

# Literature Report

---

**Reporter: 陶奕**  
**Date: 2022-5-19**






ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30153-6>

OPEN

# A negative-solvatochromic fluorescent probe for visualizing intracellular distributions of fatty acid metabolites

Keiji Kajiwara<sup>1,6</sup>, Hiroshi Osaki<sup>1,6</sup>, Steffen Greßies<sup>2</sup>, Keiko Kuwata<sup>3</sup>, Ju Hyun Kim<sup>2,4</sup>, Tobias Gensch <sup>2,5</sup>, Yoshikatsu Sato <sup>3</sup>, Frank Glorius <sup>2</sup>✉, Shigehiro Yamaguchi <sup>1,3</sup>✉ & Masayasu Taki <sup>3</sup>✉

负溶剂化变色：当溶剂极性变高时，光谱蓝移。

# Author Information



## **Prof. Dr. Shigehiro Yamaguchi**

1991 学士，京都大学

1993 硕士，京都大学

1997 博士，京都大学

1993-2002 助理教授，化学研究所，京都大学

2000-2001 美国麻省理工学院访问学者（T. M. Swager教授）

2001-2004 PRESTO, JST, 研究员

2003-2005 名古屋大学副教授

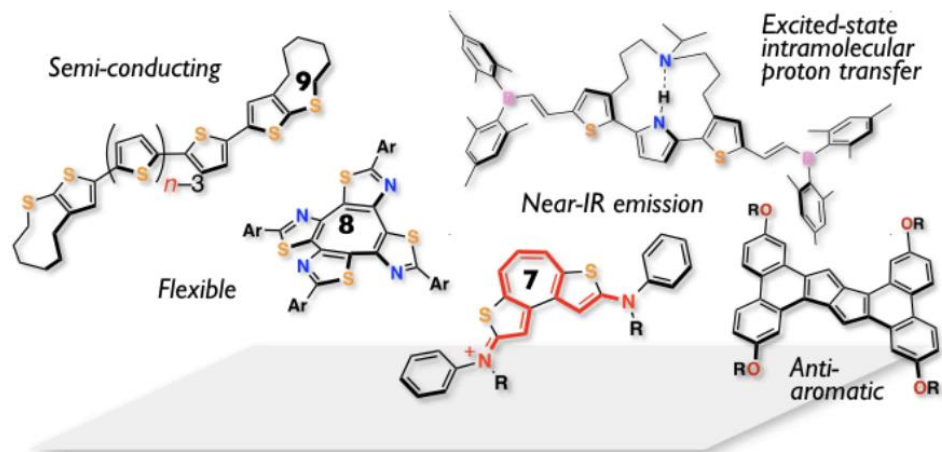
2005-至今 名古屋大学化学系教授

2012-至今 PI，名古屋大学转化生物分子研究所

研究方向：开发用于电子和生物应用的有用有机材料。特别是，为含有主族元素的  $\pi$  电子材料的化学进步做出了贡献。

# Author Information

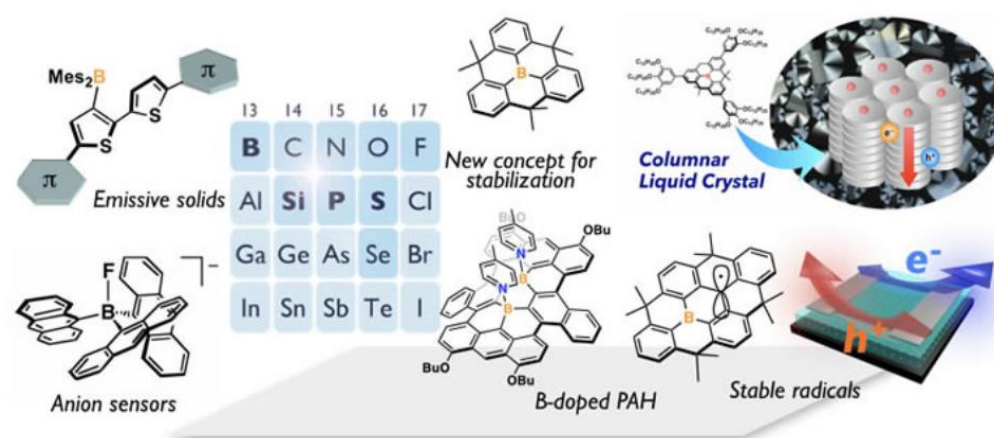
## Designing New Fascinating $\pi$ -Skeletons



*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 6848-6852

*Chem. Sci.*, **2018**, 9, 2666-2673

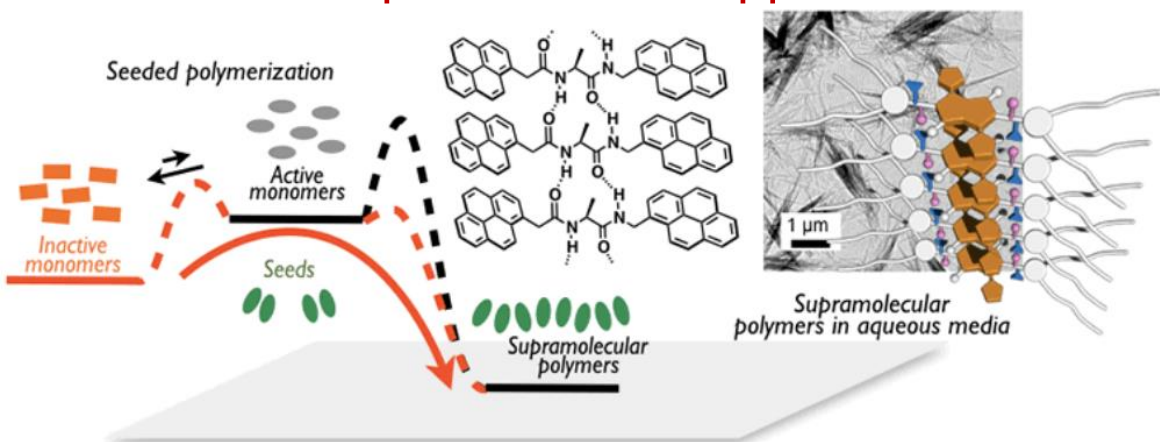
## Making Best Use of Main-Group Elements



