2025年度教育部奖提名公示信息——自然奖

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 基因编码神经调质荧光探针的开发及应用 |
| 提名单位（提名专家） | 北京大学 |
| 主要完成人情况 | （包括：排名、姓名、技术职称、工作单位、完成单位、对本项目重要科学发现的贡献）第一完成人：李毓龙（北京大学生命科学学院教授，主导开发了一系列神经调质探针，并进行刻画和应用。）第二完成人：杜久林（中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员，与第一完成人李毓龙进行课题协作研究，开展神经调质探针在模式生物斑马鱼中的功能刻画和应用研究。）第三完成人：井淼（北京脑科学与类脑研究所研究员，在第一完成人李毓龙实验室攻读博士研究生期间，以及在北京脑科学与类脑研究所开展独立研究期间，开展乙酰胆碱等神经调质的开发与应用工作。）第四完成人：冯杰思（北京大学生命科学学院副研究员，在第一完成人李毓龙实验室攻读博士研究生期间，以及博士后研究及工作期间，开展去甲肾上腺素荧光探针的开发与应用，并参与乙酰胆碱等神经调质的开发与验证。） |
| 主要完成单位 | 北京大学 |
| 提名意见 | （限600字，如实对科学发现点的原创性、科学价值、国内外自然科学界公认度以及推动学科发展的作用进行概述。并对所有完成人的政治立场、师德师风、教书育人等情况进行评价。）神经科学的一大挑战是理解复杂神经网络的规律，其中神经调质是功能网络组成及其通讯的关键分子。传统的神经调质检测技术存在分辨率低、特异性差、侵入性强等缺点，难以捕捉神经调质在活体大脑功能时的动态变化。北京大学李毓龙领导的团队突破技术瓶颈，原创性的开发了一系列基因编码神经调质荧光探针，将神经调质动态转化为光学信号进行检测。该系列探针具有高灵敏度、高特异性、亚细胞分辨率和毫秒级响应速度等优点，可在多种模式动物中实时检测复杂行为中乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素等重要神经调质的变化。该技术填补了国际空白，为研究重要神经调质在生理和病理状态下的释放、调控和功能提供了重要工具，革新了神经调质研究的方法并促进了诸多重要发现。李毓龙团队将新技术无偿共享给全世界超过两百个神经科学实验室，为神经科学研究做出了重要贡献。本项目完成人李毓龙、杜久林、井淼和冯杰思的政治立场坚定，科研工作符合国家战略需求；师德师风方面，四位完成人师德师风端正，无负面记录，科研合作严谨开放；教书育人方面，四位完成人心系学生培养，鼓励学生参加国际高水平会议，并指导学生发表高水平论文，育人成果显著。对照教育部奖授奖条件，决定提名该项目为2025年度教育部奖自然科学奖一等奖。 |
| 项目简介 | （限1200字，应包含项目主要研究内容、科学发现点、科学价值、同行引用及评价等）**神经元之间的交流主要依赖神经调质的释放和接收，并通过其调节复杂的生理功能。**已知的神经调质如多巴胺、去甲肾上腺素、五羟色胺、乙酰胆碱、嘌呤类、脂类分子等参与了包括发育、信息感知、运动调节以及认知等多种生理功能。神经调质功能的异常与抑郁、成瘾、癫痫及多种神经退行性疾病等重大疾病密切相关。**高精度的神经调质活体检测是神经科学领域内技术瓶颈，本项目团队开发出基因编码的神经调质光学探针，在世界范围内率先实现技术突破。**在活体中精确示踪神经调质的动态变化对于解析神经功能、探索神经疾病发病机理和开发潜在的治疗方法具有重要意义。现有神经调质检测技术在灵敏度、时空分辨率和分子特异性等方面存在缺陷，难以实现实时在体检测神经调质的动态变化。为了克服现有的技术瓶颈，本项目团队巧妙地将内源神经调质受体（G蛋白偶联受体，GPCR）与绿色荧光蛋白或红色荧光蛋白组装成嵌合体，开发出可基因编码的神经调质荧光探针——它能将配体引发的分子内构象变化转变成荧光亮度变化——这一设计被命名为GRAB探针（GPCR Activation-Based sensor）。基于此设计，本项目团队“从0到1”成功开发出了一系列神经调质探针，用于检测多巴胺、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、五羟色胺、内源性大麻素、腺苷和三磷酸腺苷。**本项目团队成功将神经调质探针应用在多种模式生物中，探究了神经活动过程中神经调质的时空动态和调控机制。**本项目通过转染、病毒注射以及构建转基因动物等手段，将探针表达在细胞、小鼠脑片或者活体果蝇、斑马鱼、小鼠中，验证了探针的通用性及安全性。在小鼠脑组织切片上，探针检测到了电刺激引发的神经调质释放事件。在活体果蝇、斑马鱼和小鼠的大脑中，探针检测到了与嗅觉刺激、视觉刺激、学习记忆、交配行为相关的神经调质动态变化。**本项目团队开发的第二代探针实现了对多种神经信号的同步检测。**本项目团队在第一代探针的基础上进一步进行信噪比和检测光谱的优化。第二代探针不仅具有更高的亮度和更大的荧光变化幅度，更重要的是具有不重叠的光谱特性，搭配使用可实现在同一生物中对多种神经信号的同步检测，更有助于解析多种神经调质协同参与的复杂神经过程。相关工作发表之后，《自然-方法》杂志发表专题评论，指出“这一系列神经调质/调质的探针，克服了技术瓶颈”，并入选年度方法推荐；《生物化学》杂志也高度评价这一研究“GRAB探针扩展了神经科学家的光学工具箱，开创了脑神经化学研究的新时代”。研究成果先后入选 2018中国生命科学十大进展、2018年中国十大医学科技新闻。截至2022年12月31日，本项目已成功开发超过20个多色神经调质荧光探针，发表相关学术论文8篇，合作论文54篇，申请发明专利3件，其中授权1件，相关大会特邀报告和邀请报告40余次。 |
