

## مروری بر کاربرد مواد رنگزا در حسگرهای فلورسنسی تشخیص ساکارید

مژگان مهدیانی<sup>۱</sup>، شهره روحانی<sup>۲\*</sup>، پیام زاهدی<sup>۳</sup>

- ۱- دانشجوی دکترا، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه تهران، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۶۶۱۹.
- ۲- دانشیار، گروه پژوهشی مواد رنگزای آلی، پژوهشگاه رنگ، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۶۷۶۵-۶۵۴.
- ۳- استادیار، گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه تهران، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۶۶۱۹.

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۲/۲۰ تاریخ بازبینی نهایی: ۹۹/۰۴/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۴/۱۷ در دسترس بصورت الکترونیک: ۹۹/۰۷/۰۷

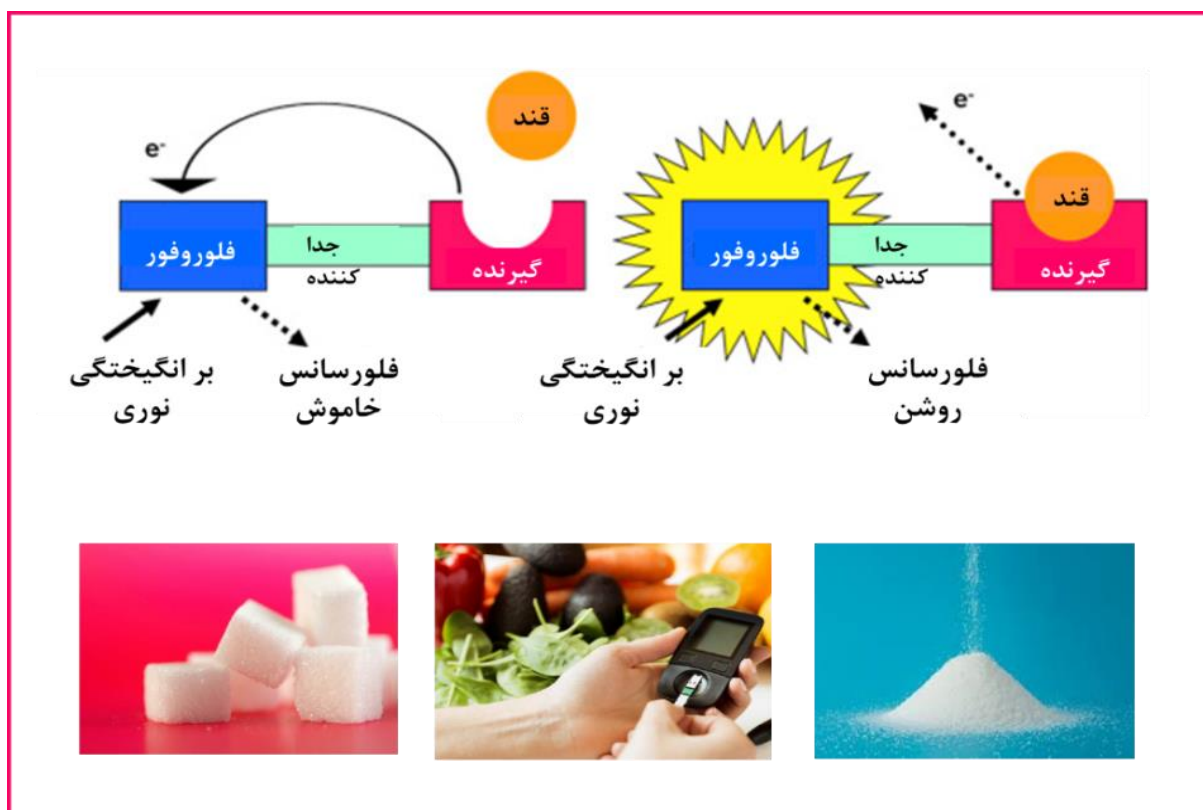
### چکیده

امروزه استفاده از حسگرهای فلورسنسی حساس و گزینش پذیر جهت کاربردهای زیستی و پزشکی برای تشخیص و کنترل زودهنگام بیماری‌های مختلف اهمیت چشمگیری پیدا کرده است. از آنجا که ساکاریدها نقش بسیار مهمی در فرآیندهای زیستی ایفا می‌کنند، تشخیص آنها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و نیاز مبرم به توسعه فناوری برای کنترل مداوم قند در بیماران وجود دارد. اسید برونیک‌ها، در محلول آبی به صورت برگشت‌پذیر و کوالانسی با دی‌ال‌ها تشکیل استر پنج یا شش حلقه‌ای می‌دهند. بر اساس این پدیده، ترکیبات حاوی اسید برونیک به عنوان گیرنده در حسگرها بکار گرفته شده‌اند. در این مقاله حسگرهای فلورسنسی مبتنی بر مواد رنگزای عامل دار شده با اسید برونیک‌ها معرفی شده است.

### واژه‌های کلیدی

حسگر فلورسنسی، ساکارید، اسید برونیک، مواد رنگزا، تشخیص.

### چکیده تصویری





## A Review on Fluorescence Sensors Based on Bronic acids for Sacharides Detection

Mojgan Mahdiani<sup>1</sup>, Shohre Rouhani<sup>\*2</sup>, Payam Zahedi<sup>1</sup>

1- Department of Polymer, School of Chemical Engineering, College of Engineering, University of Tehran, P.O. Box: 14155-6619, Tehran, Iran

2- Department of Organic Colorants, Institute for Color Science and Technology, P. O. Box. 16765-654 Tehran, Iran.

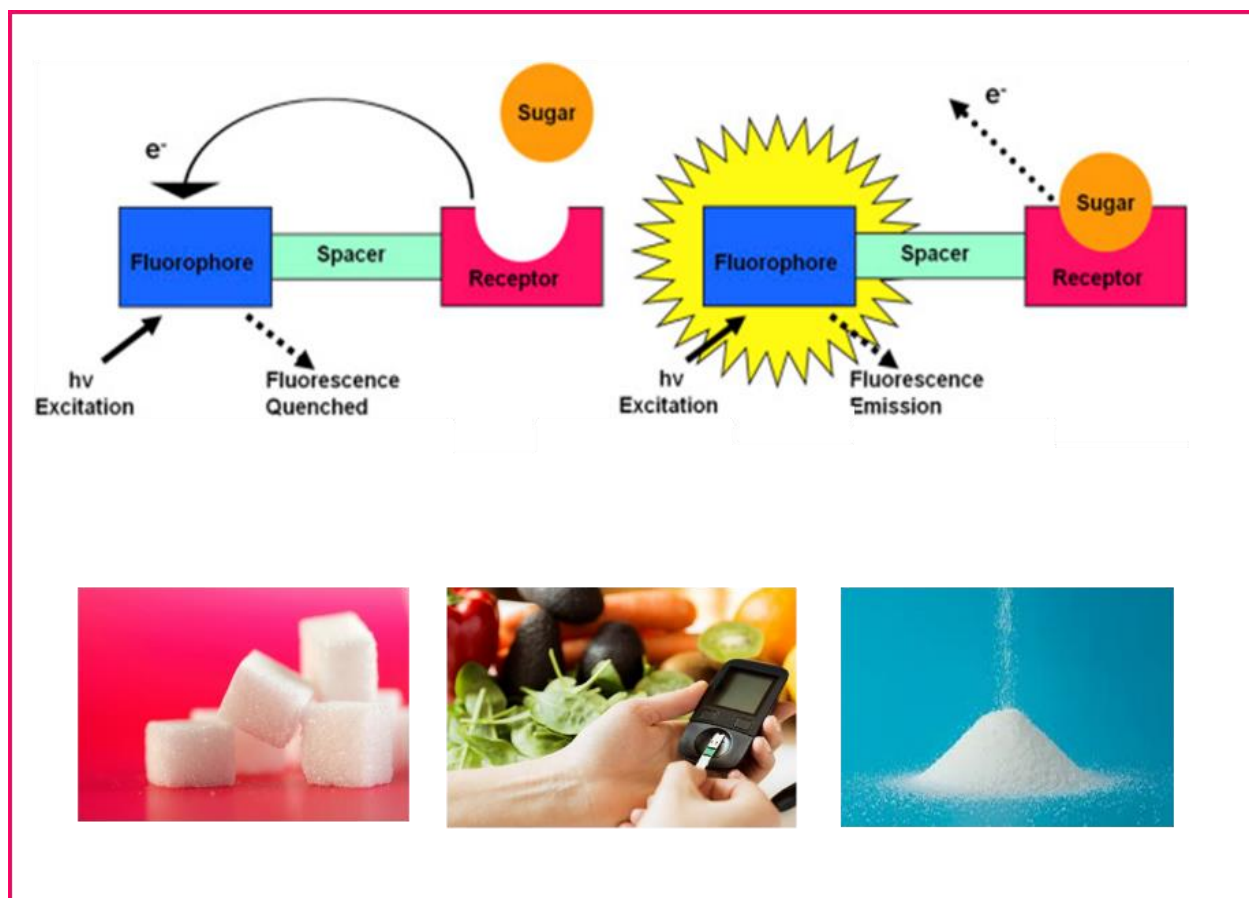
### Abstract

Nowadays, the use of sensitive and selective fluorescent sensors for biological and clinical applications has been important for the early detection and control of various diseases. Since saccharides play an important role in biological processes, their detection is one of the particular importance and there is an urgent need to develop of technology for the continuous control of glucose in patients. Bronic acids, can be reversed and covalently formed by the diols in aqueous solution to form five or six ring esters. Based on this phenomenon, compounds containing bronic acid have been used as receptors in sensors. In this paper, fluorescent sensors based on dyes with bronic acids are introduced.

### Keywords

Fluorescent sensors, Saccharides, Bronic acids, Dye, Detection.

### Graphical abstract



۱- مقدمه

ساکاریدها به عنوان ماده پایه به طور گسترده در بدن انسان توزیع شده و عملکرد طبیعی بدن را حفظ می کنند. ساکاریدها معمولاً به دسته های مونو، دی و پلی ساکاریدها تقسیم می شوند که نقش های بیشماری را در طبیعت بازی می کنند. به طور مثال، گلوکز به عنوان شکل اصلی انرژی برای فرایندهای اساسی بدن موجودات زنده از قبیل: فرآیندهایی نظیر تنظیم سیستم عصبی، تکثیر سلولی و غیره و از طرف دیگر نشاسته و گلیکوژن کار ذخیره انرژی برای حفظ زندگی را انجام می دهند. علاوه بر این، آنها می توانند با سایر مولکول ها ترکیب شوند تا گلیکوپروتئین ها، گلیکولیپیدها و غیره را تشکیل دهند [۱]، که نقش کلیدی در بسیاری از فعالیت های زیستی از قبیل فیوزن سلولی [۲]، تنظیم عملکرد پروتئین [۳] و رشد جنین [۴] را بازی می کنند. در نتیجه، شناسایی ساکاریدها و اندازه گیری آنها در پزشکی، زیست شناسی سلولی و سایر علوم زندگی از اهمیت ویژه ای برخوردار است [۵].

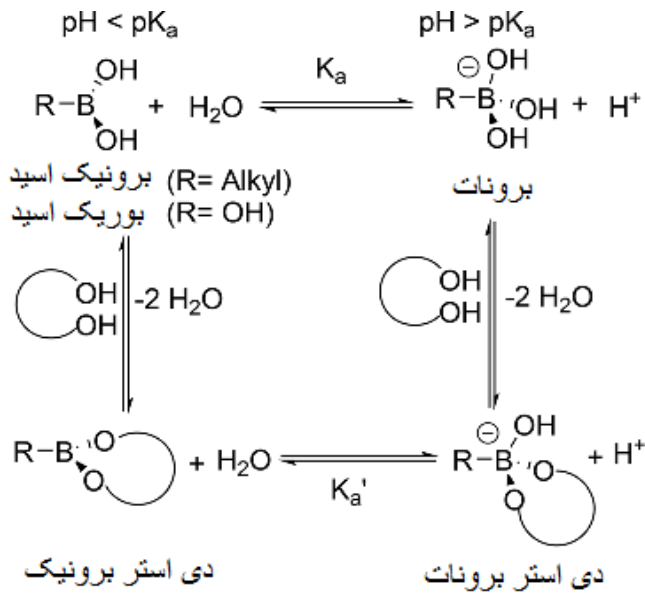
به عنوان واسطه های مهم شیمی آلی، اسیدبرونیکها [۶، ۷] در سنتزهای شیمیایی (از قبیل واکنش های اتصال سوزوکی [۸، ۹]، محافظت از دیول [۱۰، ۱۱]، واکنش های دیلز-آلدِر [۱۲، ۱۳]، سنتز نامتقارن آمینو اسیدها [۱۴، ۱۵]، احیا گزینشی آلدهید [۱۶، ۱۷]، فعال سازی اسید کربوکسیلیک [۱۸-۲۰] و غیره)، تحقیقات دارویی (مانند مهارکننده های آنزیم [۲۱، ۲۲]، حامل های انتخابی برای قندها و نوکلئوتیدها [۲۴، ۲۳]، درمان دارویی برون نوترونی [۲۵] و غیره) و تشخیص مولکولی (مانند سایتها و حسگرهای تشخیص قند و غیره [۲۸-۲۶]) بسیار پر کاربرد هستند. آنها به دلیل بازده بالا، محافظت از محیط زیست و شرایط واکنش ملایم و همچنین تولید صنعتی، مورد توجه گسترده محققان قرار گرفته اند.

اوربیتال  $\pi$  بیرونی ترین لایه اتم بور نه تنها می تواند با پیوند  $\pi$  واکنش دهد بلکه می تواند با پایه لوئیس هماهنگ شوند [۲۹، ۳۰] و به صورت برگشت پذیر و کووالانسی به ترکیبات ۲،۱-سیس یا ۳،۱-دی هیدروکسی در یک محلول آبی متصل شوند تا استرهای حلقوی پنج یا شش عضوی تشکیل شود [۳۱-۳۴]، همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است. براساس پدیده بالا، ترکیبات اسید برونیک می توانند برای تشخیص ساکاریدها یا دی ال ها در نمونه های حیاتی و زیست محیطی، تصویربرداری از سلول و بافت به کار گرفته شوند [۳۵] و از این رو اتصال اسید برونیک به عنوان گیرنده به هسته مواد رنگزا و طراحی حسگرهای رنگی و فلورسانس بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است. پس از اتصال حسگرها به دی ال ها، به دلیل سازوکارهای انتقال انرژی بین هسته فلوروفور و گروه اسید برونیک طراحی شده، شاهد تغییر در شدت و جابجایی نشر فلورسنت خواهیم بود. از طریق دنبال کردن تغییرات طیف فلورسانس، می توان حضور یا عدم حضور آنالیت را تشخیص داد و اندازه گیری نمود. از مزایای این حسگرها استفاده از مقادیر کم در هر بار

استفاده می باشد. در این روش ها مقادیری در حد میکرو مولار (۱۰-۶ مولار) مورد استفاده قرار می گیرد و می توان از یک طیف سنج فلورسانس ساده و راحت برای آزمایش ها استفاده کرد [۳۶]. ساخت حسگرهای مبتنی بر اسیدبرونیکها به توسعه مواد جدید هوشمند، شامل پلیمرهای عامل دار شده با اسید برونیک، نانوذرات اصلاح شده با اسید برونیک و حسگرهای الکتروشیمیایی مبتنی بر اسید برونیک منجر شده است.

