2019年国家自然科学奖项目提名公示内容

**一、项目名称**

单分子相互作用的方法学研究和应用

**二、提名意见**

（适用于提名专家）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 赵宇亮 | | |
| 专家类型 | 中国科学院院士 | | |
| 工作单位 | 国家纳米科学中心 | | |
| 职 称 | 研究员 | 学科专业 | 分析化学 |
| 推荐意见： | | | |
| 单个分子检测与表征是挑战分析化学最高灵敏度的前沿领域。该项目针对分子间相互作用基础研究中需解决的三个关键科学问题：单对分子特异识别的作用力基础、多分子组装体系的分子协同作用机制和复杂生物体系的分子间动态相互作用规律，系统地建立和发展了基于扫描探针显微镜、荧光显微成像及其联用技术的纳米尺度单分子检测表征的新技术新方法，在单对分子、分子组装体和复杂生物活细胞等不同体系的单分子间相互作用研究方面取得重要创新成果。如首次测定化学抗体核酸适体与靶蛋白相互作用力，获得其强于抗体与靶蛋白亲和力的实验证据；为近年来核酸适体作为新型分子识别探针在生命分析中的广泛应用奠定了一个重要的理论基础；基于核酸适体与靶分子高亲和相互作用力而发展的疾病相关生物分子免标记荧光检测方法，被国际同行高度评价为“特别创新和有应用前景”的方法，推动了基于核酸适体的分析化学的发展。此外，该项目在活细胞单分子相互作用动力学、非手性分子手性组装、基于动态共价化学构筑分子纳米结构研究等方法学上取得原创成果，对构筑高灵敏纳米生物传感器，研究纳米生物效应和手性识别分离等都具有重要的科学和应用价值。  该项目8篇代表性成果发表在PNAS、Nat. Commun.、JACS、Anal. Chem.、Nano Lett.、ACS Nano等国际知名刊物，被Science、Nat. Mater.等引用。团队成员应邀为国际权威学术期刊撰写相关领域综述，并担任分析化学领域里的权威期刊Anal. Chem.副主编等，表明其研究成就具有重要的国际影响力。  推荐该项目为国家自然科学奖 二 等奖。 | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 程津培 | | |
| 专家类型 | 中国科学院院士 | | |
| 工作单位 | 清华大学 | | |
| 职 称 | 教授 | 学科专业 | 有机化学 |
| 推荐意见： | | | |
| 该项目针对分子间相互作用研究领域的基础科学问题开展了长期、深入的工作，发展了高灵敏、高分辨、原位、实时进行单分子相互作用研究的纳米检测和表征新方法，形成了结合扫描探针显微术和单分子荧光成像的研究特色，发现了分子相互作用的若干新机制， 在单对分子特异识别、分子组装体系调控、以及活细胞中分子动态相互作用等基础研究和应用方面取得一系列国际领先的研究成果。如建立用于研究DNA和蛋白质特异识别基础的原子力显微镜AFM单分子力谱法；提出通过调控动态共价键构筑均一的二维分子纳米结构的方法，实现由非手性分子组装产生单一的表面手性并发现手性传递和放大的新机制；提出细胞信号通路蛋白激活和纳米材料细胞间输运的新模式，为研究药物和纳米材料的生物效应提供了新策略。项目组已在单分子研究领域发表系列论文，8篇代表性论文发表在PNAS、Nat. Coummun.、JACS、Anal. Chem.、Nano Lett.、ACS Nano等高水平期刊，他引1000多次,包括被Science等权威刊物引用。 项目组成员应邀担任Anal. Chem.副主编和Int. J. Nanomed.等国际期刊编委，并应邀为Ann. Rev. Phys. Chem.、Acc. Chem. Res.、Nat. Sci. Rev.等国际知名化学期刊撰写相关评述论文。这些工作有力地推动了显微成像技术在单分子检测分析和分子相互作用研究领域的发展，得到国内外同行的广泛关注和高度评价。  推荐该项目为国家自然科学奖 二 等奖。 | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 杨学明 | | |
| 专家类型 | 中国科学院院士 | | |
| 工作单位 | 中科院大连化学物理研究所 | | |
| 职 称 | 研究员 | 学科专业 | 物理化学、分析化学 |
| 提名意见： | | | |
| 研究分子间的相互作用是分子科学研究的核心内容，具有重要的科学意义和应用价值。该项目围绕“单分子相互作用的方法学研究和应用”开展工作，建立和发展了基于扫描探针显微镜及其与荧光显微成像联用的新型纳米检测表征技术，在单分子、分子组装体和复杂生物体（活细胞）等不同体系的单分子相互作用研究方面取得系列重要成果：（1）通过建立单对DNA/蛋白质相互作用力的测定方法，发现化学抗体核酸适体可具有比天然抗体更强的靶蛋白亲和力；（2）揭示了分子组装体系中手性产生、传递、及放大的分子机制，提出利用动态共价键构筑及调控表面分子纳米结构的新方法；（3）实现活细胞单分子动态相互作用的成像和表征，发现膜蛋白激活、细胞通讯和纳米材料细胞输运的新途径。这些成果推动了显微成像技术在分析化学领域的发展，揭示了纳米尺度上分子间相互作用的一些基本性质和规律，并应用于发展高灵敏生化分析方法。  项目研究成果引起学术界的广泛关注，8篇代表性论文共被他引1000多次，国际同行明确指出相关工作的原创性和重要意义。团队成员多次应邀撰写单分子相互作用研究相关的高水平综述和专著章节，应邀担任国际权威学术期刊Anal. Chem.等副主编。项目组主持的国家纳米重大研究计划单分子单细胞纳米检测表征项目以及国家杰出青年基金和中科院百人计划项目均曾获得结题优秀。  提名该项目为国家自然科学奖 二 等奖。 | | | |

