附件3

**自然科学奖推荐号：****2025-120-2049**

|  |  |
| --- | --- |
| **项目名称** | **分子构效机理驱动的高效蛋白药物创新设计** |
| **提名单位** | **河北省教育厅** |
| **项目简介** | 由于蛋白类药物抗原性及其不稳定、易失活的特点，成为其在临床应用和引起副作用的世界性难题。本项目在国际基金、国家自然科学基金等国家和省部级课题的支持下，揭示了蛋白柔性结构域是造成蛋白类药物不稳定的理论。利用该原理驱动了大肠杆菌抑菌蛋白CpxP的分子改造，提高了蛋白稳定性，使其晶体分辨率由2.85Å提高到1.45Å，是目前国际上该蛋白晶体分辨率达到的最高水平，极大提高了其结构解析的精准度；进而率先发现CpxP蛋白“三个手指”LTxxQ空间构型，填补了国际蛋白PDB数据库新蛋白构象的空白。从分子水平上阐明了蛋白空间结构与抑菌功能关系的构效机理，并首次发现了其分子伴侣功能，提出了微生物功能蛋白的双向调控理论，颠覆了微生物功能蛋白只能单向调控的传统观念，为蛋白药物靶点发现和创新设计开辟了新方向。基于柔性结构域是造成蛋白类药物不稳定的理论，首次将印迹酶制备方法与交联酶聚体技术相结合设计了一种酶蛋白的新型快速交联颗粒化技术，实现了蛋白活性构象柔性结构域的完整“固化”，创建了系列新型酶类蛋白药物纳米颗粒化技术，显著降低了蛋白药物副作用、提高了药效并延长了半衰期。指导了蛋白类药物创新设计，研制出了多款绿色功能蛋白制剂和抗菌蛋白菌剂并实现了高效生产和应用。本项目获授权中美日欧发明专利15件，独著英文学术专著1部，发表相关的SCI收录论文30篇，被引千余次。4篇代表性论文SCI他引414次，篇均他引103.5次；其中代表性论文1的创新性被美国科学院院士Silhavy在综述中高度评价，次年成为维基百科检索中近20年大肠杆菌研究领域发表的34篇顶级文章之一，获德国亥姆霍兹国家研究中心优秀论文奖；代表性论文2他引高达213次；代表性论文3和4被中国工程院欧阳平凯院士和孙宝国院士等跟踪引用并予以正面评价，推动了蛋白结构与分子作用机理研究并驱动引领了多种蛋白类药物的创新设计与颗粒化改造。该成果具有极强影响力，5篇代表性引文影响因子总数高达IF 203.3，他引文章单篇最高影响因子IF 55.8（Chemical Reviews）。  |
| **代表性论文专著目录** |
| 1. [Zhou X](http://www.baidu.com/link?url=d8Nga2ZNbFyQh2z0hTwQkDTFNnS8D9cM1AL7MEtllLeXSSUR8kilt_OVlPBzsSIiNH5LfEXnPjIKfgxA561SADpv6OOh3N259Dmm9uwwTzcW8PK-N9WIouaYNXf44z7bOIqZWX4QOp2sc6LoeWX06kZHE09N9fdj-zdvmYUzDAO). Structural insight into the Cpx-two-component system, Cuvillier Verlag Göttingen. Internationaler Wissenschaftlicher Fachverlag. ISBN:978-3-86955-641-3（英文专著, 独著）2. Zhou X, [Keller R](http://www.baidu.com/link?url=QUMFGh_pes1Itccf-k-ozHHDN2kBEeym4iO3e0f10LIKOl9ieLPLP-8tIyJE77cGUDLFl_MWPv1ag2hA4Dzzcbkb-rz6u-SnM7STP8UP1e5-3y-Q3hXjD4nDF8RMXTbrMY174d7squYpnApctMoSNCVnqbwNKZ4EF_rSdSYp-mm), [Volkmer R](http://www.baidu.com/link?url=0NnTINB9_3UxAtPx5OKOJ86f69rWkZVi-4HofJ4XqJtIsLeMyJGwQngiWXyJEO8NSnPy9DmRRDwPX1yk77bWFnmQy2YaMZo9_oC1zVTZPERMJXEPisT0cVKV1QJApNUClKIsuKaS0cbpparyEEkoi9j8lhCEWxx55_on6YxGLPy), Krauss N, Scheerer P, Hunke S. Structural basis for two-component system inhibition and pilus sensing by the auxiliary CpxP Protein, Journal of Biological Chemistry, 2011, 86(11): 9805-14.