۲- اسید برونیک

شیمی اسید برونیک ریشه در کار تحقیقاتی فرانکلند<sup>۲</sup> در سال ۱۸۶۰ دارد، زمانی که او برای نخستین بار توانست اتیل اسید برونیک را سنتز کند. پس از آن در سال ۱۸۸۰، میشالیس<sup>۳</sup> و بکر<sup>۴</sup> برای نخستین بار برون تری کلراید را با دی فنیل جیوه واکنش دادند تا دی کلرو فنیل بوران<sup>۵</sup> بدست آمد. ماده بدست آمده به آب اضافه شد و دوباره بلوری شد تا برای اولین بار بلورهای سوزنی شکل سفیدی بدست آید که فنیل اسید برونیک نامیده شد. روش سنتز فنیل اسید برونیک در سال ۱۹۰۹ اصلاح شد و از آن سال تاکنون این سنتز توسط تری آلکیل بورات انجام می شود [۳۷]. اسید برونیک در هر دو فرم آلکیل و آریل در حدود ۱۵۰ سال است که در دسترس است. از ساختار اسید آلکیل برونیک به دلیل پایداری بیشتر در طراحی و ساخت حسگرهای شیمیایی استفاده می شود.



شکل ۱- واکنش های تعادلی محتمل بین اسیدهای برونیک و دیول ها در محیط آبی. ترکیبات برونیک و مرتبط با آن به راحتی دی استرهای ۲،۱- و ۳،۱- دیولی تشکیل می دهند [۳۱].

<sup>2</sup> Frankland  
<sup>3</sup> Michaelis  
<sup>4</sup> Becker  
<sup>5</sup> Dichlorophenyl borane

<sup>1</sup> BNCT

## مقاله

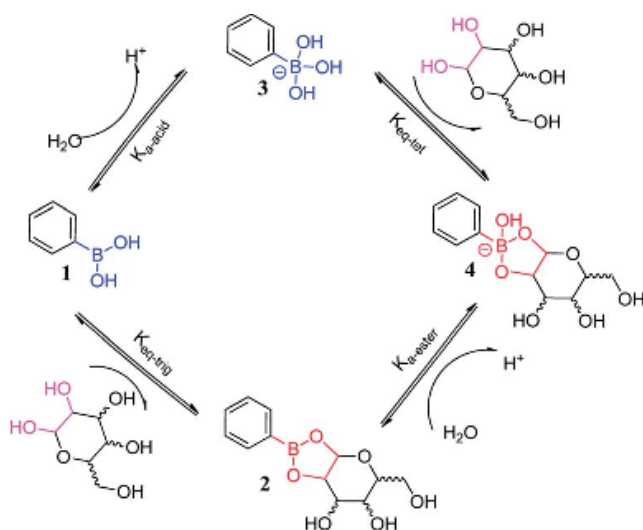
متنوع مواد رنگزای آلی به عنوان هسته های فلورسنس متصل به گیرنده برونیک معرفی می شوند و به اثر پارامترهای ساختاری در نحوه عملکرد حسگرها پرداخته می شود.

### ۳-۱- اساس شیمیایی ترکیب شدن اسید برونیک و ساکاریدها

مطالعات اولیه در ارتباط با تشکیل پیوندهای کووالانسی برگشت پذیر بین برونیک اسیدها و ۱، ۲ یا ۳- دیول ها به سال ۱۹۵۹ بر می گردد. همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، اسید برونیک با آب در تعامل بوده و در نتیجه تبدیل سریع اتم های بور از حالت طبیعی  $sp^2$  (خنثی) از شکل ۱ به  $sp^3$  (آنیون) شکل ۲، و سپس آزادسازی پروتون صورت می گیرد. با توجه به پیکربندی الکترونی منحصر به فرد عنصر بور، پیکربندی الکترونی  $1s^2 2s^2 2p^1$  شکل سه پیوند کووالانسی را در هندسه  $sp^2$  امکان پذیر می کند. در ساختار ترکیبی  $sp^2$ ، بور تنها ۶ الکترون والانس دارد و می تواند یک جفت الکترون را بپذیرد، بنابراین اسید لوئیس است. بور یک "حفره الکترونی" دارد که با باز لوئیس واکنش می دهد و بدین ترتیب پیوند کووالانسی با هندسه  $sp^3$  چهار گوش ایجاد می کند. این یک واکنش اسید و باز است که در شکل گیری استر بورات اعمال می شود. دیویس<sup>۱</sup> و همکارانش در تحقیقات خود متوجه شدند که حلقه های شش عضوی از نظر ترمودینامیکی نسبت به حلقه های دارای دوازده عضو پایدارتر هستند [۵۲].

### ۳-۲- حسگرهای بر پایه اسید برونیک برای گلوکز

به عنوان یک نیاز اساسی در موجودات زنده، گلوکز نقش مهمی را در فرآیندهای زیستی ایفا می کند. سطح گلوکز غیرطبیعی هومورال یک سیگنال هشداردهنده پزشکی بوده و در نتیجه ضرورت توسعه حسگرهای گلوکز گزینش پذیر برای کاربردهای بالینی و زیستی احساس می شود [۵۳].



شکل ۲- تبدیل اسید برونیک به برونیک استر [۵۲].

از جمله موارد استفاده از اسیدهای برونیک می توان به ساخت حسگرهای تشخیص قند [۴۲-۳۸]، تشخیص آنیون ها [۳۷]، عامل دار کردن پلیمرها [۴۳، ۴۴]، حسگرها جهت تشخیص مواد بر پایه اکسیژن مانند آب اکسیژنه [۴۵، ۴۶] اشاره کرد. اتم بور دارای چینش اوربیتالی  $1s^2 2s^2 2p^1$  است. پس اتم بور دارای ظرفیت شش تایی الکترون است. این در حالی است که اوربیتال p آن بدون جفت الکترون می باشد. از طرفی استخلاف های کربن و دو گروه هیدروکسیل نسبت به اربیتال p ارتوگونال بوده و در نتیجه مولکول دارای ساختار تریگونال می باشد [۴۷]. این باعث می شود که اتم بور دارای خاصیت اسیدی بوده و بتواند با بازهای لوئیس وارد واکنش شود. در نتیجه ترکیبات بر پایه اسید برونیک بلوک های جذابی در ساخت و طراحی حسگرهای آلی برای ساختارهایی با ماهیت باز لوئیس نظیر ساکاریدها به شمار می روند.

### ۳-۳- حسگرهای بر پایه اسید برونیک

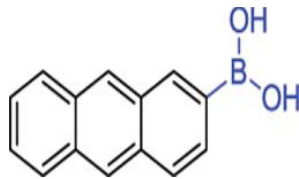
مواد رنگزای آلی دارای کاربردهای تجاری گسترده در صنایع مختلف نظیر نساجی، رنگ های پوششی، خوراکی، آرایشی و بهداشتی هستند. علاوه بر این کاربردهای بسیار ویژه ای در صنایع پیشرفته دارند. محققین با طراحی ساختارهای هدفمند قادر به خلق مواد رنگزای موظف هستند. این ترکیبات را می توان بر اساس کاربرد طراحی کرد. برای مثال در ساخت سل های خورشیدی حساس شده به مواد رنگزا، آن ها بایستی دارای ویژگی های مشخص نظیر حضور گروه های دهنده، گیرنده و جهت گیری مشخص در ساختار فضای و گروه های لنگری مناسب باشند که در طراحی و سنتز آنها باید در نظر گرفته شود [۴۸، ۴۹] و یا مواد رنگزای فوتو کرومیک قادر هستند با محرک های نوری محیط تغییر رنگ داده و در صنایع اپتیک و الکترونیک پیشرفته بکار روند. قابلیت طراحی ساختار مواد رنگزا از قبیل ایجاد گروه های دهنده و گیرنده، ایجاد ساختار فضایی مشخص و یا تعبیه سیستم مزدوج با قابلیت سوچ شدن، این امکان را برای دانشمندان فراهم می سازد که بتوانند مواد رنگزای پیشرفته را براساس نیاز طراحی کنند [۵۰].

یکی از جذاب ترین حوزه های کاربرد مواد موظف، استفاده از آنها در تهیه حسگرهای نوری است. از میان انواع حسگرهای شیمیایی، حسگرهای شیمیایی فلورسنسی دارای مزایای متعددی همچون حساسیت بالا (تشخیص تک مولکول امکان پذیر است)، هزینه کم، تشخیص و اجرای آسان، تفکیک پذیری در حد زیر نانومتر و ابزار مناسبی برای تشخیص مواد زیستی هستند. در واقع یکی از شاخص های اصلی در پیشرفت های اخیر حسگرهای فلورسنسی، پاسخگویی این حسگرها به محرک های شیمیایی از طریق تغییرات سیگنالی قوی است [۵۱]. اساس پاسخگویی بدین صورت است که مولکول های نمونه پس از جذب نور، برانگیخته شده و به روش های مختلفی نشر می کنند و الکترون های برانگیخته به حالت پایه برمی گردند. به طور کلی ساختمان یک حسگر فلورسانسی شامل رنگ یار (عضو اصلی برای ایجاد سیگنال فلورسانسی) و عنصر گیرنده (پذیرای گونه آنالیت یا مورد بررسی) است که این دو قسمت توسط جداکننده به یکدیگر متصل شده اند. عوامل متعدد از قبیل ساختار فضایی، گروه های گیرنده، دهنده و جداکننده بر میزان نشر و تهییج آنها اثر گذار است. در ادامه به نحوه عملکرد اسید برونیک به عنوان گیرنده ویژه ساکارید پرداخته می شود. سپس ساختارهای

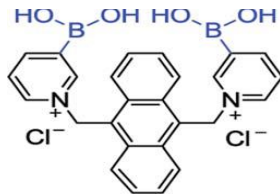
<sup>1</sup> Davis

۳-۲-۱- حسگرهای آنتراسن-اسید برونیک برای گلوکز

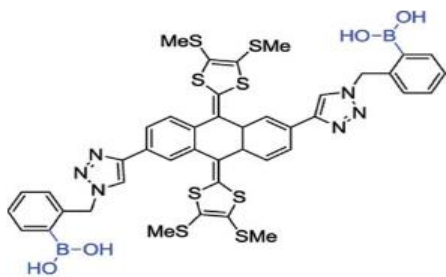
اولین کاربرد ترکیبات اسید برونیک به عنوان حسگرهای فلورسنسی به سال ۱۹۹۲ بازمی‌گردد. سیزارنیک<sup>۱</sup> و همکارانش، اولین حسگر آنتراسن-اسید برونیک را معرفی کردند. این پژوهش، اثر قابل توجهی در توسعه حسگرهای اسید برونیک داشت [۵۴]. طبق گزارش شوارتز<sup>۲</sup> و همکارانش، آنتراسن بازده کوانتومی فلورسنسی بالاتری نسبت به بنزن و نفتالن دارد [۵۵] که احتمال این پدیده تحت تاثیر ساختار مسطح سخت مزدوج می‌باشد. آنتراسن دارای جذب UV قوی‌تری در انتقال  $\pi$  به  $\pi^*$  است. بنابراین زارنیک حسگر اسید برونیک (۱) در شکل ۳ را با استفاده از آنتراسن به عنوان واحد فلورسنت ابداع کرد، که D- فروکتوز را بطور انتخابی در محلول آبی با pH=۷/۴ تشخیص می‌دهد [۵۶].



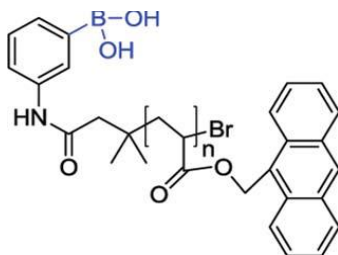
شکل ۳- اولین حسگر اسید برونیک بر پایه آنتراسن [۵۲].



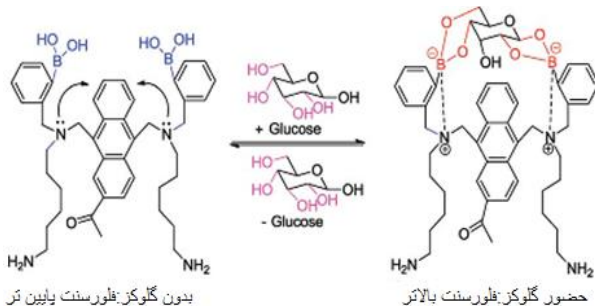
شکل ۴- ساختار ۲ دارای دی اسید برونیک و پیوند قوی‌تر با گلوکز نسبت به سایر ساکاریدها با طول موج تهییج ۳۷۷ نانومتر و طول موج نشر ۴۲۷ نانومتر [۵۷].



شکل ۵- ساختار حسگر ۳ حاوی یک واحد TTF و دو گروه اسید برونیک فعال شده [۵۸].



شکل ۶- ساختار حسگر ۴ با شدت فلورسنت بالا، حد تشخیص پایین حدود ۰/۸ میکرومول بر لیتر، طول موج تهییج ۳۵۸ نانومتر و طول موج نشر ۴۱۸ نانومتر، کاربرد موفق در تشخیص گلوکز در نمونه‌های سرم انسان [۵۹].



بدون گلوکز: فلورسنت پایین‌تر

حضور گلوکز: فلورسنت بالاتر

شکل ۷- چگونگی تعامل حسگر ۵ با گلوکز، حد تشخیص ساختار ۴/۴ میلی‌مول بر لیتر و طول موج تهییج ۴۰۵ نانومتر و طول موج نشر ۴۸۸ نانومتر [۶۲].

ایگرت<sup>۳</sup> و همکارانش یک آنتراسن دی برونیک (ساختار ۲) را که به طور انتخابی گلوکز را تشخیص می‌دهد، گزارش کردند. آنتراسن به عنوان واحد فلورسنت حسگر ۲ در شکل ۴ مورد استفاده قرار گرفت، تحقیقات حسگرهای دی اسید برونیک توسط گروه‌های دیگر گسترش یافت [۵۷] و در این مطالعات بینش جدیدی حاصل شد که انتخاب‌پذیری ذاتی حسگرهای اسید برونیک به کربوهیدرات‌های خاص را می‌توان با طراحی مولکولی کنترل کرد تا دی اسید برونیک تشکیل شود و همین‌طور از طریق موقعیت مکانی و فضایی مناسب بین دو اسید برونیک، انتخاب‌پذیری فلورسنسی مناسب حاصل می‌شود. در ادامه میولا<sup>۴</sup> و همکارانش از این ویژگی استفاده کردند و حسگر ۳ در شکل ۵ را که حاوی یک واحد تتراتیوفولوالن<sup>۵</sup> (TTF) و دو گروه برونیک اسید فعال شده بود، برای تشخیص انتخابی کربوهیدرات‌ها ساختند [۵۸].

وانگ<sup>۶</sup> و همکارانش یک روش حسگر جدید (SBASA) برای تشخیص گلوکز را گزارش کردند. حسگر ۴ در شکل ۶ با گروه آنتراسن به عنوان یک مونومر فلورسنت سنتز شد [۵۹]. این روش دارای انتخاب‌پذیری بالاتر، دامنه خطی گسترده تر (۰/۰۳ تا ۳ میلی مول بر لیتر) و حد تشخیص پایین تر (۰/۸ میلی مول بر لیتر) بوده و با موفقیت برای تشخیص گلوکز در نمونه‌های سرم انسانی استفاده شد.

