

基于离子通道的电化学传感技术研究进展

姜晓晶^{1,2} 梁荣宁^{*1} 秦伟^{*1}

¹(中国科学院海岸带环境过程与生态修复重点实验室和山东省海岸带环境过程重点实验室,
中国科学院烟台海岸带研究所,烟台 264003)

²(中国科学院大学,北京 10049)

摘 要 近年来,基于离子通道的电化学检测技术备受关注,目前该技术已广泛应用于 DNA 测序、分子间相互作用测定以及无机离子、生物分子等检测中。本文从电化学检测方法的角度,综述了近年来基于离子通道的电流型、阻抗型以及电位型检测技术在化学与生物传感中的应用研究进展,重点介绍了此技术的作用原理及传感器构建方法,并对离子通道基电化学传感技术进行了展望。

关键词 离子通道;电化学检测技术;化学与生物传感;评述

1 引言

生物体的新陈代谢需要不断与外界环境进行物质交换和能量传递,这些过程必须借助离子通道(Ion channel)完成。天然离子通道是细胞膜上一类特殊的亲水性蛋白质微孔道,选择性地使特定离子进出细胞。离子通道最典型的特点是具有选择性和门控制性。选择性是指通道具有选择性通透作用,在通道开放时只允许特定离子顺电化学差流动;门控制性是指通道的开放和关闭,此特性使得通道能够灵敏地感受外界刺激并调节自身的开放和关闭。常见离子通道主要包括两大类:天然生物离子通道和人工合成离子通道。其中,天然生物离子通道主要由生物膜、跨膜蛋白和通道构成,此类型常用的通道主要有葡萄球菌 α -溶血素(α -HL)、气单胞菌溶素(Aerolysin)、分歧杆菌属孔道蛋白 A(MspA)以及大肠杆菌的外膜蛋白 G(OmpG)等。人工合成离子通道是受生物离子通道启发而人工制备的离子通道,该类型的离子通道通常采用一定的基底材料(如聚合物^[1]、硅基材料^[2,3]、玻璃^[4]、氧化铝^[5]、石墨烯^[6,7]和 MoS₂^[8]等),利用离子束刻蚀^[9]、电子束刻蚀^[10]等方法进行制备。两种类型离子通道各有优缺点:天然生物离子通道信号分辨能力强,但稳定性差且不适合大规模生产;人工离子通道尺寸可控、易于阵列化且重现性好,但其制备成本高^[11],信号噪音较大^[12]。

鉴于离子通道的特性及优势,近年来,研究人员将离子通道应用于化学传感领域,开发出了一系列基于离子通道的光学传感器^[13]和电化学传感器^[14],并将其应用于离子检测^[15]、生物传感^[16-19]、能量转化^[20]以及 DNA 测序^[21,22]等方面。由于电化学传感技术具有灵敏度高、成本低、操作简单和易于小型化等特点,目前基于离子通道的电化学传感技术已成为化学传感领域的研究热点。利用离子通道技术进行电化学传感的思想来源于 Coulter 计数器,传统 Coulter 计数器使用单个圆柱形孔计算电解质上颗粒的数量并测量颗粒的体积。Umezawa 等最早将离子通道引入电化学传感领域,实现了 ClO₄⁻、Ca²⁺、Mg²⁺和 Ba²⁺等多种无机离子的检测^[23,24]。近年来,随着离子通道基电化学检测技术的不断发展,研究者利用此技术不仅实现了生物大分子(如单链 DNA^[25]、双链 DNA^[26]和 RNA^[27]以及蛋白质等^[28-30])的检测,而且还进行了 DNA 测序和 DNA/蛋白质相互作用检测等生物前沿领域的研究工作。目前,已发展的电化学离子通道传感技术的应用对象如图 1 所示。本文以天然生物离子通道和人工合成离子通道为主体,根据电化学检测方法的不同,对其在化学与生物传感中的应用进行了评述。

2 离子通道基电化学传感技术

基于离子通道的电化学传感技术的工作原理是利用离子通道作为识别元件,待测物流经离子通道

2018-05-11 收稿;2018-06-19 接受

本文系国家自然科学基金项目(Nos. 41576106,21475148)、中国科学院青年创新促进会人才项目(No. 2014190)以及山东省泰山学者人才计划(No. TS20081159)资助

