

附件4

2019 年度广东省科学技术奖公示表 (自然科学奖)

| | |
|-------------------------|--|
| 项目名称 | 微量元素硒和铜的生物学效应及生物信息学分析 |
| 主要完成单位 | 深圳大学 |
| | 中国科学院上海生命科学研究院 |
| 主要完成人 (职称、工作单位、完成单位) | 1. 倪嘉缙(院士、教授、深圳大学、深圳大学、项目的总体负责人,带领研究团队完成硒蛋白基因预测平台的构建及真核生物硒蛋白的分析预测。首次建立含硒抗体酶制备方法,并首次获得活性高于天然酶的含硒抗体酶。揭示了多种硒蛋白干预AD病理进程的分子机制。提出硒化合物将成为潜在的治疗AD的药物。该成果达到国际领先水平) |
| | 2. 张焱(教授、深圳大学、中国科学院上海生命科学研究院、发现了多个参与硒代谢与调控过程的关键新基因,构建了最全面的细菌硒代谢网络图谱和硒蛋白质组数据库,揭示了硒代谢、硒蛋白家族和硒蛋白质组的重要进化规律,对于揭示硒的生理病理功能及其与人类健康和疾病的关系具有重要意义,并有助于进一步认识不同生物适应环境的复杂机制) |
| | 3. 刘琼(教授、深圳大学、深圳大学、构建了一个新的硒蛋白基因预测平台。首次报道了硒蛋白对金属离子结合内稳态的调控,发现了Se1R与Clu的相互作用及其结构域,揭示了硒酸钠干预AD病理进程的分子机制。为硒化合物成为治疗AD的药物提供了大量实验数据和理论基础) |
| | 4. 都秀波(副教授、深圳大学、深圳大学、揭示了铜离子细胞转运的新机制,完善了铜代谢紊乱诱导AD发病的新分子机制,首次提出了硒蛋白通过调控金属离子内稳态干预AD病理进程的分子机制) |
| | 5. 宋国丽(教授、深圳大学、深圳大学、首次报道了有机硒化合物硒代蛋氨酸在AD中除了降低氧化应激,还通过调控tau蛋白过度磷酸化、改善突触损伤、促进自噬清除的作用,揭示了硒代蛋氨酸延缓AD发病的分子机制。提出有机硒相对于无机硒在AD治疗中具有更大潜力) |
| | 6. 姜亮(副研究员、深圳大学、深圳大学、创建了一种新的适用所有物种硒蛋白基因预测组装算法—SelGenAmic,成功获得近200种真核生物硒蛋白质组的组成、分布与进化图谱,发现了2-3个新硒蛋白家族及10余种富硒生物。这些成果为识别各种生物中硒蛋白提供了重要手段和工具,更为当前国际上硒研究领域提供了最重要的数据资源,达到国际先进水平) |
| | 7. 沈立明(副教授、深圳大学、深圳大学、开展了AD动物模型氧化修饰蛋白质组学研究以及不同硒化合物对AD干预定量蛋白质组学研究。获得了与AD发生相关的氧化修饰蛋白,揭示了与金属相关的氧化应激为AD发生的早期事件。从高通量组学的角度揭示了硒化合物干预AD的关键蛋白、信号通路和机制。为探讨疾病发生机制,以及硒等元素作为疾病防治的药物奠定基础) |
| | 8. 张中豪(讲师、深圳大学、深圳大学、首次报道了补充硒代蛋氨酸可以有效改善AD模型小鼠的认知障碍,并发现了硒及硒化合物在神经退行性疾病中对自噬通路的调控作用,揭示了硒通过调控自噬起始及自噬降解途径,促进AD中异常蛋白的清除,修复突触损伤,延缓AD病理进程) |

