

# 项目情况简介

## （陕西省自然科学奖公示）

- 1、项目名称：分子导向的生物学衰老精准识别与干预
- 2、主要完成人：郭媛、李剑、石东磊、陈希、李晓康、刘文文
- 3、提名单位：陕西省教育厅
- 4、提名意见：

衰老相关分泌表型因子与多种疾病的发生与发展紧密相关，对其深入研究不仅直接提供延寿抗衰的可能性，更蕴含对生命健康本质的前沿探索，具有重要的科学价值和社会意义。该研究团队长期专注于化学生物学与疾病诊疗领域，聚焦开展分子导向的衰老精准识别与干预研究。针对“如何实现衰老靶向识别/干预的分子调控”这一关键科学问题，以活性分子与靶标之间的化学反应过程为核心，通过特定化学结构设计与分子构建，系统地开展了分子导向的衰老靶标识别与靶向干预的原创性探索，取得了多个创新方法和技术的突破。同意提名该项目申报陕西省自然科学二等奖。

### 5、项目简介：

本成果着眼于化学生物学交叉学科领域，聚焦生物学衰老精准识别与干预，针对“如何实现衰老靶向识别、干预的分子调控”关键科学问题，以活性分子与靶标之间的化学反应过程为核心，通过特定化学结构设计与分子构建，系统开展了分子导向的衰老靶标识别与靶向干预原创探索。创新性成果包括：衰老蛋白种属特异性识别、关联衰老微环境二维识别、机体应激状态下衰老动态识别等衰老进程“识别”方法创新；以及靶向清除衰老细胞的器官延寿前药策略、单细胞分辨清除衰老细胞的个体延寿前药策略等衰老进程“干预”技术突破等。5篇代表性论文分别发表在：自然子刊 *Nature Aging*（1篇，ESI高被引）及化学领域国际顶尖综合性期刊 *Angewandte Chemie International Edition*（1篇）和 *Chemical Science*（3篇）上。以上研究成果相互关联、相互支撑，形成了以“衰老精准识别和干预”化学生物学研究为特色的创新成果体系。

### 6、客观评价（500字以内）：

本项目发展的衰老相关靶标特异识别分子体系、建立的衰老相关靶标多模识别分子方法、提出的衰老靶向干预分子策略等科学发现成果相互关联，已形成以“衰老精准示踪和干预”为特色的创新研究成果体系。这些具有影响力的创新研究成果使候选人获得了国内外同行的广泛认可。韩国科学院院士、梨花女子大学教授 Juyoung Yoon、巴斯大学教授 Tony D. James、爱丁堡大学教授 Marc Vendrell 等撰文对候选人的工作给予了积极评价，认为候选人的工作为识别、评估衰老提供了新颖、有效和颇具前景的工具和策略；美国明尼苏达大学 Paul Robbins 教授，Senolytics 衰老治疗领域开拓者之一，在 *Nature Aging*（2023）研究简报专栏撰文对候选人单细胞分辨抗衰疗法肯定性评价：这些化合物新颖，会引起细胞衰老领域的兴趣；化学、细胞等实验详实、结果令人信服。韩国科学院院士、高丽大学教授 Jong Seung Kim 在 *Nature Chemistry*（2023）上对候选人工作进行了两页正面报道。

7、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 (x 年 xx 卷 xx 页)	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	First-generation species-selective chemical probes for fluorescence imaging of human senescence-associated $\beta$ -galactosidase	<i>Chemical Science</i>	Xiaokang Li, Wenjing Qiu, Jinwen Li, Xi Chen, Yulu Hu, Ying Gao, Donglei Shi, Xinming Li, Huiling Lin, Zelan Hu, Guoqiang Dong, Chunquan Sheng, Bei Jiang, Conglong Xia, Chu-Young Kim, Yuan Guo* and Jian Li*	2020, 11, 7292-7301	2020-06-17	Yuan Guo, Jian Li	Xiaokang Li, Wenjing Qiu, Jinwen Li, Xi Chen	李晓康, 邱文静, 李锦雯, 陈希, 胡雨露, 高瑛, 石东磊, 李新明, 林慧玲, 胡泽岚, 董国强, 盛春泉, 姜北, 夏从龙, 郭媛, 李剑	61	W O S 核心合集	是
2	Evaluation of HOCl-generating anticancer agents by an ultrasensitive dual-mode fluorescent probe	<i>Chemical Science</i>	Donglei Shi, Shuqiang Chen, Biao Dong, Yanhui Zhang, Chunquan Sheng, Tony D. James and Yuan Guo*	2019, 10, 3715-3722.	2019-03-04	Yuan Guo	Donglei Shi, Shuqiang Chen, Biao Dong	石东磊, 陈树强, 董彪, 张艳辉, 盛春泉, 郭媛	104	W O S 核心合集	是

