

2020 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 2017 年期间,在国自然科学基金和省教育厅重点项目等的资助下,本项目在研究核酸、肿瘤标志物及病毒分子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等方面取得了系列成果。相关成果在 *Sensor. Actuat. B-Chem.*, *Anal. Chim. Acta.*, *Microchim. Acta* 等知名期刊上发表 60 余篇,其中影响因子 4.0 以上的 36 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 *Biomaterials*, *Small*, *Anal. Chem.*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威期刊上发表的文章所引用和评述,8 篇代表作及论文 SCI 他引总次数 155 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三等奖。

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领域。围绕分析化学领域亟待解决的病毒、疾病标志物等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 构建了分子印迹光化学传感器，实现了病毒、蛋白酶等生物大分子的高特异性识别及高灵敏检测

构建了一类智能型分子印迹光化学传感器，简单快速、高灵敏度的实现了病毒、糖蛋白及蛋白酶等的特异性识别与定量检测，深入研究了传感器与检测目标的作用机制，解决了目前病毒等生物大分子的检测方法存在的不稳定，灵敏度不高，特异性识别能力不强，检测过程繁琐费时，成本高昂等不足。在此基础上，实现了没有任何预处理的复杂生物样品中低丰度目标糖蛋白的高效识别与分离。该部分工作的开展为肿瘤及病毒疫情的早期发现与诊断提供了重要的参考。主要论文被 *Biosens. Bioelectron.*, *Trac-Trend Anal. Chem.*, *Chem. Eng. J.* 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 构建了新型的分子探针，实现了多种肿瘤标志物 microRNA 的高特异性识别与高灵敏检测

构建了一类基于 2-AP 和 CdTe 量子点的新型分子探针，简单快速、高灵敏度的实现了乳腺癌标志物 miRNA-21 和肝癌标志物 miRNA-122 的特异性识别与定量检测，解决了 miRNA 分子探针需要标记，需要使用酶以及猝灭剂等问题。该部分工作的开展可以用来监测癌细胞中 miRNA 的表达水平，在生物医学研究和早期临床诊断方面具有潜在的应用价值。主要论文被 *Biomaterials*, *Small*, *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。

3 建立了多光谱联用技术研究药物分子作用机制新模型

深入研究了抗癌药物他莫昔芬、新型铈配合物以及抗炎药酮洛芬等药物分子与核酸之间的作用机制。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核酸的作用机制，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 *Nano Res.*, *ACS Appl. Mater. Inter.*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威杂志正面评述或引用。

该项目的相关成果在 *Sensor. Actuat. B-Chem.*, *Anal. Chim. Acta.*, *Microchim. Acta* 等知名期刊上发表 60 余篇，其中影响因子 4.0 以上的 36 篇。项目工作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，被 *Biomaterials*, *Small*, *Anal. Chem.* 等权威期刊所引评，8 篇代表作及论文 SCI 他引总次数 155 次。

客观评价:

8 篇代表性论文分别发表在分析化学 Top 期刊 *Anal. Chim. Acta.*, *Sensor. Actuat. B-Chem.*, *Talanta* 及其它高水平杂志上,被 *Biomaterials*, *Small*, *Anal. Chem.*, *Biosens. Bioelectron.* 等权威杂志正面评述或引用。

(一) 构建新型分子印迹光化学传感器, 高特异性识别和高灵敏检测病毒、蛋白酶等生物大分子的同行评价。

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-Chem.* **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。黄克靖教授 [*Analyst* **2019**, 144, 2849]在评述性文章中, 评述了本项目发展的光化学传感器具有灵敏度高、成本低、信号稳定、仪器简单等优点。徐杰教授在综述文章中[Biosens. Bioelectron. **2019**, 141, 111447]指出人工合成受体受到了广泛关注, 本项目所使用的分子印迹策略已成为一种具有竞争力的替代物。此类传感器不仅可以识别小分子, 还可以高特异性的识别和高效率的检测包括蛋白质、病毒和微生物在内的各种大分子靶标, 基本覆盖了食品安全检测的所有种类。此外, 与天然受体相比, MIPs 在恶劣的化学和物理条件下具有较高的稳定性, 样品制备相对简单, 成本较低, 在实际应用中具有很大的潜力。Mizaikoff [*Trend. Anal. Chem.* **2019**, 114, 218]在评述性论文中详细的介绍了本课题组的工作, 称我们开发了一种高效、快速的热敏性分子印迹聚合物-病毒共振光传感器, 系统的研究了颗粒的投加量、pH 值、反应时间等对传感器的影响, 该传感器对甲肝病毒具有很好的选择性。别教授课题组[*Anal. Chim. Acta* **2019**, 1076, 1]发表的评述文章中称本项目工作利用 pH 响应性印迹单体 (2- (二甲氨基) 甲基丙烯酸乙酯) 制备了 pH 响应性印迹层, 其具有良好的 pH 响应性质, 有利于传质过程的进行。在硼酸盐亲和力和印迹材料胀缩行为的协同作用下, 约 10min 内即可达到结合平衡。该工作解决了传统印迹技术中模板去除不完全、结合容量小、传质慢等缺点。