**三、项目简介**

研究分子间相互作用是分子科学领域的核心内容，是认识各种生化反应和生命过程的分子机制、研制新型材料与药物、以及发展疾病诊疗新技术的基础。由于分子间作用往往是一个在纳米尺度上的动态、可逆的弱相互作用过程，发展高时空分辨的单分子研究方法，揭示被系综研究平均化所掩盖的分子特性，是阐明分子间相互作用本质和规律的关键。**本项目针对分子间相互作用研究中需解决的三个基本科学问题：即单对分子特异识别的作用力基础、多分子组装体系的分子协同作用机制和复杂生物体系的分子间动态相互作用规律，**系统地发展了基于扫描探针显微镜及其与荧光显微成像联用的单分子分析表证新方法，取得系列重要成果。

**1．建立了定量表征单对DNA/蛋白质相互作用强度的AFM单分子力谱法，揭示了核酸适体与靶蛋白特异识别的作用力基础。**通过测定单对核酸适体和蛋白质分子间非共价键断键力，发现化学抗体核酸适体和靶蛋白相互作用力可强于天然抗体与靶蛋白相互作用力**，**为核酸适体作为新型分子识别探针在生化分析中的广泛应用提供了理论依据；在此基础上，发展了基于核酸适体的血清中疾病相关生物分子免标记检测新方法，促进了核酸适体分析化学的发展。

**2.通过对分子组装体系中分子间协同相互作用的高分辨STM研究，提出了调控表界面功能分子形成可控均一组装结构的新方法。**揭示了利用多氢键效应由非手性分子组装产生单一的表面手性及其手性传递、放大的分子机制，发现手性组装过程“多数原理”；通过调控动态共价键的热力学平衡及形成动力学过程，实现了稳定均一的二维分子纳米结构的构筑；在研究手性识别分离、纳米生物传感等方面具有重要意义。

**3.发展了多参数表征活细胞中单分子动态相互作用的单分子荧光成像及其与AFM联用新技术，发现细胞膜上转化生长因子受体结构的动态变化、以及单体形成二聚体激活的信号转导新模式**。提出了细胞之间通过膜纳米管进行电信号传导的新通讯方式，发现单壁碳纳米管通过直接穿过细胞壁，输运分子进入不同细胞器的新途径；为单分子水平研究信号转导和纳米生物效应提供了新策略。

