**高等学校优秀成果奖自然科学奖公示材料**

**（2020年度）**

1. **项目名称**

高效发现崭新作用和合成机制的活性天然产物

1. **提名单位**

华东理工大学

1. **项目简介**

本项目属于生物与医药技术领域。新冠病毒等突发新发传染病的防控和诊疗，再次提醒我们新药研发的紧迫性和必要性，中国自2010年起已成为全球第一制造业大国，而中国新天然药物发现的原始创新力不足，加之我国生物技术产业发展的一个巨大技术瓶颈是上游菌株和下游发酵工程不适配，严重制约我国“制造大国”到“制造强国”的转型升级。

**该项目聚焦高效发现和智能制造新颖机制天然产物的理论创新和技术方法，利用自主构建的微生物菌株库和天然产物库，通过高通量天然产物排重和互动活性筛选的技术平台，高效发现和鉴定、解析新颖活性天然产物的生物合成机制及作用机制；把上游活性天然产物的高效生物合成与下游生化工程结合起来，实现产品生产的大数据与智能化研究，形成微生物药物研究和智能制造的“全链条”完整研究体系**：

1. **构建了万株放线菌库和高效筛选新颖活性天然产物的Global Natural Product Social Molecular Networking（GNPS）技术平台。**
2. **根据药物协同作用独特机制，开发了****高通量互动活性筛选新技术。**
3. **将重要活性天然产物的高效生物合成与生化工程相结合，探索理论、方法和关键技术，实现在微生物细胞工厂中放大生产。**

本项目代表性成果包括4篇SCI论文（含*PNAS* 3篇），1部英文版学术专著（下载量超四万次、发行量超万次）。共发表100多篇论文，他引总次数超4000次；注重天然产物药物成果转化应用，如阿维菌素、红霉素。本项目第一完成人担任*Syn Sys Biotech*主编和*AMB*副主编。累计培养41名博/硕士（1人获中科院优秀博士论文奖），19名博士后。1人荣获ICBS主席并连任（2016年-2018年），阿维菌素产学研国际联盟共同主席1人，国家杰出青年1人，国家优秀青年1人，“新世纪百千万人才工程”国家级人选1人，973项目首席科学家1人，中科院“百人计划”1人，药明康德生命化学奖1人，上海市科技启明星1人。

1. **主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 完成人 | 排名 | 技术职称 | 工作单位 | 主要贡献 |
| 张立新 | 1 | 教授 | 华东理工大学 | 对本项目研究工作提出了总体思路并进行具体指导。系统指导构建了丰富独特的资源库，提出互动高通量筛选理念，指导活性天然产物作用机制和合成机制的解析。为本项目重大科学发现的研究做出了突出贡献。是项目的主要负责人和主要研究者之一。在高效发现新颖作用和合成机制的活性天然产物方面做出突出贡献。投入本项目工作量大于80%，是代表性论文1-3和5的通讯作者。 |
| 刘雪婷 | 2 | 教授 | 华东理工大学 | 本完成人基于丰富独特的资源库，通过高通量活性筛选方法，高效获得了一系列活性天然产物，具有突出贡献。在构建丰富独特的资源库和高效获得活性天然产物方面做出突出贡献。是代表性论文5的共同通讯作者。 |
| 张敬宇 | 3 | 助理研究员 | 华东理工大学 | 本完成人参与构建了该项目所需的微生物资源库和天然产物库，并利用多种活性筛选模型，从中获得了活性较好的新颖二萜生物碱类天然产物，对项目具有突出贡献。在构建丰富独特的资源库和高效获得活性天然产物方面做出突出贡献，是代表性论文5的第一作者。 |
| 王为善 | 4 | 研究员 | 中科院微生物所 | 本完成人构建多种活性筛选模型并实施了活性筛选，在潜力天然产物的活性筛选和耐药性机制研究方面做出突出贡献。在发现角蒽环类天然产物的受体及其介导的信号转导通路方面做出突出贡献。是代表性论文4的第一作者。 |
| 张嗣良 | 5 | 教授 | 华东理工大学 | 本完成人在精确调控红霉素代谢通路研究方面做出突出贡献，是代表性论文3的作者。 |

1. **代表性论文专著目录**

**代表作1： Zhang Lixin\***, and Arnold L. Demain. (Editors-in-Chief) 2005. "Natural Products: Drug Discovery, Therapeutic Medicine ", ISBN: 1-58829-383-1, Humana Press, USA

**代表作2：Zhang Lixin\***, Yan Kezhi, Zhang Yu, Huang Ren, Bian Jiang, Zheng Chuansen, Sun Haixiang, Chen Zhihui, Sun Nuo, An Rong, Min Fangui, Zhao Weibo, Zhuo Ying, You Jianlan, Song Yongjie, Yu Zhenyan, Liu Zhiheng, Yang Keqian, Gao Hong, Dai Huanqin, Zhang Xiaoli, Wang Jian, Fu Chengzhang, Pei Gang, Liu Jintao, Zhang [Si](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571), Goodfellow [Michael](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goodfellow%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571), Jiang [Yuanying](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jiang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571), Kuai [Jun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuai%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571), Zhou [Guochun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571), Chen [Xiaoping](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17360571). Highthroughput synergy screening identifies microbial metabolites as combination agents for the treatment of fungal infections. ***Proc. Natl. Acad. Sci. U S A***, 2007, 104(11): 4606-4611.

**代表作3：** Zhuo Ying, Zhang Wenquan, Chen Difei, Gao Hong, Tao Jun, LiuMei, Gou Zhongxuan, Zhou Xianlong, Ye Bangce, Zhang Qing, Zhang Siliang, **Zhang Lixin**\*. Reverse biological engineering of hrdB to enhance the production of avermectins in an industrial strain of *Streptomyces avermitilis,****Proc. Natl. Acad. Sci. U S A***, 2010,107(25): 11250-11254.

**代表作4：**Weishan Wang#, Junjie Ji#, Xiao Li, Juan Wang, Shanshan Li, Guohui Pan, Keqiang Fan, Keqian Yang\*. Angucyclines as signals modulate the behaviors of *Streptomyces coelicolor,* ***Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***, 2014, 115: 5688-569.

**代表作5：**Zhang Jingyu, Abdel-mageed Wael M., Liu Miaomiao, Huang Pei, He Wenni, Li Li, Song Fuhang, Dai Huanqin, Liu Xueting\*, Jingyu Liang\*, **Zhang Lixin\***. Caesanines A-D, new cassane diterpenes with unprecedented N bridge from Caesalpinia sappan. ***Organic Letters***, 2013, 15(18): 4726-4729.

1. **主要完成单位**

华东理工大学、中科院微生物所