(二) 构建新型分子探针, 高特异性识别与高灵敏检测肿瘤标志物的同行评价。

郑磊教授[*Small* **2019**, 15, 1902989]在评论文章中评述称我们所发展的发夹型荧光探针并不局限于定量分析, 还可以应用于细胞内成像和动态监测。这种基于发夹探针的比色法具有无酶、无标记、经济、简便、实用等优点。鲁理平教授 [*Anal. Chem.* **2019**, 91, 1452]及张信凤教授[*ACS Sensors* **2018**, 3, 1190]在研究论文中引评了该工作, 称我们发展的肿瘤标志物 miRNAs 的高灵敏、高选择性的检测, 可以加深对于相关肿瘤的理解与认识, 对于临床上肿瘤的早期诊断和预后以及对相关临床研究和药物疗效评价具有非常重要的作用。缪鹏研究员[*ACS Appl. Mater. Inter.* **2019**, 11, 41157]在研究论文中和本项目工作以及近期其它工作做了对比, 表明我们发展的方法具有高灵敏的特点。黄克靖教授[*Biosens. Bioelectron.* **2018**, 99, 612]评述性文章中评述了该工作, 称本项目构建的发夹型探针是在

DNA 纳米结构基础上发展起来的,其具有良好的无酶信号放大特性而备受关注,靶 miRNA 和发夹探针在无酶辅助下可高效循环,催化放大 100 倍。

苗教授[ACS Appl. Mater. Inter. **2018**, *10*, 36796]的研究论文中指出,由于大多数传统技术,如定量逆转录聚合酶链反应、测序和纳米管柱技术,都过于复杂,不适合于护理点检测应用,因此,miRNA 生物传感器越来越受到人们的重视,各种各样的生物传感器已经被制备出来,其中特别指出本课题组利用新型 CdTe 量子点制作了一种简易的共振光散射传感器来高灵敏的检测 miRNA-122。Stevens 教授[ACS Appl. Mater. Inter. **2018**, *10*, 28290]也引评了我们的工作,称本课题发展的量子点检测核酸生物标记物 miRNA-122 的方法与传统方法相比具有许多优点,包括信噪比低,样品消耗低,灵敏度高。黄克靖教授[Analyst **2019**, *144*, 2849]在评述性文章中,详细介绍了我们发展的方法,并指出该方法具有灵敏度高、成本低、信号稳定、仪器简单等优点。

(三) 多光谱联用技术研究药物分子作用机制的同行评价。

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。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。Dogan-Topal [Electrochim. Acta **2011**, *56*, 4433]称本课题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。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。

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	A resonance light scattering sensor based on bioinspired molecularly imprinted polymers for selective detection of papain at trace levels/ <i>Analytica Chimica Acta</i> /Bin Yang, Sifang Lv, Feng Chen, Chan Liu, Changqun Cai, Chunyan Chen, Xiaoming Chen	5.256	2016年 912卷 125页	2016年01月28日	蔡昌群	杨彬	杨彬, 吕思芳, 陈峰, 刘婵, 蔡昌群, 陈春燕, 陈小明	12	12	是
2	Development of a thermosensitive molecularly imprinted polymer resonance light scattering sensor for rapid and highly selective detection of hepatitis A virus in vitro/ <i>Sensors and Actuators B: Chemical</i> /Yi Liu, Tian Shen, Ling Hu, Hang Gong, Chunyan Chen, Xiaoming Chen, Changqun Cai	6.393	2017年 253卷 1188页	2017年07月29日	龚行/蔡昌群	刘易	刘易, 沈甜, 胡灵, 龚行, 陈春燕, 陈小明, 蔡昌群	11	12	是
3	Rapid and efficient separation of glycoprotein using pH double-responsive imprinted magnetic microsphere/ <i>Talanta</i> /Jingfan Xie, Guanqun Zhong, Changqun Cai, Chunyan Chen, Xiaoming Chen	4.916	2017年 169卷 98页	2017年03月22日	陈春燕/陈小明	谢静帆	谢静帆, 钟冠群, 蔡昌群, 陈春燕, 陈小明	21	23	是
4	2-Aminopurine probe in combination with catalyzed hairpin assembly signal amplification for simple and sensitive detection of microRNA/ <i>Talanta</i> /Chan Liu, Sifang Lv, Hang Gong, Chunyan Chen, Xiaoming Chen, Changqun Cai	4.916	2017年 174卷 336页	2017年06月13日	蔡昌群	刘婵	刘婵, 吕思芳, 龚行, 陈春燕, 陈小明, 蔡昌群	18	18	是
5	A novel CdTe quantum dots probe amplified resonance light scattering signals to detect microRNA-122/ <i>Talanta</i> /Sifang Lv, Feng Chen, Chunyan Chen, Xiaoming Chen, Hang Gong, Changqun Cai	4.916	2017年 165卷 659页	2017年01月07日	蔡昌群,	吕思芳	吕思芳, 陈峰, 陈春燕, 陈小明, 龚行, 蔡昌群	17	18	是
6	Fluorescent drug screening based on aggregation of DNA templated silver nanoclusters, and its application to iridium (III) derived anticancer drugs/ <i>Microchimica Acta</i> /Feng Chen, Jiaojiao Tu, Caishuang Liang, Bin Yang, Chunyan Chen,	5.479	2016年 183卷 1571页	2016年02月24日	蔡昌群	陈峰	陈峰, 屠娇娇, 梁彩双, 杨彬, 陈春燕, 陈小明, 蔡昌群	15	15	是