* E-mail: mliang@yic.ac.cn; wqin@yic.ac.cn

时产生感应信号,随后被换能器接收,转化为可测量的电化学信号(如电流、阻抗、电位),然后经过放大、储存,最后通过电化学仪器显示记录下来。根据电化学信号的不同,可大致分为电流型、阻抗型以及电位型离子通道检测技术。

2.1 电流型离子通道传感技术

图2为典型电流型离子通道传感的检测示意图及响应图,其中离子通道连接两个充满电解质溶液的隔室,通过施加电压从而产生通过通道的离子电流,以电流表检测的电流变化为响应信号。其检测原理是当通道一侧加入待测分析物时,在外加电场的驱动下分析物会穿过离子通道进入通道另一侧。当分析物与离子通道尺寸相当时,通道会出现瞬时阻塞,产生下降的电流脉冲,电流脉冲变化的幅度、持续时间和频率取决于分析物的特征(如待测物大小及形状,电荷以及分析物和孔之间的相互作用等)^[31~33]。目前,此技术已被广泛应用于环境监测^[34]、癌症分析^[35]、物质分离^[36,37]等领域,该技术具有检测速度快、换能方式简单等优点,但常规的电流型离子通道传感技术存在选择性低、灵敏度差等缺点。

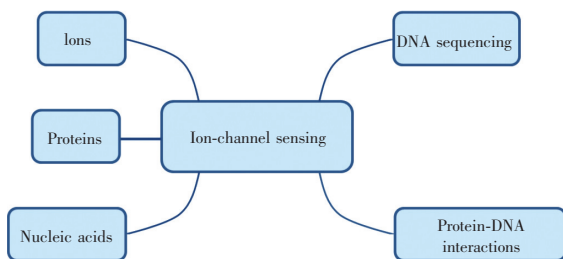


图1 离子通道传感技术应用对象示意图

Fig.1 Application objects of ion-channel sensing

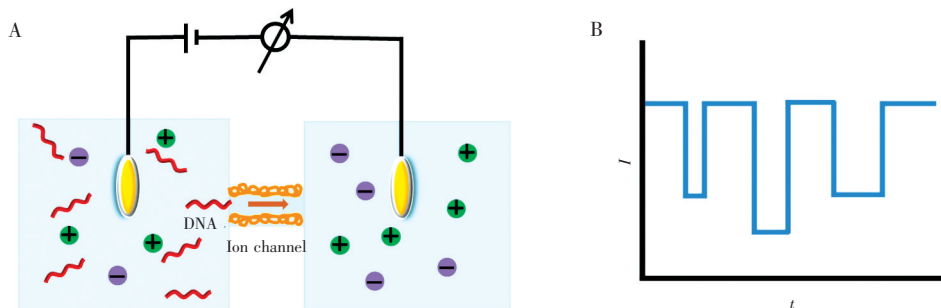


图2 (A) 基于电流法的离子通道传感检测 DNA 示意图以及 (B) 典型电流响应^[14]

Fig.2 (A) Schematic diagram and (B) typical response curve for current-based ion-channel sensing of DNA^[14]

1996年,Kasianowicz等^[38]首次报道了基于天然生物离子通道 α -HL的电流型核酸检测技术,此工作开创了基于离子通道电化学检测DNA的新领域。该研究采用电泳法驱动单链DNA(ssDNA)和RNA分子通过 α -HL通道,当生物分子位置发生变化时,瞬时电流发生改变,他们发现电流频率与分析物浓度相关且持续时间与分子的长度成一定比例关系。近年来,龙亿涛研究组在生物离子通道基电流型检测技术方面做了大量研究工作,他们利用气单胞菌溶素Aerolysin作为离子通道,实现了对未经修饰的寡聚核苷酸分子^[39]的直接电化学检测。然而,需要指出的是,上述检测方法对靶向目标物质的选择性不足,体积相似的非目标分子也可以进入离子通道,产生干扰目标信号的离子电流特征,从而降低检测的准确度。

