

陕西省自然科学奖公示信息

(2025年度)

一、项目基本情况

项目名称	基于报告基因系统的 RNA 成像检测及功能机制研究
主要完成人	王福、郭镔、张蓓蕾、舒文杰、施潇蕊
主要完成单位	西安交通大学

二、提名意见（适用于部门、机构提名）

提名者	陕西省教育厅	提名等级	<input type="checkbox"/> 一等奖 <input checked="" type="checkbox"/> 二等奖及以上
<p>提名意见：</p> <p>该项目在多项国家自然科学基金资助下，致力于构建可对细胞内特定 RNA 进行实时可视化的新型报告基因成像系统，并在此基础上探索通过分子干预手段对目标 RNA 功能进行时空特异性调控。5 篇代表作均发表在生物、化学领域国际主流期刊，分别为 Journal of Biological Chemistry、Theranostics、Analytical Chemistry、Molecular Therapy、Cancer Letters。该项目拓展了 RNA 成像的理论与方法，取得了重大科学理论突破，具有重要创新价值，获得国内外专家的高度评价，推动了报告基因系统用于 RNA 成像及调控的科学发展，项目研究成果在国内外产生重要学术影响和学科带动作用。</p> <p>经审阅，该项目申报材料内容属实，成果材料齐全、规范，知识产权等资料无纠纷，符合陕西省自然科学奖提名条件。提名该项目为陕西省自然科学奖二等奖。</p> <p>说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。</p>			

二、提名意见（适用于专家提名）

姓 名			
专家类型	<input type="checkbox"/> 国家最高科学技术奖获得者 <input type="checkbox"/> 中国科学院院士 <input type="checkbox"/> 中国工程院院士 <input type="checkbox"/> 国家科学技术奖获奖项目第一完成人（需注明获奖等次） <input type="checkbox"/> 省最高科学技术奖获奖人（或 xxxx 年省科学技术最高成就奖、xxxx 年基础研究重大贡献奖获奖人） <input type="checkbox"/> Xxxx 年省科学技术奖第一完成人（需注明获奖等次）	提名等级	<input type="checkbox"/> 一等奖 <input type="checkbox"/> 二等奖及以上
责任专家	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		
提名意见： 说明：省科学技术奖一、二等奖项目，实行按等级标准提名、独立评审表决的机制。提名单者应严格依据省科学技术奖的标准条件，说明提名项目的贡献程度及等级建议。“仅提名一等奖”评审落选项目不再降格参评二等奖。提名项目正式提交后，提名等级建议本年度不得变更。			

三、项目简介

(限 2 页)

本项目属于前沿交叉学科研究领域，聚焦于发展新型报告基因探针技术，旨在实现活体水平 RNA 分子的高灵敏度、动态成像与精准功能调控。

研究整合分子生物学、光学成像及功能基因组学等多学科方法，致力于构建可对细胞内特定 RNA 进行实时可视化的新型成像探针系统，并在此基础上探索通过分子干预手段对目标 RNA 功能进行时空特异性调控。项目利用报告基因编码的遗传工具，突破传统检测方法的局限，为在活体、深层次条件下解析基因表达调控网络提供关键技术支撑。

本研究得到国家自然科学基金等项目支持，相关成果将显著提升生命体内 RNA 动态行为的观测能力，推动疾病机制解析、药物筛选与靶向治疗等领域的创新研究，具有重要的科学价值与应用前景，主要内容有：

重要科学发现一、基于报告基因系统的前体mRNA剪接成像检测

前体 mRNA 的正确剪接是基因表达调控的核心环节，其异常与多种重大疾病密切相关。然而，在活细胞中原位、实时地观测剪接动态过程长期以来是一项重大技术挑战。本研究开发了一种基于双荧光素酶报告基因的比例成像系统，用于在活体水平实时、定量监测前体 mRNA 的剪接效率。该系统将萤火虫荧光素酶 (Fluc) 与海肾荧光素酶 (Rluc) 通过含终止密码子的内含子序列连接，使得 Fluc 信号反映总转录水平，而 Rluc 信号仅来自成功剪接的 mRNA，两者比值可准确、动态地反映剪接效率。研究验证了该系统在细胞及小鼠模型中可灵敏响应剪接抑制剂的剂量和时间效应，并能有效消除转染效率等变量干扰。本项目通过创新性地设计和构建遗传编码的报告基因探针系统，实现对细胞内特定基因的前体 mRNA 剪接全过程进行高分辨率、实时动态的活体成像与追踪。