	Xiaoming Chen, Changqun Cai									
7	Analysis of interaction between tamoxifen and ctDNA in vitro by multi-spectroscopic methods/ Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy/Changqun Cai, Xiaoming Chen, Fei Ge	2.931	2010 年 76 卷 202 页	2010 年 03 月 15 日	陈 小 明	蔡 昌 群	蔡昌群, 陈小明, 葛飞	37	44	是
8	Multi-spectroscopic method study the interaction of anti-inflammatory drug ketoprofen and calf thymus DNA and its analytical application/Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy /Hongqin Guo, Changqun Cai, Hang Gong, Xiaoming Chen	2.931	2011 年 79 卷 92 页	2011 年 02 月 07 日	蔡 昌 群/陈 小明	郭 红 勤	郭红勤, 蔡昌群, 龚行, 陈 小明	24	25	是
合计								155	167	

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		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，第三篇代表性论文的第三作者，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%。
陈春燕	2		副教授	湘潭大学	湘潭大学	该项目的完成人之一，在实验设计和结果分析等方面进行了重要的工作，亲自参与完成并做出了创造性贡献，是第一篇代表性论文的第六作者，第二和第六篇代表性论文的第五作者，第三篇代表性论文的通讯作者，第四篇代表性论文的第四作者，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	该项目的完成人之一，在理论、概念的建立和课题的提出等方面做出了创造性贡献，是第一篇代表性论文的第七作者，第二和第六篇代表性论文的第六作者，第三、七、八篇代表性论文的通讯作者，第四篇代表性论文的第五作者，第五篇代表性论文的第四作者。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%。

完成人合作关系说明：

完成人蔡昌群、陈春燕、陈小明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，是第七篇代表性论文的第一作者，第三篇代表性论文的第三作者，其余代表性论文的通讯作者，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），省教育厅重点项目“基于肝炎病毒分子印迹的光化学传感器的构建及其应用研究”（16A204）和省自科项目“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。第二完成人 2013 年 10 月博士毕业后加入研究团队。三位完成人一起从事与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。三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。

主要完成单位情况：

单位名称	湘潭大学				
排名	1	法定代表人	李伯超	所在地	湖南
单位性质	学校	传真	073158292061	邮政编码	411105
通讯地址	湖南省湘潭大学				
联系人	邓炳炎	单位电话	073158292063	邮政编码	18073213272
电子邮箱	dsr@xtu.edu.cn				
对本项目科学发现的贡献：（限 600 字）					
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。该项目切合国家中长期发展规划和湖南省建设资源节约、环境友好型社会的发展战略。 研究病毒、疾病标志物等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 ， 无论对化学、生物学和医学都具有重要的意义。该项目的完成为国家培养了高素质研究人才，为湖南在 该交叉学科领域的研究赢得了声誉。 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，取得了系列重要成果。相关成果在 Sensor. Actuat. B-Chem., Anal. Chim. Acta., Microchim. Acta 等知名期刊上发表 60 余篇，其中影响因子 4.0 以上的 36 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 Biomaterials, Small, Anal. Chem., Biosens. Bioelectron. 等权威期刊上发表的文章所引用和评述，8 篇代表性论文 SCI 他引总次数 155 次。 该项目所有成果均在湘潭大学完成，所有发表论文和所获奖励均以湘潭大学为第一完成单位， 该项目所 有的支撑项目均以湘潭大学为依托单位申报。					
声明：本单位同意主要完成单位排名，遵守《湖南省科学技术奖励办法》及其实施细则的有关规定 ， 承诺遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国 家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行 为，愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。 单位（盖章） 年 月 日					