针对此问题,人们通过在离子通道或分析物上修饰辅助物质进一步提高检测的选择性。在天然生物离子通道修饰研究方面,Fahie等^[40]报道了生物素配体修饰的生物离子通道OmpG用于高选择性检测生物素结合蛋白,该通道可区分复杂混合物中生物素结合蛋白的几种结构同源物^[41]。对于人工固态离子通道而言,一般通过共价修饰的方式改进通道识别选择性。Jiang的研究组^[42]对聚合物人工离子通道进行了选择性修饰,他们在纳米离子通道孔道中修饰G-四联体DNA,当 K^+ 存在时,它会与G-四联体DNA发生作用并使得DNA构型发生变化,进一步导致跨膜电流降低,从而实现 K^+ 的检测。基于类似原理,他们将锌指蛋白修饰到聚合物人工纳米离子通道中,构筑了锌的高选择性仿生离子通道^[43],此外他们也将一定长度的单链DNA修饰到聚合物纳米离子通道中,用于高选择性地检测 Hg^{2+} ^[44]。Gao等^[45]对玻璃基人工离子通道进行选择性修饰,他们将大环二氧四胺衍生物共价修饰到通道内表面,实现了对汞离子的高选择性检测。White研究组^[46]在玻璃基人工离子通道内表面修饰胺基,通过变

化溶液 pH 值,使离子通道表面胺基质子化或去质子化,从而构建出 pH 门控效应的电化学传感器。此外,通过在目标分析物上修饰特定功能性物质,也可以提高离子通道对待测物的选择性。例如在核酸上结合一种聚阳离子纳米载体^[47],聚阳离子载体可以在目标核酸上施加一定的偶极矩,通过电泳力将纳米载体-靶 DNA 复合物驱动到离子通道中,而不具有结合载体的非目标分子被排斥在通道外,不产生任何干扰信号,从而提高离子通道检测的选择性。

在传统的电流型离子通道分析技术中,分析物穿过离子通道的时间通常较短(~ 1 ms),这导致此类型传感方法的灵敏度一般较低。解决此问题的关键在于减慢分析物的运动速度,并延长它们在离子通道孔内的停留时间,从而获得时间可分辨的信号,并最终实现检测灵敏度的提高。Meller 的研究组等^[48]在减慢蛋白质通过离子通道速度方面做了大量研究工作。他们利用激光诱导产生出与分析物电泳运动方向相反的电渗流,从而减慢分析物通过离子通道的速度,使得小分子蛋白能够被检测。同时,他们也发现,通过将电解质 pH 微调至分析物蛋白的等电点(pI),也可以减慢分析蛋白的速度^[49]。Plesa 等^[25]在监测及减慢 DNA 通过通道速度方面开展了诸多研究工作。他们通过监测标记的 DNA 通过离子通道过程中的位置变化,从而确定 DNA 通过离子通道的速度。他们报道了使用谷氨酸溶液来减慢 DNA 速度的方法^[50],与常规使用的 KCl 溶液相比,谷氨酸盐溶液具有较低的电导率和较高的粘度。粘度的增加使得谷氨酸盐溶液对 DNA 分子具有更大的拖曳力,这使得 DNA 分子通过离子通道的时间延长,从而进一步显著提高测量灵敏度。最近的研究中,他们通过使用高浓度 LiCl 缓冲液代替 KCl 溶液以降低 DNA 分子通过离子通道的速度,可以获得更高的测量带宽^[51]。

2.2 阻抗型离子通道传感技术

电化学阻抗型离子通道检测体系主要由离子通道和电解质(溶液)两部分组成,使用阻抗分析仪在室温下进行阻抗谱的测量和记录。传统阻抗分析的一般原理是电子在电极/电解质界面发生转移时,由于电子传导速率与溶液离子传导速率不同,导致电子转移不同步,产生电子转移电阻。在阻抗基离子通道传感技术中,离子通道的功能化修饰会使得电子转移电阻略微降低,而功能化离子通道与分析物的相互作用则会使得电子转移电阻显著增加,据此可以实现对分析物浓度、带电情况和结构特征等多种参数的检测。基于阻抗法的离子通道传感技术的检测原理以及典型阻抗响应谱如图 3 所示。此类型传感技术具有换能方式简单、检测灵敏度高等优点^[52~55]。然而,该技术也存在复杂电化学阻抗谱分析与解释困难、等效电路模型缺乏唯一性等诸多不足。目前,阻抗型离子通道传感技术主要用于生物大分子的检测^[56]。

