

2018 年度湖南省科学技术奖推荐公示内容

自然科学奖

项目名称:

核酸/蛋白及相关药物等生物活性分子的特异性识别与应用研究

推荐单位意见:

核酸/蛋白及相关药物等生物活性分子的特异性识别与应用研究是现代生物学、化学和医学中重要的交叉研究领域。该课题组自 1996 年就在该领域展开了相关研究,得到了多个科研基金资助,研究基础厚实。特别是 2010 年至 2016 年期间,在国自然科学基金和省科技厅重点项目等的资助下,本项目在研究 DNA 和肿瘤等疾病标志物的特异性识别与高灵敏检测,药物分子与生命物质之间的相互作用,以及手性药物的拆分等方面取得了系列成果。相关成果在 *Anal. Chem.*, *Anal. Chim. Acta.*, *Sensor. Actuat. B-Chem.* 等知名期刊上发表 90 篇,其中影响因子 4.0 以上的 20 余篇。该项目在学术上具有较大创新和应用前景,得到了学术界的高度评价,相关的研究工作先后被 *Chem. Soc. Rew.*, *Anal. Chem.*, *Biosens. Bioelectron.* 等 sci 权威期刊上发表的文章所引用和评述,8 篇代表作 sci 他引总次数 130 次。

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料,确认全部材料真实有效。相关栏目均符合填写要求,推荐该项目为湖南省自然科学奖二等奖。

项目简介:

本项目属于生化分析与生物传感、医学、生命科学及材料科学等的交叉研究领域。围绕分析化学领域亟待解决的生物活性物质的特异性识别、小分子与生命物质间的作用机制等关键科学问题,系统的开展了核酸/蛋白及相关药物等生物活性分子的特异性识别与应用研究,主要科学发现如下:

1 构建了新型的分子探针,实现了核酸/蛋白等多种生物标志物的高特异性识别与高灵敏检测

采用链替换、分子印迹及共振光散射等技术,简单快速、高灵敏度的实现了 miRNA、蛋白酶及 DNA 特定序列的特异性识别与定量检测,深入研究了分子探针与检测目标的作用机制,解决了分子探针需要预先标记、合成复杂,以及检测费时等问题。该工作的开展为疾病的早期发现与诊断提供了重要的参考。主要论文被 *Chem. Soc. Rew.*, *Anal. Chem.*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威杂志正面评述或引用,受到国际同行的广泛认可和高度评价。

2 建立了多光谱联用技术研究药物分子作用机制新模型

深入研究了莫昔芬、酮洛芬和新型铈配合物等药物分子与 DNA 之间的作用机制。多光谱联用技术更为深刻的阐明了药物分子与生命物质的作用机制,解

决了单一技术研究药物分子作用机制时，结论不明晰，结果较片面等问题。特别的，本项目首次阐明了他莫昔芬与 DNA 的作用机制，得到了国内外学者的重点关注。该工作的开展为抗癌药物的研发和体外筛选提供了新的思路和方法，被 *ACS Appl. Mater. Inter.*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威杂志正面评述或引用。

3 建立了手性药物拆分新方法

针对药物拆分难以规模化的问题，该项目利用中空纤维液膜联合双相识别技术高效、高通量的实现了酮康唑对映体的拆分；针对美国食品和药品管理局(FDA)和我国食品药品监督管理局标准中苯磺酸氨氯地平对映体拆分耗时长的问题，本项目采用 HPLC-手性流动相添加剂法，简单、快速的实现了苯磺酸氨氯地平对映体的分离。这方面工作的开展为手性药物的对映体拆分提供了新的思路和方法，引起了广泛的关注，被 *J. Chromatogr. A*, *Chem. Eng. J.* 等权威杂志正面评述或引用。

该项目的相关成果在 *Anal. Chem.*, *Anal. Chim. Acta.*, *Sensor. Actuat. B-Chem.* 等知名期刊上发表 90 余篇，其中影响因子 4.0 以上的 20 余篇。该项目在学术上具有较大创新和应用前景，得到了学术界的高度评价，相关的工作被 *Chem. Soc. Rew.*, *Anal. Chem.*, *Biosens. Bioelectron.* 等 sci 权威期刊的文章所引用和评述，8 篇代表作 sci 他引总次数 130 次。

客观评价：

8 篇代表性论文发表在 *Anal. Chem.* (分析化学专业期刊排名第一), *Anal. Chim. Acta.* (分析化学 Top 期刊) 等高水平杂志上，被 *Chem. Soc. Rew.*, *Anal. Chem.*, *Small*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威杂志正面评述或引用。