با پیشرفت بیشتر فناوری، انتخاب‌پذیری اسید دی برونیک نسبت به گلوکز برای مطالعه در حیوانات زنده بکار رفت. تاکوچی<sup>۸</sup> و همکارانش از حسگر آنتراسن اسید برونیک ۵ (شکل ۷) گزارش شده توسط شینکای و همکارانش برای ساخت دانه های فلورسنت پلیمری از طریق پلیمریزاسیون، استفاده کردند [۶۰].

<sup>1</sup> Czarnik

<sup>2</sup> Schwarz

<sup>3</sup> Eggert

<sup>4</sup> Mulla

<sup>5</sup> tetrathiafulvalene

<sup>6</sup> Wang

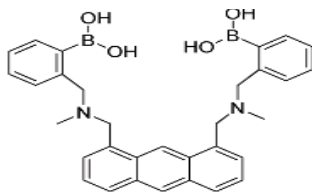
<sup>7</sup> Sandwich boronate affinity sorbent assay (SBASA)

<sup>8</sup> Takeuchi

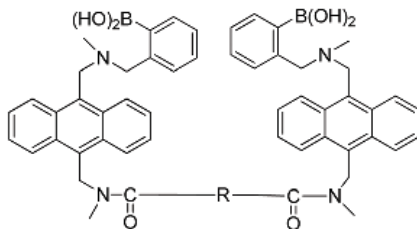
## مقاله

از: واحدهای گیرنده، واحدهای جداکننده و واحدهای رنگ‌دهنده [۶۶]. بر اساس این اصل و سازوکار انتقال انرژی تابشی فلورسانس<sup>۴</sup>، جیمز<sup>۵</sup> و همکارانش یک حسگر جدید اسید برونیک ساختند. سازوکار انتقال انرژی تابشی فلورسانس یک پدیده انتقال انرژی غیرتابشی است. هنگامی که ماده فلورسنت تهییج می‌شود، اگر انرژی اولین سطح تهییج‌شده الکترون‌دهنده با گیرنده معادل باشد یا طیف نشر الکترون‌دهنده به طور موثر با طیف جذب الکترون‌گیرنده همپوشانی داشته باشد، به طور موثر انرژی فلوروفور<sup>۶</sup> دهنده به فلوروفور گیرنده منتقل شده و در نتیجه تغییر در شدت فلورسانس سیستم ایجاد می‌کند [۶۷].

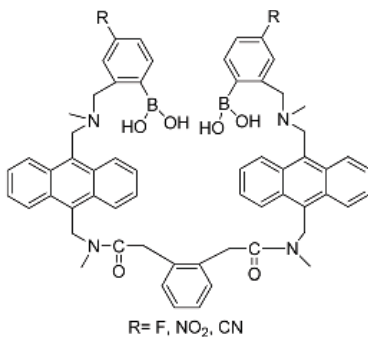
همان‌طور که در قبل نیز بیان شد، گزینش گلوکز می‌تواند با ساخت گیرنده‌های بدیع با چندین گروه اسید برونیک حاصل شود. جیمز [۶۸] و وانگ [۶۹] و سینگارام<sup>۷</sup> [۷۰] پیشگام در چنین روشی برای تشخیص ساکارید بودند. حسگر اسید برونیک شماره ۹ در شکل ۱۱ حاوی دو گروه PBA برای گزینش‌پذیری، دو بخش رنگ‌دهنده متفاوت و یک بخش هگزامتیلن به عنوان اتصال دهنده است [۶۶].



شکل ۸- ساختار حسگر ۶ [۶۳].



شکل ۹- ساختار حسگر ۷ [۶۴].



شکل ۱۰- ساختار حسگر ۱۰ [۶۵].

این دانه‌های فلورسنسی در گوش موش‌ها برای نظارت مداوم گلوکز، کاشته شدند و در نتیجه، مشخص شد که می‌توان از طریق شدت فلورسنت، نوسانات غلظت گلوکز خون را از صفر میلی گرم در لیتر تا ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر ۱/۶۱ را با موفقیت ردیابی نمود [۶۱] و متعاقباً، تاکوچی و همکارانش ادامه تحقیقات را با بهبود روش پلیمریزاسیون انجام دادند [۶۲] الیاف هیدروژلی ساخته شدند، که می‌توانند تا ۱۴۰ روز در موش‌ها بمانند و اصطلاحاً کاشته شوند، سپس آنها می‌توانند میزان فلورسنت را کنترل و تعیین کنند. علاوه بر این، آنها به راحتی از بدن خارج می‌شوند.

در یک تحقیق گروه سوآمی<sup>۱</sup> یک مشتق جدید ۶ شکل ۸ از گروه آتراسن با دو گروه فنیل اسید برونیک در مکان‌های ۱ و ۸ تهیه کرد و خواص اتصال آن به سوربیتول، زایلیتول، فروکتوز، گلوکز و گالاکتوز با استفاده از آنالیز فلورسنسی مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که این حسگر می‌تواند به طور مؤثر با D-سوربیتول ترکیب شود [۶۳]. و بر اساس این گزارش حسگر ۷ در شکل ۹ توسط کارناتی<sup>۲</sup> و همکارانش طراحی و ساخته شده است تا دو گروه برونیک اسید را به فاصله و زاویه مورد نیاز برای اتصال به دو جفت گروه هیدروکسیل گلوکز نزدیک‌تر کند و ساختار این حسگر حاوی آمیدهایی است که پاسخ آن به گلوکز ۴۳ برابر فروکتوز و ۴۹ برابر گالاکتوز بود [۶۴].

به منظور درک اثر استخلاف، کایور<sup>۳</sup> و همکارانش [۶۵] گروه‌های عاملی مختلف که قدرت الکترون‌گیرندگی قوی داشته باشند مانند گروه سیانو، نیترو و فلورین را در واحد اسید برونیک، حسگر گلوکز ۸ قرار دادند تا حسگر ۷ را ایجاد کنند. کایور و همکارانش دریافتند که ثابت اتصال حسگر به گلوکز با افزایش ظرفیت الکترون‌گیرندگی گروه‌های استخلافی افزایش یافته است (شکل ۱۰). حسگرهای استخلاف‌شده با گروه سیانو دارای بیشترین میل به گلوکز ( $K_a = 2540 M^{-1}$ ) اما کم‌ترین انتخاب‌پذیری (۳ برابر بالاتر از فروکتوز) را دارند. ترکیب استخلاف شده با فلورین، کمترین میل به گلوکز ( $K_a = 630 M^{-1}$ ) و انتخاب‌پذیری متوسط (۱۵ برابر بالاتر از فروکتوز) را نشان داد و یک ترکیب غیرقابل استخلاف بالاترین انتخاب‌پذیری (۴۳ برابر بالاتر از فروکتوز) و میل متوسط به گلوکز ( $K_a = 1472 M^{-1}$ ) را نشان داد. شایان ذکر است که اگرچه حسگر گروه اصلاح شده با استفاده از گروه الکترون‌گیرنده نسبت به گلوکز حساس‌تر بود، اما انتخاب‌پذیری آن پایین‌تر بود.

### ۲-۲-۳- حسگرهای پیرن اسید برونیک برای گلوکز

پیرن متعلق به ترکیبات حلقوی معطر است و در بین بنزن، نفتالن و آتراسن دارای بالاترین بازده کوانتومی فلورسنسی می‌باشد [۵۵] و اغلب در مطالعات تنوری پایه در عملکرد حسگرهای فلورسنسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک حسگر باید دارای سه مولفه اساسی باشد که عبارتند

<sup>4</sup> FRET

<sup>5</sup> James

<sup>6</sup> Fluorophore

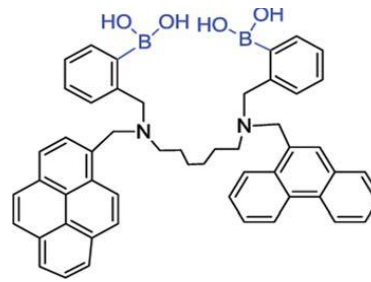
<sup>7</sup> Singaram

<sup>1</sup> Swamy

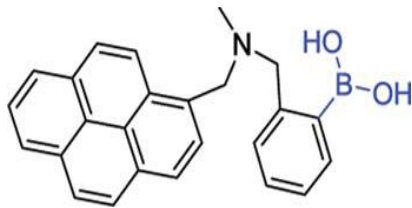
<sup>2</sup> Karnati

<sup>3</sup> Kaur

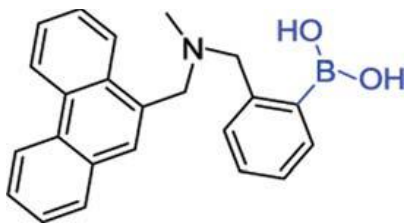
همکارانش [۷۴] گزارش شده است. حسگر ۱۴ شامل دو واحد اسید برونیک، یک واحد گروه فلورسنتی پیرن و یک واحد پیوند دهنده هگزامتیلن است. هدف این طراحی تهیه یک حسگر بسیار ساده با اتصال به یک پایه پلیمری بود. در این کار بستر پلیمری سبب افزایش شدت نشر و همچنین افزایش انتخاب‌گری سیستم شد. به نظر می‌رسید که فاصله زنجیره‌ها و طول اتصال دهنده در این امر نقش داشته باشند. حسگر ۱۴ می‌تواند به طور انتخابی D- گلوکز را تشخیص دهد.



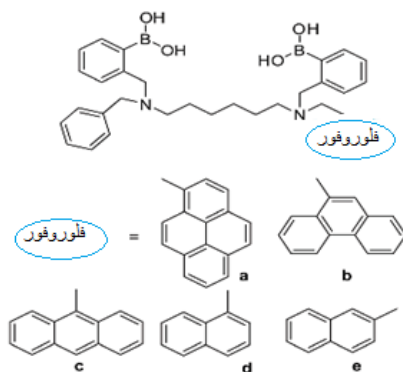
شکل ۱۱- ساختار ۹ دارای پیوند قوی‌تر با گلوکز نسبت به سایر ساکاریدها و افزایش ۳ برابری فلورسنت، سازوکار FRET، دارای دو طول موج تهییج ۲۹۹ و ۳۴۲ نانومتر و دو طول موج نشر ۴۱۷ و ۴۶۰ نانومتر [۶۶].



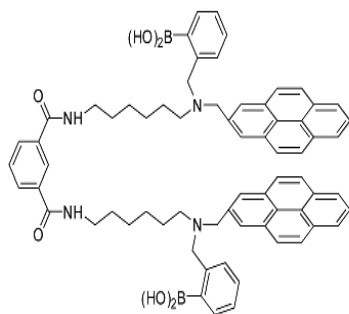
شکل ۱۳- ساختار ۱۰، تشخیص گلوکز با افزایش فلورسنت ۴/۵ برابری، طول موج تهییج ۳۴۲ نانومتر و طول موج نشر ۳۹۷ نانومتر [۷۱].



شکل ۱۲- ساختار ۱۱، تشخیص گلوکز با افزایش فلورسنت ۱/۵ برابری، طول موج تهییج ۲۹۹ نانومتر و طول موج نشر ۳۶۹ نانومتر [۶۶].



شکل ۱۴- ساختار ۱۲ با فلوروفورهای مختلف [۷۳].



شکل ۱۵- ساختار حسگر ۱۳/۱۳ [۷۳].

طول موج نشر فناترن<sup>۱</sup> ۱۱ (دهنده) شکل ۱۲، ۳۶۹ نانومتر و طول موج تهییج پیرن<sup>۲</sup> ۱۰ (گیرنده) شکل ۱۳، ۳۴۲ نانومتر بود. پیوند حسگر ۹ شکل ۱۱ با گلوکز با طول موج تهییج فناترن (۲۹۹ نانومتر) شروع به نشر در طول موج نشر پیرن کرد. در حین افزایش قند شدت فلورسانس ۳/۹ برابر در ۳۹۷ نانومتر افزایش یافت. این مطالعه نشان داد که هنگام ساخت حسگرهای فلورسنتی با استفاده از سازوکار انتقال انرژی تابشی فلورسانس به عنوان روشی برای افزایش حساسیت و انتخاب‌پذیری باید دو نکته در نظر گرفت. اول، انتقال انرژی در دهندگان و پذیرندگان باید دارای روابط فلورسنتی متناظر باشد. دوم، در این حسگر بسیار مهم است که دو گروه اسید برونیک از نظر موقعیت مکانی مناسب باشند [۷۱].

حسگر فلورسنتی ۱۲ برای تشخیص گلوکز توسط آریموری<sup>۳</sup> و همکارانش همکارانش [۷۲] گزارش شد که در آن تاثیر فلوروفورها را در انتخاب‌پذیری حسگر بررسی کرده اند. پیرن دارای ساختار مزدوج بزرگتر و ممانعت فضایی کوچک‌تر بوده، بنابراین خاصیت فلورسانس آن نسبت به نفتالین، فنان ترن و آنتراسن بهتر می‌باشد. پایداری نسبی اتصال حسگر ۱۲ با ساکاریدها در شکل ۱۴ نشان داده شده است.

فیلیپس<sup>۴</sup> و همکارانش [۷۳] حسگر جدید فلورسنتی ۱۳ در شکل ۱۵ را برای ساکاریدها گزارش کردند، که در آن دو قسمت اسید برونیک بر اساس سازوکار انتقال الکترون توسط یک اتصال دهنده انعطاف‌پذیر به یکدیگر وصل می‌شوند. این گروه اتصال دهنده با ماهیت باز لوپس طراحی شد که با به اشتراک گذاری جفت الکترون نیتروژن گروه آمیدی به هنگام تشکیل حلقه ۵ عضوی با دی ال در پایداری کمپلکس نهایی با ساکارید اثر گذار است و به این ترتیب بر انتخاب‌پذیری و تمایل تشکیل کمپلکس با ساکاریدهای مختلف تمیز قائل می‌شود. پس از اتصال با D- گلوکز، D- فروکتوز، D- مانوز و D- گالاکتوز، شدت فلورسانس حسگر ۱۳ در ۳۷۷ نانومتر افزایش می‌یابد، در حالی که شدت فلورسانس در ۴۷۰ نانومتر برای مونوساکاریدهای مختلف متفاوت، و برای گلوکز بیش از سایر مونوساکاریدها بود.

حسگر ۱۴ در شکل ۱۶ با سازوکار انتقال الکترون توسط آریموری<sup>۵</sup> و

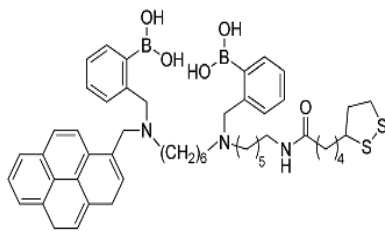
1 phenanthrene  
2 pyrene  
3 Arimori  
4 Phillips  
5 Arimori

## مقاله

الکترون‌دهنده-گیرنده قوی بسازند و گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌گیرنده خودشان به عنوان گروه‌های تشخیص یا بخشی از گروه‌های تشخیص عمل می‌کنند. به طور معمول، بین گیرنده و فلوروفور یک پیوند خاص وجود دارد و کل مولکول یک سیستم بزرگ  $\pi$  است و می‌توان از گروه‌های متنوع دهنده یا گیرنده الکترون استفاده کرد.