氧化铝基人工固态离子通道由于其具有高度有序、易于修饰以及非特异性吸附弱等特点,在阻抗基离子通道传感技术中得到广泛使用。然而未经修饰的氧化铝离子通道难以用于实现高选择性的阻抗检测,已报道的文献多采用功能化修饰的氧化铝通道作为传感元件。Wu 等^[56]利用小分子单链 DNA(ssDNA)对氧化铝离子通道进行修饰,实现了杂交 DNA 的阻抗检测,同时他们也发现降低离子通道孔的密度,有利于实现电化学阻抗谱中离子通道电阻和膜电容的清晰识别。Kant 等^[57]将大分子链霉抗生物素蛋白修饰到多孔道氧化铝的内表面,并研究了氧化铝离子通道面积和孔数对化学和生物传感的影响。他们发现,与大离子通道阵列相比,小面积和低孔数离子通道可以达到更好的生物传感性能。最近,有研究者将大分子的人类气味结合蛋白(hOBP)固定于氧化铝离子通道表面,实现了醛和脂肪酸的高选择性、高灵敏度电化学阻抗检测^[5]。hOBP 不仅可与亲脂性分子结合,而且对亲水性的醛和脂肪酸也呈现出较高的亲和力,当 hOBP 与醛或脂肪酸发生相互作用后,电荷转移电阻和离子通道电阻的串联电阻显著增加,从而实现对醛和脂肪酸的检测,该方法对苯甲醛和二十二碳六烯酸的检出限可分别达到 10^{-9} mg/mL 和 10^{-12} mg/mL 量级。

2.3 电位型离子通道传感技术

电位型离子通道传感技术,主要是指基于离子选择性电极的离子通道传感技术。离子选择性电极检测技术具有操作简单、成本低廉以及选择性高等优点,特别适合于现场快速分析。近年来,研究者将此类电极与离子通道相结合,发展了诸多离子通道基离子选择性电极检测技术,实现了对无机离子、生物大分子等的高灵敏、高选择性检测,可以预见此类技术未来有望应用于临床化验、环境监测等领域。与其它电化学离子通道传感技术相比,该技术具有构建方法简单、选择性高等优点,但是由于离子通道

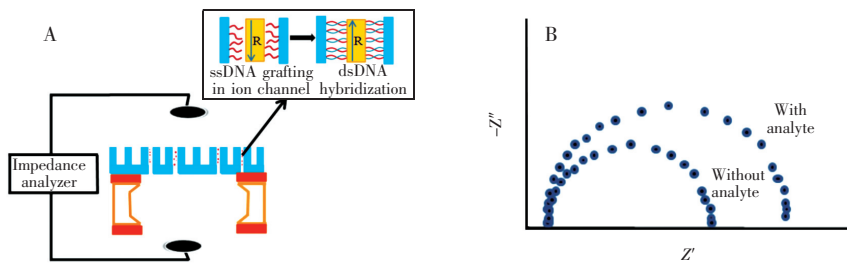


图 3 (A) 基于阻抗法的离子通道传感检测 DNA 杂化示意图以及 (B) 典型阻抗图谱^[56]

Fig.3 (A) Detection diagram and (B) typical impedance spectroscopy for impedance-based ion-channel sensing of DNA hybridization^[56]

内识别反应发生过程中无额外电化学驱动力存在,使得采用此技术所构建的传感器更新较为困难。

目前,已研发的离子通道基离子选择性电极检测技术主要可分为两大类,即零电流技术和电流驱动技术。在零电流条件下测定时,一般采用两电极体系,即将离子通道、离子选择性电极以及外参比电极之间用导线连接组成一个完整的测量回路,将其置于待测溶液中,离子通道中选择性识别反应可对待测溶液中离子浓度变化产生影响,并进一步对电位信号变化产生影响,通过电位计测量该电位变化,从而实现待测物检测。在该条件下,离子的扩散过程仅依靠浓度差。电流驱动条件下的电位检测技术是指基于计时电位技术的电位分析检测技术,该技术是通过控制电极表面施加电流的方向、时间以及电流的大小,能够有效调控通过离子通道修饰的聚合物膜离子选择性电极的离子通量,从而实现待测物快速检测^[58]。电流驱动条件下的电位检测体系一般采用三电极体系,由工作电极、参比电极和辅助电极组成。

Gyurcsanyi 等将功能化的离子通道与离子选择性电极相结合,实现了小 RNA (miRNA) 的电位检测^[59],此传感器的基本原理如图 4 所示。该研究利用带正电的肽-核酸修饰离子通道,带负电荷的 miRNA 经过离子通道时会由于电荷中和作用使得离子通道不带电,此过程采用 K^+ 作为指示离子指示电荷中和作用过程, K^+ 选择性电极作为指示电极测定 K^+ 浓度变化,从而实现 miRNA 的检测。需要指出的是,此过程核酸待测物识别过程与电极检测过程是分别进行的,而且识别过程仅依赖电荷作用使得检测缺乏选择性。为了解决此问题,他们将亲脂性的离子载体、离子交换剂等修饰于金离子通道内表面,

