2020年度国家自然科学奖拟提名项目公示信息

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 生物活性物种的光学探针与原位传感分析 |
| 提名人/单位 | 中国化学会 |
| 提名意见 | 针对如何实现“复杂生命体系中生物活性和毒性物种的光学传感与原位分析”的关键科学问题，中国科学院化学研究所马会民、李晓花、史文、万琼琼、陈新启团队长期致力于解决当前生命体系中一些重要蛋白酶、生物活性与毒性物种尚严重缺乏合适的原位检测方法这一瓶颈。团队立足于化学和生命科学的交叉，借助特异的化学切割、氧化还原等反应，设计合成了一系列性能优异的氧杂蒽类、甲酚紫类、半菁类等新型光学探针，提出并阐明了制备性能优异光学探针的多种新途径，构建了能及时反映一些重要蛋白酶、生物活性和毒性物种真实情况的原位光学传感与检测新方法，揭示了新的重要生物现象，不仅有力地推动了光学探针的设计和基础理论的发展，而且为相关物种的生物分子作用机制研究提供了关键的实验技术。  该项目开展了独具特色的研究工作，项目相关8篇代表性论文被SCI他引2241次，所取得的重要进展和成果受到了国内外同行的广泛引用和充分肯定，明确指出了该项目工作的原创性和重大科学意义。  鉴于该项目特色鲜明的原创性成果和重大的科学应用价值，中国化学会郑重提名。确认提名材料真实有效，相关栏目符合填写要求。  提名该项目为国家自然科学奖 二 等奖。 |
| 项目简介 | 生物活性物种是维持人体的正常功能与健康的一类重要物质。它们在生命体中的真实情况能得到及时反映的原位光学传感与分析，不仅对疾病的预防、诊断和治疗具有重大的实际意义，而且已成为化学、生命等科学领域中一个前沿、且颇具挑战性的课题。自1994年以来，项目组围绕该领域中一些重要蛋白酶、生物活性与毒性物种尚严重缺乏合适的原位检测方法的关键问题，系统开展了其光学探针与原位传感分析研究，并取得了一系列创新性成果。主要科学发现如下：  **1.** 提出并阐明了制备性能优异光学探针的多种新途径。首次提出了3-羟基苯基作为酪氨酸酶的新识别单元，有效克服了传统光学探针受活性氧物种的严重干扰问题；最早提出了以酰肼作为识别基团的新策略，用于构筑次氯酸的高选择性光学探针；基于长期的研究，提出并系统阐明了光学探针常用的4种设计策略：质子-脱质子化反应、络合反应、氧化还原反应、共价键的切断与形成，并指出了这些不同策略的优缺点和适用性，为相关研究者提供了重要的参考。国际同行以“innovative approach”、“In general, there are 4 main strategies”等确认了这些主要设计策略的创新性和重大意义。  **2.** 设计合成了一系列性能优异的新型光学探针，且部分探针已被商业化生产。从分析物的特性出发，借助选择性的多米诺分解、化学切割、氧化还原等化学反应，结合光物理过程扰动原理，设计合成了氧杂蒽类、甲酚紫类、半菁类等一系列性能优异的新型光学探针，实现了痕量次氯酸、汞离子、硝基还原酶等物种的高灵敏检测，且部分探针已被商业化生产，得到了人们的广泛关注和采用，从而促进了在分子水平上对这些重要生物活性与毒性物种功能的认识。  **3.** 建立了高选择性、高灵敏度光学传感与原位分析新方法，为揭示生物活性物种的分子作用机制提供了关键的实验技术。通过设计、合成性能优异的光学探针，构建了一系列光学传感与原位分析新方法，从而揭示了一些新的重要生物现象，为相关物种的生物功能研究提供了关键的实验技术。例如，通过改变探针中两种荧光团的比例，构筑了响应区间可调的比率型pH荧光探针，定量测定了细胞内pH值随氧化应力的变化行为，并发现了一个有趣的单向变化现象，即氧化应力的改变通常只会引起细胞内pH的降低而非升高；揭示了细胞中内源性硫化氢的浓度低于0.1 μM水平；通过设计靶向溶酶体的近红外比率型pH荧光探针，分析了溶酶体的pH随温度的变化规律，发现了热休克过程中溶酶体的pH会随着热刺激而升高，而且这个过程在短时间内是不可逆的。该现象的发现促进了在细胞水平解释热相关的毒性机制。  项目组在*J. Am. Chem. Soc.、**Angew. Chem. Int. Ed*.、*Chem. Rev.、Biochim. Biophys. Acta* 等重要杂志上发表了一系列学术论文，推动了光学探针的设计理论与应用的发展。第一完成人被 Nature Index 2014 列为“fluorescent probes”的主要贡献者。8篇代表性论文被SCI他引2241次（单篇最高他引941次），部分成果被列为Top 10 和“中国百篇最具影响国际学术论文”，受到国内外同行在*Nat. Chem.、Nat. Chem. Biol.、Nat. Protoc.*、*Chem. Rev.、J. Am. Chem. Soc.*等期刊上的广泛引用和正面评价，并以“**the first**, **innovative approach**”等指出了该项目工作的首创性和重大意义。 |
| 主要完成人（完成单位） | 马会民（中国科学院化学研究所），李晓花（中国科学院化学研究所），史文（中国科学院化学研究所），万琼琼（中国科学院化学研究所），陈新启（中国科学院化学研究所） |