| | |
|-----------------------|---|
| <p>项目简介</p> | <p>硒和铜是两种重要的微量元素，它们参与机体重要的生理生化过程，与许多复杂疾病及地方病的发生密切相关。对这两种元素开展研究，与我省经济和社会发展需求相一致。当前微量元素的生物信息学分析与相关代谢通路及生物功能研究比较缺乏，很多基本问题尚未解决。本项目团队采用生物信息学与分子生物学相结合的策略，一方面利用生物信息学先进理论和方法，开展硒和铜的代谢网络、功能与进化规律的系统研究，另一方面深入分析这些元素在生物体中的代谢调控机制和与疾病的关系等重要问题，为在生物医学领域开发新靶点、新理论、新药物提供重要参考。该项目的研究内容和重要科学发现包括：</p> <p>1. 硒和铜代谢网络以及元素结合蛋白的生物信息学分析</p> <p>(1) 开发了新的硒蛋白基因预测平台，具有高敏感性和高通用性等优点，解决了其他方法不能用于所有物种分析的严重缺陷，并完成了近 200 种真核生物的硒蛋白分析，发现了新的硒蛋白家族，为硒蛋白的准确识别提供了重要工具，成果达到国际先进水平。</p> <p>(2) 发现了多个参与硒代谢与调控过程的关键新基因，进一步完善了人们对生物体内硒代谢与稳态调控复杂机制的认识，对于揭示硒的生理病理功能及其与人类健康和疾病的关系具有重要指导意义。</p> <p>(3) 建立了生物圈最大的物种硒代谢网络图谱和硒蛋白数据库，报道了近五十种富硒生物，尤其是引起赤潮现象的主要藻类（如抑食金球藻等），为揭示生物适应环境的复杂机制、提出遏制赤潮的新策略和开发补硒产品提供了重要的理论依据。</p> <p>2. 含硒和铜蛋白的构效关系研究</p> <p>(1) 首次报道了铜转运蛋白结合金属离子的性质及铜和铂类抗癌药物经铜转运蛋白进入细胞的作用机制，为解决金属药物耐药性问题提供了新策略。</p> <p>(2) 建立了含硒抗体酶的制备方法，在国内外首次获得谷胱甘肽过氧化物酶活性高于天然酶的含硒抗体酶，达到国际领先水平。</p> <p>3. 硒和铜与神经退行性疾病的关系及作用机制研究</p> <p>(1) 首次报道了铜代谢紊乱诱导阿尔茨海默症(AD)发病的新分子机制，为揭示铜在 AD 发生、发展过程中的重要作用提供了新线索。</p> <p>(2) 首次报道了 3 种硒蛋白 (Se1P, Se1M, Se1R) 通过调控金属离子内稳态和与凝集素的相互作用，干预 AD 病理进程的分子机制。</p> <p>(3) 发现多种硒化合物对 AD 具有显著防治效果，揭示了其干预 AD 病理过程的重要分子机制（如调控 tau 蛋白磷酸化通路、自噬和 AD 相关蛋白氧化修饰等），提出硒化合物将成为潜在有效的 AD 治疗新药物。该成果达到国际领先水平。</p> <p>本项目发表论文 60 篇，总影响因子约 212.3，他引 699 次，包括被众多国际顶尖学术杂志（如 Nature Reviews Drug Discovery、Chemical Society Reviews 和 Molecular Biology and Evolution 等）、专著和主流媒体引用和评论。获得授权专利 6 项、软件著作权 1 项。部分成果被国外著名研究机构作为重要的专家标准大力推广。在本领域国际会议被授予最高奖，获得很好的社会效应。该项目部分成果已在医药保健领域得到很好应用，与国内知名企业华信药业、汤臣倍健等合作，为企业拓宽产品功能提供了重要的理论依据。</p> |
| <p>代表性论文 专著目录</p> | <p>论文 1: Du XB, Wang Z, Zheng YB, Li HP, Ni JZ, Liu Q. Inhibitory Effect of Selenoprotein P on Cu⁺/Cu²⁺-Induced Aβ 42 Aggregation and Toxicity. <i>Inorganic Chemistry</i> 2014, 53(3):1672-1678.</p> <p>论文 2: Song GL, Zhang ZH, Wen L, Chen C, Shi QX, Zhang Y, Ni JZ, Liu Q. Selenomethionine ameliorates cognitive decline, reduces tau</p> |