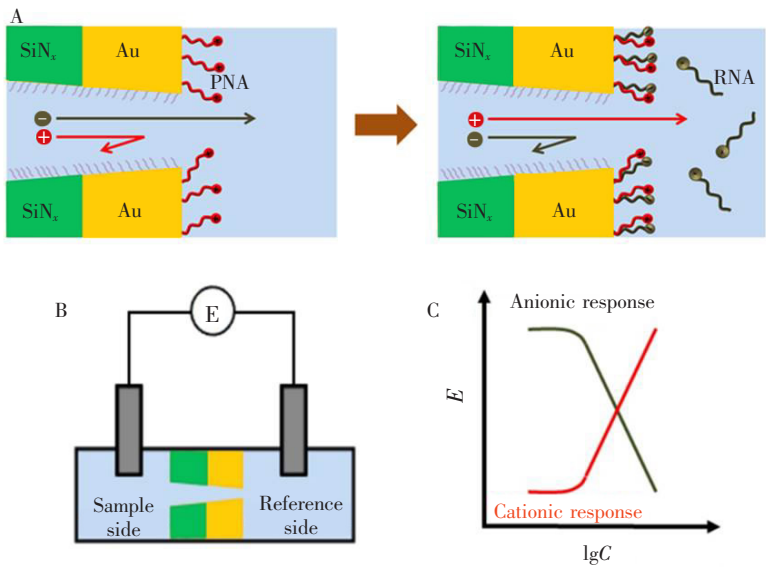


图 4 (A) 基于平衡电位的离子通道传感检测小 RNA 示意图、(B) 测量装置以及 (C) 典型电位响应^[59]

Fig.4 (A) Schematic illustration, (B) measurement setup and (C) typical potential response for equilibrium potential-based ion-channel sensing of microRNA^[59]

构建了集识别和检测为一体的离子通道基离子选择性电极(图5),离子载体的存在可以保证电极的高选择性识别,最终实现了 Ag^+ 的高选择性、高灵敏电位检测^[60]。最近,他们又将亲水性的多肽修饰于金离子通道内,构建了高选择性的 Cu^{2+} 选择性离子通道传感器^[61]。

Xu 等^[62]提出了一种基于计时电位分析法的离子通道传感用于蛋白质的检测,检测原理如图6所示。在该检测体系中,聚合物膜钠离子选择性电极膜表面首先修饰生物素,当溶液中加入亲和素后,生物素与亲和素会发生键合作用,此作用会抑制电流驱动的 Na^+ 从溶液相进入敏感膜相的离子通量,此离子通量的变化可用于定量检测溶液中的亲和素。此外,研究表明,通过降低电极敏感膜的比表面积可以提高检测灵敏度。鉴于此,他们将固态氧化铝离子通道覆盖于生物素修饰的电极膜表面,有效降低了电极比表面积,进一步提高了电位检测亲和素的灵敏度。

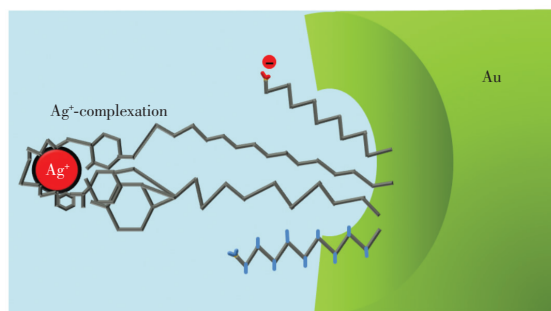


图5 离子载体修饰的金离子通道^[60]

Fig. 5 Schematic representation of gold-based ion channel modified with ionophore^[60]