*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14336-14339

*Chem. Sci.*, **2019**, 10, 7816-7821

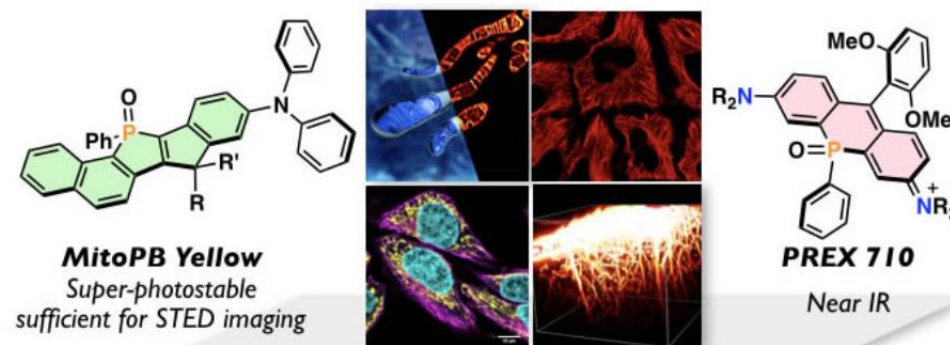
## Pursuing Molecular Functions through Supramolecular Approach



*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 2339-2343

*Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 7303-7307

## Tackling Life Science through Innovative Fluorescence Imaging



*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10374-10381

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10137-10141

# Author Information

## Prof. Dr. Frank Glorius

1992–1997 汉诺威大学（德国）化学文凭

1995–1996 与斯坦福大学（美国）Paul A. Wender 教授一起研究

1997–2000 与 Andreas Pfaltz 教授一起攻读博士学位，首先在马克斯普朗克研究所 (MPI) 为 Kohlenforschung（德国），最后在巴塞尔大学，巴塞尔（瑞士）

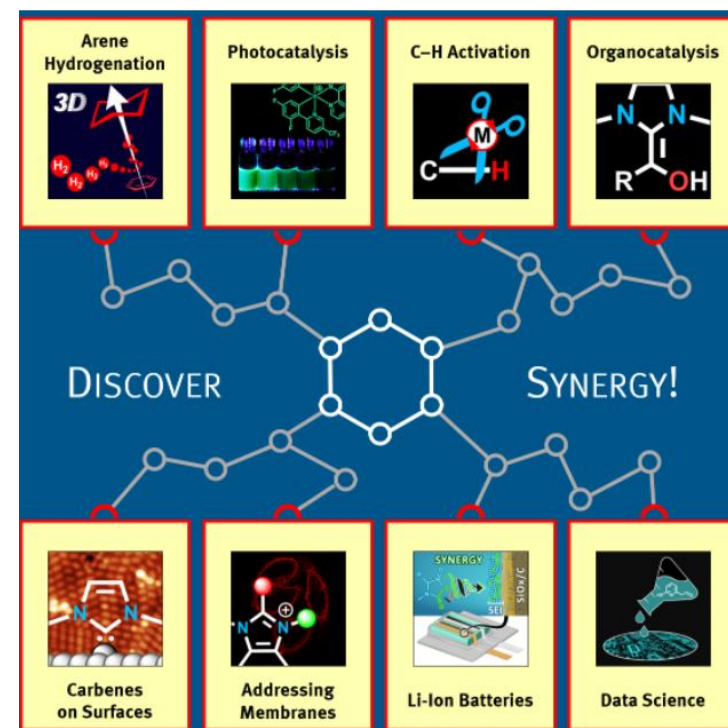
2000-2001 博士后研究员，哈佛大学（美国）David A. Evans 教授