重要科学发现二、基于报告基因系统的 miRNA 成像检测及功能调控

miRNA 活体成像技术能够在生物体内实时、动态监测 miRNA 的表达水平与分布变化，对揭示其在发育、疾病发生及细胞功能调控中的关键作用具有重要意义，为肿瘤等疾病的早期诊断、疗效评估及细胞特异性靶向治疗提供了关键工具。本研究开发了一种名为 miR-ON-D 的双调控诱导开关系统，用于实现 miRNA 的高灵敏度检测及细胞类型特异性基因激活。该系统通过耦合转录抑制因子 LacI 和翻译阻遏蛋白 L7Ae，

分别在转录和翻译水平对目标基因进行双重控制，显著降低了背景泄漏表达，并可在特定 miRNA 存在时被高效激活。进一步功能实验表明，该系统可被细胞类型特异性 miRNA 激活，用于调控 p21 或 Bax 等关键功能蛋白的表达，从而实现靶细胞增殖抑制或凋亡诱导，展现出良好的应用潜力。此外，本项目设计并构建了一种基于 PUF 蛋白与 NRE 调控元件的双表达框质粒系统，实现了对细胞内 miRNA 表达水平的高灵敏度、特异性动态监测，成功建立了 miRNA 激活型遗传探针 PUF/miR。该工作在体外和多种细胞分化模型中系统验证了探针的灵敏度、特异性及动态响应能力，并进一步在活体水平实现了对神经分化、肌肉分化及损伤模型中内源性 miRNA 表达动态的无创成像，为 miRNA 相关功能研究和疾病分子机制解析提供了可靠的可视化工具。

重要科学发现三、基于报告基因系统的 miRNA 靶向药物筛选及抗肿瘤机制研究

miRNA 在生物的生命过程中起着重要作用，广泛参与机体生长、发育、疾病发生等各种生命过程。本研究通过报告基因系统，成功筛选到了 miRNA-21 靶向药物血根碱在抗头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）中的关键作用及分子机制。血根碱处理后显著下调 miR-21 表达，进而解除其对 PTEN 的抑制、增强 p38MAPK 磷酸化并逆转上皮-间质转化（EMT）过程；这些效应可被外源 miR-21 表达所挽救，证实了该通路的特异性。此外，本项目还通过荧光素酶报告基因发现当 miRNA-16 上调时激活了药物发挥更良好的治疗效果，血根碱通过上调 miRNA-16 使肝癌细胞周期受阻。该工作揭示了血根碱通过增强 p53 在 miR-16-2 启动子区域的结合能力，转录促进 miR-16 表达，进而抑制其下游靶基因 Bcl-2 和细胞周期蛋白 D1 的表达。该研究不仅为血根碱作为 HCC 治疗药物提供了临床前依据，也创新性地提出了通过天然化合物恢复 miRNA 肿瘤抑制功能的新型治疗策略。

5 篇代表作均发表在生物、化学领域主流期刊，分别为 Journal of Biological Chemistry、Theranostics、Analytical Chemistry、Molecular Therapy、Cancer Letters；IF 之和为 44.75，SCI 他引 167 次，单篇最高他引 77 次。通过本项目的实施，为揭示 RNA 在生理和病理状态下的动力学行为提供了新的成像工具，并为 RNA 相关疾病提供了新的靶点设计和治疗策略。