（中科院大类二区TOP，SCI他引57次）3. Cui J, Jia S. Optimization protocols and improved strategies of cross-linked enzyme aggregates technology: current development and future challenges. Critical Reviews in Biotechnology, 2015, 35(1):15-28.（中科院大类一区TOP，SCI他引213次）4. Cui J, Cui L, Jia S, Su Z, Zhang S. Hybrid Cross-Linked Lipase Aggregates with Magnetic Nanoparticles: A Robust and Recyclable Biocatalysis for the Epoxidation of Oleic Acid. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2016, 64(38): 7179-87.（中科院大类一区TOP，SCI他引104次）5. Cui J, Zhao Y, Feng Y, Lin T, Zhong C, Tan Z, Jia S. Encapsulation of Spherical Cross-Linked Phenylalanine Ammonia Lyase Aggregates in Mesoporous Biosilica. J Agric Food Chem. 2017, 65(3): 618-625.（中科院大类一区TOP，SCI他引40次） |
| **主要完成人情况表（排名、姓名、技术职称、工作单位、对本项目技术创造性贡献、曾获奖励情况）** |
| **排名** | **姓名** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **贡献** | **曾获奖情况** |
| 1 | 周晓辉 | 教授 | 河北科技大学 | 河北科技大学 | 主持了整个项目的研究过程，在项目的科学发现一、二和三均作出重要贡献。主要研究成果先后出版了一部英文专著（独著），并在J Biol Chem等国内外发表十余篇TOP期刊论文。 | 2023年度河北省科学技术进步奖（第一） |
| 2 | 崔建东 | 教授 | 天津科技大学 | 河北科技大学、天津科技大学 | 参与了整个项目的研究过程，在项目科学发现三中作出重要贡献。主要研究结果在国内外知名学术期刊上发表高水平研究论文120篇，其中一区论文70篇，他引6400次，主持完成国家自然基金2项。 | 2022年度中国化工学会科学技术基础研究成果二等奖（第一） |
| 3 | 何晓亮 | 副教授 | 河北科技大学 | 河北科技大学 | 参与了整个项目的研究过程，参与完成3项主要计划项目项目，在项目的科学发现一、二和三均作出重要贡献。主要研究成果发表 SCI 论文10余篇。 | 2023年度河北省科学技术进步奖（第三） |
| 4 | 冯玉晓 | 助理研究员 | 清华大学 | 河北科技大学 | 参与了整个项目的研究过程，参与完成国家自然基金项目一项，在项目的科学发现五中均做出重要贡献 | 2022年度中国化工学会科学技术基础研究成果二等奖（第五） |
| 5 | 刘浩 | 实验师 | 河北科技大学 | 河北科技大学 | 参与了整个项目的研究过程，在项目科学发现二的研究中作出重要贡献。 | 2023年度河北省科学技术进步奖（第五） |
| **完成人合作关系说明** |
| 所有完成人均为本项目的主要完成人，在本项目的完成过程中起到了重要的作用并做出了相应的贡献。项目组成员从2011年开始一起合作，共同合作完成了河北省百人计划项目一项，河北省外专百人计划项目一项和国家自然基金项目一项，合著论文1篇。 |
| **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** | **备注** |
| 1 | 共同立项 | 周晓辉1何晓亮3刘 浩5 | 2013.01-2023.06 | 蛋白的空间结构及其功能肽段 | 河北省外专百人计划 |
| 2 | 共同立项 | 崔建东2何晓亮3 | 2011.01-2013.12 | 基于印迹交联酶聚体技术酶活性构象的“复制”及其催化活性研究 | 国家自然基金独立承担 |
| 3 | 论文合著 | 崔建东2冯玉晓4 | 2015.09-2018.09 | Encapsulation of Spherical Cross-Linked Phenylalanine Ammonia Lyase Aggregates in Mesoporous Biosilica | SCI，中科院一区 |

**注：所填报内容必须与推荐书中提交的完全一致，否则责任自负，可自行调整行间距。**