。当往溶液中再加入 ATPase 后, ATP 被水解转化为 ADP, 由于 ADP 的负离子数目较 ATP 少, 与 PT-6 形成的复合物较弱, PT-6 的最大吸收波长蓝移到 463nm 处, 溶液的颜色又由紫色转变成橙色。通过 PT-6 的吸收波长变化, 或通过 PT-6 溶液的颜色变化, 可以实现 ATPase 水解 ATP 的可视检测, 并可以实现葡萄糖磷酸化过程的实时、可视检测。利用聚噻吩的紫外吸收光谱变化和变色效应, 有望用于其它 ATP 提供能量的生物化学反应过程的监测。

最近李等利用阴离子聚噻吩与阳离子表面活性剂的复合体系实现了乙酰胆碱酯酶的检测^[29]。阴离子聚噻吩在水溶液中形成聚集结构, 加入阳离子表面活性剂后, 由于静电相互作用, 阴离子聚噻吩聚集结构被破坏, 向该体系中加入乙酰胆碱酯酶后, 阳离子表面活性剂被水解, 阴离子聚噻吩重新聚集。通过乙酰胆碱酯酶加入前后的吸收光谱以及颜色变化, 从而实现乙酰胆碱酯酶的检测, 该方法的检测限为 0.2 unit/mL 。

3.3 生物、化学小分子检测体系

设计、构建化学和生物传感器用于识别一些重要的生物小分子也越来越受到人们的关注。2005 年,

图 3 4 基于聚噻吩 PF-1 的 α -凝血酶检测原理图

(A) 以及紫外光谱(B) 与荧光光谱(C) 分析结果

Figure 3 4 Schematic representation of the assay for thrombin

(A) and corresponding responses of absorption (B) and fluorescence (C)

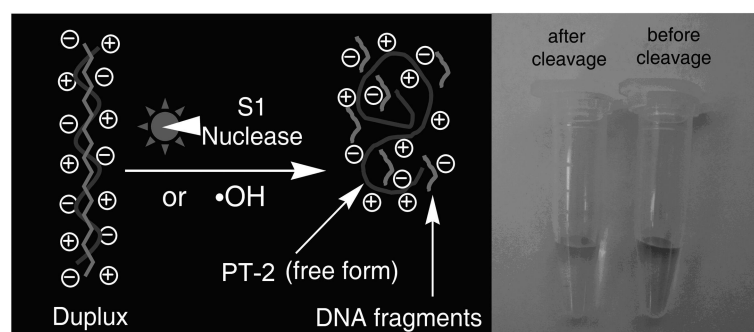


图 3 5 阳离子聚噻吩用于核酸内切酶检测原理图

Figure 3 5 Schematic representation of the assay for nuclease using cationic poly thiophenes

Shinkai 研究小组^[30]以阳离子聚噻吩 **PT-6** 为探针,通过静电和疏水性相互作用,聚噻吩对 ATP 表现出的独特比色和荧光响应现象,设计了新的生物传感器来选择性的检测 ATP。ATP 可诱导聚噻吩发生构象变化,使聚噻吩骨架趋向于共平面化,共轭长度增加,聚噻吩的最大吸收发生大的红移,从 400nm 红移到 538nm,溶液颜色也由黄色变为紫红色。而 ADP、单磷酸腺苷(AMP) 以及其它几种阴离子(Cl^- 、 HPO_4^{2-} 、 HCO_3^- 、 $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$) 均不能诱导聚噻吩发生这样大的构象变化。该探针对于 ATP 具有很高的选择性(见图 3 7)。