2001 - 2004 年在 Mülheim/Ruhr 马克斯普朗克研究所进行独立研究

2004 - 2007 马尔堡大学有机化学 C3 教授

自 08/2007 起任 德国明斯特大学 有机化学正教授

研究方向：致力于在有机化学领域开发和应用新的催化方法，以促进有机分子的制造方式。



# Introduction

## 脂肪酸 (FAs) 与脂肪酸代谢物

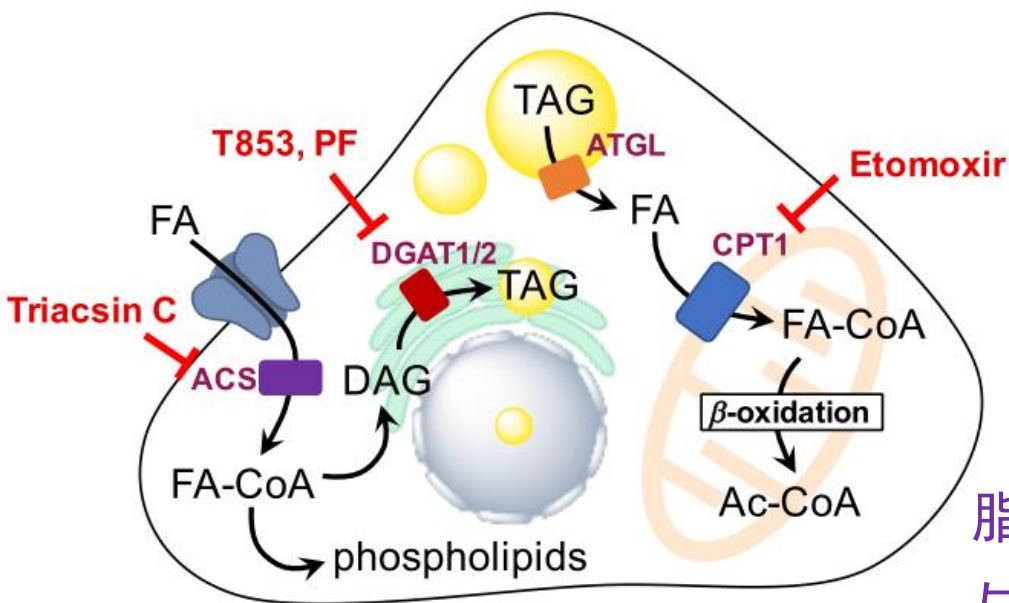
代谢

脂肪酸

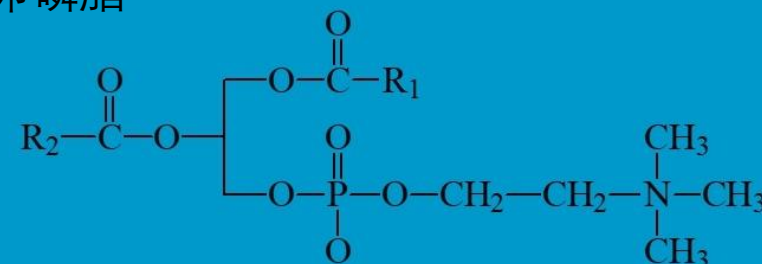
代谢物：生物活性脂质



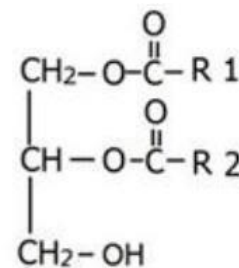
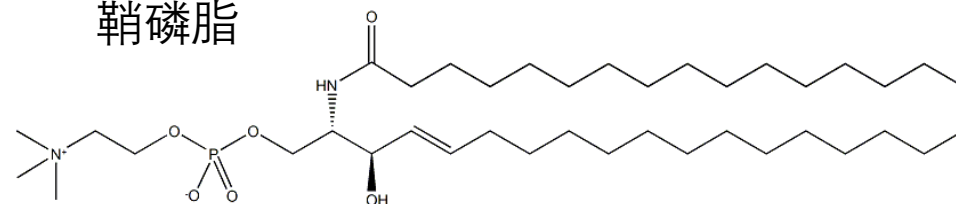
FAs代谢过程



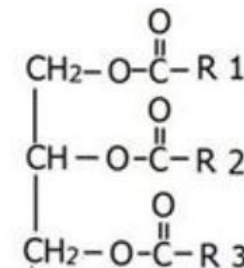
卵磷脂



鞘磷脂



甘油二酯



甘油三酯

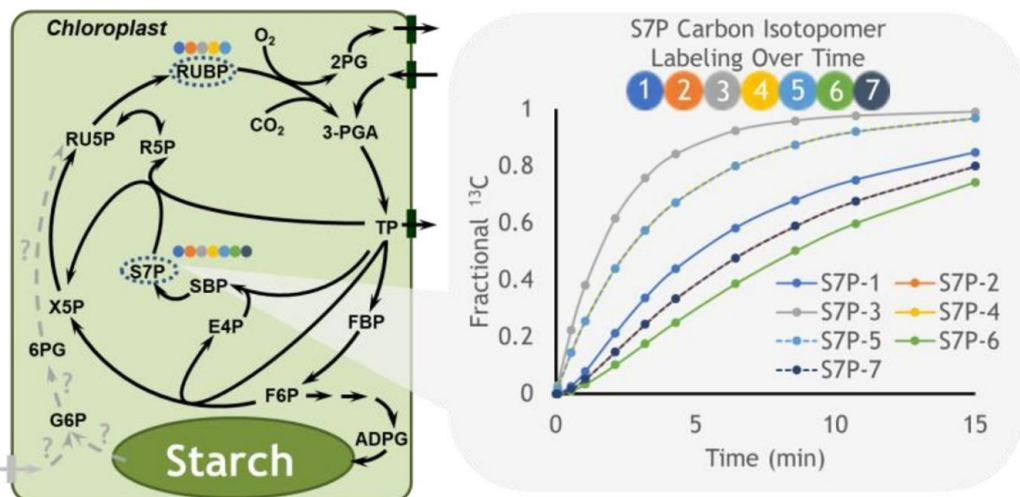
脂肪酸代谢物：功能、定位各不相同；与疾病相关，肥胖、糖尿病、癌症等。

Cell Metab. **18**, 153–161 (2013)  
Br. J. Cancer **122**, 4–22 (2020)  
Physiol. Rev. **90**, 207–258 (2010)