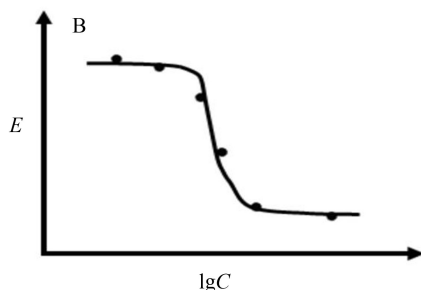
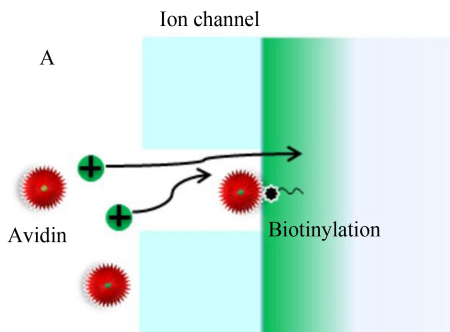


图6 (A)基于电位法的离子通道传感检测抗原抗体相互作用示意图以及(B)典型电位响应^[62]

Fig. 6 (A) Detection diagram and (B) typical potential response for potentiometry-based ion-channel sensing of antigen-antibody interactions^[62]

3 结语

在过去的十余年中,基于离子通道的电化学检测技术取得了较大的进展。虽然目前离子通道基电化学传感器技术在选择性、灵敏度以及稳定性等方面已取得诸多突破,然而,离子通道技术仍然面临着诸多挑战,如可供选择的生物离子通道种类十分有限,以及人工离子通道的稳定性和均一性缺乏等,伴随着DNA工程技术、纳米技术以及3D打印技术的发展,这些问题有望在未来得以解决。此外,离子通道传感领域面临的最大问题是只有少数相关化学与生物传感器已被用于实际样品分析,而大部分仍然处于概念验证阶段,这就要求研究人员更加深入地研究可应用于现场快速检测的技术,以更好地将离子通道基化学和生物传感器应用于实际复杂样品的检测中。

References

- 1 Apel P. *Radiat. Meas.*, **2001**, 34(1-6): 559-566
- 2 Keyser U F, Krapf D, Koelman B N, Smeets R M M, Dekker N H, Dekker C. *Nano Lett.*, **2005**, 5(11): 2253-2256
- 3 Krapf D, Wu M Y, Smeets R M M, Zandbergen H W, Dekker C, Lemay S G. *Nano Lett.*, **2006**, 6(1): 105-109
- 4 Salancon E, Tinland B. *J. Colloid Interf. Sci.*, **2013**, 392: 465-469
- 5 Lu Y L, Zhang D M, Zhang Q, Huang Y X, Luo S B, Yao Y, Li S, Liu Q J. *Biosens. Bioelectron.*, **2016**, 79: 251-257
- 6 Avdoshenko S M, Nozaki D, da Rocha C G, Gonzalez J W, Lee M H, Gutierrez R, Cuniberti G. *Nano Lett.*, **2013**, 13(5): 1969-1976