### ۳-۲-۴- حسگرهای اسید برونیک دیگر برای گلوکز

لیو<sup>۶</sup> و همکارانش یک حسگر فلورسنسی دی اسید برونیک جدید (۱۷) در شکل ۱۹ بر پایه تترافنیلتن<sup>۷</sup> ساختند، که محدودکننده چرخش درون درون مولکولی آریل تترافنیلتن با تشکیل لیگومرهایی برای پاسخ به گلوکز است [۵۷].

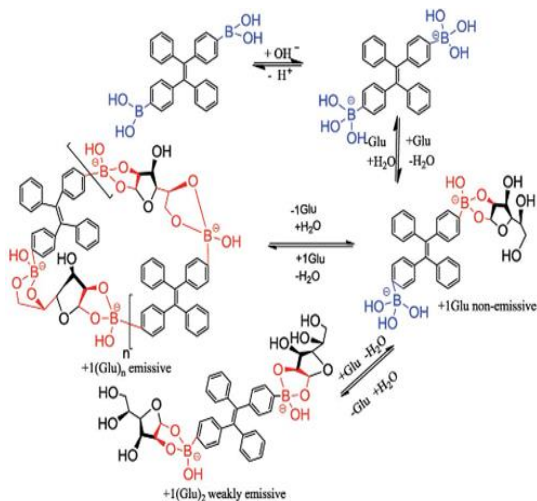


شکل ۱۷- ساختار حسگر ۱۵ [۷۶].

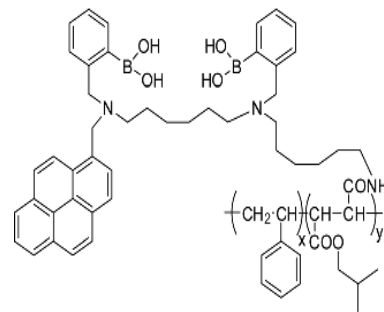


- 16a:**  $R_1=CH_3$   
**16b:**  $R_1=OCH_3$   
**16c:**  $R_2=o-B(OH)_2$   
**16d:**  $R_2=m-B(OH)_2$   
**16e:**  $R_2=p-B(OH)_2$

شکل ۱۸- تشخیص گلوکز با افزایش فلورسنت ۴/۵ برابری، با طول موج‌های تهیج ۲۹۹ و ۳۴۲ نانومتر و طول موج‌های نشر ۴۱۷ و ۴۶۰ نانومتر، قابل استفاده در لنزهای تماسی و حساس به میزان بسیار کم گلوکز در اشک [۷۷].



شکل ۱۹- ساختار حسگر ۱۷ بر پایه تترافنیلتن [۵۷].



شکل ۱۶- ساختار حسگر ۱۴ [۷۴].

وانگ<sup>۱</sup> و همکارانش با استفاده از واحد اسید دی برونیک و یک گروه عاملی تیول و اتصال ساده به سطح طلا یک حسگر D-گلوکز (۱۵) در شکل ۱۷ را ایجاد کردند [۷۵]. ویژگی این حسگر در داشتن گروه‌های عاملی برای اتصال به سطح طلا بود. به عبارتی با عامل دار کردن اختصاصی سطح طلا، امکان مطالعه رفتار حسگر توسط ابزارهای بسیار حساس الکتروشیمیایی را پیدا کرد و همچنین امکان مطالعه عملکرد حسگر در محیط‌زیستی با روش‌های پیشرفته نظیر رزونانس پلاسمای سطح امکان‌پذیر شد. اسید برونیک به عنوان عامل گیرنده و تری کربونیل اسید برونیک به عنوان یک نشانگر ثانویه استفاده شده است [۷۶].

### ۳-۲-۳- حسگرهای حلقوی اسید برونیک برای گلوکز

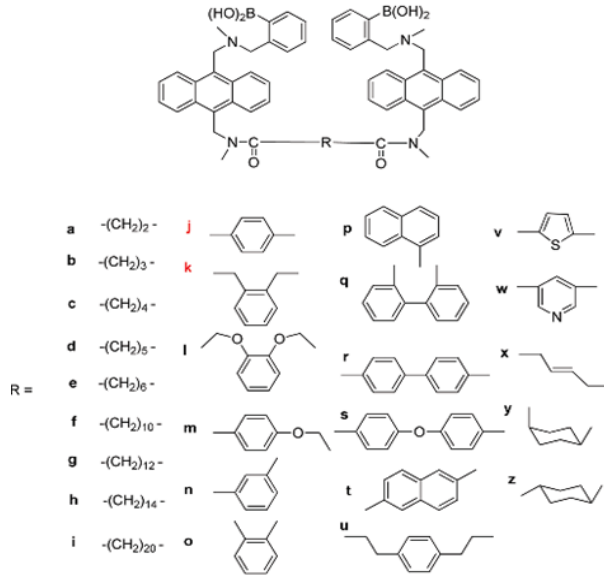
عمل جراحی در برخی از بیماران باعث ایجاد قند خون می‌شود و نتایج آزمایش‌ها نمی‌تواند به درستی سطح گلوکز خون بیماران را منعکس کنند. اگر امکان داشت که از حسگرهای شیمیایی برای مطالعه پیوسته و غیرتهاجمی در مورد تغییرات سطح قند خون استفاده کرد، درمان بالینی دیابت و تحقیقات علمی مرتبط با آن بسیار تسهیل می‌گردید. بادوگیو<sup>۲</sup> و همکارانش یک حسگر محلول در آب (۱۶) در شکل ۱۸ را برای تشخیص غیرتهاجمی و مداوم گلوکز برپایه برهمکنش بین نیتروژن چهارتایی هسته ۶- متوکسی کویلینوم<sup>۳</sup> و گروه اسید برونیک ساختند. هنگامی که این حسگرها بر روی لنزهای تماسی تثبیت می‌شوند، می‌توان از آنها برای تشخیص غلظت گلوکز در مایعات داخل چشمی استفاده کرد [۷۷]. این حسگرها از شدت فلورسنسی خوب و خاصیت طیفی مناسب برخوردار هستند که امکان تهیج آن‌ها توسط لیزرهای ارزان قیمت وجود دارد. در سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET)<sup>۴</sup>، فلوروفور و گیرنده به طور کلی توسط یک اتصال دهنده به هم وصل می‌شوند، همانطور که در بیشتر حسگرهای آنتراسن اسید برونیک‌های بالا ذکر شد. اما یک ویژگی مهم در سازوکار انتقال بار داخلی الکترون (ICT)<sup>۵</sup> این است که فلوروفور بدون آنکه بخشی از پیوند دهنده باشد، مستقیماً با پذیرنده در ارتباط است. الکترون‌دهنده‌ها و گروه‌های الکترون‌گیرنده توسط فلوروفورهای حسگر فلورسنسی با سازوکار انتقال بار داخلی الکترون (ICT) به یکدیگر متصل می‌شوند تا یک سیستم

<sup>1</sup> Wang  
<sup>2</sup> Badugu  
<sup>3</sup> 6-methoxyquinolinium  
<sup>4</sup> PET  
<sup>5</sup> ICT

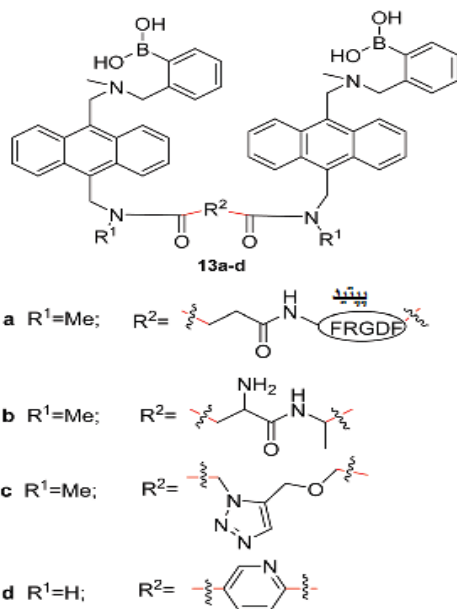
<sup>6</sup> Liu  
<sup>7</sup> TPE



برای جداسازی و ترتیب مکانی متمرکز شدند (شکل ۲۱) [۸۲]. وانگ<sup>۵</sup> و همکارانش، چهار حسگر فلورسنسی بر پایه آنتراسن-دی اسید برونیک (۲۰ a-d) را سنتز کردند و گزینش پذیری آن‌ها را با طول اتصال دهنده‌های مختلف نسبت به سیالیل لوئیس مورد بررسی قرار دادند [۸۳] و مشخص شد که میزان فلورسنت a ۲۰ بعد از اتصال با سیالیل لوئیس Y افزایش می‌یابد و این نتیجه نشان می‌دهد که ساختار a ۲۰ حساسیت و گزینش پذیری بالایی نسبت به سیالیل لوئیس Y دارد.



شکل ۲۰- ساختار حسگر ۱۸ با انواع اتصال دهنده‌های مختلف [۸۱].



شکل ۲۱- ساختار حسگر ۱۹ [۸۲].

وقتی حسگر ۱۷ (شکل ۱۹) با D- فروکتوز، D- گلوکز یا D- مانوز مخلوط می‌شود تغییر نشر به سختی صورت می‌گیرد. زمانی که غلظت گلوکز به ۰/۲ میلی مول بر لیتر برسد، دو واحد گلوکز به تترافنیلین متصل شده و در نتیجه باعث افزایش شکل گیری ترکیبات خودسامان ده شده، بدین ترتیب فلورسانس آزاد شد. هنگامی که غلظت گلوکز به ۵ میلی مول بر لیتر افزایش یافت، ترکیبات خودسامان ده تجمع بیشتری پیدا کردند و شدت فلورسانس به مقدار بیشینه رسید.

### ۳-۳- حسگرهای بر پایه اسید برونیک برای اسید سیالیک

گلیکوپروتئین سطح سلول، از قند و پروتئین تشکیل شده است. این ساکاریدها حاوی سیالیل X، سیالیل A و غیره هستند که در فرآیندهای درگیر در گسترش سلول‌های سرطانی دیده می‌شوند. این ساکاریدهای سطح سلول، به طور طبیعی به عنوان نشانگرهای سلول‌های سرطانی شناخته می‌شوند [۷۸]. ترکیبات بورات می‌توانند به سلول‌های سرطانی وصل شوند و از طریق فلورسنت آن‌ها را نمایش دهند. یک حسگر (مانند حسگرهای آنتراسن اسید برونیک) که از طریق پیوند دو گروه اسید برونیک با یک پپتید تهیه شده است، گزینش پذیری بالاتری نسبت به سیالیل لوئیس X دارد و می‌تواند به عنوان برجسب گزینش پذیر سطح سلول‌های کبد انسان مورد استفاده قرار گیرد [۷۹]. سیالیل لوئیس X یک نوع ساکارید است که نه تنها نشانه‌ی حضور سلول‌های سرطانی می‌تواند باشد بلکه به عنوان یک آنتی‌ژن مرتبط با رفتار بدخیم سلول‌های سرطانی نیز در نظر گرفته می‌شود [۸۰].

بر اساس ساختار ۷ در بخش حسگرهای گلوکزی، وانگ<sup>۲</sup> و همکارانش مجموعه‌ای از دی اسید برونیک‌های (۱۸) شکل ۲۰ را با انواع مختلف اتصال دهنده، طراحی و گزارش کردند [۸۱]. آنها ویژگی‌های اتصال فلورسنسی این حسگرها را به سیالیل لوئیس X و ساکاریدها در یک محلول آبی مخلوط مورد مطالعه قرار دادند. به استثنای ترکیب ۱۸z، اکثر دی اسید برونیک‌ها پس از اتصال به سیالیل لوئیس X افزایش کمی (>۱۰٪) در شدت فلورسانس را نشان دادند. ترکیب ۱۸z دارای یک حلقه اتصال بنزن در ۱ و ۴ است و بالاترین شدت فلورسنت (نزدیک به ۴۰٪) را نشان داد. با این حال، دی اسید برونیک‌های دیگر با ترتیب‌های مکانی یا هندسی مختلف با سیالیل لوئیس X به طور قابل توجهی شدت فلورسنت را در مقایسه با ۱۸z کاهش دادند. این نتایج نشان داد که رابطه مکانی منحصر به فرد دو واحد اسید برونیک در ترکیب ۱۸z از اهمیت بالایی در تعامل با سیالیل لوئیس X نسبت به سایر ترکیبات دی اسید برونیک تهیه شده دارد.

یک سری از آنتراسن اسید برونیک‌ها توسط وانگ<sup>۳</sup> و لی<sup>۴</sup> گزارش شدند. آنها به عنوان یک حسگر شیمیایی ۱۹ گزینشی برای آنتی‌ژن‌های الیگوساکارید لوئیس، از جمله سیالیل لوئیس X، روی پیوندهای مختلف

<sup>1</sup> sialyl Lewis X

<sup>2</sup> Yang

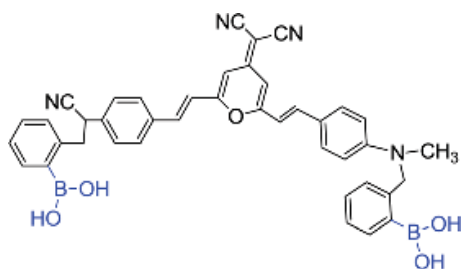
<sup>3</sup> wang

<sup>4</sup> Li

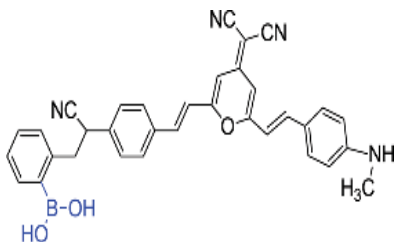
<sup>5</sup> Wang

## مقاله

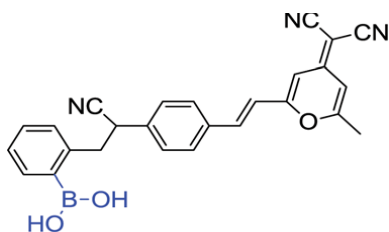
نمی‌شود. در نتیجه فروکتوز در کبد، روده کوچک و کلیه‌ها تجمع یافته و باعث مهار سنتز گلوکز و در نتیجه هیپوگلیسمی می‌شود. تجمع طولانی مدت فروکتوز در کبد منجر به آسیب کبدی، آسیب کلیوی و در مواردی مرگ می‌شود. این بیماری با آزمون H<sub>2</sub>-exhalation تشخیص داده می‌شود که آزمایشگاه‌های کمی در سراسر دنیا دارای این امکان بوده و به دلیل مصرف فروکتوز توسط بیمار در حین این آزمایش، خطراتی برای بیمار مبتلا وجود دارد. از این رو تشخیص فروکتوز در خون با روش‌های ساده‌تر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۸۹، ۹۰]. از منظر دیگر، مصرف بیش از اندازه فروکتوز خطر ابتلا به سندروم متابولیک<sup>۶</sup> در فرد را افزایش می‌دهد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که مصرف بالای فروکتوز، سطح اسید اوریک را افزایش داده که این افزایش منجر به کاهش اکسید نیتریک<sup>۷</sup> نیتریک (NO) در خون می‌شود.



