2019年国家自然科学奖项目提名公示内容

一、项目名称：光功能共轭聚合物设计、合成及生物应用的基础研究

二、提名单位意见：

该项目围绕重大疾病早期、高灵敏诊断与治疗领域中的关键科学问题，在分子水平上对共轭聚合物的设计、荧光信号放大性能及其生物应用展开了系列研究，在以下方面取得了重要创新性的研究成果：设计合成了一系列新型水溶性共轭聚合物材料，阐明了它们的分子结构、聚集态与光物理性质的关系，通过高效荧光共振能量转移机制发展了生物识别与传感新方法，率先实现了重大疾病相关的基因、蛋白质高灵敏检测并获得与肿瘤的关联性信息，首次通过逐步判别分析和累积检测分析方法，分析了中国人群结肠癌七种相关基因的DNA甲基化水平，临床实验结果表明结肠癌诊断准确率大于80％；首次构建了可逆抗生素超分子组装体系，提出了共轭聚合物高效抗菌的新策略。该项目研究特色鲜明，系统、深入地研究了分子基元设计合成、光物理性能与传感机理及其在重大疾病诊断与治疗中的应用。

该项目研究在国际上获得了广泛关注和高度评价，将共轭聚合物的设计及其在生物领域应用的基础研究推向了一个新的层次。

提名该项目为国家自然科学奖二等奖。

三、项目简介（限1页，不超过1200字）：

发展重大疾病的早期、高灵敏诊断与治疗新技术对提高国民健康具有重大意义。分子层次上标志物（如DNA和蛋白质）的检测可以实现疾病的早期预警及诊断，但检测中由于生物探针分子与大多数的目标生物分子结合后其光学信号或电子特性不会发生显著变化，因此，如何理解和认识具有信号放大功能的分子体系，并将其作为信号传导基元把生物分子结合事件的信息转化为可测量的光信号，这是该领域的核心科学问题。在分子水平上正确理解分子材料中的基本物理化学过程，设计发展光学功能化学分子及其光学检测体系是推动该领域获得突破性进展的关键。该项目以共轭聚合物为研究对象，利用其独特的电子共轭结构与光学信号放大特性，建立和发展了快速、简便的生物识别与检测方法，在分子与细胞水平实现了重大疾病相关的基因、蛋白质的高灵敏检测并获得与肿瘤的关联性信息；通过设计高效抗菌新体系，实现了共轭聚合物在疾病治疗中的新应用。该项目将共轭聚合物的分子设计及其在生物领域应用的基础研究推向了一个新的层次。主要科学发现如下：

（1）设计合成了一系列新型离子型共轭聚合物，阐明了它们的分子结构、聚集态与光物理性质的关系，通过高效荧光共振能量转移机制发展了生物识别与传感新方法。考虑分子间的化学作用力调控，研究了分子结构、聚集态与性能之间的关系，获得大吸光截面、高荧光亮度以及稳定性好的蓝、绿、红三基色离子型共轭聚合物。发展了基于聚合物荧光探针的DNA构象与甲基化检测新体系，首次通过逐步判别分析和累积检测分析方法，分析了中国人群结肠癌七种相关基因的DNA甲基化水平，临床实验结果表明结肠癌诊断准确率大于80％。

（2）通过共轭聚合物识别信号调控，实现了蛋白质高灵敏与高选择性传感，开创了快速、可视化蛋白检测与药物筛选新思路。通过构建共轭聚合物/酶底物分子体系，利用酶分子作用前后聚合物的光信号变化，成功用于酶活性的高灵敏与高选择性检测，并实现了对酶抑制剂的高灵敏筛选。

（3）利用共轭聚合物高效能量转移机制，提出了共轭聚合物高效抗菌的新策略。设计合成了新型水溶性聚噻吩，通过其与卟啉受体分子的高效能量转移，提高了产生活性氧的效率及其杀菌效果。在国际上首次构建了可逆抗生素超分子组装体系，通过组装与解组装过程，抗菌治疗时“开启”抗生素活性，治疗后“关闭”其抗菌活性。这些研究为发展新型的高效抗菌体系以及克服药物的耐药性提供了科学依据。