- 7 Merchant C A, Healy K, Wanunu M, Ray V, Peterman N, Bartel J, Fischbein M D, Venta K, Luo Z T, Johnson A T C, Drndic M. *Nano Lett.*, **2010**, 10(8): 2915–2921
- 8 Feng J, Liu K, Graf M, Lihter M, Bulushev R D, Dumcenco D, Alexander D T L, Krasnozhan D, Vuletich T, Kis A, Radenovic A. *Nano Lett.*, **2015**, 15(5): 3431–3438
- 9 Li J, Stein D, McMullan C, Branton D, Aziz M J, Golovchenko J A. *Nature*, **2001**, 412(6843): 166–169
- 10 Storm A J, Chen J H, Ling X S, Zandbergen H W, Dekker C. *Nat. Mater.*, **2003**, 2(8): 537–540
- 11 ZHAN Sheng-Xin, ZHANG Xiao-Hui, WANG Na, YANG Xiao-Rui, GUO Ming. *Mater. Rev.*, **2012**, (19): 13–16
战胜鑫, 张晓辉, 王娜, 杨晓蕊, 郭明. 材料导报, **2012**, (19): 13–16
- 12 YAN Bing-Yong, GU Zhen, GAO Rui, CAO Chan, YING Yi-Lun, MA Wei, LONG Yi-Tao. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2015**, 43(7): 971–975
颜秉勇, 顾震, 高瑞, 曹婵, 应佚伦, 马巍, 龙亿涛. 分析化学, **2015**, 43(7): 971–975
- 13 Gilboa T, Meller A. *Analyst*, **2015**, 140(14): 4733–4747
- 14 Makra I, Gyuresanyi R E. *Electrochem. Commun.*, **2014**, 43: 55–59
- 15 Braha O, Gu L Q, Zhou L, Lu X, Cheley S, Bayley H. *Nat. Biotechnol.*, **2000**, 18(9): 1005–1007
- 16 Zahid O K, Wang F, Ruzicka J A, Taylor E W, Hall A R. *Nano Lett.*, **2016**, 16(3): 2033–2039
- 17 Ayub M, Stoddart D, Bayley H. *ACS Nano*, **2015**, 9(8): 7895–7903
- 18 Harrington L, Alexander L T, Knapp S, Bayley H. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2015**, 54(28): 8154–8159
- 19 Nivala J, Mulroney L, Li G, Schreiber J, Akeson M. *ACS Nano*, **2014**, 8(12): 12365–12375
- 20 Gomez V, Ramirez P, Cervera J, Nasir S, Ali M, Ensinger W, Mafe S. *Appl. Phys. Lett.*, **2015**, 106(7): 073701
- 21 Kowalczyk S W, Tuijtel M W, Donkers S P, Dekker C. *Nano Lett.*, **2010**, 10(7): 1414–1420
- 22 Venkatesan B M, Bashir R. *Nat. Nanotechnol.*, **2011**, 6(10): 615–624
- 23 Sugawara M, Kojima K, Sazawa H, Umezawa Y. *Anal. Chem.*, **1987**, 59(24): 2842–2846
- 24 Minami H, Sugawara M, Odashima K, Umezawa Y, Uto M, Michaelis E K, Kuwana T. *Anal. Chem.*, **1991**, 63(23): 2787–2795
- 25 Plesa C, van Loo N, Ketterer P, Dietz H, Dekker C. *Nano Lett.*, **2015**, 15(1): 732–737
- 26 Skinner G M, van den Hout M, Broekmans O, Dekker C, Dekker N H. *Nano Lett.*, **2009**, 9(8): 2953–2960
- 27 Talaga D S, Li J L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(26): 9287–9297
- 28 Rodriguez-Larrea D, Bayley H. *Nat. Nanotechnol.*, **2013**, 8(4): 288–295
- 29 Niedzwiecki D J, Iyer R, Borer P N, Movileanu L. *ACS Nano*, **2013**, 7(4): 3341–3350
- 30 Rosen C B, Rodriguez-Larrea D, Bayley H. *Nat. Biotechnol.*, **2014**, 32(2): 179–181
- 31 Cabello-Aguilar S, Abou Chaaya A, Bechelany M, Pochat-Bohatier C, Balanzat E, Janot J M, Miele P, Balme S. *Soft Matter*, **2014**, 10(42): 8413–8419
- 32 Kaya D, Dinler A, San N, Kececi K. *Electrochim. Acta*, **2016**, 202: 157–165
- 33 Wei C, Bard A J, Feldberg S W. *Anal. Chem.*, **1997**, 69(22): 4627–4633
- 34 Zhang Y C, Chen Y L, Fu Y Q, Ying C F, Feng Y X, Huang Q M, Wang C, Pei D S, Wang D Q. *Sci. Rep.*, **2016**, 6: 27959
- 35 Shim J, Humphreys G I, Venkatesan B M, Munz J M, Zou X Q, Sathe C, Schulten K, Kosari F, Nardulli A M, Vasmatazis G, Bashir R. *Sci. Rep.*, **2013**, 3: 1389
- 36 Savariar E N, Krishnamoorthy K, Thayumanavan S. *Nat. Nanotechnol.*, **2008**, 3(2): 112–117
- 37 Lee S B, Mitchell D T, Trofin L. *Science*, **2002**, 296(5576): 2198–2200
- 38 Kasianowicz J J, Brandin E, Branton D, Deamer D W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, 93(24): 13770–13773
- 39 CAO Chan, LIAO Dong-Fang, YING Yi-Lun, LONG Yi-Tao. *Acta Chim. Sinica*, **2016**, (9): 734–737
曹婵, 廖冬芳, 应佚伦, 龙亿涛. 化学学报, **2016**, (9): 734–737
- 40 Fahie M A, Chisholm C, Chen M. *ACS Nano*, **2015**, 9(2): 1089–1098
- 41 Fahie M A, Yang B, Mullis M, Holden M A, Chen M. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(21): 11143–11149
- 42 Hou X, Guo W, Xia F, Nie F Q, Dong H, Tian Y, Wen L P, Wang L, Cao L X, Yang Y, Xue J M, Song Y L, Wang Y G, Liu D S, Jiang L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(22): 7800–7805