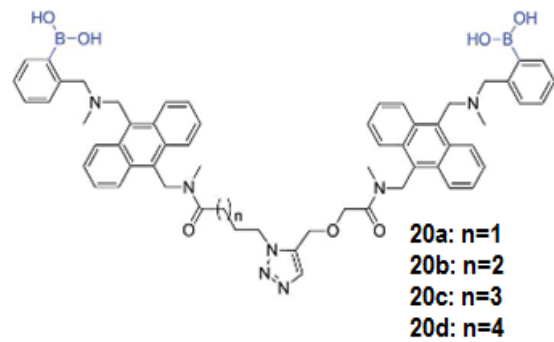
شکل ۲۳- ساختار ۲۱ با افزایش ۲ برابری فلورسنت در اتصال با سیالیل لوئیس، محدوده تشخیص ۰/۱ تا ۲۰ میکرومول بر لیتر، طول موج تهییج ۴۰۰ نانومتر و طول موج نشر ۶۱۷ نانومتر [۷۸].



شکل ۲۴- ساختار ۲۲ با افزایش ۲ برابری فلورسنت در اتصال با سیالیل لوئیس، محدوده تشخیص ۰/۱ تا ۲۰ میکرومول بر لیتر، طول موج تهییج ۴۰۰ نانومتر و طول موج نشر ۶۱۴ نانومتر [۷۸].



شکل ۲۵- ساختار ۲۳ با افزایش ۳ برابری فلورسنت در اتصال با سیالیل لوئیس، محدوده تشخیص ۰/۱ تا ۲۰ میکرومول بر لیتر، طول موج تهییج ۴۰۰ نانومتر و طول موج نشر ۶۰۷ نانومتر [۷۸].



شکل ۲۲- افزایش شدت فلورسنت (بالای ۷۰ درصد)، حد تشخیص ۶۰ میکرومول بر لیتر، طول موج تهییج ۳۷۵ نانومتر و طول موج نشر ۴۲۴ نانومتر و تشخیص سیالیل لوئیس Y را در میان باقی شکرهای سیالیل [۸۳].

اگرچه تمامی دی اسیدهای برونیک a-d ۲۰ دارای ساختار مولکولی مشابه هستند، تفاوت در طول اتصال دهنده‌ها ممکن است موقعیت‌های نسبی گروه‌های اسید برونیک را تحت تأثیر قرار دهد و در نتیجه باعث گزینش پذیری‌های متفاوت شود. پس از آن، وانگ و همکارانش توانایی ۲۰a را برای تشخیص سلولهای سیالیل لوئیس Y مورد ارزیابی قرار دادند و دریافتند که حسگر ۲۰a به صورت انتخابی سلول‌های کبد (HEP3B) را لکه‌گذاری می‌کند. تا به امروز، دیگر هیچ حسگر حساس و گزینشی بر پایه اسید برونیک‌ها برای سیالیل لوئیس Y ساخته نشده است و بنابراین حسگر ۲۰a یک ابزار تحقیقاتی بسیار با ارزش و یک عامل تشخیص دهنده بالقوه است.

چانگ<sup>۱</sup> و همکارانش، سه حسگر فلورسنتی دی اسید برونیک ۲۳-۲۱ (شکل‌های ۲۳، ۲۴ و ۲۵) را برای شناسایی سیالیل لوئیس X، که به وسیله سازوکار انتقال الکترون از طریق القای نوری (PET) به آنتی ژن‌های سیالیل لوئیس X متصل می‌شوند، سنتز کردند [۷۸]. قابل توجه اینکه حسگر ۲۳ قویترین شدت فلورسنت را هنگام ترکیب با سیالیل لوئیس X نشان می‌دهد و علاوه بر این، تایید شده است که این حسگر برای سلول‌ها غیرسمی می‌باشد و بسیار انتخاب‌پذیری خوبی برای تشخیص لوئیس X دارند و این حسگر دارای پتانسیل بسیار خوبی برای تشخیص سلول‌های سرطانی است [۸۴، ۸۵].

### ۳-۴- حسگرهای بر پایه اسید برونیک برای فروکتوز

اندازه‌گیری سطح مونوساکاریدهایی از جمله فروکتوز، همچون گلوکز در تشخیص بیماری‌هایی از جمله هیپوگلیسمیا<sup>۲</sup>، دیابت نوع دوم<sup>۳</sup> و بیماری عدم تحمل فروکتوز<sup>۴</sup> (HFI) از اهمیت زیادی برخوردار است [۸۴-۸۸]. بیماری عدم تحمل فروکتوز، یک بیماری ژنتیکی است که در طی آن فروکتوز در بدن بیمار متابولیزه نمی‌شود. در این بیماری به دلیل پایین بودن سطح آلدوز فروکتوز فسفات<sup>۵</sup>، فروکتوز در کبد به گلوکز تبدیل

<sup>1</sup> Chang

<sup>2</sup> Hypoglycemia

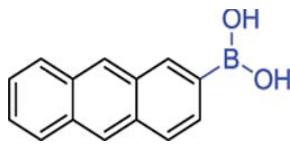
<sup>3</sup> Diabetes mellitus

<sup>4</sup> Hereditary fructose intolerance

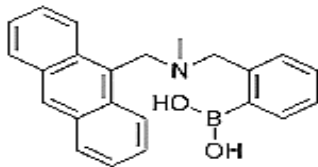
<sup>5</sup> Fructose-1-phosphate aldose

<sup>6</sup> Metabolic syndrome  
<sup>7</sup> Endothelial nitric oxide

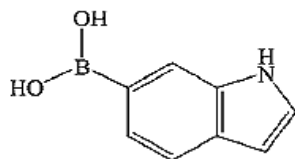
شکل ۲۹ با بازده بالا سنتز شد. جهت بررسی عملکرد حسگر ساخته شده نسبت به تشخیص ساکاریدها، حسگر مورد نظر با غلظت‌های مختلف ساکاریدها در محلول حاوی آب و متانل تیترا شد. با افزایش غلظت ساکاریدها، نشر فلورسنسی خاموش شد. همچنین علاوه بر کاهش میزان نشر، طول موج بیشینه نشر به طول موج‌های بالاتر جابجا شد. بیشترین میزان کاهش نشر فلورسنسی مربوط به مونوساکارید فروکتوز بود [۹۵]. جهت مطالعه سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) در تشخیص فروکتوز، حسگرهای فلورسنسی ۲۸-۳۱ مختلفی (شکل ۳۰) طراحی و ساخته شد. تغییرات فلورسنسی حسگرهای سنتز شده نسبت به فروکتوز از سایر قندها بیشتر بود. سنتز محصولات بدست آمده با آزمون‌های <sup>1</sup>HNMR و FTIR دنبال شد. تغییرات فلورسنسی پروب‌های سنتز شده نسبت به فروکتوز از سایر قندها بیشتر بود.



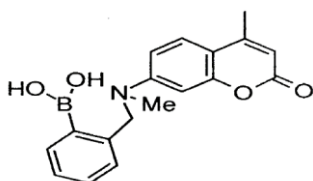
شکل ۲۶- نخستین حسگر فلورسنسی برونیک‌دار بر پایه آنتراسن طول موج . نشر ۴۱۶ نانومتر، غلظت حسگر:  $M \times 10^{-5} = 0.7/5 \times 10^{-5}$  pH=۷/۴ [۹۲].



شکل ۲۷- نخستین حسگر فلورسنسی برونیک‌دار بر اساس سازوکار PET جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۳۷۰ نانومتر، طول موج نشر ۴۲۰ نانومتر، غلظت حسگر:  $M \times 10^{-5} = 1/2 \times 10^{-5}$  [۹۳].



شکل ۲۸- حسگر فلورسنسی بر پایه ایندول اسید برونیک جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۲۹۰ نانومتر و  $\lambda$  طول موج نشر ۳۶۱ نانومتر، غلظت حسگر:  $M \times 10^{-5} = 5 \times 10^{-5}$  در pH=۹ [۹۴].



شکل ۲۹- حسگر فلورسنسی بر پایه کومارین با سازوکار انتقال بار داخلی الکترون (ICT)، طول موج تهییج ۳۶۲ نانومتر، طول موج نشر ۴۵۲ نانومتر، غلظت حسگر:  $M \times 10^{-5} = 1 \times 10^{-5}$  [۹۵].

این کاهش باعث بروز مقاومت به انسولین و سایر بیماری‌های مرتبط به سندروم متابولیک در فرد مبتلا می‌شود [۹۱]. به طور کلی مسائلی از قبیل کاهش درد و رنج بیماران هنگام اندازه‌گیری، تحقیقات را به سمت طراحی روش‌های تشخیص آسان‌تر با استفاده از حسگرهای شیمیایی ساده‌تر برده است [۸۹].

همانطور که در بالا بیان شد، نخستین حسگر ساکاریدی با استفاده از اسید برونیک<sup>۱</sup>، توسط یون<sup>۱</sup> و سیزارنیک<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۲ ساخته شد [۹۲]. شکل ساختاری این حسگر ۲۴ در شکل ۲۶ نشان داده شده است. سنتز این حسگر به صورت تک مرحله‌ای انجام شد. در این ساختار، اسید برونیک به طور مستقیم به ساختار فلوروفور متصل شده است به طوری که هنگام حضور ساکارید نشر فلورسنسی مولکول خاموش می‌شود. پس از اتصال برونیک با فروکتوز، pKa برونیک استر در اثر اضافه کردن ۱۰۰ mM فروکتوز تا میزان ۵/۹ کاهش یافت. حسگر ساخته شده در حضور فروکتوز تا میزان ۳۰٪ خاموش شد. این حسگر با میزان ۳۰۰ mM از گلوکز فقط تا میزان ۱۰٪ خاموش شد. این امر نشان داد که تمایل حسگر طراحی شده نسبت به تشخیص فروکتوز بیشتر از گلوکز بود.

جهت حصول تغییرات بیشتر نشر فلورسنسی شینکایی<sup>۳</sup> و همکارانش نخستین حسگر (۲۵) (شکل ۲۷) حاوی اسید برونیک بر پایه سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) را طراحی کردند. حسگر مذکور برای نخستین بار در سال ۱۹۹۴ توسط این تیم طراحی و ساخته شد. پاسخ‌دهی حسگر طراحی شده نسبت به مونوساکاریدها از نوع روشن‌شونده (turn-on) بود. حسگر ساخته شده نسبت به فروکتوز گزینش پذیر بود. گروه آمینو متیل در موقعیت کربن ۹ آنتراسن جهت برقراری سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) طراحی شد به طوری که با قراردادی گروه آمین در نزدیکی برون، خاصیت اسیدی برون افزایش داشته و نشر فلورسنسی هنگام اتصال با قند افزایش یافت. آنها با به کارگیری سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) حد تشخیص برابر ۱ mM بدست آوردند [۹۳].

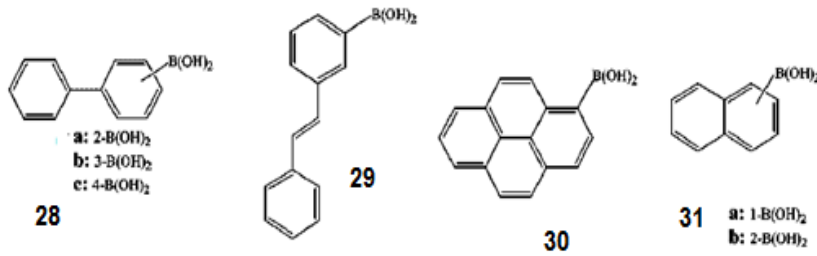
در تحقیق دیگری از ساختار ۵- ایندول اسید برونیک جهت تشخیص ساکاریدها استفاده شد. حسگر ۲۶ (شکل ۲۸) طراحی شده نسبت به فروکتوز گزینش پذیر بود. حسگر ساخته شده در حضور قند مذکور نشر فلورسنسی حسگر خاموش شد. پس از واکنش این ترکیب با قند ترکیب برونات استر تشکیل می‌شود که اسید لوئیس قویتری در مقایسه با ترکیب اولیه می‌باشد، به طوری که pKa این سیستم قبل از واکنش با قند برابر ۱۰ و پس از واکنش با قند تا میزان ۷ کاهش یافت. این نخستین تحقیقی بود که گزینش‌پذیری حسگر نسبت به فروکتوز در حضور محدوده وسیعی از مونوالیگوساکاریدها مورد مطالعه قرار گرفت [۹۳].

در تحقیق دیگری از ساختار کومارین با بازده کوانتوم بالاتر در مقایسه با دیگر تحقیقات انجام شده طراحی شد. مولکول ۲۷ نشان داده شده در

<sup>1</sup> Yoon

<sup>2</sup> Czarnik

<sup>3</sup> Shinkai



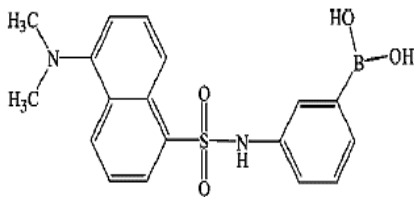
	1a	1b	1c	2	3	4a	4b
Conc. (mol dm <sup>-3</sup> )	3/35 × 10 <sup>-4</sup>	3/35 × 10 <sup>-6</sup>	3/35 × 10 <sup>-6</sup>	3/35 × 10 <sup>-5</sup>	3/35 × 10 <sup>-6</sup>	3/35 × 10 <sup>-6</sup>	3/35 × 10 <sup>-6</sup>
λ <sub>ex</sub> (nm)	230	246	246	296	338	268	268
λ <sub>em</sub> (nm)	340	324	324	360	376	344	344

شکل ۳۰- طراحی و ساخت حسگرهای فلورسنسی مختلف بر اساس سازوکار PET [۹۲].

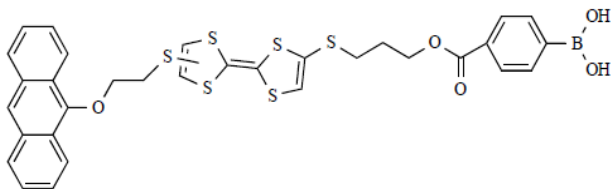
لومینسانس آن در شکل ۳۳ نشان داده شده است [۹۹].

### ۳-۵- حسگرهای بر پایه نفتالیمید

مور<sup>۵</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۶ حسگر فلورسنسی بر پایه ماده رنگزای نفتالیمیدی طراحی کردند [۱۰۱]. جهت افزایش انعطاف پذیری ساختار و افزایش حلالیت در آب یک زنجیره هیدروکسیل در بالای ساختار ۸،۱-انیدرید نفتالیک طراحی شد. نشر فلورسنسی حسگر ۳۵ (شکل ۳۴) طراحی شده هنگام اتصال با قند افزایش یافت.



شکل ۳۱- حسگر فلورسنسی بر پایه ترکیب dansylamide جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۳۴۲ نانومتر، طول موج نشر ۵۰۸ نانومتر، غلظت حسگر: 1 × 10<sup>-5</sup> M در pH=۹ [۹۷].



شکل ۳۲- حسگر فلورسنسی بر پایه تتراتیافولون جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۳۷۰ نانومتر، طول موج نشر ۴۲۶ نانومتر، غلظت حسگر: ۲/۵ mg/ml در pH=۷ [۹۸].