| 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 | A genetically-encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice /《Cell》/孙芳妙，曾健智，井淼，Jingheng Zhou，冯杰思，Scott F. Owen，骆奕辰，李福宁，王欢，Takashi Yamaguchi，雍自昊，Yijing Gao，彭婉玲，王丽昭，张思宇，杜久林，Dayu Lin，徐敏，Anatol C. Kreitzer，Guohong Cui，李毓龙 | 2018年174(2)卷481-496.e19页 | 2018-07-12 | 李毓龙 | 孙芳妙，曾健智，井淼 | 孙芳妙，曾健智，井淼，冯杰思，骆奕辰，李福宁，王欢，雍自昊，彭婉玲，王丽昭，张思宇，杜久林，徐敏，李毓龙 | 451 | SCI | 是 |
| 2 | A genetically encoded fluorescent sensor for rapid and specific in vivo detection of norepinephrine /《Neuron》/冯杰思，张昌梅，Julieta E. Lischinsky，井淼，Jingheng Zhou，王欢，张雅君，董傲，武照伐，吴昊，陈玮钰，Peng Zhang，邹菁，S. Andrew Hires，J. Julius Zhu，Guohong Cui，Dayu Lin，杜久林，李毓龙 | 2019年102(4)卷745-761.e8页 | 2019-05-22 | 李毓龙 | 冯杰思 | 冯杰思，张昌梅，井淼，王欢，张雅君，董傲，武照伐，吴昊，陈玮钰，邹菁，杜久林，李毓龙 | 271 | SCI | 是 |
| 3 | An optimized acetylcholine sensor for monitoring in vivo cholinergic activity /《Nature Methods》/井淼，李玥璇，曾健智，黄鹏程，Miguel Skirzewski，Ornela Kljakic，彭婉玲，钱统瑞，谭柯，邹菁，Simon Trinh，吴润龙，章诗晨，潘孙磊，Samuel A. Hires，徐敏，李浩洪，Lisa M. Saksida，Vania F. Prado，Timothy J. Bussey ，Marco A. M. Prado，陈良怡，程和平，李毓龙 | 2020年17(11)卷1139-1146页 | 2020-09-28 | 李毓龙，井淼 | 井淼 | 井淼，李玥璇，曾健智，黄鹏程，彭婉玲，钱统瑞，谭柯，邹菁，吴润龙，章诗晨，潘孙磊，徐敏，李浩洪，陈良怡，程和平，李毓龙 | 159 | SCI | 是 |
| 4 | Next-generation GRAB sensors for monitoring dopaminergic activity in vivo /《Nature Methods》/ 孙芳妙，Jingheng Zhou，Bing Dai，钱统瑞，曾健智，李雪霖，卓一洲，张雅君，王艺潘，钱城，谭柯，冯杰思，董辉，Dayu Lin，Guohong Cui，李毓龙 | 2020年17(11)卷1156-1166页 | 2020-10-21 | 李毓龙，Guohong Cui，Dayu Lin | 孙芳妙，Jingheng Zhou，Bing Dai | 孙芳妙，钱统瑞，曾健智，李雪霖，卓一洲，张雅君，王艺潘，钱城，谭柯，冯杰思，董辉，李毓龙 | 200 | SCI | 是 |
| 5 | A fluorescent sensor for spatiotemporally resolved imaging of endocannabinoid dynamics in vivo /《Nature Biotechnology》/ 董傲，何凯凯，Barna Dudok，Jordan S. Farrell，Wuqiang Guan，Daniel J. Liput，Henry L. Puhl，蔡儒仪，王欢，段佳丽，Eddy Albarran，Jun Ding，David M. Lovinger，Bo Li，Ivan Soltesz，李毓龙 | 2022年40(5)卷787-798页 | 2021-11-11 | 李毓龙 | 董傲 | 董傲，何凯凯，蔡儒仪，王欢，段佳丽，李毓龙 | 65 | SCI | 是 |
| 合 计 | 1146 | SCI |  |