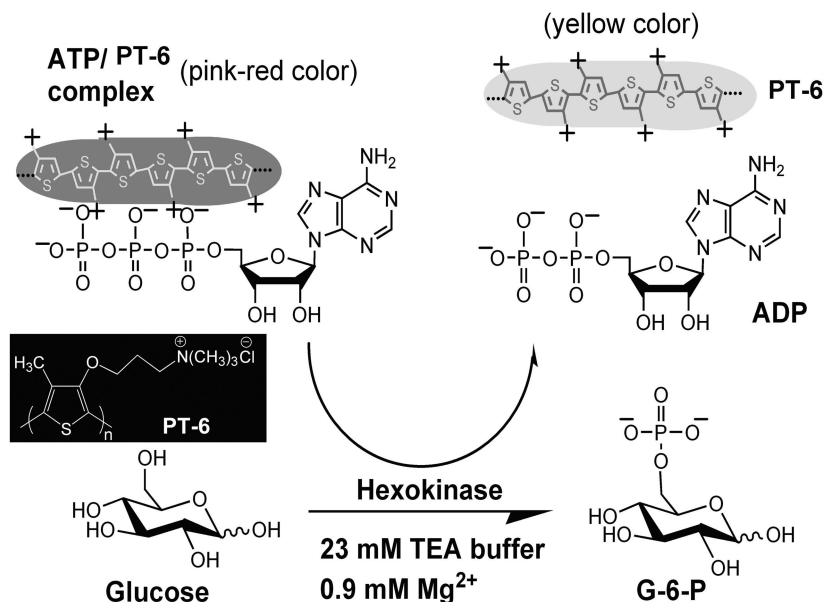


图 3 6 阳离子聚噻吩用于葡萄糖磷酸化以及激酶检测原理图

Figure 3 6 Schematic representation of the assay for glucose phosphorylation and kinase using cationic polythiophenes

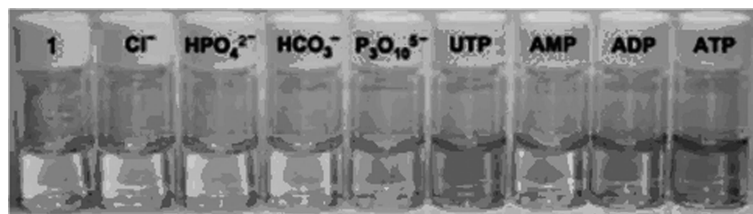


图 3 7 阳离子聚噻吩 PT-6 在不同阴离子化合物存在下的溶液颜色响应

Figure 3 7 Color responses of PT-6 solution in the presence of different anions

Leclerc 研究小组利用阴离子诱导的聚噻吩构型不同, 发展了一种简单方便的检测碘离子的传感体系^[31]。图 3. 8 中, a 表示聚噻吩单独存在时溶液的颜色以及对应的紫外吸收光谱图, b、c、d、e 分别表示在聚噻吩中加入 NaF、NaCl、NaBr、NaI 后溶液的颜色和对应的紫外光谱图。可以很清楚地看出, 加入 NaI 后, I⁻ 诱导聚噻吩发生了构型变化, 共轭长度增加, 聚合物链骨架共平面化增强, 而其它几种离子则不能诱导聚合物发生明显的构型变化, 因此, 该体系可用作选择性的检测碘离子。

由于汞离子对人体健康和环境具有内在毒害性, 因此有必要发展一种高效、快速检测的新型体系和方法。我们与樊等合作, 以 Hg²⁺ 与胸腺嘧啶 (T) 能特异性作用形成 T-Hg-T 配合物为机理, 结合 ssDNA、dsDNA 通过静电相互作用可诱导阳离子聚噻吩 (PT-2) 形成不同构型的复合物这一特性, 设计了新型汞离子传感体系^[32]。其工作原理如图 3 9 所示: 向富含 T 碱基的 DNA 探针 (MSO) 中加入阳离子聚噻吩 PT-2, MSO 通过静电相互作用与 PT-2 形成复合物, PT-2 呈平面构象, 吸收发生明显的红移, 从 392nm 红移到 520nm, 溶液颜色由黄色变为紫红色; 当往 MSO 中加入 Hg²⁺ 后, Hg²⁺ 与 T 通过特异性相互作用形成 T-Hg-T 配合物, 诱导 MSO 形成发卡结构, 再加入 PT-2, PT-2 呈非平面构象, PT-2 吸收约在 392nm 处, 溶液颜色仍为黄色。实验还比较了其它几种金属离子 (Ca²⁺、Mg²⁺、Pb²⁺、Cu²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺ 和 Co²⁺) 对 MSO 的诱导情况, 结果表明, 该体系对 Hg²⁺ 具有很好的选择性。此 Hg²⁺ 传感器将水溶性共轭聚噻吩与 T-Hg-T 的特异性相互作用有机的结合起来, 具有很高的灵敏性和选择性, 而且无需要任何标记, 实现了在水相中对 Hg²⁺ 的简单可视检测。

