**中国发明协会创业成果奖申报公示材料**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **项目名称** | | | 抗菌蛋白的创新设计及抗病菌株的构建 | | | | |
| **提名单位** | | | 河北科技大学 | | | | |
| **项目简介** | | | **技术领域：**农业养殖  **立项背景：**在创新药物研发领域，以人血清白蛋白（HSA）为代表的功能蛋白药物、代谢疾病治疗用酶制剂、以及抗感染/抗肿瘤抗体药物等生物大分子药物，因其高特异性、低毒性的优势已成为疾病治疗的重要选择。然而，此类药物普遍存在的抗原性风险及结构不稳定易失活的特性，导致其临床应用中面临药效维持困难、免疫原性反应、体内半衰期短等世界性难题，是生物大分子药物临床应用面临的关键挑战，严重制约了蛋白药物的临床应用与产业化进程。蛋白稳定性及构效机理的研究将为蛋白药物的理性设计奠定坚实的理论基础；指导酶制剂等药物的纳米化和颗粒化；也可为新型蛋白药物的创新性改造提供技术支撑；对提高蛋白分子的结构刚性、稳定性，以及蛋白药物的药效和半衰期，并降低抗原性及其副作用起到重要作用。  **主要科学发现和技术应用成果：**  **(**1) 科学发现一：发现了蛋白质稳定性原理，结合独特蛋白纯化和结晶技术率先制备了高分辨率的蛋白晶体，并解析出了功能蛋白CpxP的空间结构，极大提高了不稳定蛋白结构解析的准确性；其单体呈现“三个手指”构型，是彻底全新的构型（以前PDB数据库中没有），其LTxxQ构型对于识别其同系物至关重要。  (2) 科学发现二：基于CpxP分子结构的解析和体内外功能试验，首次发现了CpxP的分子伴侣功能；揭示了辅助调节蛋白CpxP是如何对Cpx途径执行其抑制剂和纤毛感受器这双向辅助调节功能的结构机理，开创性地提出了大肠杆菌双组分系统周质蛋白的双向调控学说  (3) 科学发现三：率先建立了新型快速交联及其磁性纳米颗粒化体系模型，创造性地实现了对酶蛋白活性构象柔性结构域的完整“固化”，极大提高了蛋白质药物的稳定性和有效性。  (4) 技术应用成果一：根据功能蛋白的双向调控学说和蛋白质不稳定理论，创新性地设计和研制出新型、高效、稳定防治植物软腐病等病害的系列产品。  (5)技术应用成果二：根据功能蛋白的双向调控学说和蛋白质不稳定理论，创新性地设计和研制出新型、高效、稳定防治动物细菌性腹泻的微生物菌剂。 | | | | |
| **主要完成单位及创新贡献** | | | **河北科技大学**：项目牵头单位，出台了相关科研奖励及配套激励政策，为该项目的执行提供了配套的科研启动基金和设备配套购置专项基金。不但使成果完成人团队建立了独立的蛋白质与酶工程实验室，保障了项目实验工作的顺利进行和该成果的形成。还使团队吸引了更多优秀的国内青年人才，Charite医科大学晶体与结构分析专家SCHEERER教授获批国家级引进海外高层次人才项目的支持，为该项目的深入研究开展合作。学校为该成果的形成提供了人才和政策保障。  **天津科技大学**：项目完成单位，主要负责酶蛋白颗粒的表征和检测工作。协助河北科技大学对设计制备的酶蛋白颗粒进行特性表征和活性检测；开展酶促反应动力学和酶催化性能研究，建立酶蛋白颗粒微观结构和酶催化性能间的相关关系，为揭示和阐明酶蛋白颗粒结构与其催化性能间的构效关系提供重要的科学依据。  **沈阳药科大学**：项目完成单位，主要负责科学发现三部分的生态和肠道微生态相关研究内容。  **张家口根力多生态农业科技有限公司**：项目完成单位，参与创制功能蛋白制剂的工业化生产工艺，研制出新型、高效、稳定防治植物软腐病等病害的系列产品和防治动物细菌性腹泻的微生物菌剂，成功获得3个肥料登记证，  该蛋白制剂与微生物菌肥复配，制成蛋白肥料，获微生物肥料国家登记证3个，并在全国推广。近 3 年在全省五个地市建立 6 个示范基点，累计推广应用 14.8万亩，在河北创造经济效益3.3亿元。被推广使用的农民和农技推广部门认为该产品促生防病效果显著，真正实现了经济、社会和生态效益的有机统一。2020年11月光明日报以“专注科技创新，破解卡脖子难题”报道了该项目在冬奥会举办地崇礼区的成功示范。该项目授权国内外发明专利10 件，国内外发表相关期刊论文10余篇，其中SCI论文7篇，一区1篇，出版著作 2 部。成果作为省政协提案获河北省农业厅和科技厅采纳推广。 | | | | |
| **推广应用及经济社会效益情况** | | | 本成果对PAL酶等多种人用蛋白类药物的创新设计与纳米化、颗粒化改造等具有进一步研发和推广应用价值，其潜在经济效益巨大。在农药领域，防控蔬菜软腐病方面获产品登记证3个，累计在全国多省区推广应用119.6万亩，新增纯收益14.2亿元。在兽药及蛋白药物研发领域，本成果可有效抑制蛋鸡腹泻，改善肠道微生态进而提高蛋鸡健康水平、生产性能和蛋品质；同时也能有效抑制小鼠腹泻。  改造后的新药可望大幅提高药物稳定性、药效、半衰期，并降低其抗原性与副作用，有力保证人民健康，其社会效益巨大。解决了软腐病等依赖化学农药防治的技术难题，蛋白农药防控效果达80%以上，平均增产20%以上。2020年11月光明日报以“专注科技创新，破解卡脖子难题”报道了本成果在冬奥会举办地崇礼区的成功示范，并作为政协提案获河北省农业厅和科技厅采纳推广。促进了我国蔬菜产业的高质量绿色发展。 | | | | |
| **代表性论文专著目录** | | | | | | | |