四、客观评价

【限 2 页。围绕科学发现点的原创性、公认度和科学价值进行客观、真实、准确评价。填写的评价内容要有客观依据，主要包括国内外同行在重要学术刊物（专著）和重要国际学术会议等公开发表的学术性评价意见，国内外重要科技奖励等，可在附件中提供证明材料。非公开资料（如私人信函等）不能作为评价依据。】

5 篇代表作及论文全部发表在 Journal of Biological Chemistry、Theranostics、Analytical Chemistry、Molecular Therapy、Cancer Letters 等生物化学领域主流期刊上，自 2018 年起已被他人引用 167 次。5 篇代表作及论文的研究工作受到国内外专家学者的正面引用和高度评价。施引刊物包括 Advanced Functional Materials、Biosensors and Bioelectronics、Journal of Hepatology、Nature Communications 等权威杂志。列举部分代表性第三方评价如下：

（1）马来西亚莫纳什大学 Liang Ee Low 教授在国际高水平期刊“Advanced Functional Materials”(IF = 19)对代表作 3 开发的 RNA 活体成像系统给予高度评价，认为该工作实现了活体内 RNA 剪接过程的实时、动态可视化，是成熟的细胞追踪、基因表达监测、生物分子传感及肿瘤成像工具。

（2）南方医科大学陈俊教授在“Biosensors and Bioelectronics”（IF = 10.7）中对于代表作 3 设计的高效无创报告基因探针给与充分肯定，认为它能够实时原位观察微 RNA 动态变化，深入揭示其在基因调控网络中的作用机制。

（3）大连医科大学黄林教授在国际期刊“Journal of Experimental & Clinical Cancer Research” (IF = 12.6) 中认可了代表作 4 的工作，认为可通过下调 miR-21 和上调 PTEN 在体内和体外对 HNSCC 进展实现抑制作用。

（4）浙江大学徐洋教授在国际期刊“Theranostics” (IF = 12.4) 中高度认可本研发团队在代表作 4 中 miRNA 调控机制应用方面的研究，并指出“该四环喹吗啉类生物碱，可通过特异性阻断 Dicer 介导的 miR-21 成熟过程，有效抑制其表达。

（5）空军军医大学第四军事医学大学免疫学系杨舒雅教授在国际高水平期刊“International Journal of Biological Sciences” (IF = 10.0)中对于代表作 5 血根碱通过 p53 依赖性机制上调 miR-16-2 的方法给予了认可，并使用该方法对小鼠肿瘤切片进行 TUNEL 测定。

五、代表性论文专著目录
(不超过 8 条, 其中代表性论文不超过 5 篇, 代表性专著不超过 3 部)

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	通讯 作者	第一 作者	国内作 者	他 引 总 次 数	检 索 数 据 库	知识 产权 是否 归国 内所 有
1	A ratiometric dual luciferase reporter for quantitative monitoring of pre-mRNA splicing efficiency in vivo.	Journal of Biological Chemistry.	Bin Guo , Xiaorui Shi , Zhe Ma , Moxuan Ji , Chu Tang , Fu Wang	2021 年 7 卷, 10093 3 页	2021 年 7 月 1 日	Fu Wang	郭滨	郭滨, 施潇蕊, 马喆, 吉墨轩, 唐初, 王福	6	SCIE	是
2	A dual-regulation inducible switch system for microRNA detection and cell type-specific gene activation	Theranostics	Wen Jie Shu , Kyungwoo Lee , Zhe Ma , Xiaojie Tian , Jong Seung Kim, Fu Wang	2023 年 3 卷, 2552 页 - 2561 页	2023 年 4 月 23 日	Jong Seung Kim , Fu Wang	舒文杰	舒文杰, 马喆, 田小杰, 王福	5	SCIE	是
3	Harnessing PUF-based reporters for noninvasive imaging of the microRNA dynamics in differentiation.	Analytical Chemistry	Xiaorui Shi, Chong Hu, Yiyi Jiang, Bin Guo, Chu Tang, Beilei Zhang, Fu Wang	2023 年 10 卷, 4786 页 - 4794 页	2023 年 2 月 28 日	Beilei Zhang, Fu Wang	施潇蕊	施潇蕊, 胡冲, 蒋依依, 郭滨, 唐初, 张蓓蕾, 王福	14	SCIE	是