上述成果推动了单分子显微成像在分析化学领域的发展，在揭示分子间相互作用的基本性质和规律、发展高灵敏生物分析方法等方面具有重要的科学和应用价值。项目8篇代表性论文发表在*PNAS、Nat. Commun.、JACS、Anal. Chem.*等权威刊物，他引1000多次，研究成果得到国内外同行的高度评价，如被认为“对教科书定义做了重要延伸”、“特别创新和有应用前景”，相关结果选入美国大学分析化学教材等。

**四、客观评价**

8篇代表性论文发表在*PNAS、Nat. Commun.、,JACS、Anal. Chem.、Nano. Lett.、Cardiovasc. Res.*等国际权威学术刊物，总他引1000多次，获授权国家发明专利8件。他引论文包括*Science*、*Nat. Mater.、Nat. Rev. Drug. Discov.、PNAS、JACS、Angew. Chem. Int. Ed.*等高影响期刊论文。相关引用和评价举例如下。

**重要科学发现一：【**代表性论文1**】**AFM测定核酸适体与靶蛋白间非共价键断键力的工作，被国际同行作为利用AFM单分子力谱研究DNA-DNA、蛋白-蛋白作用外的另一类DNA-配体和核酸适体-蛋白质相互作用的代表性工作，韩国系统生物动态学重点研究中心的Park教授认为这些工作表明**“AFM正快速发展为单分子水平表征亲合力和识别特性的技术”**。德国马普所Berger教授在其JACS论文中认为“AFM单分子力谱（AFS)可**更定量地确定核酸适体结合蛋白质和细胞的断键力**”。SPM研究领域国际知名专家丹麦科学院院士Besenbacher教授肯定了项目组的AFM测力方法，指出它**使了解生物分子识别动力学过程成为可能**。同时，国际同行将该结果作为核酸适体与靶分子具有与抗体-抗原类似甚至更强相互作用的依据，在发展多种基于核酸适体的分析方法和研究核酸适体识别性质时都进行了引述，本项目的工作推动了核酸适体分析化学的发展。

【代表性论文2和3】项目组利用核酸适体和靶标分子间稳定的相互作用，所建立的核酸适体免标记荧光检测法，受到国际同行广泛关注，这两个工作在Chem. Soc. Rev.，Chem. Rev.等权威期刊的综述中都有大幅正面评述；被评价为是“**首次报道免标记DNA、RNA核酸适体用于均相溶液检测**”，“**方和白的工作成功地证明了免标记法对于检测DNA结合蛋白的可行性**”。美国Standford大学冠名教授Kool在Chem. Soc. Rev.中评价该工作“对thrombin检测限**优于大多数DNA核酸适体的方法**”；美国伊利诺斯大学Lu教授在Chem. Rev.评论这两个工作的“**最大优势是免标记，适合于RNA核酸适体**”；美国Kansas大学杰出教授Wilson在其Anal. Chem的论文中多处引用和对照本项目组的工作，并认为是“**特别创新和有应用前景的方法**”**；**项目组这一研究方法和研究结果被选入美国大学常用的分析化学教材《Quantitative Chemical Analysis》。

**重要发现二：**【代表性论文4和5】项目组在功能分子的表面组装及调控方面的工作得到了国内外同行的广泛关注，Chem. Comm.副主编S. De Feyter，ACS Nano主编P. S. Weiss，J. Phys. Chem. Lett.高级主编F. Zaera等领域内专家多次在Chem. Soc. Rev.，Chem. Rev.等权威期刊中对项目组的工作进行正面评述，如F. Zaera教授强调项目组发展的手性诱导方法“具有手性记忆效应，在去掉手性种子后结构的手性特征依然可以保持”，De Feyter教授指出项目组的表面手性研究工作是“少数几个在对映体混合体系中实现了手性放大的工作之一”，P. S. Weiss教授及D. F. Perepichka教授在ACS Nano的综述中对项目组利用表面动态共价化学调节分子组装及反应的工作进行了原图引用，伦敦大学学院的Blunt等评价该工作是一项“突破性工作，使用固气界面反应的方法已经制备了多种亚胺键有机共价结构”，多个课题组将项目组提出的热力学平衡及生长动力学控制策略应用于不同类型的表面分子反应，实现了分子的表面反应的调控及大面积稳定有序分子纳米结构的构筑。