代表性论文（专著）目录

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文（专著）  名称/刊名  /作者 | 年卷页码  （xx年xx卷  xx页） | 发表时间（年月 日） | 通讯  作者（含  共同） | 第一  作者（含  共同） | 国内作者 | 他引总次数 | 检索数据库 | 论文署名单位是否包含国外单位 |
| 1 | Design strategies for water-soluble small molecular chromogenic and fluorogenic probes/Chemical Reviews/Xiaohua Li,\* Xinghui Gao, Wen Shi and Huimin Ma\* | 2014, 114, 590-659 | 2013年9月11日 | Xiaohua Li, Huimin Ma | Xiaohua Li | 李晓花，高兴会，史 文，马会民 | 941 | SCI | 否 |
| 2 | A highly selective and sensitive fluorescence probe for hypochlorite anion/[Chemistry - A European Journal](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3765)/Xinqi Chen, Xiaochun Wang, Shujuan Wang, Wen Shi, Ke Wang and Huimin Ma\* | 2008, 14, 4719-4724 | 2008年4月2日 | Huimin Ma | Xinqi Chen | 陈新启，王晓春，王淑娟，史 文，王 可，马会民 | 197 | SCI | 否 |
| 3 | Near-infrared fluorescent probe with new recognition moiety for specific detection of tyrosinase activity: design, synthesis, and application in living cells and zebrafish/ [Angewandte Chemie International Edition](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3773)/ Xiaofeng Wu, Lihong Li, Wen Shi, Qiuyu Gong and Huimin Ma\* | 2016, 55, 14728-14732 | 2016年10月24日 | Huimin Ma | Xiaofeng Wu | 吴晓峰，李丽红，史 文，龚秋雨，马会民 | 68 | SCI | 否 |
| 4 | Lysosomal pH rise during heat shock monitored by a lysosome-targeting near-infrared ratiometric fluorescent probe/ [Angewandte Chemie International Edition](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3773)/ Qiongqiong Wan, Suming Chen, Wen Shi, Lihong Li and Huimin Ma\* | 2014, 53, 10916-10920 | 2014年8月22日 | Huimin Ma | Qiongqiong Wan，Suming Chen | 万琼琼，陈素明，史 文，李丽红，马会民 | 216 | SCI | 否 |
| 5 | Nitroreductase detection and hypoxic tumor cell imaging by a designed sensitive and selective fluorescent probe, 7-[(5-nitrofuran-2-yl)methoxy]-3H-phenoxazin-3-one/ Analytical Chemistry/Zhao Li, Xiaohua Li,\* Xinghui Gao, Yangyang Zhang, Wen Shi and Huimin Ma\* | 2013, 85, 3926-3932 | 2013年3月17日 | Xiaohua Li, Huimi Ma | Zhao Li | 李 照，李晓花，高兴会，张阳阳，史 文，马会民 | 108 | SCI | 否 |
| 6 | Rhodamine B thiolactone: a simple chemosensor for Hg2+ in aqueous media/Chemical Communications/Wen Shi and Huimin Ma\* | 2008, 1856-1858 | 2008年2月14日 | Huimin Ma | Wen Shi | 史 文，马会民 | 216 | SCI | 否 |
| 7 | A tunable ratiometric pH sensor based on carbon nanodots and its application to quantitatively measuring the intracellular pH of whole cells/[Angewandte Chemie International Edition](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3773)/ Wen Shi,\* Xiaohua Li and Huimin Ma\* | 2012, 51, 6432-6435 | 2012年5月29日 | WenShi, Huimin Ma | Wen Shi | 史 文，李晓花，马会民 | 327 | SCI | 否 |
| 8 | *In vivo* monitoring of hydrogen sulfide using a cresyl violet-based ratiometric fluorescence probe/Chemical Communications/ Qiongqiong Wan, Yanchao Song, Zhao Li, Xinghui Gao and Huimin Ma\* | 2013, 49, 502-504 | 2012年11月20日 | Huimin Ma | Qiongqiong Wan | 万琼琼，宋延超，李 照，高兴会，马会民 | 168 | SCI | 否 |