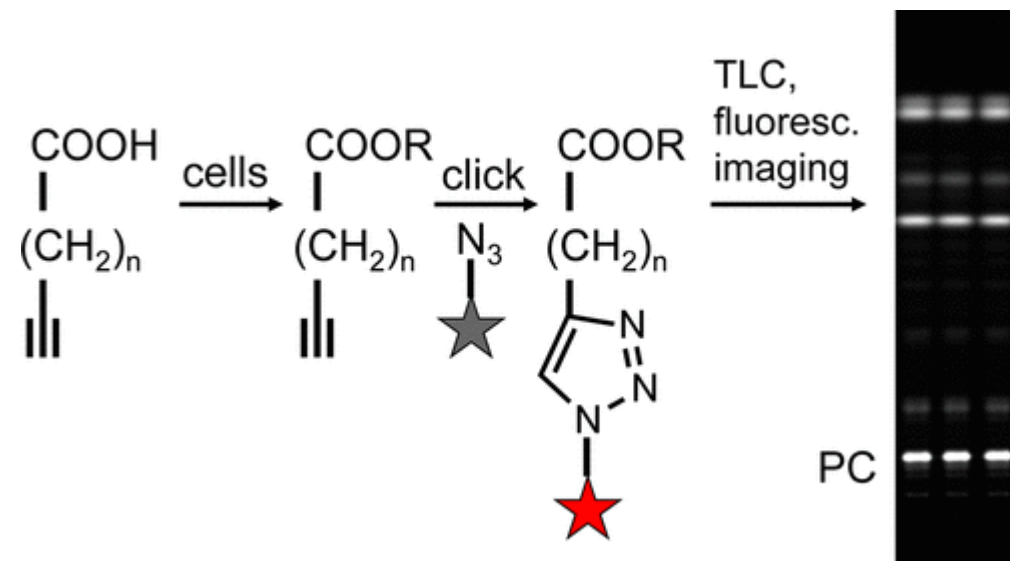
# Introduction

## 追踪FAs及其代谢物的方法

### 稳定同位素标记FAs的成像质谱



### 点击化学方法用炔烃标记FAs



缺点：时空分辨率不足以监测FAs及其代谢物的亚细胞定位。

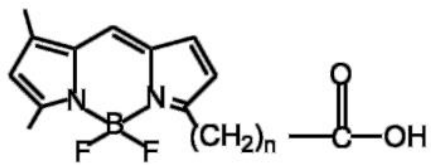


荧光成像：荧光FAs→对细胞内FAs动态进行无创时空分析。

# Introduction

## 荧光FAs的发展

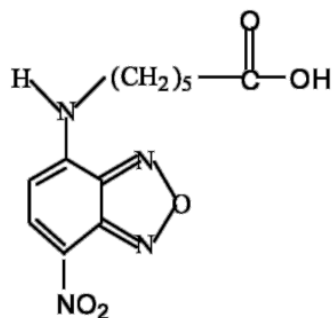
### BODIPY-FATTY ACIDS



n = 4, 11, 15

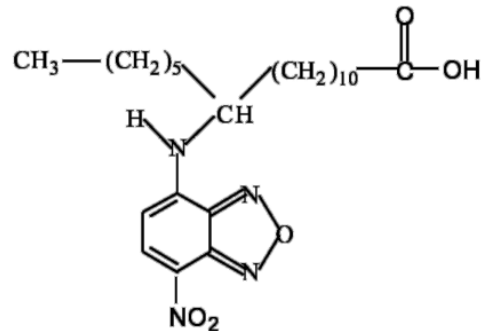
揭示FAs是如何从脂滴中的TAG供应到线粒体的，从而在MEF细胞中产生ATP的

### NBD-FATTY ACIDS

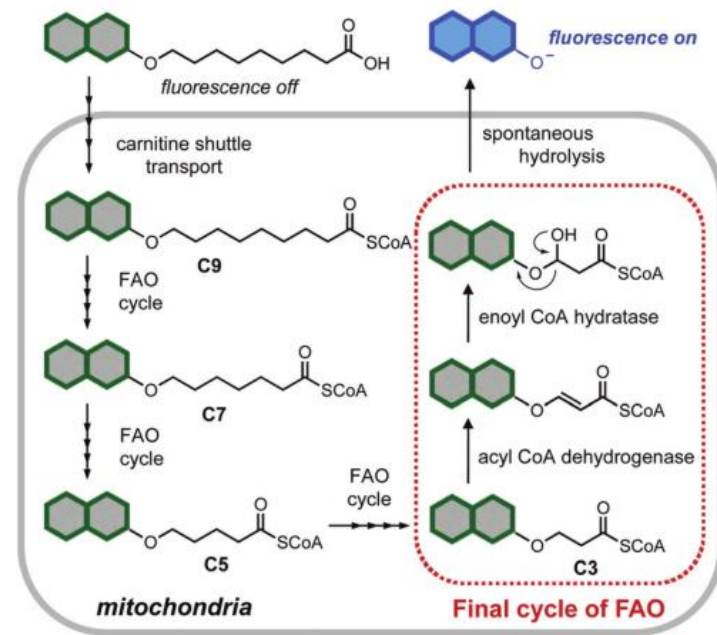


NBD-C<sub>6</sub>

环境敏感探针→水中微弱荧光，非极性环境中强烈荧光



NBD-C<sub>18</sub>



β-氧化完成后会发出强荧光

➤ 在脂肪酸代谢分析中更高级应用的探针需要的特点：

- (1) 尽量不干扰FAs代谢途径；
- (2) 对存在脂肪酸代谢物的细胞器的局部环境极性高度敏感；
- (3) 中性电荷，以避免细胞器特异性定位。

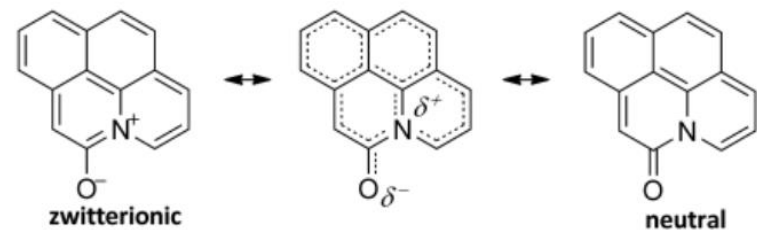
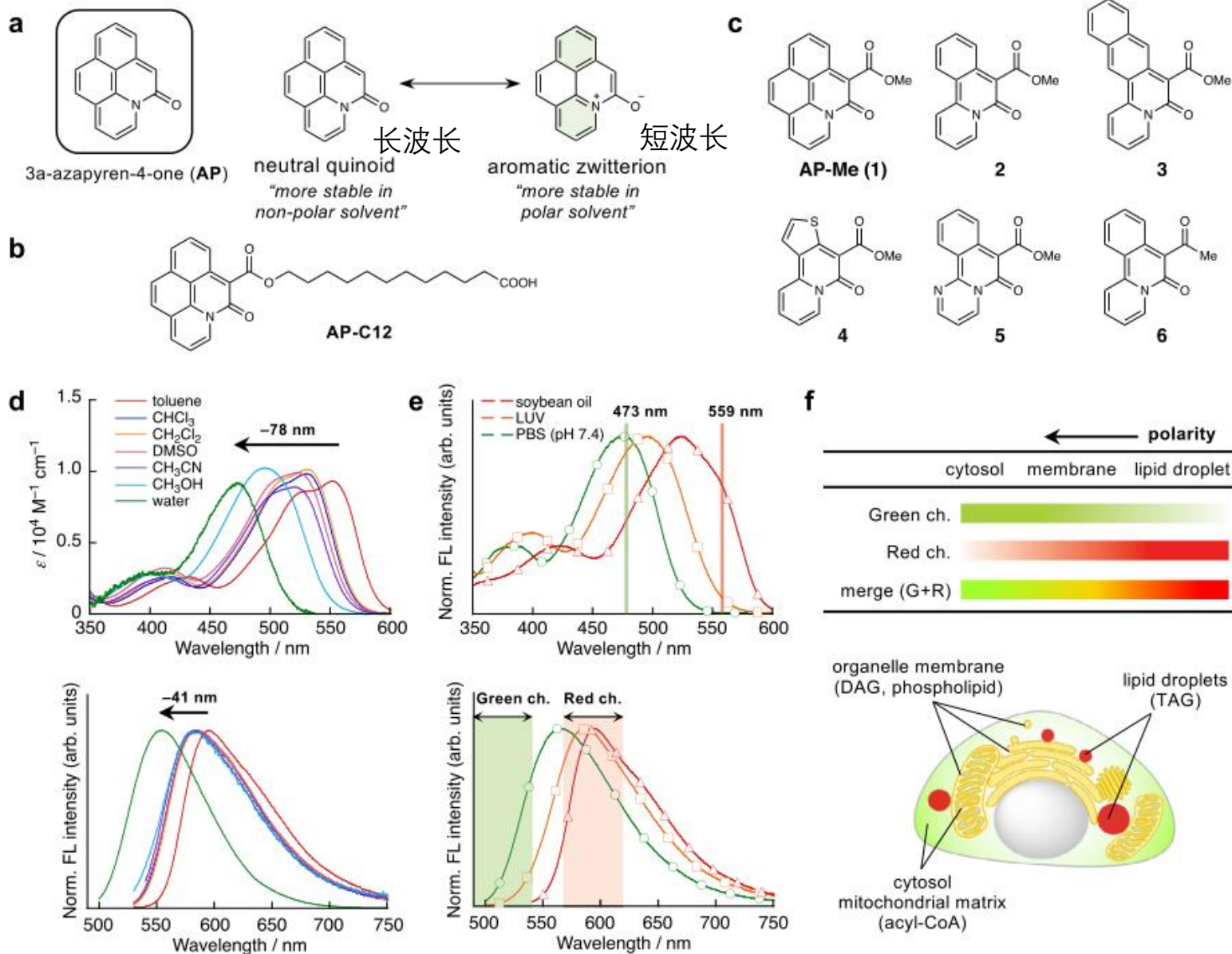
溶剂化变色  
荧光探针