该项目8篇代表性论文发表在Nature Communications（1篇）、Chem. Soc. Rev.（1篇）、J. Am. Chem. Soc.（3篇）、Angew. Chem. Int. Ed.（2篇），Adv. Mater. （1篇）， SCI他引1164次。论文多次被同行在Chemical & Engineering News、Nature Reviews Clinical Oncology、 Chem. Rev.、Acc. Chem. Res.、Chem. Soc. Rev.、NPG Asia Materials等学术杂志以及Nature China、RSC Chemistry World、Wiley Materials Views等学术网站作为亮点报道。项目成果获授权中国发明专利9项，获2014年度北京市科学技术一等奖。

四、客观评价：

该项目研究成果在国内外期刊发表论文200余篇，其中在Nature Communications、J. Am. Chem. Soc.、Angew. Chem. Int. Ed.、Adv. Mater.、Nature Protocols发表研究论文50余篇，应邀在Acc. Chem. Res.、Chem. Soc. Rev.、Adv. Mater.、Small以及Chem. Rev. 等期刊上撰写综述文章8篇。8篇代表性论文共被SCI他引1164次。撰写Springer出版社英文专著1部 (Functionalized Conjugated Polyelectrolytes: Design and Biomedical Applications），化学工业出版社中文专著1部（《纳米生物材料》），参与撰写其它专著英文及中文6章节，在国际学术会议做大会及邀请报告60余次，论文多次被Chemical & Engineering News、Nature Reviews Clinical Oncology、 Chem. Rev.、Acc. Chem. Res.、Chem. Soc. Rev.、NPG Asia Materials以及Nano Today等学术杂志以及Nature China、RSC Chemistry World、Wiley Materials Views等学术网站作为亮点报道。该项目研究成果的原创性和系统性获得了学术界的广泛认可。

1. 对于科学发现点1的评价

佛罗里达大学化学系Kirk Schanze教授在其撰写的综述中（Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 2009，10，173-190, 见代表性引文1）对该项目中共轭聚合物的DNA甲基化检测研究给予了评述，指出“Feng et al. designed a FRET-based assay to quantify DNA methylation status at CpG islands [102]. This assay takes advantage of single nucleotide base extension reaction of DNA probes…”。该项目发现积累分析多个启动子甲基化变化能较大程度的提高结肠癌检测的精确度，相关研究结果发表在Nature Communications 2012，3，1206。工作发表后，Nature Reviews Clinical Oncology杂志以Research Highlight发表了题为“The help of epigenetics in differential diagnosis”的专门评述（Nature Reviews Clinical Oncology，2013，10，3，见代表性引文2），指出 “…Shu Wang and collaborators were interested in describing the cumulative effect…on tumour development and progression… A combination of two to three genes allowed a correct-classification rate of 86.3% of patients with colon adenoma and precancerous carcinoma”。

麻省理工大学的Timothy M. Swager教授，在其撰写的综述文章（Chem. Rev. 2007，107，1339-1386,见代表性引文3）中详细介绍了该项目中DNA构象转化以及钾离子检测研究工作，并指出“…in 2005 Wang and co-workers reported a K+ sensor based upon energy transfer from the water-soluble cationic polyfluorene 13 to a dyelabeled DNA G-quadruplex …, This sensory methodology was selective for K+ over Na+, NH4+, Li+, Mg2+, and Ca2+…”。大连理工大学的赵慧敏教授 在他们的文章中（Chem. Commun. 2012, 48, 564–566）指出 “…To address these problems, great efforts have been devoted to the exploration of conjugated polymers (CPs) as efficient platforms for capturing unmodified dsDNA…thus providing powerful elements in nuclease activity assaying…and drug release monitoring…”。