همچنین با تغییر pH بیشینه نشر فلورسنسی تغییر می‌کند و پس از برهم کنش با قند pH به سمت مقادیر پایین تر جابجا کرد که این موضوع حساسیت حسگر ساخته شده نسبت به فروکتوز را نشان داد [۹۶].

در مطالعه‌ای از ماده رنگزای dansylamide متصل به اسید برونیک جهت ساخت حسگر با سیستم روشن-خاموش<sup>۱</sup> برای نخستین بار استفاده شد. پس از تیتراسیون با غلظت‌های مختلف فروکتوز نشر فلورسنسی آن خاموش شد. حسگر با ایجاد یک استوکس جابجایی ۲۰۰ nm توانست فروکتوز را حس کند. بیشترین میزان ثابت اتصال برای تشخیص فروکتوز بدست آمد. نتایج بررسی گزینش پذیری نشان داد که حسگر ساخته شده ۳۲ (شکل ۳۱) نسبت به فروکتوز حساس بوده و در درجه بعد نسبت به گالاکتوز به طور نسبی حساس می‌باشد و نسبت به سایر قندها حساس نیست [۹۷].

ژو<sup>۲</sup> و همکارانش در ساختار ۳۳ نشان داده شده در شکل ۳۲ گروه تتراتیافولان<sup>۳</sup> (TTF) را با استخلاف گروه آمینی استفاده کردند. نشر فلورسنسی این ترکیب در ابتدا پایین و پس از برهم کنش با فروکتوز نشر تا میزان پنج برابر افزایش یافت. این در حالی است که نشر فلورسنسی حسگر طراحی شده در حضور ساکاریدهای دیگر مانند مانوز، گلوکز و گالاکتوز همچنان پایین بود. بدین ترتیب آنها یک گروه جدید از ترکیبات بر پایه TTF جهت ساخت و طراحی حسگرهای شیمیایی گزینش پذیر جهت قرارگیری در کنار اسید برونیک معرفی کردند [۹۸].

وانگ<sup>۴</sup> و همکارانش یک حسگر جدید ساکارید ۳۴ را بر اساس ترکیبی از تتراتیافولان (TTF)-آنتراسن و یک گروه اسید برونیک، طراحی و ساختند. در این مطالعه، آنها از واحدهای (TTF) به عنوان گروه دهنده الکترونی در حسگرهای ساکارید به جای گروه آمین استفاده کردند. با توجه به توانایی الکترون دهنده TTF، تعامل بین حسگرهای اسید برونیک و ساکاریدها با شدت فلورسانس قوی مشخص می‌شود. این حسگر جدید برای تشخیص فروکتوز از انتخاب پذیری خوبی برخوردار است و سازوکار

<sup>1</sup> ON-OFF

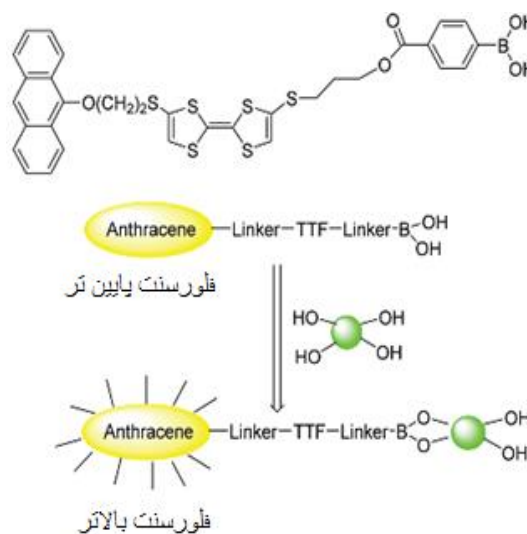
<sup>2</sup> Zhu

<sup>3</sup> Tetrathiafulavene

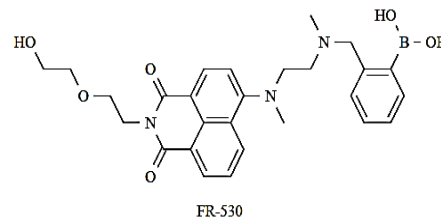
<sup>4</sup> Wang

<sup>5</sup> Mohr

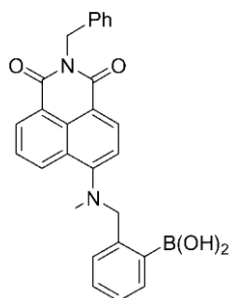
محیط آبی افزایش یافت و ترکیبات سنتز شده نشر فلورسنسی در طول موج بالاتر (۵۶۷ nm) نسبت به سایر ترکیبات مطالعه شده داشتند. این مطالعه نشان داد که قراردی گروه‌های مختلف در موقعیت پارا نسبت به فنیل اسید برونیک تاثیر چندانی در ثابت اتصال و تغییرات نشر فلورسنسی در اثر اتصال با قند نمی‌گذارد و نتایج تقریباً یکسانی بدست آمد. با اضافه کردن ۵۰۰ mM هیپوکرومیک از ۵۶۷ nm تا ۵۵۰ nm نشان داد به طوری که با افزایش فروکتوز، نشر فلورسنسی فقط تا میزان ۲ برابر افزایش یافت [۱۰۳]. در تحقیقی که توسط لیو<sup>۲</sup> و همکارانش انجام شد. آنها از ترکیب بر پایه نفتالیمید با الهام از کار تحقیقی مور، از دو زنجیر انعطاف‌پذیر با طول مختلف در بالای حلقه نفتالیمیدی استفاده کردند. جهت قراردی گروه آمین در کنار اسید برونیک از پیرازین استفاده کردند. سازوکار حسگر ۳۸ (شکل ۳۷) طراحی شده بر پایه افزایش نشر فلورسنسی بود و ثابت اتصال  $75 M^{-1}$  بدست آمد. آنها ساختار طراحی شده خود را با ساختار طراحی شده در کار مور مقایسه کردند. شدت افزایش نشر فلورسنسی در این ساختار نسبت به ساختار طراحی شده در سال ۲۰۰۶ افزایش داشت و دلیل آن وجود انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) قوی‌تر در این ساختار می‌باشد [۱۰۴].



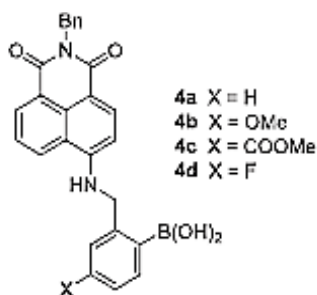
شکل ۳۳- نحوه اتصال ساختار ۳۴ به مولکول ساکاریدی [۱۰۰].



شکل ۳۴- حسگر فلورسنسی بر پایه نفتالیمید اسید برونیک جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۴۱۰ نانومتر، طول موج نشر ۵۳۰ نانومتر، غلظت حسگر:  $5 \times 10^{-5} M$  در  $pH=7/4$  [۱۰۱].



شکل ۳۵- حسگر فلورسنسی بر پایه نفتالیمید اسید برونیک جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۴۹۳ نانومتر، طول موج نشر ۵۷۰ نانومتر، غلظت حسگر:  $5 \times 10^{-5} M$  در  $pH=7/4$  [۱۰۲].



شکل ۳۶- حسگر فلورسنسی بر پایه نفتالیمید اسید برونیک جهت تشخیص سوربیتول، طول موج تهییج ۴۹۳ نانومتر، طول موج نشر ۵۷۰ نانومتر، غلظت حسگر:  $1 \times 10^{-5} M$  در  $pH=7/4$  [۱۰۳].

بیشترین تغییرات سیگنال مربوط به فروکتوز بود. به طوری که گزینش‌پذیری روند مقابل را داشت فروکتوز < گالاکتوز < گلوکز. بازده کوانتومی ترکیب سنتز شده ۰/۰۹۹٪ بود که پس از اتصال به قند تا میزان ۲/۱۶٪ در مقدار ۱۰۰ mM فروکتوز افزایش یافت. نتایج نشان داد که حسگر طراحی شده نسبت به فروکتوز گزینش‌پذیر بود. میزان تغییرات نشر فلورسنسی بالا نبود و به عنوان یک چالش در طراحی حسگرهای نفتالیمیدی مطرح می‌شود. طراحی این حسگر نقطه آغازی جهت کاربرد ترکیبات بر پایه نفتالیمید جهت تشخیص قندهای مختلف به شمار می‌رود. در تحقیقی که در سال ۲۰۰۷ توسط ونگ<sup>۱</sup> و همکارانش انجام شد. آنها از ساختار ۳۶ نشان داده شده در شکل ۳۵ جهت تشخیص ساکاریدها استفاده کردند. سازوکار تشخیص افزایش نشر فلورسنسی در اثر اتصال با فروکتوز بود. نشر فلورسنسی با قند تا میزان ۲/۵ برابر افزایش یافت و ثابت اتصال برابر ۵۷ بدست آمد [۱۰۲].

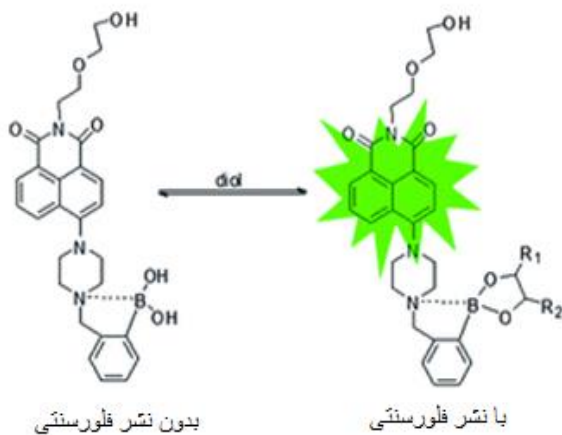
ونگ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ با قرار دادن گروه‌های عاملی مختلف بر روی حلقه نفتالیمیدی رفتار تشخیصی حسگر ۳۷ طراحی شده را نسبت به قندها مورد مطالعه قرار دادند. ساختار مورد مطالعه در شکل ۳۶ نشان داده شده است. با قرارگیری گروه عاملی نشان داده شده، حلالیت ترکیب در

<sup>2</sup> Liu

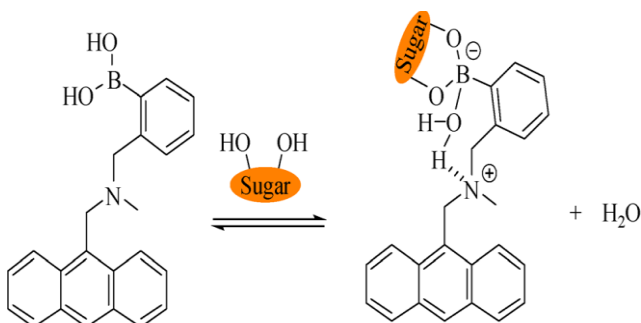
<sup>1</sup> Wang

## مقاله

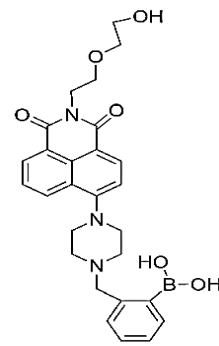
کردند. در این پژوهش، مشتق نفتالیمیدی با ساختار مسطح طراحی شد که این امکان را می‌داد با داشتن ساختار بسیار مسطح قابلیت برهم‌کنش الکترو استاتیکی بالاتری با سطح گرافن را داشته باشد و بتوان از آن به عنوان یک بستر خاموش کننده اولیه استفاده کرد. از سوی دیگر داشتن ساختار سخت و حلقه‌های فیوز شده در هسته مولکول فلورسانس سبب افزایش کارایی سیستم نشر انرژی از طریق تابش می‌شد و افزایش حساسیت سیگنال را به دنبال داشت. این ماده رنگزا به عنوان بخش انتخاب‌گر و نانوصفحات اکسید گرافن<sup>۳</sup> (GO) به عنوان یک محرک برای تشخیص سریع نوری فروکتوز تهیه شده است. حسگر طراحی شده توسط گروه تحقیقاتی، با ماده رنگزای حاوی حلقه فیوزن بالا، همراه با نانو صفحات GO، فروکتوز را در میان سایر مونوساکاریدهای دیگر بسیار خوب تشخیص می‌دهد. این ساختار محدوده پاسخ خطی  $7 \times 10^{-5}$  تا  $3 \times 10^{-3}$  مولار با حد تشخیص  $23 \times 10^{-6}$  مولار در محلول با pH=7/4 را نشان می‌دهد. این حسگر برای تعیین فروکتوز در پلاسما انسانی با نتایج رضایت‌بخش استفاده شد [۱۰۷].



شکل ۳۸- نمایش طرح‌واره عملکرد ساختار سنتز شده [۱۰۱].



شکل ۳۹- حسگر فلورسنسی PET بر پایه آنتراسن - اسید برونیک برای تشخیص فروکتوز [۱۰۲].



شکل ۳۷- حسگر فلورسنسی بر پایه نفتالیمید/اسید برونیک جهت تشخیص فروکتوز، طول موج تهییج ۴۰۰ نانومتر، طول موج نشر ۵۳۰ نانومتر، غلظت حسگر:  $5 \times 10^{-4} M$  در  $pH=7/4$  [۱۰۴].

هونگیان بای<sup>۱</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۵ بر روی طراحی و سنتز حسگر ۳۹ (شکل ۳۸) بر پایه سازوکار انتقال الکترون از طریق القا نوری (PET) با ماده رنگزای نفتالیمیدی جهت تشخیص ساکاریدها در محیط آبی تحقیق کردند. حسگرهای مورد ذکر بر پایه رنگ ۴-آمینو-۱،۸-نفتالیمید هستند که دارای جذب در طول موج ۴۰۰ نانومتر و نشر در ۵۳۰ نانومتر می‌باشند. با ترکیب گیرنده فنیل اسید برونیک در موقعیت ۴ از پیرازین، حساسیت بالا برای تشخیص ساکاریدها حاصل شد. هر دو حسگر ساخته شده وابستگی به pH در شدت فلورسنس با مقدار pKa، ۴/۸ و ۴/۴ را نشان داده‌اند. پس از اتصال به قندها، افزایش فلورسنس تا ۵۰ برابر و ۵ برابر برای حسگر اول و دوم در pH ۷/۴ مشاهده شده است که به آن‌ها اجازه استفاده در محیط‌های فیزیولوژیکی را می‌دهد. پاسخ‌های روشن شونده در هر دو حسگر به ساکاریدها، نشانگر خاموش شدن PET از گروه آمینو به فلونوفور است. همچنین حسگرها حساسیت بالا به D-فروکتوز و D-سوربیتول را از خود نشان داده اند که حسگر اول جهت تشخیص فروکتوز در عسل مورد استفاده قرار گرفته است [۱۰۵].