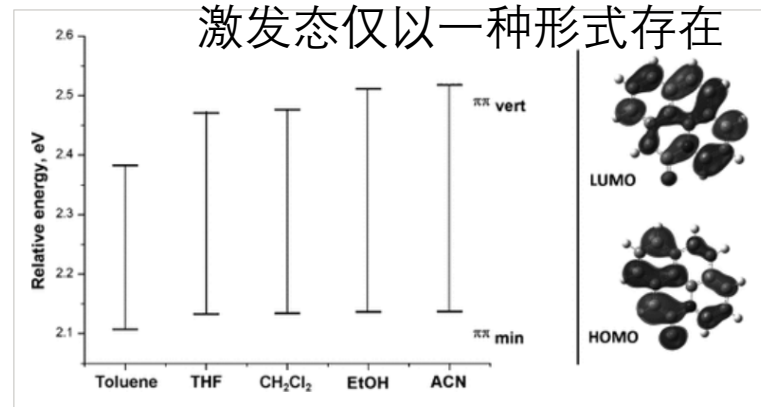


# Result and Discussion

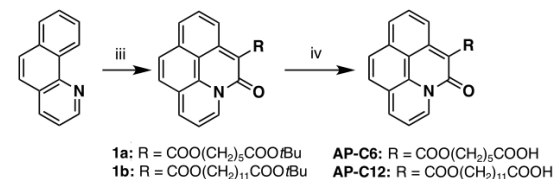
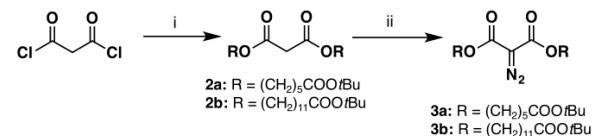
## AP-C12探针的负溶剂化变色



激发态仅以一种形式存在



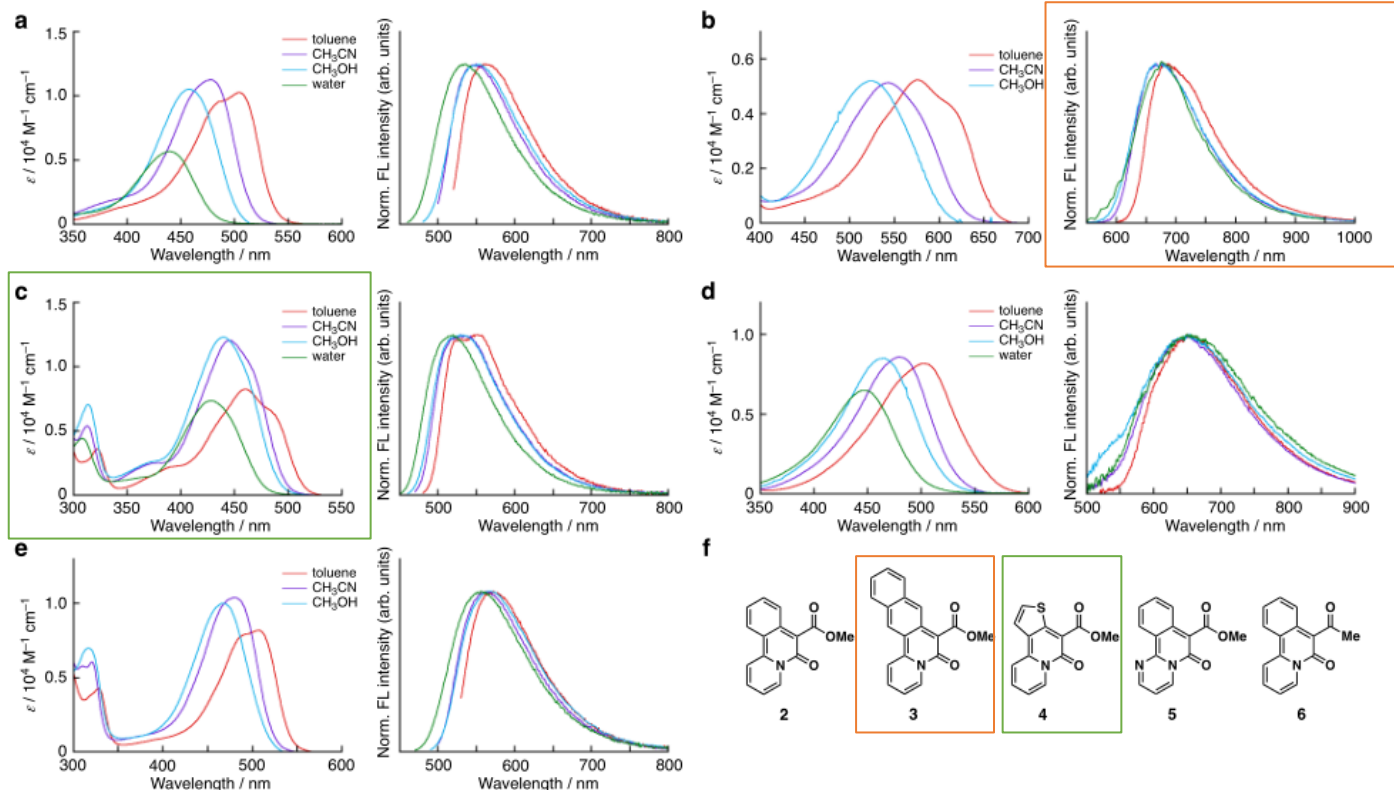
Chem. Asian J. 10, 553–558 (2015)



**Supplementary Fig. 26.** Synthetic scheme for AP-C6 and AP-C12. Reagents and conditions: (i) 6-hydroxy-t-butylhexanoate (for 2a) or 12-hydroxy-t-butylhexanoate (for 2b); (ii) pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt. then *p*-ABSA,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , rt.; (iii)  $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ ,  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{KOAc}$ , 2,2,2-TFE, 80–120 °C; (iv) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt.

