

上海药物所等在生物活性物质精准识别与靶向治疗研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11510.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院上海药物研究所研究员李佳团队与华东理工大学教授贺晓鹏团队，在生物活性物种的精准检测与靶向治疗等生物医学应用领域取得阶段性研究进展。相关研究成果相继在线发表在《化学科学》（Chemical Science）、《配位化学评论》（Coordination Chemistry Reviews）、《美国化学会志》（Journal of the American Chemical Society）。

生物体内各种各样的内源性活性物质（离子、酶和蛋白质等）在生命体内起重要的生理功能。当发生病理性改变时，体内生理平衡被打破，活性物种的表达和生理分布随即发生变化。因此，研究探索生物活性物质的异常产生、生理分布与生物功能，对相关疾病的诊断与治疗十分重要。当前，利用荧光探针体系可视化监测各类活性物质已成为化学和生物学等交叉学科的热点研究领域之一。

半乳糖苷酶（ β -galactosidase, β -Gal）是一类可以特异性作用半乳糖苷键的水解酶，在细胞衰老过程以及原发性卵巢癌发生时异常高表达，可作为这两种生理病理过程发生时的生物标志物。目前，针对Gal的检测主要集中在揭示目标酶是否存在及其活性检测，对不同生理过程中胞内时空分布定位却鲜有涉及。

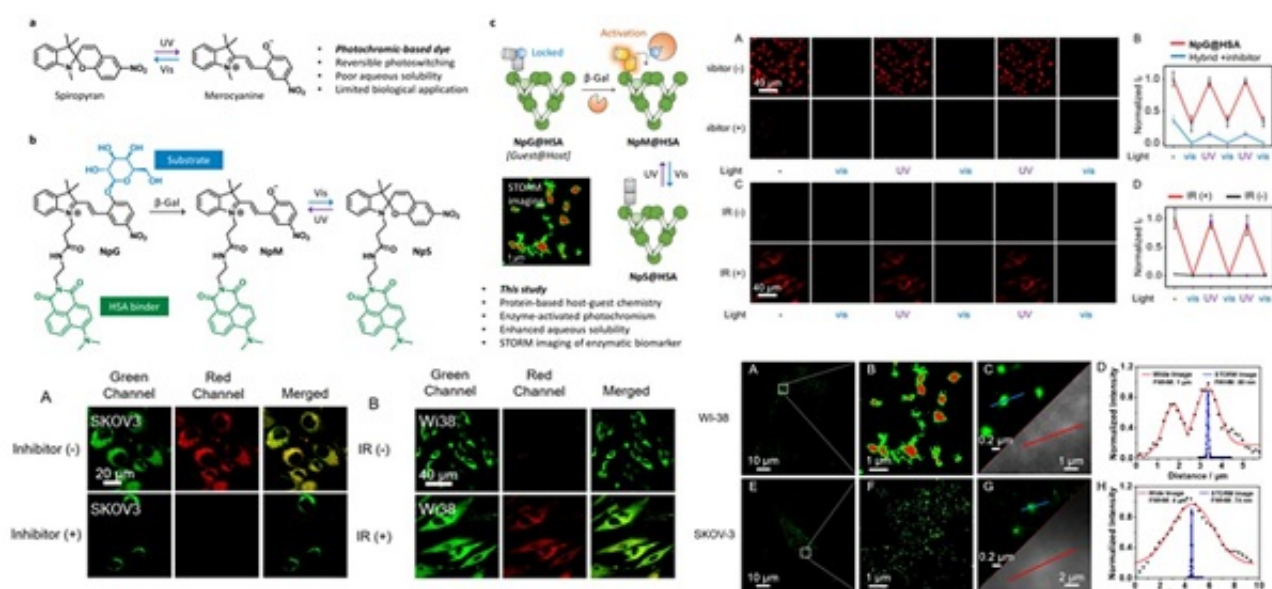


图1.NpG@HSA的构建策略及其在卵巢癌细胞与衰老细胞体系的 β -Gal检测与超高分辨成像

研究人员基于前期开发的蛋白质杂交策略（*Chemical Science*, 2020, 11, 1107-1113），将酶切型光致变色糖基探针NpG与白蛋白HSA通过主-客体自组装的方式构建荧光复合探针NpG@HSA。 β -Gal可将NpG@HSA的半乳糖基团裂解，释放荧光，从而实现对 β -Gal的检测。借助NpG@HSA，研究团队实现对卵巢癌与正常细胞以及衰老细胞与正常细胞中 β -Gal的活性的有效检测与区分，有望转化成 β -Gal荧光检测试剂盒产品。得益于反应后产物NpM@HSA具备的优异光切换特性，利用STORM超高分辨成像技术，研究团队进一步实现不同生理病理情况下 β -Gal的胞内精准定位，相比于宽场荧光显微镜图像，超高分辨图像具有更高的成像分辨率，达74 nm（图1）。NpG@HSA为胞内活性组分的超高分辨定位提供新的思路与化学工具（*Journal of the American Chemical Society*, 2020, DOI: 10.1021/jacs.0c05379）。