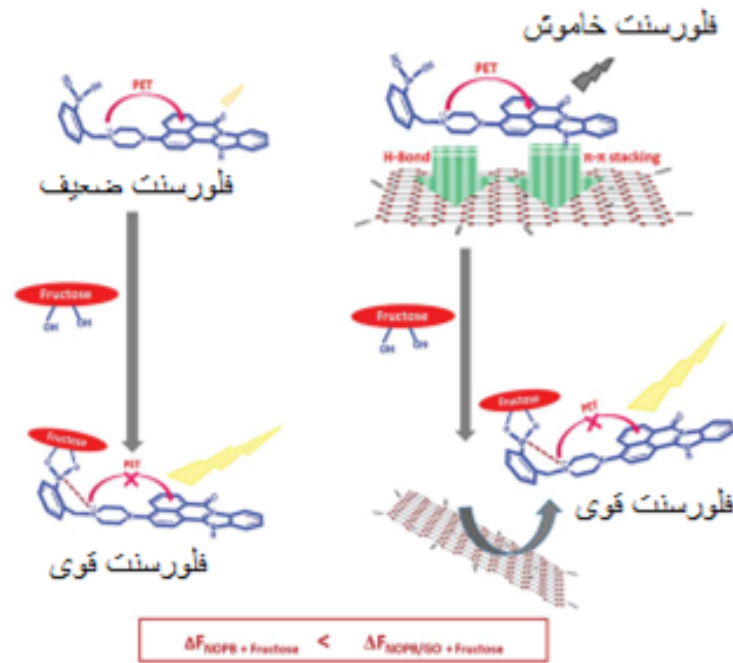
در سال ۲۰۱۹ سویینگ یو<sup>۲</sup> و همکارانش یک حسگر فلورسنسی ۴۱ (شکل ۳۹) بر پایه اسید برونیک - آنتراسن با واحد اکریل امید برای ترکیب در یک سیستم هیدروژل برای تشخیص مونوساکارید فعال‌سازی کردند. حسگر فلورسنسی ۴۱ در این پژوهش، یک پاسخ روشن شونده فلورسنسی بسیار قوی در حضور فروکتوز را نشان داده است و گزینش حسگر، به عنوان یک پاسخگر فلورسانس در محلول ساکاریدها به صورت D-فروکتوز < D-گالاکتوز < D-مانوز < D-گلوکز می‌باشد. ترکیب کردن هیدروژل با مونومر اسید برونیک توانایی تشخیص مونوساکاریدها توسط افزایش ۱۰ برابری فلورسانس با روند کلی مشابه همان مونومر موجود در محلول با افزودن D-فروکتوز را نشان داده است [۱۰۶].

در سال ۲۰۱۹ روحانی و همکارانش حسگر فلورسنسی ۴۲ (شکل ۴۰) را با حساسیت و گزینش‌پذیری بالا برای تشخیص فروکتوز طراحی و سنتز

<sup>3</sup> Graphene oxide

<sup>1</sup>Hongyan Bai

<sup>2</sup>Suying Xu



شکل ۴۰- طرح‌واره تولید سیگنال فلورسنسی برای حسگر ۴۲ در اتصال با فروکتوز و تقویت سیگنال فلورسنسی در حضور اکسید گرافن [۱۰۷].

تشخیص زودرس و غربالگری سرطان همیشه جهت تلاش مداوم دانشمندان بوده است. در این راستا، حسگرهای فلورسنسی اسید برونیک می‌توانند یک استراتژی مؤثر ارائه دهند. با توجه به اهمیت و احساس نیاز به حسگرهای سریع و دقیق در این حوزه، ساختارهای متنوع با هسته‌های فلورسانس طراحی شده‌اند و اثر گروه‌های دهنده و گیرنده بر رفتار این حسگرها به طور وسیعی مطالعه شده است. تاثیر طول جدا کننده-گیرنده و دهنده در ساختار حسگر بر انتخاب‌پذیری، گستره تشخیص و حساسیت حسگر گزارش شده است. در سال‌های اخیر محققین بر استفاده از حسگرهای ترکیبی و نانو ذرات عامل‌دار شده با حسگر متمرکز شده‌اند. استفاده از مشتقاتی با قابلیت پلیمر شدن از نقاط قوت و نوآوری‌های دهه اخیر است که در تهیه حسگرهای چند بار مصرف به منظور کاربردهای تجاری در گروه‌های تحقیقاتی در حال مطالعه است.

#### تشکر و قدردانی

نویسنده از حمایت‌های مادی و معنوی پژوهشگاه رنگ و قطب علمی رنگ برای انجام این مطالعه سپاسگزاری می‌نماید.

#### ۴- نتیجه‌گیری

اسید برونیک‌ها به طور موفق به عنوان حسگرهای فلورسنسی برای ساکاریدها از زمانی که پدیده اتصال برگشت‌پذیر اسید برونیک‌ها و گروه‌های ۱، ۲-دی‌هیدروکسی و ۱، ۳-دی‌هیدروکسی در محلول آبی در سال ۱۹۵۹ شناخته شد، گزارش شده است. این حسگرها بر پایه سازوکارهای فلورسنسی مختلف از قبیل PET، FRET و غیره که می‌تواند با ساکاریدها ترکیب شوند و به تغییرات فلورسنسی روشن-خاموش یا خاموش-روشن دست یابند. به دلیل اینکه هیرات‌های کربن دارای چندین مکان اتصال مختلف هستند، دی‌اسید برونیک‌ها با داشتن یک ساختار خاص می‌توانند باعث افزایش قابل توجه میل و انتخاب‌پذیری نسبت هیرات‌های کربن خاص شوند. تشخیص انتخابی ساکاریدها، به ویژه آنهایی که دارای عملکردهای فیزیولوژیکی و آسیب‌شناختی هستند، برای مطالعه عمیق بیماری‌های مرتبط با آن بسیار مهم است. حسگرهای فلورسنسی از جمله ابزارهای دقیق، سریع و حساس هستند که در دهه‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال تشخیص و اندازه‌گیری انتخابی گلوکز، کمک زیادی به تشخیص و درمان دیابت می‌کنند. حسگرهای فلورسنسی برای هدف قرار دادن سطح سلول‌های تومور خاص سیالین لوویس الیگوساکارید پایه‌ای برای تصویربرداری از سلول‌های تومور و تصویربرداری داخل بدن است.

#### ۵- مراجع

1. R. Danne, C. Poojari, H. Martinez-Seara, S. Rissanen, F. Lolicato, T. R'og, I. Vattulainen, J. Chem. "doGlycans-Tools for Preparing Carbohydrate Structures for Atomistic

- Simulations of Glycoproteins, Glycolipids, and Carbohydrate Polymers for GROMACS", Inf. Model. 57, 2401-2406, 2017.
2. K. A. Green, Y. Becker, A. Tanaka, D. Takemoto, H. L. Fitzsimons, S. Seiler, H. Lalucque, P. Silar, B. Scott, "SymB

- and SymC, two membrane associated proteins, are required for *Epichloë festucae* hyphal cell-cell fusion and maintenance of a mutualistic interaction with *Lolium*", *Mol. Microbiol.* 103, 657–677, **2017**.
3. A. Aroca, J. M. Benito, C. Gotor and L. C. Romero, "Persulfidation proteome reveals the regulation of protein function by hydrogen sulfide in diverse biological processes in *Arabidopsis*", *J. Exp. Bot.* 68, 4915–4927, **2017**.
  4. R. Emmerstorfer, K. Radefeld, V. Havlicek, U. Besenfelder, H. Yu, C. Mayrhofer, C. Vogl, G. Brem, S. Papp, "131 effect of oviductal fluid during in vitro culture on bovine embryo development, *Quality Fertil*", *Dev.* 30, 205–206, **2017**.
  5. N. K. Broecker, D. Andres, Y. Kang, U. Gohlke, A. Schmidt, S. Kunstmann, M. Santer, S. Barbirz, "Complex carbohydrate recognition by proteins: Fundamental insights from bacteriophage cell adhesion systems", *Perspect. Sci.* 11, 45–52, **2017**.
  6. X. Zhang, L. Chai, S. Nie, C. Lv, Q. Wang, Z. Li, "Facile synthesis of boronic acid-decorated carbon nanodots as optical nanoprobe for glycoprotein sensing", *Analyst*, 144, 1975–1981, **2019**.
  7. S. Xu, S. Che, P. Ma, F. Zhang, L. Xu, X. Liu, X. Wang, D. Song, Y. Sun, "One-step fabrication of boronic-acid-functionalized carbon dots for the detection of sialic acid", *Talanta*, 197, 548–552, **2019**.
  8. A. Suzuki, N. Miyaura, "Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds", *Chem. Rev.* 95, 2457–2483, **1995**.
  9. K. Keerthi Krishnan, S. Saranya, K. R. Rohit, G. Anilkumar, "A novel zinc-catalyzed Suzuki-type cross-coupling reaction of aryl boronic acids with alkynyl bromides", *J. Catal.* 372, 266–271, **2019**.
  10. H. W. Man, D. S. Matteson, "Hydrolysis of substituted 1,3,2-dioxaborolanes, an asymmetric Synthesis of a differentially protected syn,syn-3-Methyl-2,4-hexanediol", *J. Org. Chem.* 61, 6047–6051, **1996**.
  11. S. Kuwano, Y. Hosaka, T. Arai, "Chiral benzazaboroles as catalysts for enantioselective sulfonylation of cis-1, 2-diols", *Org. Biomol. Chem.* 1–8, **2019**.
  12. H. Yamamoto, K. Ishihara, "Arylboron compounds as acid catalysts in organic synthetic transformations", *Eur. J. Org. Chem.* 527–538, **1999**.
  13. W. X. Lv, Z. Li, E. Lin, J. L. Li, D. H. Tan, Y. H. Cai, Q. Li, H. Wang, "Regio and diastereoselective synthesis of cyclohexadienylborons via an intermolecular diels-alder reaction of alkenyl MIDA boronates with 2-Pyrones", *Chem.* 25, 4058–4061, **2019**.
  14. A. Goodman, N. A. Petasis, I. A. Zavialov, "A new synthesis of  $\alpha$ -arylglycines from aryl boronic acids", *Tetrahedron.* 53, 16463–16470, **1997**.
  15. K. Michigami, H. Murakami, T. Nakamura, N. Hayama, Y. Takemoto, "Catalytic asymmetric aza-Michael addition of fumaric monoacids with multifunctional thiourea/boronic acids", *Org. Biomol. Chem.* 17, 2331–2335, **2019**.
  16. H. Yu, B. Wang, "Arylboronic acid-facilitated selective reduction of aldehydes by tributyltin hydride", *Synth. Commun.* 31, 2719–2725, **2001**.
  17. H. Zeng, J. Wu, S. Li, C. Hui, A. Ta, S. Y. Cheng, S. Zheng, G. Zhang, "Copper(II)-Catalyzed Selective Hydroboration of Ketones, Aldehydes", *Org. Lett.* 21, 401–406, **2019**.
  18. G. Springsteen, R. Latta, B. Wang, "Development, synthesis of an arylboronic acid-based solid-phase amidation catalyst", *Synth.* 1611–1613, **2001**.
  19. X. Gao, W. Yang, G. Springsteen, "Catechol pendant polystyrene for solid-phase synthesis", *Tetrahedron Lett.* 43, 6339–6342, **2002**.
  20. L. Hu, P. X. Shen, Q. Shao, K. Hong, J. X. Qiao, J. Q. Yu, "PdII-Catalyzed Enantioselective C(sp<sup>3</sup>)-H Activation/Cross-Coupling Reactions of Free Carboxylic Acids", *Angew. Chem.* 58, 2134–2138, **2019**.
  21. K. B. Kim, J. Myung, C. M. Crews, "The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors", *Med. Res. Rev.* 21, 245–273, **2001**.
  22. M. Lei, H. Feng, E. Bai, H. Zhou, J. Wang, Y. Qin, H. Zhang, X. Wang, Z. Liu, O. Hai, J. Liu, Y. Zhu, "Discovery of a novel dipeptidyl boronic acid proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and triple-negative breast cancer", *Org. Biomol. Chem.* 17, 683–691, **2019**.
  23. S. J. Gardiner, P. R. Westmark, B. D. Smith, "Selective monosaccharide transport through lipid bilayers using boronic acid carriers", *J. Am. Chem. Soc.* 118, 11093–11100, **1996**.
  24. S. P. Draffin, P. J. Duggan, S. A. Duggan, "Highly fructose selective transport promoted by boronic acids based on a pentaerythritol core", *Org. Lett.* 3, 917–920, **2001**.
  25. W. Tjarks, A. H. Soloway, B. A. Barnum, "The chemistry of neutron capture therapy", *Chem. Rev.* 98, 1515–1562, **1998**.
  26. K. R. A. Samankumara Sandanayake, T. D. James, S. Shinkai, "4-(N, N-Dimethylamine) benzonitrile (DMABN) derivatives with boronic acid and boronate groups: new fluorescent sensors for saccharides and fluoride ion", *Angew. Chem. Int. Ed.* 35, 1910–1922, **2010**.
  27. X. Gao, W. Wang, B. Wang, "Boronic acid-based sensors", *Curr. Org. Chem.* 6, 1285–1317, **2002**.
  28. Y. J. Kim, K. O. Kim, J. J. Lee, "d-Glucose recognition based on phenylboronic acid-functionalized polyoligomeric silsesquioxane fluorescent probe", *Mater. Sci. Eng. C*, 95, 286–291, **2019**.
  29. L. L. Liu, D. W. Stephan, "Radicals derived from Lewis acid/base pairs", *Chem. Soc. Rev.* 1–10, **2019**.
  30. S. S. Reddy, V. M. Arivunithi, V. G. Sree, H. Kwon, J. Park, Y. C. Kang, H. Zhu, Y. Y. Noh, S. H. Jin, "Lewis acid-base adduct-type organic hole transport material for high performance, air-stable perovskite solar cells", *Nano Energy.* 58, 284–292, **2019**.
  31. H. Yuan, W. Ji, S. Chu, S. Qian, F. Wang, J. F. Masson, X. Han, W. Peng, "Fiber-optic surface plasmon resonance glucose sensor enhanced with phenylboronic acid modified Au nanoparticles", *Biosens. Bioelectron.* 117, 637–643, **2018**.
  32. X. Wu, X. X. Chen, Y. B. Jiang, "Recent advances in boronic acid-based optical chemosensors", *Analyst.* 142, 1403–1414, **2017**.
  33. X. T. Zhang, G. J. Liu, Z. W. Ning, G. W. Xing, "Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer-A review", *Carbohydr. Res.* 452, 129–148, **2017**.
  34. J. A. Peters, "Interactions between boric acid derivatives and saccharides in aqueous media: Structures and stabilities of resulting esters", *Coord. Chem. Rev.* 268, 1–22, **2014**.
  35. W. Yang, L. Lin, B. Wang, "A new type of boronic acid fluorescent reporter compound for sugar recognition", *Tetrahedron Lett.* 46, 7981–7984, **2005**.
  36. S. Shinkai, T. D. James, "Artificial receptors as chemosensors for carbohydrates", *Host-Guest Chem.*, 159–200, **2002**.
  37. R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, "Boronic acid building blocks: tools for sensing and separation", *Chem. Commun.* 47, 1106–1123, **2011**.