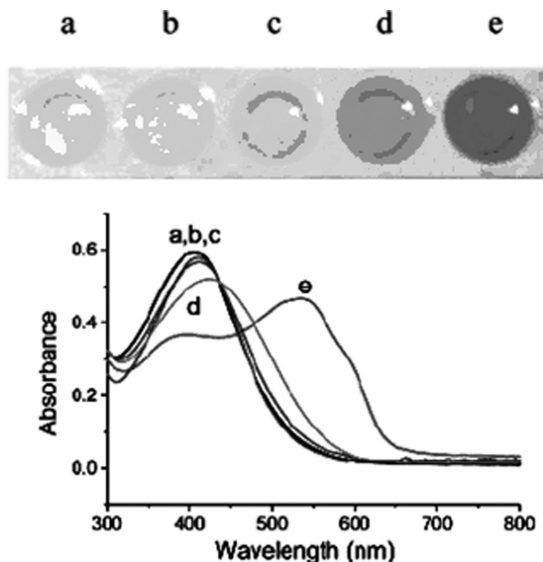


图 3 8 阳离子聚噻吩 **PT-1** 在不同阴离子化合物存在下的溶液颜色以及吸收光谱响应

Figure 3 8 Color and absorption responses of **PT-1** solution in the presence of different anions

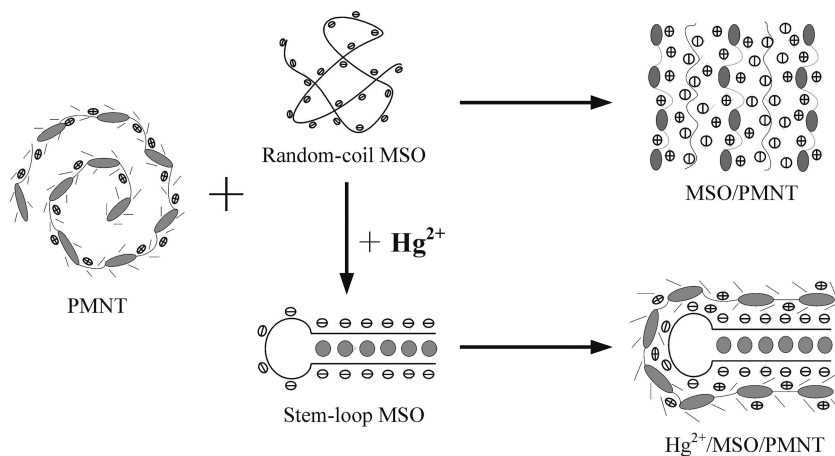


图 3 9 基于阳离子聚噻吩 **PT-2** 和 MSO 的汞离子传感机理示意图

Figure 3 9 Schematic representation of the assay for Hg^{2+} ions using cationic polythiophene **PT-2** and MSO probe

4 展望

近十年来, 共轭聚合物与生命科学相互渗透形成的交叉学科产生了一个新兴的、具有广阔前景的研究领域。共轭聚合物具有优良的光学信号放大效应, 在高灵敏度化学与生物(如核酸、蛋白质、生物小分子以及离子)检测领域已取得了很大的进展。最近几年, 水溶性共轭聚合物用来检测与疾病相关的 DNA 或蛋白质成为研究的热点, 在疾病诊断方面具有重要的应用前景。此外, 共轭聚合物的光稳定性好, 量子产率高, 并且容易修饰功能化基团。研究表明, 利用水溶性共轭聚合物与细胞的静电、疏水等相互作用以及特异性识别作用, 通过聚合物荧光信号的变化可实现对病原菌的检测及对癌细胞的选择性成像。将水溶性共轭聚合物的生物应用拓展到更深层次的疾病治疗研究领域是未来发展的一个挑战性研究方向^[3]。

参考文献:

[1] Thomas S W, Joly G D, Swager T M. Chem Rev, 2007, 107 ~ 1339

- [2] Liu B, Bazan G C. *Chem Mater*, 2004, 16 ~ 4467.
- [3] Duan X R, Liu L B, Feng F D, Wang S. *Acc Chem Res*, 2010, 43 ~ 260.
- [4] Bunz U H F, Rotello V M. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49 ~ 3268.
- [5] Ho H A, Najari A, Leclerc M. *Acc Chem Res*, 2008, 41 ~ 168.
- [6] Pinto M R, Schanze K S. *Synthesis*, 2002, 1293.
- [7] Yamamoto T, Sanechika K, Yamamoto A. *J Polym Sci C Polym Lett*, 1980, 18 ~ 9.
- [8] Sugimoto R, Takeda S, Yoshino K. *Chem Express*, 1986, 1 ~ 635.
- [9] Ho H A, Boissinot M, Bergeron M G, Corbeil G, Dore K, Boudreau D, Leclerc M. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41 ~ 1548.
- [10] Nilsson K P R, Inganäs O. *Macromolecules*, 2004, 37 ~ 9109.
- [11] Xue C, Luo F T, Liu H. *Macromolecules*, 2007, 40 ~ 6863.
- [12] Ho H A, Doré K, Boissinot M, Bergeron M G, Tanguay R M, Boudreau D B, Leclerc M. *J Am Chem Soc*, 2005, 127 ~ 12673.
- [13] Doré K, Dubus S, Ho H A, Lévesque I, Brunette M, Corbeil G, Boissinot M, Boivin G, Bergeron M G, Boudreau D, Leclerc M. *J Am Chem Soc*, 2004, 126 ~ 4240.
- [14] Ho H A, Leclerc M. *J Am Chem Soc*, 2004, 126 ~ 1384.
- [15] Abérem M B, Najari A, Ho H A, Gravel J F, Nohbert P, Boudreau D, Leclerc M. *Adv Mater*, 2006, 18 ~ 2703.
- [16] Nilsson K P R, Inganäs O. *Nat Mater*, 2003, 2 ~ 419.
- [17] Nilsson K P R, Rydberg J, Baltzer L, Inganäs O. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2003, 100 ~ 10170.
- [18] Sigurdson C J, Nilsson K P R, Homemann S, Manco G, Polyimenidou M, Schwarz P, Leclerc M, Hammarström P, Wüthrich K, Aguzzi A. *Nat Methods*, 2007, 4 ~ 1023.
- [19] Herland A, Nilsson K P R, Olsson J D M, Hammarstrom P, Konradsson P, Inganäs O. *J Am Chem Soc*, 2005, 127 ~ 2317.
- [20] Raymond F, Ho H A, Peytavi R, Bissonnette L, Boissinot M, Picard F, Leclerc M, Bergeron M. *BM C Biotechnology*, 2005, 5 ~ 10.
- [21] Najari A, Ho H A, Gravel J F, Nohbert P, Boudreau D, Leclerc M. *Anal Chem*, 2006, 78 ~ 7896.
- [22] Nilsson K P, Rydberg J, Baltzer L, Inganäs O. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 ~ 11197.
- [23] Herland A, Nilsson K P R, Olsson J D M, Hammarstrom P, Konradsson P, Inganäs O. *J Am Chem Soc*, 2005, 127 ~ 2317.
- [24] Herland A, Björk P, Nilsson K P R, Olsson J D M, Åsberg P, Konradsson P, Hammarström P, Inganäs O. *Adv Mater* 2005, 17 ~ 1466.
- [25] Peter K, Nilsson R, Hammarström P. *Adv Mater*, 2008, 20 ~ 2639.
- [26] Nilsson K P R, Herland A, Hammarström P, Inganäs, O. *Biochem*, 2005, 44 ~ 3718.
- [27] Tang Y, Feng F, He F, Wang S, Li Y, Zhu D. *J Am Chem Soc*, 2006, 128 ~ 14972.
- [28] Tang Y, Feng F, Yu M, An L, He F, Wang S, Li Y, Zhu D, Bazan G C. *Adv Mater*, 2008, 20 ~ 703.
- [29] Li Y, Bai H, Li C, Shi G. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3 ~ 1306.
- [30] Li C, Numata M, Takeuchi M, Shinkai S. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44 ~ 6371.
- [31] Ho H A, Leclerc M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125 ~ 4412.
- [32] Liu X, Tang Y, Wang L, Zhang J, Song S, Fan C, Wang S. *Adv Mater*, 2007, 19 ~ 1471.

Synthesis of Water-Soluble Polythiophenes for Visual Biological Detections

WANG Shu^{*}

(Key Laboratory of Organic Solids, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

Abstract: Conjugated polymers with strong light-harvesting capability, can amplify fluorescence signal and improve the sensitivity of biological detection. New type of biosensors based on conjugated polymers system are of importance in understanding the information transfer in biological systems, especially in the early diagnosis of disease. The main-chain structures of water soluble polythiophene derivatives are easily changed in the external environment, thereby causing the changes of absorption spectra and solution colors. In recent years, visual biological detections based on water-soluble polythiophene have been widely developed. In this review, the design, synthesis of water-soluble polythiophene derivatives and their applications in visual biological detections are introduced, and finally future trends in this area are discussed.

Key words: Water-soluble polythiophenes; Design and synthesis; Optical properties; Visual biological detections