- 43 Tian Y, Hou X, Wen L P, Guo W, Song Y L, Sun H Z, Wang Y G, Jiang L, Zhu D B. *Chem. Commun.*, **2010**, 46(10): 1682–1684
- 44 Tian Y, Zhang Z, Wen L P, Ma J, Zhang Y Q, Liu W D, Zhai J, Jiang L. *Chem. Commun.*, **2013**, 49(91): 10679–10681
- 45 Gao R, Ying Y L, Yan B Y, Iqbal P, Preece J A, Wu X Y. *Microchim. Acta*, **2016**, 183(1): 491–495
- 46 Wang G L, Zhang B, Wayment J R, Harris J M, White H S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(23): 7679–7686
- 47 Tian K, Decker K, Aksimentiev A, Gu L Q. *ACS Nano*, **2017**, 11(2): 1204–1213
- 48 Di Fiori N, Squires A, Bar D, Gilboa T, Moustakas T D, Meller A. *Nat. Nanotechnol.*, **2013**, 8(12): 946–951
- 49 Nir I, Huttner D, Meller A. *Biophys. J.*, **2015**, 108(9): 2340–2349
- 50 Plesa C, van Loo N, Dekker C. *Nanoscale*, **2015**, 7(32): 13605–13609
- 51 Plesa C, Verschuieren D, Pud S, van der Torre J, Ruitenbergh J W, Witteveen M J, Jonsson M P, Grosberg A Y, Rabin Y, Dekker C. *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, 11(12): 1093–1097
- 52 Adiga S P, Curtiss L A, Elam J W, Pellin M J, Shih C C, Shih C M, Lin S J, Su Y Y, Gittard S A, Zhang J, Narayan R J. *Jom-US*, **2008**, 60(3): 26–32
- 53 Santos A, Kumeria T, Losic D. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, **2013**, 44: 25–38
- 54 de la Escosura-Muniz A, Merkoci A. *ACS Nano*, **2012**, 6(9): 7556–7583
- 55 Stroeve P, Ileri N. *Trend. Biotechnol.*, **2011**, 29(6): 259–266
- 56 Wu S M, Ye W W, Yang M, Taghipoor M, Meissner R, Brugger J, Renaud P. *Sens. Actuators B*, **2015**, 216: 105–112
- 57 Kant K, Priest C, Shapter J G, Losic D. *Electrochim. Acta*, **2014**, 139: 225–231
- 58 Makarychev-Mikhailov S, Shvarev A, Bakker E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(34): 10548–10549
- 59 Makra I, Brajnovits A, Jagerszki G, Furjes P, Gyurcsanyi R E. *Nanoscale*, **2017**, 9(2): 739–747
- 60 Jagerszki G, Takacs A, Bitter I, Gyurcsanyi R E. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2011**, 123(7): 1694–1697
- 61 Papp S, Jagerszki G, Gyurcsanyi R E. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2018**, 57(17): 4752–4755
- 62 Xu Y D, Bakker E. *Langmuir*, **2009**, 25(1): 568–573

Research Advances in Ion Channel-based Electrochemical Sensing Techniques

JIANG Xiao-Jing^{1,2}, LIANG Rong-Ning^{*1}, QIN Wei^{*1}

¹(Key Laboratory of Coastal Environmental Processes and Ecological Remediation, Yantai Institute of Coastal Zone Research (YIC), Chinese Academy of Sciences(CAS); Shandong Provincial Key Laboratory of Coastal Environmental Processes, YICCAS, Yantai 264003, China)

²(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract During the past few years, electrochemical sensing techniques based on ion channels have attracted considerable attention. Nowadays, these techniques have been widely used in DNA sequencing, measurement of molecular interactions and detection of inorganic ions and biological species. Hence, in this review, the research progresses of ion channel-based electrochemical techniques including amperometry, conductometry and potentiometry in chemical and biological sensing are addressed from the perspective of different electrochemical methods. The sensing mechanism and fabrication process of these sensing methods are mainly introduced. In addition, the further research orientations of electrochemical sensing based on ion channels are prospected.

Keywords Ion channel; Electrochemical technique; Chemical and biological sensing; Review

(Received 11 May 2018; accepted 19 June 2018)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 41576106, 21475148), the Youth Innovation Promotion Association of CAS (No. 2014190) and the Taishan Scholar Program of Shandong Province, China (No. TS20081159).