**高等学校优秀成果奖自然科学奖公示材料**

**（2020年度）**

1. **项目名称**

活细胞氧化还原代谢精准监测方法研究

1. **提名单位**

华东理工大学

1. **项目简介**

本项目属于“生物”学科中“生物化学与细胞生物学新技术方法”领域。氧化还原代谢是细胞代谢的核心，是多种人类重要疾病的关键因素。氧化还原代谢的实时追踪是相关的生命机制基础研究、生物工程与疾病诊疗应用研究的重要挑战。传统的代谢研究方法如生化分析、质谱、核磁等难以在体、实时、高空间分辨地追踪细胞代谢物变化。针对这一技术难题，本项目围绕氧化还原分子识别、高性能荧光传感构型等化学生物学、光遗传学关键科学问题开展研究，发展多种高性能氧化还原代谢荧光探针，实现了在时间与空间上对细胞内的氧化还原代谢进行高分辨成像与检测。这些新方法可为氧化还原代谢相关的生命科学基础研究提供创新工具，还可广泛用于生物工程与药物发现等应用领域。主要的研究成果如下：

1. 发明了烟酰胺类辅酶氧化还原态基因编码荧光探针与高时空分辨成像方法

烟酰胺类辅酶是细胞内氧化还原反应最主要的参与者。我们利用变构作用将蛋白基受体对氧化还原分子识别与荧光蛋白构象相偶联，率先发展了系列特异性监测烟酰胺辅酶NADH、NADPH氧化还原状态的遗传编码荧光探针，实现了在各亚细胞结构、活体动物上对氧化还原代谢的动态监测与成像。进而利用这些探针通过高通量筛选发现了高效杀伤肿瘤的化合物，鉴定了其作用机制。这些活细胞氧化还原态成像的前沿方法为人们更好地进行细胞代谢分析与药物发现提供重要的创新工具与手段。

1. 建立了针对蛋白质巯基氧化还原修饰的荧光探针及原位成像方法

蛋白质内的相邻巯基是细胞氧化还原态的主要指标之一。我们利用蛋白质相邻巯基与三价砷的专一结合特性，创新发展了用于蛋白质内邻二巯基检测的特异性荧光探针，并通过荧光共振能量转移原理对其信噪比进行了进一步优化。利用这些小分子荧光探针实现了含邻二巯基蛋白质在活细胞内的动态实时跟踪，并揭示了线粒体活性氧对这些巯基修饰形式中的重要调控作用，为生物体内的氧化还原信号转导的分析及生物过程与生物制造技术的开发提供了新的研究思路。

5篇代表性论文发表于Nature Methods、Cell Metabolism（2篇）、Angew Chem Int Ed、J Am Chem Soc等一流杂志，被Science等SCI期刊他引373次；单篇最高他引112次。获国际发明专利授权2项，中国发明专利授权9项。项目发展的前沿方法在国际同行中获得重要影响，被国际同行评价为“颠覆性”，已被全球500余研究组跟踪应用，他人部分应用成果已经发表于Science。项目主要完成人近年分别或相继入选中国工程院院士、教育部长江学者、青年长江学者、万人计划科技创新领军人才及多个上海市人才计划，获得国家杰出青年基金、优秀青年基金资助。

1. **主要完成人**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 完成人 | 排名 | 技术职称 | 工作单位 | 完成单位 | 主要贡献 |
| 杨弋 | 1 | 教授 | 华东理工大学 | 华东理工大学 | 是该项目的设计者与领导者。在项目的所有创新点均做出了创造性贡献。主持了NADH、NADPH氧化还原状态氧化还原态基因编码荧光探针、蛋白质巯基氧化还原荧光探针设计研发及其在生命科学研究中的应用研究。 |
| 赵玉政 | 2 | 教授 | 华东理工大学 | 华东理工大学 | 本项目的主要参与者。在创新点一“烟酰胺类辅酶氧化还原态基因编码荧光探针与高时空分辨成像” 做出了主要贡献。表征了NADH、NADPH氧化还原态基因编码荧光探针，建立了基于遗传编码荧光探针的高通量化合物筛选技术。 |
| 朱维平 | 3 | 教授 | 华东理工大学 | 华东理工大学 | 本项目的主要参与者。在创新点二“蛋白质巯基氧化还原荧光探针的原位成像”做出了主要贡献，共同设计了多种蛋白质巯基氧化还原荧光探针。 |
| 徐玉芳 | 4 | 教授 | 上海第二工业大学 | 华东理工大学 | 本项目的主要参与者。在创新点二“蛋白质巯基氧化还原荧光探针的原位成像”做出了创造性贡献，共同设计了多种蛋白质巯基氧化还原荧光探针。 |
| 钱旭红 | 5 | 教授 | 华东师范大学 | 华东理工大学 | 本项目的主要参与者、策划者及学术指导。在创新点二“蛋白质巯基氧化还原荧光探针的原位成像”做出了创造性贡献，并参与了创新点一研究。 |
| 刘海燕 | 6 | 教授 | 中国科学技术大学 | 中国科学技术大学 | 本项目的主要参与者。在NADPH遗传编码探针的设计上做出了重要贡献。 |
| 黄楚森 | 7 | 副教授 | 上海师范大学 | 华东理工大学 | 本项目的主要参与者。在创新点二“蛋白质巯基氧化还原荧光探针的原位成像”做出了主要贡献，合成了多种蛋白质巯基氧化还原荧光探针。 |

1. **主要完成单位**

华东理工大学、中国科学技术大学

1. **提名等级**

一等奖

1. **代表性论文专著目录**
   1. **Zhao Y**, Jin J, Hu Q, Zhou H M, Yi J, Yu Z, Xu L, Wang X, **Yang Y\***, and Loscalzo, J. Genetically encoded fluorescent sensors for intracellular NADH detection. ***Cell Metabolism*** 2011, 14, 555-566.
   2. **Zhao Y**, Hu Q, Cheng F, Su N, Wang A, Zou Y, Hu H, Chen X, Zhou HM, Huang X, Yang K, Zhu Q, Wang X, Yi J, Zhu L, **Qian X**, Chen L, Tang Y, Loscalzo J, **Yang Y\***. SoNar, a Highly Responsive NAD(+)/NADH Sensor, Allows High-Throughput Metabolic Screening of Anti-tumor Agents. ***Cell Metabolism*** 2015, 21, 777-789
   3. Tao RK; **Zhao YZ**; Chu HY; Wang AX; Zhu JH; Chen XJ; Zou YJ; Shi M; Liu RM; Su N; Du JL; Zhou HM; Zhu LY; **Qian XH**; **Liu HY\***; Loscalzo J; **Yang Y\***. Genetically encoded fluorescent sensors reveal dynamic regulation of NADPH metabolism. ***Nature Methods*** 2017, 14, 7,720-728.
   4. **Huang C**, Jia T, Tang M, Yin Q, **Zhu W**\*, Zhang C, **Yang Y**, Jia N\*, **Xu Y**\* and **Qian X**, Selective and Ratiometric Fluorescent Trapping and Quantification of Protein Vicinal Dithiols and in Situ Dynamic Tracing in Living Cells, ***Journal of the American Chemical Society***. 2014, 136, 14237-14244.
   5. **Huang C**, Yin Q., **Zhu W**.\*, **Yang Y.\***, Wang X., Qian X., and **Xu Y.**\*. Highly Selective Fluorescent Probe for Vicinal Dithiol-Containing Proteins and In-Situ Imaging in Living Cells. ***Angewandte Chemie International Edition*** 2011, 123, 7693-7698.