4	Targeting miR-21 with sophocarpine inhibits tumor progression and reverses epithelial-mesenchymal transition in head and neck cancer.	Molecular Therapy	Wei Liu , Beilei Zhang , Guo Chen , Wenjiao Wu , Lin Zhou , Yaru Shi , Qi Zeng , Yanqiu Li , Youwei Sun , Xingming Deng , Fu Wang	2017 年 9 卷 2129 页 -2139 页	2017 年 9 月 6 日	Xi ng mi ng De ng , Fu Wa ng	刘 薇	刘薇, 张蓓 蕾, 陈 果, 武 文娇, 周琳, 史亚 茹, 曾 琦, 李 艳秋, 孙友 位, 邓 星明, 王福	6 5	S CI E	是
5	p53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma	Cancer Letters	Beilei Zhang, Xinan Wang, Jiacong Deng, Haifeng Zheng, Wei Liu, Si Chen, Jie Tian, Fu Wang	2019 年 459 卷 50- 58 页	2019 年 09 月 10 日	Jie Tia n, Fu Wa ng	Be ile i Zh an g, Xi na n W an g	张蓓 蕾, 王 希楠, 邓加 聪, 郑 海峰, 刘薇, 陈思, 田捷, 王福	7 7	S CI E	是
合 计									1 6 7		
补充说明（视情填写）：											

六、主要完成人情况表

姓 名	王福	排 名	1
行政职务	无		
技术职称	教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 项目总负责人。负责项目研究方向的确定、研究思路的提出以及研究方案的设计。对重要科学发现一、重要科学发现二、重要科学发现三均有创造性贡献。开发了比率型报告基因探针检测体内剪接体活性新方法；发展了报告基因探针筛选出了抗肿瘤活性天然产物，阐明了分子机制。开发了基于 PUF 结构域的高效无创报告基因探针 PUF/miR。是代表作及论文 1，2，3，4，5 的通讯作者。			

姓 名	郭 镔	排 名	2
行政职务	无		
技术职称	助理教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>重要科学发现一总负责人，依托项目总负责人提出并完成了“基于报告基因探针的前体 mRNA 剪接成像检测”系统的构建与验证工作，主导设计了可实时、动态监测活细胞内前体 mRNA 剪接过程的报告基因成像系统，实现了剪接效率的高灵敏度定量检测与时空解析；在此基础上建立了剪接调控功能筛选平台，用于调控剪接的活性分子发现与机制研究，并拓展了该技术在细胞程序性死亡检测中的应用。本人作为第一作者，对该科学发现的原创性与系统性作出贡献。</p>			

姓 名	张蓓蕾	排 名	3
行政职务	无		
技术职称	副教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		

对本项目主要学术贡献：	
重要科学发现三总负责人，提出并完成了“基于报告基因探针的 microRNA 成像检测与靶向药物筛选”体系的构建及机制研究工作。原创性地开发了 miR-16 响应性荧光素酶报告系统，实现了在药物干预下 miRNA 表达动态的高通量、实时定量分析，并成功应用于天然产物库中调控 miR-16 的活性化合物筛选。在机制研究基础上，通过功能实验验证了 SG 以 miR-16/p53 轴为核心显著抑制肝癌细胞增殖及异种移植瘤生长，且体内外毒性较低，为基于 miRNA 恢复的肿瘤治疗提供了新候选策略与临床前依据。作为第一作者，全程主导了从报告系统设计、机制解析到动物模型验证的全流程，对该科学发现的原创性、系统性与转化价值作出了重要贡献。	