# Result and Discussion

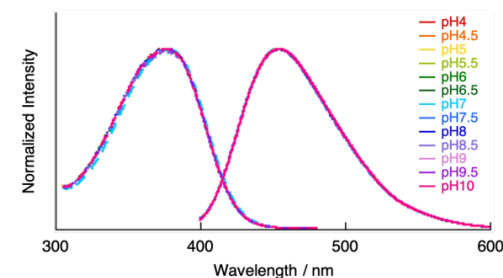
## AP衍生物的负溶剂化变色



Supplementary Table 1. Photophysical Data for AP-Me and dye 2–6.

Compound	Solvent	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}^a$	$\epsilon / 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}} / \text{nm}$	$\Phi_F^b$
AP-Me	toluene	552	1.01	595	0.53
	CHCl <sub>3</sub>	530	1.08	584	0.63
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	530	1.07	585	0.56
	CH <sub>3</sub> CN	521	1.03	583	0.63
	DMSO	523	0.99	587	0.61
	CH <sub>3</sub> OH	496	1.04	582	0.55
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	474	1.03	554	0.56
2	toluene	504	1.03	562	0.25
	CH <sub>3</sub> CN	478	1.13	549	0.22
	CH <sub>3</sub> OH	458	1.05	554	0.16
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	439	0.57	535	0.16
3	toluene	577	0.53	687	0.04
	CH <sub>3</sub> CN	543	0.51	677	0.04
	CH <sub>3</sub> OH	523	0.52	665	0.03
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	497	— <sup>d</sup>	675	0.02
4	toluene	460	0.83	551	0.44
	CH <sub>3</sub> CN	445	1.21	530	0.45
	CH <sub>3</sub> OH	439	1.23	528	0.49
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	428	0.74	519	0.47
5	toluene	503	0.82	650	0.01
	CH <sub>3</sub> CN	479	0.86	651	0.009
	CH <sub>3</sub> OH	464	0.85	654	0.005
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	447	0.65	650	0.003
6	toluene	508	0.82	572	0.26
	CH <sub>3</sub> CN	479	1.04	562	0.20
	CH <sub>3</sub> OH	467	1.00	570	0.16
	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	445	— <sup>d</sup>	555	0.10

- 发射光谱蓝移趋势较吸收光谱小 → 激发态下的溶剂相互作用以及染料的偶极矩都很小
- 分子4的吸收光谱表现出最小程度的偏移 → 芳香稳定能是在基态下采用芳香两性离子结构的潜在驱动力
- 分子3的发射弱负溶剂化变色 → 疏水萘环可能会阻止极性溶剂在激发态下稳定两性离子形式

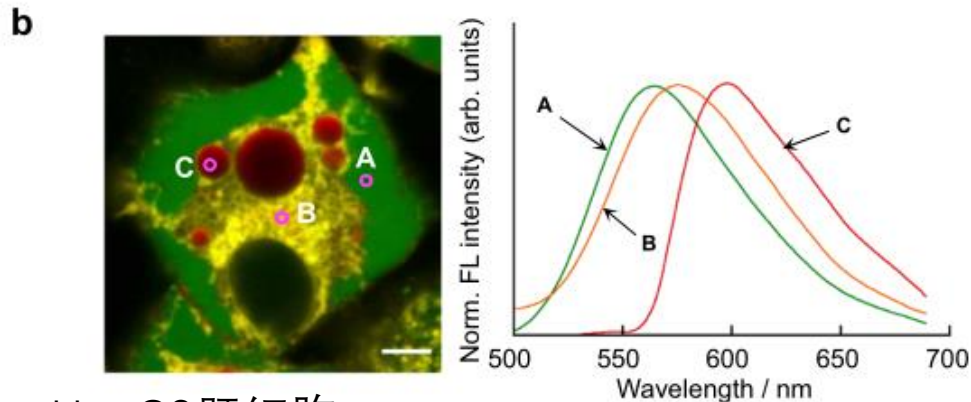
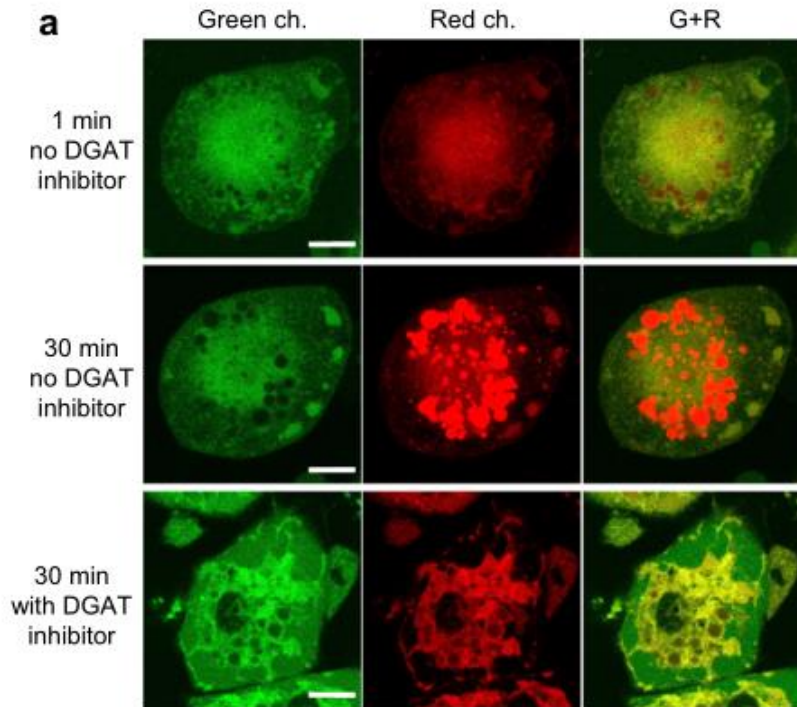