**重要发现三**：【代表性论文6】项目组发展的单分子荧光漂白台阶数分析方法，被认为是“**研究膜蛋白亚基组成的有价值的方法**”，不少国际同行将该方法应用到其他膜蛋白受体的研究，如德国Bielefeld大学Heilemann1教授“**采用类似的单分子分析方法**”研究了MET受体的组成。通过单分子成像项目组发现的转化生长因子单体二聚化激活新机制，瑞典Umea大学Landström教授评论：“**长期以来人们认为TGF-β受体以二聚体的形式存在于细胞膜，张等近期通过对GFP标记的TGF-β受体单分子成像，证明TGF-βII型受体在配体刺激前以单体形式存在，随后又证明TGF-βI型受体也以单体形式存在，配体TGF-β刺激使得两种受体的二聚体增加**”。这一新的机制被哈佛大学医学院Corey教授、转化生长因子信号通路研究领域权威以色列Tel Aviv大学Henis教授等发表的论文中广泛接受。

【代表性论文7】利用荧光成像与AFM联用技术发现单壁碳纳米管可进入完整植物细胞的工作，被Nat. Mater.，PNAS等权威期刊论文大量引用。美国Arkansas大学纳米中心Khodakovskaya教授指出“**刘等早先提出并通过共聚焦显微成像证明了碳纳米管可穿过烟草细胞壁**”**。**各国研究者随后在利用多壁碳纳米管、碳纳米管阵列、ZnO纳米颗粒、金纳米颗粒、富勒烯、C点等其他纳米材料或光声光热法等其他研究方法开展纳米材料与植物细胞相互作用研究时，都引用参考了项目组的该工作。

【代表性论文8】利用荧光成像与AFM联用技术，发现心肌细胞和成纤维细胞之间通过细胞膜纳米管进行钙信号传递的工作，不仅引起化学领域专家关注， 还得到生物学家的高度重视。英国帝国理工大学国家心肺研究所Kohl教授认为是**“心肌细胞和成纤维细胞之间存在膜纳米管连接的首个证据”**，加拿大St. Boniface General医学研究中心心血管研究所Dixon教授对此发表了2页的当期评论介绍该发现的重要性，认为是“**发现心肌细胞和成纤维细胞间通讯进程中的创新成果**”，“**对教科书上关于心肌细胞电信号连接的定义做了重要延伸**”。美国加州大学戴维斯分校药理系Ripplinger教授也评述该工作提示了“**细胞与细胞间电信号连接的另一种机制**”。

鉴于项目所取得的重要成果，项目组主持的相关科技部国家纳米重大研究计划单分子单细胞纳米检测表征项目、国家杰出青年基金和中科院百人计划项目都曾被专家评为结题优秀，并主持“分子纳米结构与分子成像技术”科技部重点领域创新团队。