2. 对于科学发现点2的评价

加拿大拉瓦尔大学Mario Leclerc教授在综述文章（Acc. Chem. Res. 2008，41，168-178, 见代表性引文4）中对该项目基于聚噻吩变色效应的DNA/核酸酶相互作用检测工作进行了详细评述， “…a new method has been recently developed for the label-free, convenient, and real-time monitoring of the cleavage of single-stranded DNA by single-strand specific S1 nuclease and hydroxyl radical based on polymer …”。佛罗里达大学Kirk Schanze教授在其综述文章中（Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4300-4316, 见代表性引文5）对该项目基于共轭聚合物的乙酰胆碱酯酶的研究进展给予了评述，并指出“该方法用于酶动力学的检测已经引起了人们的特别关注 […Detection of enzyme kinetics and/or protein conformational changes has been of particular interest…]”。

3. 对于科学发现点3的评价

该项目构建了聚噻吩－卟啉复合体系，提高了卟啉分子产生活性氧的效率以及对革兰氏阴性菌与阳性菌的杀菌效果。西班牙科学家Marta Fernandez-Garcia在综述文章中（Progress in Polymer Science，2012，37，281-339，见代表性引文6）指出“…This system has as advantage the light-harvesting properties of conjugated polymers and the singlet oxygen generation nature of the porphyrin energy transfer acceptor…”。另外NPG Asia Materials （doi:10.1038/asiamat.2009.32）杂志2009年11月9日以Research Highlights形式发表了题为“Biomedicine: Light-activated antimicrobial therapy” 的专门评述，指出“Resistance to antibiotics is a growing problem…Now, Shu Wang from the Beijing Chinese Academy of Sciences and collaborators have used an alternative approach to address this problem. They designed a new light-responsive complex that efficiently generates singlet oxygen, which reacts rapidly with neighbouring biomolecules to ultimately kill E. coli cells…”。该项目在国际上首次构建了可逆抗生素超分子组装体系，通过组装与解组装过程调控抗菌活性，为发展新型的高效抗菌体系以及克服药物的耐药性提供了科学依据。美国Chemical & Engineering News（2016年1月）以“SWITCH-HITTING AGAINST BACTERIA”为题发表了专门评述，见代表性引文7），指出“…Shu Wang of the Chinese Academy of Sciences presented a different route for fighting antibiotic resistance…”。其中诺贝尔化学奖获得者Ben L. Feringa 教授评价到：“innovative approaches should be applauded,” said Ben L. Feringa of the University of Groningen。苏州大学严峰教授在其综述文章（Chem. Soc. Rev. 2017，46，1124-1159，代表性引文8）中指出 “Wang et al. constructed an antibiotic switch relying on supramolecular self-assembly and disassembly…This strategy requires no active site chemical modification of an existing antibacterial agent and could be applied to other macromolecular cationic antibiotic agents.”。