姓 名	舒文杰	排 名	4
行政职务	无		
技术职称	副教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 重要科学发现二总负责人，原创性地提出并构建了名为 miR-ON-D 的双层级联调控开关系统，以解决现有 miRNA 诱导表达系统中普遍存在的泄漏表达问题。通过耦合增强型 LacI 转录抑制系统与 L7Ae 介导的翻译阻遏机制，首次在哺乳动物细胞中实现了对 microRNA 响应性基因表达的精准时空调控，显著降低了背景泄漏，大幅提升了系统灵敏度与特异性。主导完成了从分子设计、系统构建、功能验证到多场景应用的全流程研究，利用荧光素酶报告系统、蛋白质印迹、表型分析等技术，证实了该系统在检测内外源 miRNA、调控关键功能蛋白（如 p21 与 Bax）及实现细胞类型特异性重编程等方面的优异性能。			

姓 名	施潇蕊	排 名	5
行政职务	无		
技术职称	助理教授		
工作单位	西安交通大学		
完成单位	西安交通大学		
对本项目主要学术贡献： 重要科学发现二负责人之一，依托项目总负责人设计并构建了“PUF/miR”双表达框报告基因系统，首次实现通过 PUF 蛋白与 NRE RNA 元件的可逆互作对 miRNA 进行高灵敏度、动态成像。该系统通过耦合转录后调控与翻译抑制机制，显著降低了背景泄漏，可在体内外以剂量依赖和时间分辨的方式精准监测内源性与外源性 miRNA 表达变化。主导完成了体外验证、细胞模型建立到活体成像的全链条研究，成功将该系统应用于神经分化、肌肉分化及疾病模型中 miRNA 的动态可视化分析，并证实其性能与金标准方法高度一致。该研究为 miRNA 功能解析及细胞重编程提供了可靠的成像工具，体现了本人在系统构建、机制创新与生物应用中的重要学术贡献。			

七、主要完成单位情况表

单位名称	西安交通大学
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 作为完成单位制定了项目“基于报告基因探针的 RNA 活体成像检测及功能调控研究”总体规划和实施方案。2. 完成了项目相关理论与方法研究工作，完成了大部分科学实验，支撑并验证了三个工作内容的基础理论研究。3. 为项目的顺利进行提供了人力、物力、时间和项目管理等各方面的保障条件。	

完成人合作关系说明

本项目完成人包括六位同志：王福、郭镔、张蓓蕾、舒文杰、施潇蕊，完成单位为西安交通大学；

王福与郭镔合作方式为论文合著（A ratiometric dual luciferase reporter for quantitative monitoring of pre-mRNA splicing efficiency in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2021, 297(2):100933.附件 1）；

王福与张蓓蕾合作方式为论文合著（Targeting miR-21 with sophocarpine inhibits tumor progression and reverses epithelial-mesenchymal transition in head and neck cancer. *Molecular Therapy*, 2017, 25(9):2129-2139. 附件 4

p53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*. 2019, 459:50-58 . 附件 5）；

王福与舒文杰合作方式为论文合著（A dual-regulation inducible switch system for microRNA detection and cell type-specific gene activation. *Theranostics* 2023, 13(8):2552-2561. 附件 2）；

王福与施潇蕊合作方式为论文合著（Harnessing PUF-based reporters for noninvasive imaging of the microRNA dynamics in differentiation. *Analytical Chemistry*, 2023, 95(10):4786-4794 .附件 3）。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	王福 (第 1)与郭镔 (第 2)	2018.12-至今	A ratiometric dual luciferase reporter for quantitative monitoring of pre-mRNA splicing efficiency in vivo.	附件 1
2	论文合著	王福 (第 1)与张蓓蕾(第 3)	2016.12-至今	① Targeting miR-21 with sophocarpine inhibits tumor progression and reverses epithelial-mesenchymal transition in head and neck cancer. ② p53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma.	附件 4、5
3	论文合著	王福 (第 1)与舒文杰 (第 4)	2020.2-至今	A dual-regulation inducible switch system for microRNA detection and cell type-specific gene activation.	附件 2
4	论文合著	王福 (第 1)与施潇蕊 (第 5)	2016.1-至今	Harnessing PUF-based reporters for noninvasive imaging of the microRNA dynamics in differentiation.	附件 3