**五、代表性论文专著目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著  名称/刊名  /作者 | 年卷页码  （xx年xx卷  xx页） | 发表时间年月 日 | 通讯作者 | 第一作者 | 国内作者 | SCI  他引次数 | 他引总次数 | 知识产权是否归国内所有 |
| 1 | Specific Aptamer - Protein Interaction Studied by Atomic Force Microscopy/ Anal. Chem. /Yaxin Jiang, Chuanfeng Zhu, Liansheng Ling, Lijun Wan, Xiaohong Fang, Chunli Bai | 2003,75(9):2112-2116 | 2003-04-02 | Xiaohong Fang, Chunli Bai | Yaxin Jiang | Yaxin Jiang, Chuanfeng Zhu, Liansheng Ling, Lijun Wan, Xiaohong Fang, Chunli Bai | 80 | 99 | 是 |
| 2 | Signaling Aptamer/Protein Binding by a Molecular Light Switch Complex/Anal. Chem./Yaxin Jiang, Xiaohong Fang, Chunli Bai | 2004,76(17):5230-5235 | 2004-09-01 | Xiaohong Fang, Chunli Bai | Yaxin Jiang | Yaxin Jiang, Xiaohong Fang, Chunli Bai | 201 | 220 | 是 |
| 3 | Aptamer Based ATP Assay Using a Luminescent Light Switching Complex/Anal. Chem./ Jun Wang, Yaxin Jiang, Cuisong Zhou, Xiaohong Fang | 2005,77(11):3542-3546 | 2005-06-01 | Xiaohong Fang | Jun Wang | Jun Wang, Yaxin Jiang, Cuisong Zhou, Xiaohong Famg | 184 | 199 | 是 |
| 4 | Globally homochiral assembly of two-dimensional  molecular networks triggered by co-absorbers/ Nat. Commun./ Ting Chen, Wen-Hong Yang, Dong Wang, Li-Jun Wan | 2013,4:1389 | 2013-01-22 | Dong Wang, Li-Jun Wan | Ting Chen | Ting Chen, Wen-Hong Yang, Dong Wang, Li-Jun Wan | 62 | 64 | 是 |
| 5 | On-Surface Synthesis of Single-Layered Two-Dimensional Covalent Organic Frameworks via Solid-Vapor Interface Reactions/ J Am. Chem. Soc./Xuan-He Liu, Cui-Zhong Guan, San-Yuan Ding, Wei Wang, Hui-Juan Yan, Dong Wang, Li-Jun Wan | 2013,135(28):10470-10474 | 2013-7-17 | Dong Wang, Lijun Wan | Xuanhe Liu, Cuizhong Guan | Xuan-He Liu, Cui-Zhong Guan, San-Yuan Ding, Wei Wang, Hui-Juan Yan, Dong Wang, Li-Jun Wan | 155 | 171 | 是 |
| 6 | Single Molecule Imaging Reveals Transforming Growth Factor-b-induced Type II Receptor Dimerization/P. Natl. Acad. Sci. USA/ Wei Zhang, Yaxin Jiang, Qiang Wang, Xinyong Ma, Zeyu Xiao, Wei Zuo, Xiaohong Fang, Ye-Guang Chen | 2009,106(37):15679-15683 | 2009-09-15 | Xiaohong Fang, Yeguang Chen | Wei Zhang | Wei Zhang, Yaxin Jiang, Qiang Wang, Xinyong Ma, Zeyu Xiao, Wei Zuo, Xiaohong Fang, Yeguang Chen | 40 | 47 | 是 |
| 7 | [Carbon Nanotubes as Molecular Transporters for Walled Plant Cells](http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl803083u)/Nano Lett./ Qiaoling Liu, Bo Chen, Qinli Wang, Xiaoli Shi, Zeyu Xiao, Jinxin Lin, Xiaohong Fang | 2009,9(3):1007-1010 | 2009-02-03 | Xiaohong Fang | Qiaoling Liu | Qiaoling Liu, Bo Chen, Qinli Wang, Xiaoli Shi, Zeyu Xiao, Jinxin Lin, Xiaohong Fang | 171 | 194 | 是 |
| 8 | Long-distance intercellular connectivity between cardiomyocytes and cardiofibroblasts mediated by membrane nanotube Cardiovasc. Res./ Kangmin He, Xaioli Shi, Xuejie Zhang, Song Dang, Xinyong Ma, Fei Liu, Ming Xu, Zhizhen Lv, Dong Han, Xiaohong Fang, Youyi Zhang | 2011, 92，39-47 | 2011-06-30 | Xiaohong Fang, Youyi Zhang | Kangmin He | He, K., Shi, X., Zhang, X., Dang, S., Ma, X., Liu, F., Xu, M., Lv, Z., Han, D., Fang, X. and Zhang, Y. | 62 | 63 | 是 |