3	Two-dimensional design strategy to construct smart fluorescent probes for the precise tracking of senescence	<i>Angewandte Chemie International Edition</i>	Ying Gao, Yulu Hu, Qimeng Liu, Xiaokang Li, Xinming Li, Chu-Young Kim, Tony D. James, Jian Li,* Xi Chen* and Yuan Guo*	2021, 60, 1075 6-107 65	2021-02-24	Jian Li, Xi Chen, Yuan Guo	Ying Gao, Yulu Hu, Qimeng Liu	高瑛, 胡雨露, 刘琪梦, 李晓康, 李新明, 李剑, 陈希, 郭媛	84	W O S 核 心 合 集	是
4	Stress response decay with aging visualized using a dual-channel logic-based fluorescent probe	<i>Chemical Science</i>	Jingye Tian, Donglei Shi, Yanhui Zhang, Xiaokang Li, Xinming Li, Hao Teng, Tony D. James, Jian Li* and Yuan Guo*	2021, 12, 1348 3-134 91	2021-09-17	Jian Li, Yuan Guo	Jingye Tian, Donglei Shi, Yanhui Zhang	田敬业, 石东磊, 张艳辉, 李晓康, 李新明, 滕浩, 李剑, 郭媛	24	W O S 核 心 合 集	是
5	Photoactivatable senolysis with single-cell resolution delays aging	<i>Nature Aging</i>	Donglei Shi, Wenwen Liu, Ying Gao, Xinming Li, Yunyuan Huang, Xiaokang Li, Tony D. James, Yuan Guo* and Jian Li*	2023, 3, 297-312	2023-02-02	Yuan Guo, Jian Li	Donglei Shi, Wenwen Liu, Ying Gao	石东磊, 刘文文, 高瑛, 李新明, 黄运远, 李晓康, 郭媛, 李剑	38		是
合 计									311		

8、主要完成人情况：

排序	完成人	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	郭媛	无	教授	西北大学	西北大学	全面负责本研究，提出衰老蛋白种属特异性识别、关联衰老微环境二维识别、机体应激状态下衰老动态识别等衰老进程“识别”创新思想，以及靶向清除衰老细胞的器官延寿前药策略、单细胞分辨清除衰老细胞的个体延寿前药策略等衰老进程“干预”技术方案，负责三个重要科学发现的具体指导实验设计和实施、数据分析、文章撰写等工作，是该研究的主要负责人之一且为代表性论文 1、2、3、4、5（对应重要科学发现一、二、三）的共同或独立通讯作者。
2	李剑	副校长	教授	华东理工大学	华东理工大学	构建衰老标志物 SA- $\beta$ -gal 激活的衰老精准识别和干预分子，建立多种模式生物水平衰老模型，实现从细胞到器官与机体的多层次衰老程度系统评价。利用前药策略，开发精准治疗肾脏衰老和机体整体衰老的可视化识别与干预分子；负责三个重要科学发现的具体指导、实验设计、数据分析、文章撰写等工作，是该研究的主要负责人之一且为代表性论文 1、3、4、5（对应重要科学发现一、二、三）的共同通讯作者。
3	石东磊	无	副研究员	海南大学	华东理工大学	开发单细胞水平光激活 senolytic 药物，可视化靶向清除衰老细胞，延缓机体衰老；开发诊疗一体化前药分子，靶向清除