| 1. **Zhou X(周晓辉)**, Keller R, Volkmer R, Krauss N, Scheerer P, Hunke S. Structural basis for two-component system inhibition and pilus sensing by the auxiliary CpxP protein. J Biol Chem. 2011 Mar 18; 286(11): 9805-14.  2.**Cui JD(崔建东)**, Jia SR. Optimization protocols and improved strategies of cross-linked enzyme aggregates technology: current development and future challenges. Crit Rev Biotechnol. 2015 Mar; 35(1):15-28.  3. **Cui JD(崔建东)**, 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. J Agric Food Chem. 2016 Sep 28; 64(38):7179-87.  4. **He X(何晓亮)**, Lu T, **Zhou X(周晓辉)**. Whole genome sequencing and comparative genomics analysis of Pectobacterium carotovorum identifies key pathogenic genes. Mol Phylogenet Evol. 2021 Sep; 162: 107114.  5. Bai, Zhen; **Wu, Xin(****武昕)**; Lin, Jun-Jie; Xie, Hong-Tu; Yuan, Hai-Sheng; Liang, Chao Litter-, soil- and C:N-stoichiometry-associated shifts in fungal communities along a subtropical forest succession  6. Dong R, **Liu H(刘浩)**, Zhang H, Wu F, Xiu H, Chen S, Yin X, **Zhou X****(周晓辉)**. Effects of Bacillus subtilis ZY1 on production performance, egg quality, serum parameters and intestinal health in laying hens. Poult Sci. 2025 Apr 1; 104(7):105120.  7. **Zhou X(周晓辉)**. 2011, Structural insight into the Cpx-two-component system, Cuvillier Verlag Göttingen, 1-111 | | | | | | | |
| **主要知识产权证明目录** | | | | | | | |
| 1. **周晓辉**,**何晓亮**,苗兰天,**刘浩**.抗植物软腐病蛋白及其编码基因和构建的抗病菌株,2021-11-2,中国,ZL20181025007.9  2. **周晓辉**,任玉文,**刘浩**,苗兰天.抗腹泻生物兽药蛋白及其编码基因和构建的抗病菌株,2021-11-19,中国,ZL201910132515.X  3. **周晓辉**,冯成宝,**刘浩**.一种组织工程软骨支架及其制备方法.2017-10-13,中国,ZL201510408152.X  4. **周晓辉**,徐乐,刘军,**刘浩**.無菌操作実験用の殺菌可能な組み立てラック, 2016-8-26, 日本, 5992637（特願2015-548189） 5. 周晓辉,谷雅文,何晓亮,刘军辰,吴广利,郭兴龙. [Hrpx蛋白植物抗病肽及其应用](http://cprs.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=9DGC9IDC6EAA9GCC5CCA9IFE9DCE8BAADFIA9EACGHIA9HCG" \t "_blank) CN 117003838 A 6. **周晓辉**,谷雅文,**何晓亮**,刘军辰,吴广利,郭兴龙. Hrpx 蛋白促生长肽及其应用 CN 117106026 A | | | | | | | |
| **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 | 项目总负责人和主要完成人，在项目的创新点1、2、3创新点均做出重要贡献。 | 2024年度河北省科技进步二等奖  第六届中国侨界贡献奖（创新人才奖）  第十一届河北省青年科技奖 |
| 2 | 崔建东 | 教授 | | 天津科技大学 | 河北科技大学  天津科技大学 | 项目主要完成人，参与了整个项目的研究过程，在项目创新点2中做出重要贡献。是代表性论著3、4的第一作者和通讯作者。 | 2022年代中国化工学会科学技术基础研究成果二等奖 |
| 3 | 何晓亮 | 副教授 | | 河北科技大学 | 河北科技大学 | 项目主要完成人，参与了整个项目的研究过程，参与完成国家自然基金项目两项，在项目的创新点1、2、3创新点均做出重要贡献。 | 2024年度河北省科技进步二等奖 |
| 4 | 刘浩 | 实验师 | | 河北科技大学 | 河北科技大学 | 项目主要完成人，参与了整个项目的研究过程，在项目创新点3的研究中做出重要贡献。 | 2024年度河北省科技进步二等奖 |
| 5 | 武昕 | 副教授 | | 沈阳药科大学 | 沈阳药科大学 | 项目主要完成人，在项目的创新点3改善生态以及肠道微生态做出重要贡献。 | 辽宁省自然科学学术成果二等奖 |
| 6 | 郜英豪 | 副高 | | 张家口根力多生态农业科技有限公司 | 张家口根力多生态农业科技有限公司 | 项目主要完成人，创制功能蛋白制剂的工业化生产工艺，研制出新型、高效、稳定防治植物软腐病等病害的系列产品和防治动物细菌性腹泻的微生物菌剂，成功获得3个肥料登记证， 对推荐书中提到的创新点3有重要贡献。 | 神农中华农业科技奖二等奖，2024年度河北省科学技术进步奖二等奖 |