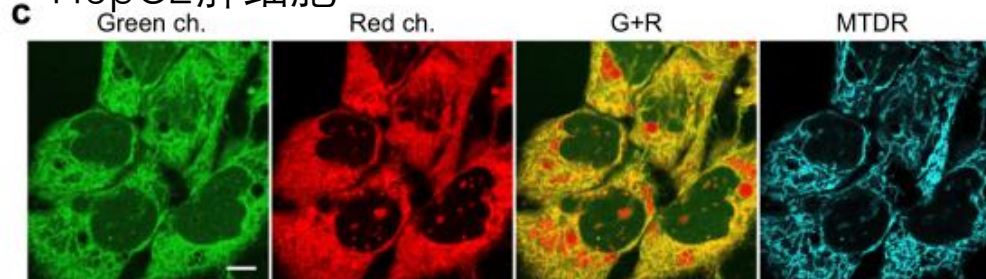
# Result and Discussion

## AP-C12参与FAs代谢

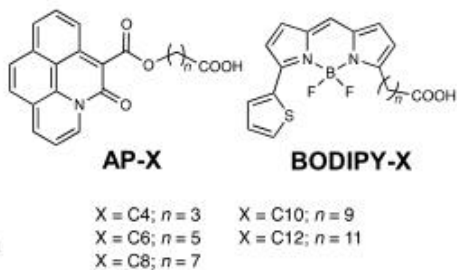
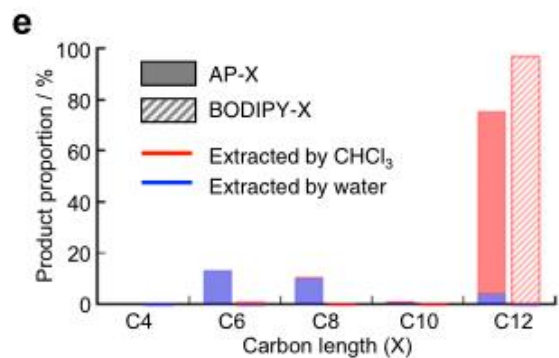
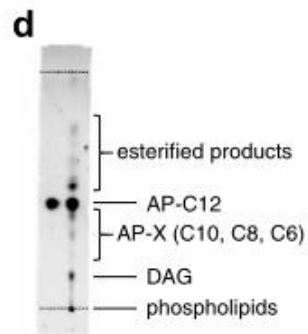
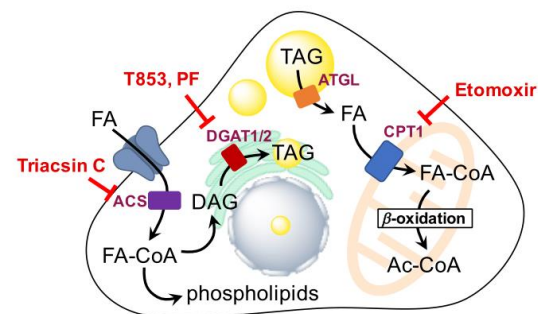
### 3T3脂肪细胞



### HepG2肝细胞



### 脂肪酸代谢过程示意图

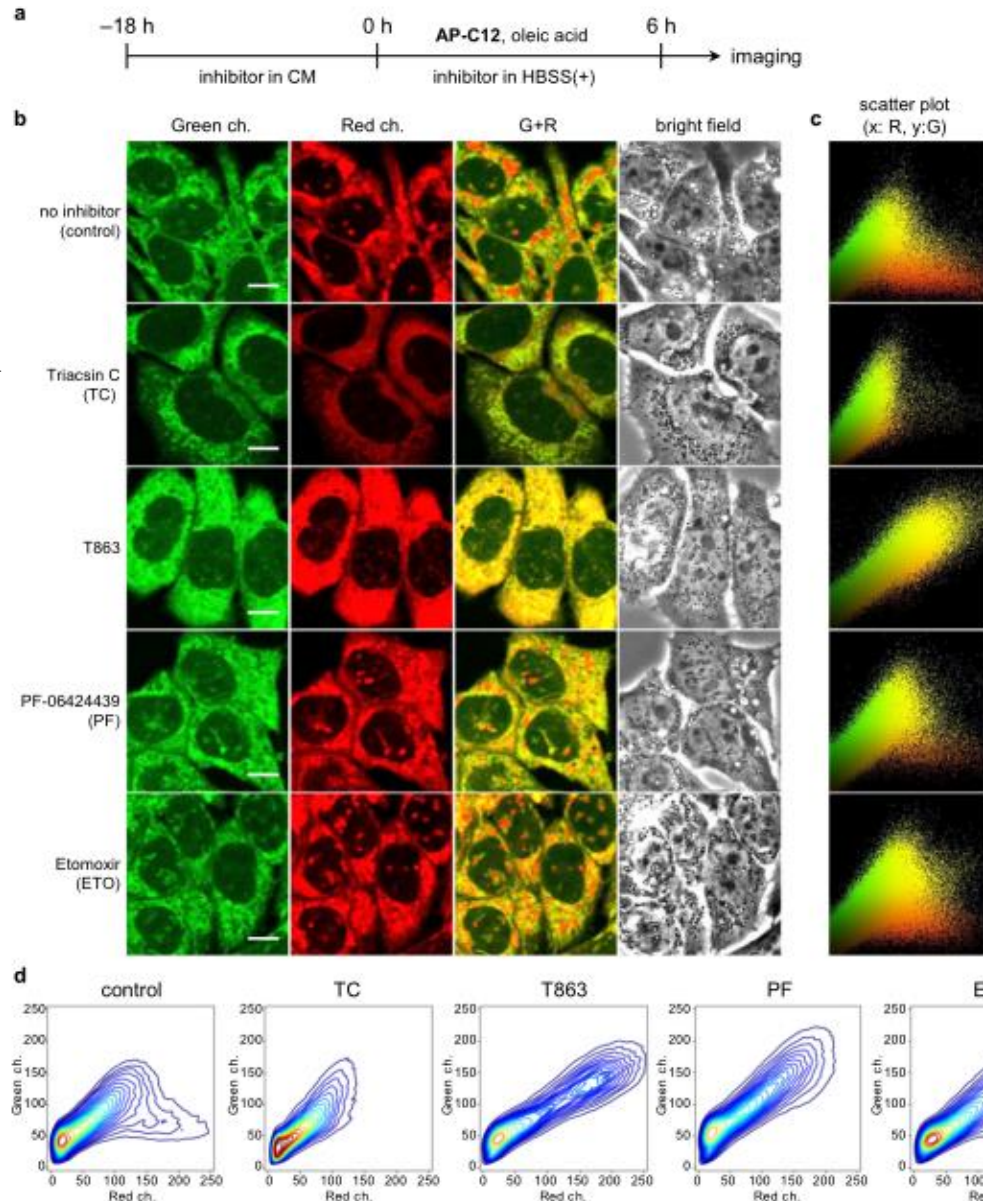


X	AP-X, %		BODIPY-X, %	
	CHCl <sub>3</sub>	water	CHCl <sub>3</sub>	water
C4	ND	ND	ND	0.41
C6	ND	13.14	0.71	0.55
C8	0.10	10.27	0.44	ND
C10	0.34	0.61	0.30	ND
C12	71.50	4.05	97.22	0.37