						肾脏中衰老细胞，治疗慢性肾功能衰竭；开发基于不同标志物的小分子荧光探针，包括 HOCl、溶酶体极性、SA- $\beta$ -gal，实现其在生理、病理过程的精准监测与示踪；开发基于细胞氧化应激响应能力小分子荧光探针，精准评价细胞衰老进程；参与三个重要科学发现的具体实验操作、数据结果分析、文章撰写等，是研究的核心成员之一且为代表性论文 2、4、5（对应重要科学发现一、二、三）的共同第一作者以及代表性论文 1 的普通作者。
4	陈希	无	教授	西北大学	西北大学	解析了大肠杆菌 $\beta$ -gal E537Q 突变体与荧光探针 KLS01、KSA01 和 KSA02 的复合体晶体结构，以此为基础进一步构建了人类 SA- $\beta$ -gal 与荧光探针 KLS05、KSA01 和 KSA02 的结合模型。通过结构分析，确定 <i>A. oryzae</i> $\beta$ -gal 是表征 SA- $\beta$ -gal 的理想模型，从结构生物学角度揭示了人类 SA- $\beta$ -gal 识别荧光探针的分子机制以及种属特异性识别的基本规律，是该研究的核心成员之一且为代表性论文 3（对应重要科学发现二）的共同通讯作者和代表性论文 1（对应重要科学发现一）的共同第一作者。
5	李晓康	无	副教授	华东理工大学	华东理工大学	发现了第一代可区分识别人类 SA- $\beta$ -gal 与细菌 $\beta$ -gal 的荧光探针分子 KSL11，首次实现了 SA- $\beta$ -gal 的种属选择性可视化识别，并发现肾脏是机体中容易衰老的器官，为衰老细胞的精准识别和靶向肾脏干预衰老研究奠定重要理论基础，负责相关的

						实验实施、数据分析、文章撰写等,是该研究的核心成员之一且为代表性论文1(对应重要科学发现一)的共同第一作者以及成果3、4、5的普通作者。
6	刘文文	无	副教授	海南大学	华东理工大学	构建化学诱导及自然衰老小鼠模型,检测脏器组织中药物(单细胞水平光激活 Senolytic 药物、诊疗一体化前药分子等)处理前后衰老相关标志物的水平,评价药物的抗衰老能力,参与相关的实验操作、数据结果分析、文章撰写等,是该研究的核心成员之一且为代表性论文5(对应重要科学发现三)的共同第一作者。

## 9、主要完成单位情况:

排序	完成单位	对本项目的贡献
1	西北大学	<p>在该成果完成过程中,西北大学从人力、物力和工作条件方面给予了全力支持,相关研究获得了国家自然科学基金重点项目(华东理工大学、西北大学联合申请)、国家自然科学基金面上项目、陕西省杰出青年科学基金项目的支持。主要创新性贡献包括:(1)提出衰老蛋白种属特异性识别、关联衰老微环境二维识别、机体应激状态下衰老动态识别等衰老进程“识别”创新思想;(2)主导建立了衰老相关靶标特异识别创新分子体系;(3)主导发展了衰老靶标逻辑识别、多维识别等多模式识别创新分子方法,实现了时、空分辨的衰老识别;(4)联合华东理工大学提出靶向清除衰老细胞的器官延寿前药策略、单细胞分辨清除衰老细胞的个体延寿前药策略等衰老进程“干预”原创技术方案。</p>

2	华东理工大学	<p>在该成果完成过程中，华东理工大学从人力、物力和工作条件方面给予了全力支持，相关研究获批国家自然科学基金重点项目的支持（西北大学为合作单位）。主要创新性贡献包括：（1）主导了衰老相关酶的种属选择性区分识别研究，开发了可区分识别人源<math>\beta</math>-半乳糖苷酶（<math>\beta</math>-gal）与细菌源<math>\beta</math>-gal 的荧光探针分子，实现人源衰老相关<math>\beta</math>-gal（SA-<math>\beta</math>-gal）的种属选择性可视化识别；（2）联合西北大学发展了可在精准锚定衰老细胞后通过光诱导发挥药效的全新 Senolytics 分子，实现了衰老细胞的单细胞分辨识别和清除，共同提出了单细胞分辨精准抗衰新策略；（3）提供靶向清除衰老细胞前药疗法研究的药效评价技术平台。</p>
---	--------	---

#### 10、完成人合作关系说明（200 字以内）：

本人（第一完成人郭媛）与第二完成人李剑是代表性论文 1、3、4、5 的共同作者；本人与第三完成人石东磊是代表性论文 1、2、4、5 的共同作者；本人与第四完成人陈希是代表性论文 1、3 的共同作者；本人与第五完成人李晓康是代表性论文 1、3、4、5 的共同作者；本人与第六完成人刘文文是代表性论文 5 的共同作者。特此说明！