| | |
|--------|---|
| | hyperphosphorylation and reverses synaptic deficit in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease, Journal of Alzheimer's Disease 2014, 41:85-99. |
| | 论文 3: Jiang L, Liu Q, Ni JZ. In silico identification of sea squirt selenoproteome. BMC Genomics 2010, 11:289. |
| | 论文 4: Du XB, Li HY, Wang XH, Liu Q, Ni JZ and Sun HZ. Kinetics and thermodynamics of metal binding to the N-terminus of a human copper transporter, hCTR1, Chemical Communications 2013, 49:9134-9136. |
| | 论文 5: Lin J, Peng T, Jiang L, Ni JZ, Liu Q, Chen L, Zhang Y. Comparative genomics reveals new candidate genes involved in selenium metabolism in prokaryotes. Genome Biology and Evolution 2015, 7(3):664-676. |
| | 论文 6: Peng T, Lin J, Xu YZ, Zhang Y. Comparative genomics reveals new evolutionary and ecological patterns of selenium utilization in bacteria. ISME Journal 2016, 10(8):2048-2059. |
| | 论文 7: Shen L, Chen C, Yang A, Chen Y, Liu Q, Ni J. Redox proteomics identification of specifically carbonylated proteins in the hippocampi of triple transgenic Alzheimer's disease mice at its earliest pathological stage. Journal of Proteomics 2015, 123:101-113. |
| | 论文 8: Jiang L, Ni JZ, Liu Q. Evolution of selenoproteins in the metazoan, BMC Genomics 2012, 13:446. |
| | 论文 9: Du X, Li H, Wang Z, Qiu S, Liu Q, Ni J. Selenoprotein P and selenoprotein M block Zn ²⁺ -mediated Aβ ₄₂ aggregation and toxicity. Metallomics 2013, 5(7):861-870. |
| | 论文 10: Zhang ZH, Wu QY, Zheng R, Chen C, Chen Y, Liu Q, Hoffmann PR, Ni JZ, Song GL. Selenomethionine Mitigates Cognitive Decline by Targeting Both Tau Hyperphosphorylation and Autophagic Clearance in an Alzheimer's Disease Mouse Model. Journal of Neuroscience 2017, 37(9):2449-2462. |
| 知识产权名称 | 专利 1: 朱志杰, 刘琼, 续旭, 倪嘉缙, 一种硒化聚甘露糖醛酸制备方法及应用, 中国发明专利, ZL201210458914.3 |
| | 专利 2: 沈立明, 刘琼, 廖利萍, 倪嘉缙, 一种阿尔兹海默症检测标志物及其检测方法, 中国发明专利, ZL201610375633.X |
| | 专利 3: 沈立明, 陈友姣, 冯承芸, 一种孤独症检测标志物及其检测方法, 中国发明专利, ZL201610058947.7 |
| | 软件著作权 4: 真核硒蛋白基因预测系统 1.0, 证书号: 软著登字第 0342206 号, 著作权人: 姜亮。登记号: 2011SR078532 |
| 推广应用情况 | <p>一. 社会效应</p> <p>本项目成果产生了广泛的社会效应, 得到了国内外自然科学界的一致公认, 并推动了相关学科的发展, 主要包括:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 被国际顶尖学术刊物引用、评论和强调, 包括 Nature Reviews Drug Discovery, Chemical Society Reviews, Neuron 和 Nature Microbiology 等; 2. 被本领域重要学术专著引用、评论与强调: 如 2016 年出版的国际硒领域最为权威的专著《Selenium, Its Molecular Biology and Role in Human Health》一书中多次强调了我们的研究成果; 3. 被本领域的重要国际学术会议授予最高奖: 本项目中倪嘉缙院士因其领导的研究团队在硒领域的重要成果, 被第六届国际硒研讨会 (The 6th International Selenium Conference, Oct. 20-24, 2016) 授予“硒研究领域终身成就奖”, 以表彰他率领的研究团队, 在硒的生物效应、生物信息 |

学分析和硒与重大疾病关系的研究中所做出的重要贡献；

4. 被国际重要学术期刊邀请作为客座编辑：Current Topics in Medicinal Chemistry 是医药学领域的一个重要学术期刊，为中科院 JCR 二区杂志。刘琼教授因其在“微量元素与生物医药领域”的研究成果，受邀作为该杂志的客座编辑，负责组织编辑了该杂志 2016 年第 16 卷第 8 期，该期杂志专题为“生物活性小分子对炎症及代谢失调的作用”（Bioactive Small Molecules in Regulating Inflammation and Metabolic Disorder）；
5. 被国内主流媒体报道：本项目中的张焱教授因其在“微量元素的生物信息学领域”取得的一系列研究成果，在 2011 年被科技部主管、科技日报社主办的《科技文摘报》以“奏响生命科学的乐章”为题，进行了专门报道；倪嘉缙院士及其研究团队，因在 AD 生物标记物研究、在硒对 AD 预防作用的研究方面的成果，也多次被深圳市电视台进行报道；
6. 被国外著名研究机构作为专家标准大力推广：由于本团队成员在硒蛋白领域的突出贡献，已被美国国立卫生研究院（NIH）和美国国立医学图书馆（NLM）正式邀请，将本研究的一个成果（即细菌硒蛋白数据库）作为 NCBI 的 GenBank 数据库（全球最大的生物序列数据库）和参考序列计划（Refseq 计划）中硒蛋白基因注释的最重要参考专家标准，并供全世界同行使用，同时承诺将大力协助推广该研究成果在相关科学领域中的知名度。

二. 经济效应

项目团队与华信生物药业股份有限公司从 2012 年至今，长期保持合作关系，开展了 2 期“微量元素硒的生物效应及在阿尔茨海默症中应用”的科研及应用工作，并成立了以倪嘉缙院士牵头、倪院士在深圳大学的研究团队与华信药业合作开展产学研工作的“院士工作站”，进行后续多个项目的研发工作。阿尔茨海默症俗称老年痴呆症（缩写 AD），是一种脑神经退行性疾病。65 岁以上老人中有 1/4 的人会患此疾病。针对此问题，深圳大学采用华信药业提供的硒酵母胶囊进行微量元素硒及其它金属元素的定量测定和生物效应研究，发现硒酵母中的硒能在细胞和动物模型中发挥很好的抵御 AD 效果，并进一步揭示了硒对 AD 作用的机理。根据上述研究结果，深圳大学联合华信药业已共同发表科研论文 7 篇。研究成果为华信药业将其生产的硒酵母胶囊应用于改善老年人记忆、预防老年痴呆症提供了丰富数据和证据，奠定了坚实的理论基础，具有很好的宣传效果和巨大的应用价值，公司富硒产品（包括硒酵母胶囊）年销售近 5 亿元，上缴国家税金 4000 多万元，已经并将会长远产生很好的经济效益。