38. G. F. Whyte, R. Vilar, R. Woscholski, "Molecular recognition with boronic acids-applications in chemical biology", *J. Chem. Biol.* 6, 161-174, **2013**.
39. Y. Guan, Y. Zhang, "Boronic acid-containing hydrogels", *Chem. Soc. Rev.* 42, 8106-8121, **2013**.
40. K. Yum, T. P. McNicholas, B. Mu, M. S. Strano, "Single-Walled Carbon Nanotube-Based Near-Infrared Optical Glucose Sensors toward In Vivo Continuous Glucose Monitoring", *J. Diabetes Sci. Technol.* 7, 72-87, **2013**.
41. Z. Q. Guo, I. Shin, J. Yoon, "Recognition and sensing of various species using boronic acid derivatives", *Chem. Commun.* 48, 5956-5967, **2012**.
42. R. Ma, L. Shi, "henyl boronic acid-based glucose-responsive polymeric nanoparticles: synthesis and applications in drug delivery", *Polym. Chem.* 5, 1503-1518, **2014**.
43. T. R. Jackson, J. S. Springall, D. Rogalle, N. Masumoto, H. C. Li, F. D'Hooge, S. P. Perera, A. T. A. Jenkins, T. D. James, J. S. Fossey, J. M. H. van den Elsen, "Dye displacement assay for saccharide detection with boronate hydrogels", *Electrophoresis*, 29, 4185-4191, **2008**.
44. M. P. P. Morais, D. Marshall, S. E. Flower, C. J. Caunt, T. D. James, R. J. Williams, N. R. Waterfield, J. M. H. van den Elsen, "Analysis of protein glycation using fluorescent phenylboronate gel electrophoresis", *Sci. Rep.* 3, 1437, **2013**.
45. X. L. Sun, S. Y. Xu, S. E. Flower, J. S. Fossey, X. H. Qian, T. D. James, "Integrated, nsulate"boronate-based fluorescent probes for the detection of hydrogen peroxide", *Chem. Commun.* 49, 8311-8313, **2013**.
46. J. Chan, S. C. Dodani, C. J. Chang, "Reaction-based small-molecule fluorescent probes for chemoselective bioimaging", *Nat. Chem.* 4, 973-984, **2012**.
47. T. D. James, S. Shinkai, "Artificial receptors as chemosensors for carbohydrates", *Topics Curr. Chem.* 218, 159-200, **2002**.
۴۸. م. حسین‌نژاد, "مروری بر عملکرد سلول خورشیدی حساس شده به مواد رنگزا دارای مواد رنگزای پلیمری شفاف", نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ, ۱۰, ۱-۱۰, **۱۳۹۹**.
۴۹. م. حسین‌نژاد, ک. قرنجیگ, "مروری بر اثرات گروه‌های مختلف الکترون‌گیرنده مواد رنگزا بر روی ویژگی‌های اپتیک و الکترونیک سلول‌های خورشیدی", نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ, ۶, ۳-۱۸, **۱۳۹۵**.
۵۰. ش. روحانی, ز. بهرامی‌نیا, "مروری بر مواد هوشمند ترموکروم و کاربردهای آن", نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ, ۳, ۳۲-۲۳, **۱۳۹۲**.
۵۱. ف. سادات میری, س. گرجی‌کندی, ف. پناهی, "بررسی رفتار مواد رنگزای فلورسانس مزدوج به عنوان حسگرهای آمین", نشریه علمی مطالعات در دنیای رنگ, ۸, ۷۰-۵۵, **۲۰۱۸**.
52. G. Springsteen, B. Wang, "A detailed examination of boronic acid-diol complexation", *Tetrahedron.* 58, 5291-5300, **2002**.
53. X. Wu, X. X. Chen, Y. B. Jiang, "Recent advances in boronic acid-based optical chemosensors", *Analyst.* 142, 1403-1414, **2017**.
54. J. Yoon, A. W. Czarnik, "Fluorescent chemosensors of carbohydrates", *J. Am. Chem. Soc.* 114, 276-277, **1992**.
55. F. P. Schwarz, S. P. Wasik, "Fluorescence measurements of benzene, naphthalene, anthracene, pyrene, fluoranthene, and benzo [e] pyrene in water", *Anal. Chem.* 48, 524-528, **1976**.
56. J. Yoon, A. W. Czarnik, "Fluorescent chemosensors of carbohydrates", *Bioorg. Med. Chem.* 1, 267-271, **1993**.
57. Y. Liu, C. Deng, L. Tang, A. Qin, R. Hu, J. Z. Sun, B. Z. Tang, "Specific detection of d-Glucose by a tetraphenylethene-based fluorescent sensor", *J. Am. Chem. Soc.* 133, 660-663, **2011**.
58. M. Shao, Y. Zhao, "Phenylboronic acid-functionalized TTFAQ: modular synthesis and electrochemical recognition for saccharides", *Tetrahedron Lett.* 51, 2508-2511, **2010**.
59. C. Wang, Y. Li, Y. Wei, "A sandwich boronate affinity sorbent assay for glucose detection facilitated by boronic acid-terminated fluorescent polymers", *Sens. Actuators, B*, 247, 595-601, **2017**.
60. T. Kawanishi, M. A. Romey, P. C. Zhu, M. Z. Holody, S. Shinkai, "A study of boronic acid based fluorescent glucose sensors" *J. Fluoresc.* 14, 499-512, **2004**.
61. H. Shibata, Y. J. Heo, T. Okitsu, Y. Matsunaga, T. Kawanishi, S. Takeuchi, "Injectable hydrogel microbeads for fluorescence-based in vivo continuous glucose monitoring", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 17894-17898, **2010**.
62. Y. J. Heo, H. Shibata, T. Okitsu, T. Kawanishi, S. Takeuchi, "Long-term in vivo glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 13399-13403, **2011**.
63. K. M. K. Swamy, Y. J. Jang, M. S. Park, H. S. Koh, S. K. Lee, Y. J. Yoon, J. Yoon, "A sorbitol-selective fluorescence sensor", *Tetrahedron Lett.* 46, 3453-3456, **2005**.
64. X. Gao, V. V. Karnati, S. Gao, "The first fluorescent diboronic acid sensor specific for hepatocellular carcinoma cells expressing sialyl Lewis X", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 3373-3377, **2002**.
65. G. Kaur, H. Fang, X. Gao, H. Li, B. Wang, "Substituent effect on anthracene-based bisboronic acid glucose sensors", *Tetrahedron.* 62, 2583-2589, **2006**.
66. S. Arimori, M. L. Bell, C. S. Oh, T. D. James, "A modular fluorescence intramolecular energy transfer saccharide sensor", *Org. Lett.* 4, 4249-4251, **2002**.
67. R. M. Clegg, "Fluorescence resonance energy transfer", *Curr. Opin. Biotechnol.* 6, 103-110, **1995**.
68. Y. J. Huang, Y. B. Jiang, S. D. Bull, J. S. Fossey, T. D. James, "Boronic acids for fluorescence imaging of carbohydrates", *Chem. Commun.* 52, 3456-3469, **2016**.
69. S. Jin, Y. Cheng, S. Reid, M. Li, B. Wang, "Carbohydrate recognition by boronolactins, small molecules, and lectin", *Med. Res. Rev.* 30, 171-257, **2010**.
70. Z. Sharrett, S. Gamsey, L. Hirayama, B. Vilozny, J. T. Suri, R. A. Wessling, B. Singaram, "Exploring the use of APTS as a fluorescent reporter dye for continuous glucose sensing", *Org. Biomol. Chem.* 7, 1461-1470, **2009**.
71. A. Chaicham, S. Sahasithiwat, T. Tuntulani, B. Tomapatanaget, "Highly effective discrimination of catecholamine derivatives via FRET-on/off processes induced by the intermolecular assembly with two fluorescence sensors", *Chem. Commun.* 49, 9287-9289, **2013**.
72. L. I. Bosch, S. Arimori, C. J. Ward, "A D-glucose selective fluorescent internal charge transfer (ICT) sensor", *Tetrahedron Lett.* 43, 911-913, **2002**.
73. M. D. Phillips, T. M. Fyles, N. P. Barwell, T. D. James, "Carbohydrate sensing using a fluorescent molecular tweezer", *Chem. Commun.* 6557-6559, **2009**.
74. S. Arimori, K. A. Frimat, T. D. James, M. L. Bell, C. S. Oh, "Modular fluorescence sensors for saccharides", *Chem. Commun.* 18, 1836-1837, **2001**.
75. A. Stephenson-Brown, H. C. Wang, P. Iqbal, J. A. Preece, Y. Long, J. S. Fossey, T. D. James, P. M. Mendes, "Glucose selective surface plasmon resonance-based bis-boronic acid sensor", *Anl. St.* 138, 7140-7145, **2013**.

76. K. V. Kong, Z. Lam, W. K. Lau, W. K. Leong, M. Olivo, "A transition metal carbonyl probe for use in a highly specific and sensitive SERS-based assay for glucose", *J. Am. Chem. Soc.* 135, 18028–18031, **2013**.
77. R. Badugu, C. D. Lakowicz JR Geddes, "Boronic acid fluorescent sensors for monosaccharide signaling based on the 6-methoxyquinolinium heterocyclic nucleus: progress toward noninvasive and continuous glucose monitoring", *Bioorg. Med. Chem.* 13, 113–119, **2005**.
78. M. H. Chang, C. N. Chang, "Synthesis of three fluorescent boronic acid sensors for tumor marker Sialyl Lewis X in cancer diagnosis", *Tetrahedron Lett.* 55, 4437–4441, **2014**.
79. X. D. Xu, H. Cheng, W. H. Chen, S. X. Cheng, R. X. Zhuo, X. Z. Zhang, "In situ recognition of cell-surface glycans and targeted imaging of cancer cells", *Sci. Rep.* 3, 2679, **2013**.
80. T. M. Kolben, F. Kra, T. Kolben, C. Goess, A. Semmlinger, C. Dannecker, E. Schmoeckel, D. Mayr, N. N. Sommer, S. Mahner, U. Jeschke, "Recent development of boronic acid-based fluorescent sensors", *Future Oncol.* 13, 145–157, **2017**.
81. W. Yang, H. Fan, X. Gao, S. Gao, V. V. Karnati, W. Ni, W. B. Hooks, J. Carson, B. Weston, B. Wang, "The first fluorescent diboronic acid sensor specific for hepatocellular carcinoma cells expressing sialyl Lewis X", *Chem. Biol.* 11, 439–448, **2004**.
82. Y. E. Wang, X. Li, H. Chen, et al., "Porous Co–C core–shell nanocomposites derived from Co-MOF-74 with enhanced electromagnetic wave absorption performanc", *Chem. Res. Chin. Univ.* 34, 415–422, **2018**.
83. Y. Wang, R. Rong, H. Chen, M. Zhu, B. Wang, X. Li, "Triazole-linked fluorescent bisboronic acid capable of selective recognition of the Lewis Y antigen", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 1983–1988, **2017**.
84. D. Wang, E. Ozhegov, L. Wang, A. Zhou, H. Nie, Y. Li, X. L. Sun, "Sialylation and desialylation dynamics of monocytes upon differentiation and polarization to macrophage", *Glycoconjugate J.* 33, 725–733, **2016**.
85. A. Varki, P. Gagneux, "Multifarious roles of sialic acids in immunity", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1253, 16–36, **2012**.
86. H. Juan, P. Wensheng, C. Jinlong, "Hypoglycemic effect of polysaccharides with different molecular weight of *Pseudostellaria heterophylla*", *BMC Complement Altern. Med.* 13, 267, **2013**.
87. L. Kahanovitz, P. Sluss, S. Russell, "Type 1 Diabetes – A Clinical Perspective", *Point Care.* 16, 37–40, **2017**.
88. T. Mogos, A. Evelin Iacobini, "A review of hereditary fructose intolerance", *Romanian J. Diabet. Nutr. Metabol. Dis.* 23, 081–085, **2016**.
89. H. Li, H.M. Byers, A. Diaz, "Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas", *Molecular Genetics and Metabolism*, 123, 428–432, **2018**.
90. A. Quaglia, E.A. Roberts, M. Torbenson, "*Macswen's Pathology of the Live*", Developmental and Inherited Liver Disease, Chapter 3, 7th edition, 111–274, **2018**.
91. S. Hannou, D. Haslam, N. Mckeown, M. Herman, "Fructose metabolism and metabolic disease", *J. Clini. Inves.* 128, 554–555, **2018**.
92. J. Yoon, A. W. Czarnik, "Fluorescent chemosensors of carbohydrates", *J. Am. Chem. Soc.* 114, 5874–5875, **1992**.
93. T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, "Novel photoinduced electron-transfer sensor for saccharides based on the interaction of boronic acid and amine", *J. Chem. Soc. Chem Commun.* 4, 477, **1994**.
94. Y. Nagai, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, "Stabilization of sugar-boronic esters of indolyboronic acid in water via sugarindole interaction: A notable selectivity in oligosaccharides", *B. Chem. Soc. Jpn.* 66, 2965–2971, **1993**.
95. K. R. A. S. Sandanayake, S. Imazu, T. D. James, M. Mikami, S. Shinkai, "Molecular fluorescence sensor for saccharides based on amino coumarin", *Chem. Lett.* 2, 139–140, **1995**.
96. H. Suenaga, M. Mikami, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, "Screening of fluorescent boronic acids for sugar sensing which show a large fluorescence change" *Tetrahedron Lett.* 36, 4825–4828, **1995**.
97. G. P. Luis, M. Granda, R. Badia, M. E. D'íaz-García, "Selective fluorescent chemosensor for fructose", *Anal.* 123, 155–158, **1998**.
98. M. Shao, Y. Zhao, "Phenylboronic acid-functionalized TTFAQ: modular synthesis and electrochemical recognition for saccharides", *Tetrahedron Lett.* 51, 2508–2511, **2010**.
99. Z. Wang, W. Tan, D. Zhang, "A new saccharides and nucleosides sensor based on tetrathiafulvalene-anthracene dyad with two boronic acid groups", *Sensor.* 6, 954–961, **2006**.
100. D. Zhang, Z. Wang, D. Zhu, "A new saccharide sensor based on a tetrathiafulvalene–anthracene dyad with a boronic acid group", *J. Org. Chem.* 70, 5729–5732, **2005**.
101. S. Trupp, A. Schweitzer, J. Mohr, "A fluorescent water-soluble naphthalimide-based receptor for saccharides with highest sensitivity in the physiological pH range", *Org. Biomol. Chem.* 4, 2965–2968, **2006**.
102. J. Wang, S. Jin, S. Akay, B. Wang, "Design and synthesis of long-wavelength fluorescent boronic acid reporter compounds", *Eur. J. Org. Chem.* 13, 2091–2099, **2007**.
103. S. Jin, J. Wang, M. Li, B. Wang, "Synthesis, evaluation, and computational studies of naphthalimide-based long-wavelength fluorescent boronic acid reporters", *Chem. Eur. J.* 14, 2795–2804, **2008**.
104. H. Chen, L. Li, H. Guo, X. Wang, W. Qin, "Naphthalimide-based fluorescent photoinduced electron transfer sensors for saccharides", *RSC Adv.* 5, 13805–1381, **2015**.
105. S. Liu, H. Bai, "Naphthalimide-based fluorescent photoinduced electron transfer sensors for saccharides", *RSC Adv.* 5, 2837, **2015**.
106. S. Xu, A. C. Sedgwick, "A boronic acid-based fluorescent hydrogel for monosaccharide detection", *Front. Chem. Sci. Eng.* 1812–1815, **2019**.
107. S. Seraj, S. Rouhani, F. Faridbod, "Naphthalimide-based optical turn-on sensor for monosaccharide recognition using boronic acid receptor", *RSC Adv.* 9, 17933, **2019**.