**六、 主要完成人情况**：

第一完成人：方晓红，研究员，参与项目时间为2002-2013年，完成单位/工作单位为中科院化学所；本项目的负责人，提出本项目的研究方向和研究思路，项目中重要科学发现一和重要科学发现三的主要完成人：建立定量表征DNA/蛋白质相互作用的AFM单分子力谱法，实现核酸适体与靶标蛋白相互作用力的测定，建立基于核酸适体的免标记生化分析新方法；发展活细胞单分子荧光显微镜成像及其与AFM联用技术，提出膜蛋白信号转导、细胞通讯和纳米粒子细胞输运的新机制。代表性论文1、2、6、8共同通讯作者和代表性论文3、7的唯一通讯作者。

第二完成人：王栋，研究员，参与项目时间为2009-2013年，完成单位/工作单位为中科院化学所；本项目重要科学发现二的主要完成人，通过发展表征组装体中单分子相互作用的扫描隧道显微术，发现了非手性分子产生表面二维手性及其手性调控、放大的分子机制，以及调控动态共价键构筑稳定均一的二维分子纳米结构的方法。是代表性论文4、5的共同通讯作者。

第三完成人：白春礼，研究员，院士，参与项目时间为2002-2004年，完成单位为中科院化学所，现任中科院院长。本项目研究工作的开创人，在2002-2004年间对该项目做出重要的学术指导和学术贡献。重要科学发现一的共同完成人，建立了原子力显微镜单分子力谱技术，提出了基于DNA与蛋白高亲和力的蛋白质分析检测方法。是代表性论文1，2的共同通讯作者。

第四完成人：陈婷，副研究员，参与项目时间为2009-2013年，完成单位/工作单位为中科院化学所；本项目重要科学发现二的共同完成人，利用高分辨STM发现了表面手性组装体系中分子间特异性相互作用，发展了基于特异性氢键的组装手性诱导及控制方法，揭示了组装过程中手性传递及放大的分子机制。是代表性论文4的第一作者。

**七、完成人合作关系说明**

本项目“单分子相互作用的方法学研究和应用”是在中科院化学所分子纳米结构与纳米技术实验室完成的，四位完成人均为该实验室研究团队成员，是他们长期密切合作的结果。

第一完成人方晓红研究员是本项目的负责人。她2001年底回国后即加入白春礼院士领导的、由该实验室成员组成的国家基金委创新群体，并成为白院士2003年承担的国家基金委重大项目子课题“生物单分子相互作用的原位实时检测技术”的主要学术骨干。作为创新群体长期以来的一个重要研究方向，方晓红研究员提出了将扫描探针显微术与荧光光谱分析相结合，针对单分子、分子组装体和复杂生物体系，发展先进的分子成像技术，开展纳米尺度上单分子间相互作用的基础和应用研究这一学术思想，并成为该方向负责人。鉴于该方向多年来的研究成果，2014年她作负责人的“分子纳米结构与分子成像技术”团队入选科技部创新人才推进计划重点领域创新团队。她在该方向专注于生物单分子相互作用研究及其在生物医学检测中的应用，取得系列创新成果，是项目中重要科学发现一和重要科学发现三的主要完成人，项目6篇代表性论文的通讯作者。

第二完成人王栋研究员2009年百人计划回到该实验室后加入本项目的研究，着重发展表征单分子弱相互作用的扫描隧道显微术，是重要科学发现二的主要完成人，代表性论文4和5的通讯作者。

第三完成人白春礼院士2003年负责该实验室第一个单分子相互作用研究项目-国家基金委重大项目子课题“生物单分子相互作用的原位实时检测技术”， 并于2002年作为该实验室基金委创新群体首届负责人，开创了利用扫描探针显微术研究单分子相互作用的工作，对本项目的重要发现一、二、三都提出了指导性意见。他在2002-2004年间与项目完成人一共同完成重要科学发现一的主要工作，做出重要贡献，是代表性论文1和2的共同通讯作者。

第四完成人陈婷副研究员2009年来实验室工作后加入本项目的研究，主要利用高分辨STM研究表面手性组装体系中分子间特异性相互作用。是重要科学发现二的共同完成人，代表性论文4的第一作者。