2. 項目簡介

(*項目所屬科學技術領域、主要研究內容、發現點、科學價值、同行引用及評價等內容。*) 本項目屬中藥學和生物學學科,主要涉及中藥化學、中藥藥理學及代謝組學。

生物體系有極端複雜及高度自穩的特性。複雜疾病中,多層次的"中微效"因素整合發揮作用。現有技術多受制於靈敏度和特異性未能有效挖掘這些因素,導致與疾病相關的大量深層"分子活動"未被發現和干預。通過特徵性分子輪廓技術刻畫出這些因素,可發現潛在藥物新靶標。另一方面,中藥以數千年的應用確立了其臨床療效,其"多成分"、"多靶點"、"網絡化"的作用模式漸被接受,但中藥微量活性分子及相應作用機制研究還處於初期探索階段。爲此,本項目建立了多種"深度"組學技術,對生物體系中具有重要生物功能但結構極端複雜且難以檢測的蛋白質糖基化和鞘脂進行分子輪廓刻畫,發現了一系列與疾病或治療相關的新生物分子;採用分子輪廓技術,發現了大量具有新穎結構或新作用機制的中藥藥效物質分子。該項目為藥物發現提供了潛在新靶標及先導化合物,並為中藥藥效物質的闡明提供了科學依據。重要科學發現有:

設計了世界上第一塊 TiO2-PGC 芯片,首次實現了蛋白質上低豐度酸性 N-糖鏈的在線富集,建立了迄今最靈敏的糖鏈分析技術。利用該技術對血清 IgG 糖基化分子輪廓進行深度刻畫,發現對類風濕性關節炎(RA)具有重要診斷價值的新型磺酸化 N-糖鏈標誌物,不僅為抗體陰性的 RA 診斷提供了新標志物,且為 RA 藥物研究提供了新潛在靶標。論文發表於《自然通訊》(Nature Communications)後迅速獲得高度評價。采用亞型特異性糖肽分析技術,對注射三價疫苗後血清 IgG 糖肽分子特徵進行刻畫,發現可預測疫苗響應的 IgG 糖型,不僅對疫苗應用有指導作用,且可作為潛在靶標提升疫苗響應率。

- 2. 基於細胞和動物組織中鞘脂的分子輪廓分析,發現與神經毒性及腫瘤耐藥相關的鞘脂分子 建立了優化鞘脂組分析方法,通過去除大量干擾峰,大幅度提高了低豐度鞘脂的檢測,在細胞和動物 腦組織中發現一系列新鞘脂結構。 通過對 β-粥樣蛋白誘導的神經毒性和耐藥腫瘤細胞相關鞘脂分子 輪廓的刻畫,發現老年性癡呆治療的新潛在靶標和基於鞘脂代謝異常的腫瘤耐藥新機制。
- 3. 利用現代分析和分離技術深度刻畫中藥的藥效物質分子

基於色譜-質譜聯用、色譜分離等方法,對中藥冬蟲夏草、三七、烏藥、桂枝、燈檯葉、鐵欏、東北雷公藤等進行了系統的化學物質組研究,發現 387 個不同結構類型的新化合物,包括 11 個生物鹼、木脂素、萜類化合物的新骨架,進一步闡明了這些中藥作用的物質基礎,更為創新藥物的發現提供了新線索分子。

4. 闡明中藥藥效物質分子的新活性、新靶點和新作用機制

首次發現白屈菜紅鹼特異性識別具有生物學意義的 K+型人端粒 DNA G-四鏈體,而對 Na+型的人端粒 DNA G-四鏈體無結合活性,揭示了白屈菜紅鹼抗腫瘤的分子機制。首次提出"氨基糖苷化提高天然產物與核酸 G-四鏈體的結合活性"的觀點,為靶向核酸 G-四鏈體的藥物設計提供了新策略。基於鞘脂分子輪廓分析發現中藥成分 davidiin 抗腫瘤作用的新靶點。

本項目 21 篇 SCI 期刊論文, IF 大於 5 者 5 篇(含大於 10 者 1 篇),總 IF 95.82。SCI 引用 228 次,含他引 182 次,獲得了國內外學者高度評價。獲得國際專利授權 19 項,培養博士研究生 9 名和碩士研究生 5 名。

本項目申請自然科學獎一等獎

(字數不超過 1200字)