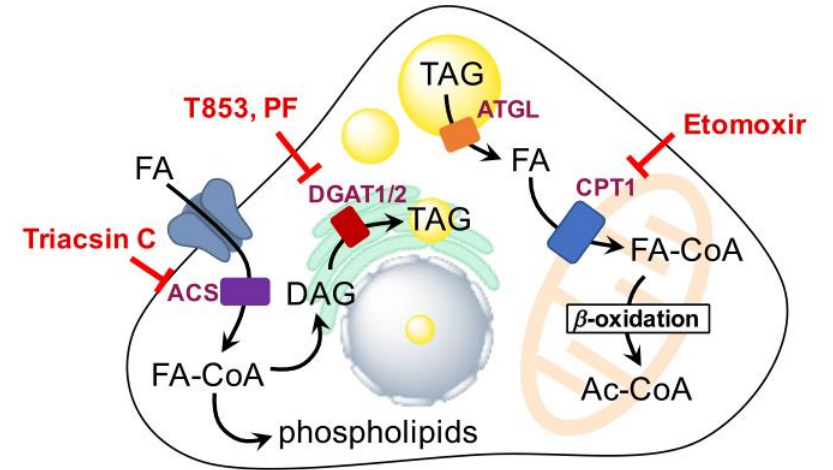
ND: not detected

# Result and Discussion

## AP-C12可视化FAs代谢途径



脂肪酸代谢过程示意图



➤ 使用AP-C12和2D-KDE对FAs进行代谢分布分析有望成为一种无需复杂设备即可进行简单药物筛选的有力方法。

- 1: 良好代谢到甘油三酯 (如对照)
- 2: 代谢为DAG和磷脂 (如T863)
- 3: 几乎未代谢 (例如TC)

二维核密度估计



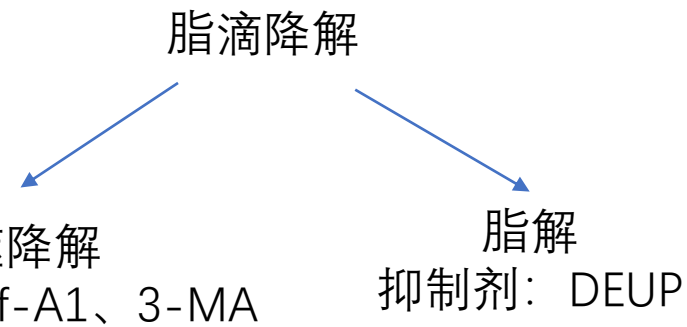
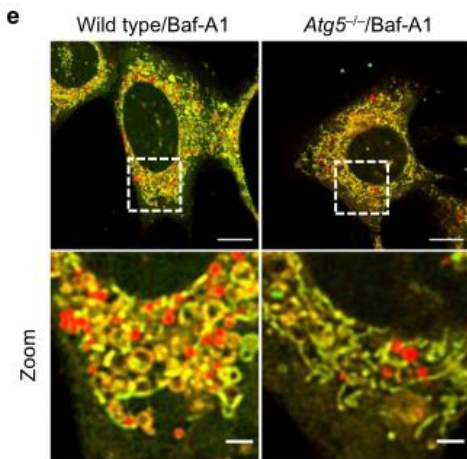
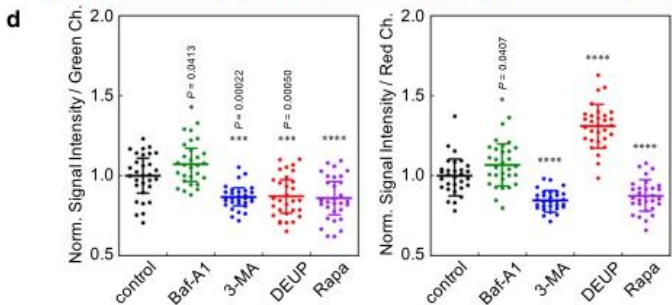
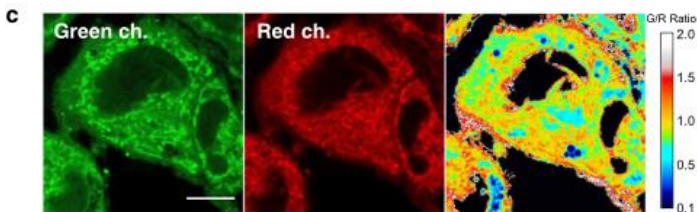
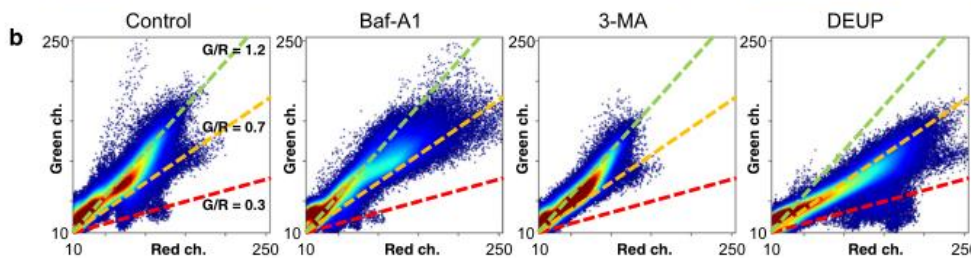
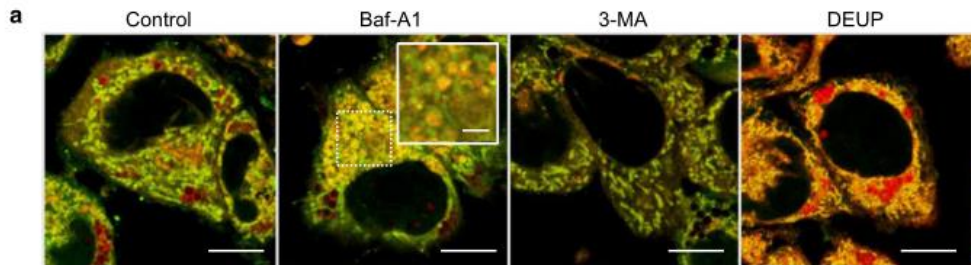
# Result and Discussion

阻止自噬体-溶酶体融合

阻止自噬体的形成

抑制脂肪酶，阻止TAG降解

## Lipid metabolism in autophagic cells.



AP-C12代谢并入自噬体膜。

✓ HepG2细胞中为线粒体呼吸提供FAs的主要途径是LDs中的TAG脂解，而不是自噬降解。