过氧亚硝酸盐（Peroxynitrite, ONOO^-

）是由超氧阴离子自由基和一氧化氮自由基形成的具有高活性的活性氮物种，是许多体内循环途径的信号传导分子。研究表明，过氧亚硝酸盐被认为是包括炎症、癌症和神经退行性疾病等疾病的关键致病因子与生物标志物。因此，灵敏、特异性地检测过氧亚硝酸盐并根据检测结果精准释药对疾病的早期诊断与治疗预后具有重要意义。

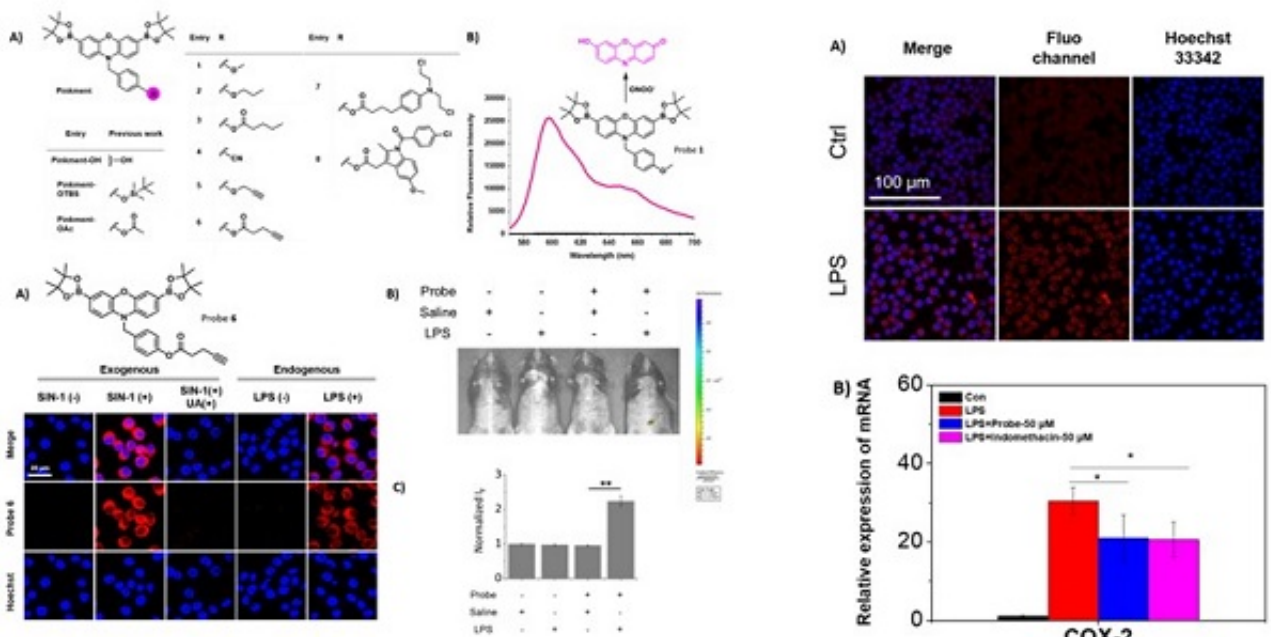


图2.基于Pinkment的荧光探针（Probe 1-6）与荧光前药分子（Probe 7，8）结构式及其在细胞水平过氧亚硝酸盐检测与药物释放以及体内成像的示意图

研究人员基于Pinkment荧光团母核结构，设计合成6种荧光探针（Probe 1-6），均实现对胞内 ONOO^- 的外源性、内源性的灵敏检测，其中，Probe 6可实现对小鼠急性炎症模型中 ONOO^- 异常表达时的灵敏检测。研究团队基于此开发了针对 ONOO^- 的荧光前药分子Probe 7与Probe 8。其中，基于Indomethacin的荧光前药分子Probe 8可实现对 ONOO^- 的检测，且可根据 ONOO^- 的异常表达实现药物释放，缓解炎症症状，实现诊疗一体化（图2）。未来，科研团队希望基于Pinkment的合成平台可用于其他双重生物活性分子检测、亚细胞器靶向与生物诊疗前药探针的开

发研究中 (Chemical Science, 2020, 11, 8567-8571) 。

基于合作团队前期在新型荧光探针用于生物标志物检测领域的研究工作，近日，科研团队受邀撰写题为Fluorescent probes for the imaging of lipid droplets in live cells的研究综述文章 (Coordination Chemistry Reviews, 2021, 427, 213577) 。

上述研究工作主要在上海药物所研究员李佳，华东理工大学教授贺晓鹏、副教授张隽佶，以及英国巴斯大学教授Tony D. James的指导下，由华东理工大学博士韩海浩（上海药物所及华东理工大学联培生）、博士柴先志、博士研究生田贺，英国巴斯大学博士Maria Weber，以及美国德克萨斯大学奥斯汀分校博士Adam C. Sedgwick等协作完成，并得到中科院院士、华东理工大学教授田禾，美国德克萨斯大学奥斯汀分校教授Jonathan Sessler等的指导与支持。相关同步辐射测试与超高分辨成像测试，得到上海光源BL19U2线站与蛋白质科学研究（上海）设施的支持。研究工作得到国家自然科学基金重大研究计划、优秀青年科学基金，上海市科技重大专项、上海市国际合作与交流项目等的资助。

论文链接：[1](#)、[2](#)、[3](#)

研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发