(一) 构建新型分子探针，高特异性识别和高灵敏检测核酸/蛋白等多种生物标志物的同行评价。Chen 在著名的评述性期刊 *Chem. Soc. Rev.*(2017, 46, 2824) 上正面评述指出该项目发展的基于链替换策略的免猝灭双链 DNA 结构探针，在结合靶 miRNA 时可以释放荧光基团 2-AP 结合的双链 DNA，导致目标 miRNA 的检测限低至 5 nM。Christopoulos [*Anal. Bioanal. Chem.* 2018, 410, 695] 评述称该项目发展的双链替换生物传感器实现了 miRNA 的快速检测，检出限低至 5 nM，检测范围宽泛，可达 5–1000 nM。Yang [*Ind. Eng. Chem. Res.* 2017, 56, 5127] 评述称 DNA 链替换法具有优越的动力学和模块化性能，可广泛用于构建 DNA 生物传感器。Feng [*Sensor. Actuat. B* 2018, 256, 413], Wei [*Anal. Chem.* 2017, 89, 3430] 等肯定了以 2-AP 为探针，采用链替换策略检测 miRNA 的重要性和新颖性。Barclay [*Adv. Mater. Interfaces* 2017, 1601192] 评述认为本项目发展的基于多巴胺的分子印迹技术光化学传感器，非常适用于蛋白质的特异性识别与检测。Amjadi 等 [*Sensor. Actuat. B* 2018, 255, 1072] 肯定了聚多巴胺作为印迹层的优势，并引用该工作解释了最大荧光猝灭发生在 pH 6~7 的原因。Jalili [*Spectrochim. Acta A* 2018, 191, 345], Xu [*Molecules* 2017, 22, 508] 等人认同了分子印迹光化学传感器用于分子识别与检测时具有优异的性能。Zhao 等 [*Luminescence* 2015, 30, 1226]

认为本项目发展的多种光谱联用技术检测 DNA, 进一步提高了定量检测的精度。Patra [*Microchim. Acta***2013**, 180, 59]认为我们发展的多种光谱联用技术是一种检测范围宽且灵敏的 DNA 检测技术。

(二) 多光谱联用技术研究药物分子作用机制的同行评价。Song 等 [*Biosensor. Bioelectron.* 2016, 26, 4001]指出本项目的成果, 是当时唯一一例研究了 TMX 与 DNA 相互作用机理的报道。Zhang 等 [*J. Photoch. Photobio. B***2013**, 126, 112]评述本项目发展的方法, 有助于筛选新的、更有效的 DNA 靶向药物, 阐明 DNA 损伤机理。Yang 等 [*Starch-Stärke***2015**, 67, 838]评述该方法无需荧光染料, 利用 RLS 研究了生物活性分子和客体分子间的相互作用。Makowski [*J. Mol. Liq.* 2017, 243, 771], Song [*J. Biochem. Mol. Toxic.***2013**, 27, 279]等人引述本项目的成果, 解释了药物分子与 DNA 的作用机制。Dogan-Topal [*Electrochim. Acta***2011**, 56, 4433]称其首次用多种光谱技术研究了 TMX 与 DNA 之间的作用机制。Zhang [*Sensor. Actuat. B***2013**, 182, 453]引用该工作以说明药物分子与 DNA 之间作用机制的变化。Liu 等 [*Microchim. Acta***2018**, 185, 168]称本项目发展的利用 DNA 为模板合成的 AgNCs 探针具有合成简便、生物相容性好、量子产率高、荧光可调、光稳定性优异等独特性质。Yang [*Microchim. Acta***2017**, 184, 2165], Iwasaki [*Bioconjugate Chem.* **2016**, 27, 2527]等人评述利用 AgNCs 的荧光性质构建的生物传感器, 在生物医学应用中有重要作用。

(三) 手性药物拆分新方法研究的同行评价。Tang [*Sep. Purif. Technol.* **2012**, 92, 30]评述本项目发展的酮康唑拆分新方法, 经济、易扩大到商业规模, 具有较大的应用前景, 并且他们评价该工作为令人印象深刻的技术[*Chem. Eng. Process.* **2016**, 107, 168]。Li [*Chem. Eng. J.* **2012**, 211-212, 240], Yan [*Chem. Eng. J.* **2013**, 231, 132]等引评了酮康唑拆分新方法, 称其可连续自动操作, 效果好, 回收率高, 能耗低。Ihara 等 [*J. Chromatogr. A***2016**, 1437, 88]人评述本项目发展的苯磺酸氨氯地平对映体拆分新方法, 具有简单快速和通用性好等特点。Tang [*J. Chromatogr. A***2015**, 1406, 342]和 Kalíková [*J. Chromatogr. A***2016**, 1467, 356]评述苯磺酸氨氯地平对映体拆分新方法具有良好的实用性。

代表性论文专著目录:

序号	论文专著名称/刊名/作者	影响因子	年卷页码	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	SCI他引次数	他引总次数	知识产权是否归国内所有
1	Double-Strand Displacement Biosensor and Quencher-Free Fluorescence Strategy for Rapid Detection of MicroRNA/Analytical Chemistry/Rong Liao, Kui He, Chunyan Chen, Xiaoming Chen, ChangqunCai	6.32	2016年 88卷 4254	2016年 03月 17日	Xiao ming Chen , Chan gqun Cai	Rong Liao	廖溶, 何魁, 陈春燕, 陈小明, 蔡昌群	18		是
2	Detection of DNA hybridization by various spectroscopic methods using the copper tetraphenylporphyrin complex as a probe/MicrochimicaActa/Hang Gong, ChangqunCai, Ying Ma, Xiaoming Chen	4.58	2012年 177卷 95页	2012年 01月 12日	Cha ngqu nCai	Hang Gong	龚行, 蔡昌群, 马瑛, 陈小明	4		是
3	A resonance light scattering sensor based on bioinspired molecularly imprinted polymers for selective detection of papain at trace levels/AnalyticaChimicaActa/Bin Yang, SifangLv, Feng Chen, Chan Liu, ChangqunCai, Chunyan Chen, Xiaoming Chen	4.95	2016年 91卷 125页	2016年 01月 28日	Cha ngqu n Cai	Bin Yang	杨彬, 吕思芳, 陈峰, 刘婵, 蔡昌群, 陈春燕, 陈小明	5		是
4	Fluorescent drug screening based on aggregation of DNAtemplated silver nanoclusters, and its application to iridium (III) derived anticancer drugs/MicrochimicaActa/Feng Chen, JiaojiaoTu, Caishuang Liang, Bin Yang, Chunyan Chen, Xiaoming Chen, ChangqunCai	4.58	2016年 183卷 1571页	2016年 02月 24日	Cha ngqu n Cai	Feng Chen	陈峰, 屠娇娇, 梁彩双, 杨彬, 陈春燕, 陈小明, 蔡昌群	8		是
5	Multi-spectroscopic method study the interaction of antiinflammatory drug ketoprofen and calf thymus DNA and its analytical application/Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy /HongqinGuo, ChangqunCai, Hang Gong, Xiaoming Chen	2.536	2011年 79卷 92页	2011年 02月 07日	Chan gqun Cai, Xiao ming Chen	Hong qinGuo	郭红勤, 蔡昌群, 龚行, 陈小明	21		是
6	Enantioselective separation of ketoconazole enantiomers by membrane extraction/Separation and Purification Technology/Zhao Wang, ChangqunCai, Yongtao Lin, YongruBian, HongqinGuo,	3.359	2011年 79卷 63页	2011年 03月 23日	Chan gqun Cai, Xiao ming Chen	Zhao Wang	王钊, 蔡昌群, 林永涛, 卞永茹, 郭红勤, 陈小明	28		是

[illegible]

主要完成人情况：

姓名	排名	职务	职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献
蔡昌群	1		副教授	湘潭大学	湘潭大学	该项目的负责人和主要完成人。提出该项目的关键学术思想，在实验设计、结果分析、论文撰写等方面进行了系统的工作，亲自参与完成并做出了创造性贡献，是第七篇代表性论文的第一作者，其余代表性论文的通讯作者。对本项目所列所有科学发现点都有重要贡献。该研究工作占据本人当时工作量约 80%。
龚行	2		副教授	湘潭大学	湘潭大学	该项目的负责人和主要完成人之一。在实验方法的提出，相关材料的合成及结果分析等方面进行了系统的工作。第二篇代表性论文的第一作者和第五篇代表性论文的第三作者。对本项目所列所有科学发现点都有重要贡献。参与本项目的工作量占本人总工作量的 80%。
陈小明	3		教授	湘潭大学	湘潭大学	该项目的主要完成人。在理论、概念的建立和结果分析等方面进行了系统的工作，亲自参与完成并做出了创造性贡献，是第二篇代表性论文的第四作者，第三篇代表性论文的第七作者，第四篇代表性论文的第六作者，是其余 5 篇代表性论文的通讯作者。对本项目所列所有科学发现点都有重要贡献。参与本项目的工作量占本人总工作量的 80%。
陈春燕	4		讲师	湘潭大学	湘潭大学	对第一项和第二项科学发现做出了部分贡献，具体包括设计 miRNA 荧光传感器，分子印迹技术指导，以及铈配合物生物活性的筛选与测定。是第一篇代表性论文的第三作者，第三代表性论文的第六作者，第四篇代表性论文的第五作者。对本项目所列所有科学发现点都有重要贡献。参与本项目的工作量占本人总工作量的 60%。

完成人合作关系说明：

完成人蔡昌群、龚行、陈小明、陈春燕均为湘潭大学化学学院生化分析与生物传感研究团队的核心成员，已进行多年的长期合作。蔡昌群为本项目负责人，全面负责项目的立项与实施，是第七篇代表作的第一作者，是其它代表作的通讯作者，是国家自然科学基金项目“肝癌细胞 DNA 包封 Ag 纳米簇探针的构建及无色无荧光抗癌药物体外筛选”（21305188）和省自然科学基金项目“核酸与抗代谢类抗癌药物的反应研究及机理探讨”（11JJ6010）的负责人。该科研团队最初由第三完成人建立，第一、二完成人 2005 年 6 月硕士毕业后即加入该团队，并逐步成为该团队的核心力量。第四完成人 2013 年 10 月博士毕业后加入团队。四位完成人一起从事本项目相关的生物活性分子的特异性识别机制研究与应用的研究工作。四位完成人共同完成项目，共同发表文章，各完成人之间的合作关系体现在代表性论文上。