五、代表性论文专著目录：（不超过8篇）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文专著、名称/刊名****/作者** | **年卷页码** | **发表时间** | **通讯作者** | **第一作者** | **国内作者** | **SCI****他引次数** | **他引总次数** | **论文署名单位是否包含国外单位** |
| 1 | Supramolecular antibiotic switch for antibacterial regulation/ Angew. Chem. Int. Ed./ H Bai, H Yuan, C Nie, B Wang, F Lv, L Liu, S Wang | 2015, 54, 13208-13213 | 2015年8月26日 | 吕凤婷，王树 | 白昊天 | 白昊天、袁焕祥、聂辰瑶、王冰、吕凤婷、刘礼兵，王树 | 58 | 58 | 否 |
| 2 | Detection and differential diagnosis of colon cancer by a cumulative analysis of promoter methylation/NatureCommunications/Q Yang, Y Dong, W Wu, CL Zhu, H Chong, JY Lu, DH Yu, LB Liu, FT Lv, S Wang | 2012, 3, 1206 | 2012年11月13日 | 王树、路江阳 | 杨琼 | 杨琼，董莹，吴蔚，朱春雷，崇辉，陆江阳，于德海，刘礼兵，吕凤婷，王树 | 32 | 32 | 否 |
| 3 | Water-soluble fluorescent conjugated polymers and their interactions with biomacromolecules for sensitive biosensors/ Chem. Soc. Rev./ Feng XL, Liu LB, Wang S, Zhu DB  | 2010, 39, 2411-2419 | 2010年3月5日 | 王树、朱道本 | 冯旭利 | 冯旭利、刘礼兵、王树、朱道本 | 356 | 356 | 否 |
| 4 | Conjugated polymer/porphyrin complexes for efficient energy transfer and improving light-activated antibacterial activity/ J. Am. Chem. Soc./Xing CF, Xu QL, Tang HW, Liu LB, Wang S | 2009, 131, 13117-13124. | 2009年8月24日 | 刘礼兵，王树 | 邢成芬 | 邢成芬、徐庆岭、唐红伟、刘礼兵，王树 | 112 | 112 | 否 |
| 5 | Fluorescent conjugated polyelectrolytes for biomacromolecule detection /Adv. Mater./ F Feng, F He, L An, S Wang, Y Li, D Zhu | 2008, 20, 2959-2964 | 2008年3月17日 | 王树 | 冯福德 | 冯福德、贺芳、安玲玲、，王树、李玉良、朱道本 | 127 | 127 | 否 |
| 6 | Continuous fluorometric assays for acetylcholinesterase activity and inhibition using conjugated polyelectrolytes/Angew. Chem. Int. Ed./ Feng FD, Tang YL, Wang S, Li YL, Zhu DB | 2007, 46, 7882-7886 | 2007年9月4日 | 王树 | 冯福德 | 冯福德、唐艳丽、王树、李玉良、朱道本 | 85 | 85 | 否 |
| 7 | Direct visualization of enzymatic cleavage and oxidative damage by hydroxyl radicals of single-stranded DNA with a cationic polythiophene derivative/J. Am. Chem. Soc./ Tang YL, Feng FD, He F, Wang S, Li YL, Zhu DB | 2006, 128, 14972-14976 | 2006年10月27日 | 王树 | 唐艳丽 | 唐艳丽、冯福德、贺芳、王树、李玉良、朱道本 | 96 | 96 | 否 |
| 8 | Fluorescent amplifying recognition for DNA G-quadruplex folding with a cationic conjugated polymer: a platform for homogeneous potassium detection/J. Am. Chem. Soc./He F, Tang YL, Wang S, Li YL, Zhu DB | 2005,127, 12343-12346 | 2005年8月12日 | 王树 | 贺芳 | 贺芳、唐艳丽、王树、李玉良、朱道本 | 298 | 298 | 否 |

六、主要完成人情况（不超过5人）：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **排序** | **姓名** | **主要贡献** | **工作单位** | **完成单位** | **职称** | **职务** |
| 1 | 王树 | 本项目的负责人，代表性论文1-8的通讯作者。负责本项目研究内容的整体设计，学术思想的提出，研究工作的学术指导。主要提出了新型共轭聚合物光学探针体系设计思想，发展了新型检测原理并拓展了共轭聚合物在疾病治疗中的新应用。在科学发现点1,2,3中做出了创造性贡献。 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 研究员 | 所长助理、有机固体重点实验室副主任 |
| 2 | 刘礼兵 | 是代表性论文1,2,3的作者以及4的通讯作者。开展了共轭聚合物在疾病治疗中的新应用，并将共轭聚合物应用到与重大疾病相关的蛋白质与细胞水平研究， 在科学发现点1,2,3中做出了创造性贡献。 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 项目研究员 | 无 |
| 3 | 李玉良 | 是代表性论文5,6,7,8的作者。研究了共轭聚合物材料的制备、合成与表征，在科学发现点1,2中做出了重要贡献。 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 研究员/院士 | 无 |
| 4 | 吕凤婷 | 是代表性论文2的作者以及1的通讯作者。开展了共轭聚合物在疾病治疗中的新应用，并将共轭聚合物应用到与重大疾病相关细胞水平研究，在科学发现点2,3中做出了重要贡献。 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 副研究员 | 无 |
| 5 | 朱道本 | 是代表性论文5,6,7,8的作者的作者以及3的通讯作者。为本项目提出了指导和建设性的研究思想，在科学发现点1，2中做出了重要贡献。 | 中国科学院化学研究所 | 中国科学院化学研究所 | 研究员/院士 | 有机固体重点实验室主任 |

七、完成人合作关系说明：





