自然资源科学技术奖推荐书

（科技进步奖）

一、成果基本情况

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 专业评审组 |   | 成果编号 |   |
| 成果名称 | 海洋微生物及其活性物质在创新药物和生物农药中的应用 |
| 主要完成人 | 鞠建华、胡江春、马俊英、潘华奇、李青连、田新朋、宋永相、胡晓敏、张华、赵学强、李春田、陈盈盈 |
| 主要完成单位 | 中国科学院南海海洋研究所、中国科学院沈阳应用生态研究所、广东医科大学、华北制药集团爱诺有限公司 |
| 院士（签字）推荐单位（盖章） |   |
| 学科分类名称 | 1 |   | 代码 |   |
| 2 |   | 代码 |   |
| 3 |   | 代码 |   |
| 所属国民经济行业 |   |
| 任 务 来 源 |   |
| 具体计划、基金名称、项目名称和编号：（限300字） |
| 1. 国家自然科学基金，杰出青年科学基金，天然药物化学，814250222. 国家自然科学基金，联合基金重点支持项目，南海海洋放线菌中抗感染环肽药物先导化合物的发现、优化与评价，U15012233. 国家自然科学基金，面上项目，抗生素A201A的生物合成机制及其工程改造，810725554. 国家自然科学基金，面上项目，深海链霉菌*Streptomyces atratus* SCSIO ZH16中新颖环肽化合物atramycin的代谢激活及其生物合成机制研究，318700465. 国家自然科学基金，青年科学基金项目，深海链霉菌SCSIO ZJ46来源的抗菌环肽desotamide的生物合成研究研究，31400072 |
| 授权发明专利（项） | 10 | 授权的其他知识产权（项） |  |
| 项目起止时间 | 起始： | 2009年 1 月 日  | 完成： | 2022年 12 月 31 日 |
| 推荐等级 | 特等奖或一等奖 |

二、推荐意见

|  |  |
| --- | --- |
| 推荐单位 | 中国科学院南海海洋研究所 |
| 通讯地址 | 广州市南沙区海滨路1119号 | 邮政编码 | 510301 |
| 联 系 人 | 经志友 | 联系电话 | 020-89021289 |
| 电子邮箱 | jingzhiyou@scsio.ac.cn | 传 真 | 020-84451672 |
| 推荐意见：（限600字）该项目围绕国家海洋生物医药产业发展的重大战略需求，构建了具有自主知识产权的热带南海、印度洋微生物特色菌种资源库；建立了基于活性-化学-基因多种策略融合的药物先导化合物发现平台，发现了一批结构新颖、活性显著的海洋微生物活性分子；开发了海洋微生物合成生物学产生体系，阐明了20余个结构新颖的活性次级代谢产物的生物合成机制，突破了结构优化和规模化制备关键技术瓶颈；筛选出抗三阴性乳腺癌、抗白血病和抗疟疾候选海洋药物3种，创制了防治农作物根腐病、灰霉病、柑橘溃疡病和粘虫等重大农业病虫害的系列微生物菌剂和菌肥，显著提升绿色防控水平。研究成果不仅为海洋药物研发奠定核心资源基础、突破了海洋药物开发的共性技术瓶颈，更推动了具有自主知识产权的海洋创新药物和农用制剂的产业化进程，对保障人民健康、服务国家粮食安全及海洋强国战略具有深远意义。我院审核了该项目申请材料，确认真实有效，经公示无异议，同意推荐该项目为2024年度自然资源科学技术奖（科技进步）特等奖或一等奖。  |
| **声明：**本单位遵守《自然资源科学技术奖章程（暂行）》规定，承诺遵守评审工作纪律，对申报材料的真实性和准确性负责，确认不存在任何违反国家保密法律法规或侵犯他人知识产权的情形，以及其他依规不得推荐的情况。如产生争议，将承担相应的调查核实责任，并积极配合处理。如有材料虚假或违纪行为，愿承担相应责任。法人代表签名： 推荐单位（公章）年 月 日 |

三、成果简介

21世纪是海洋的世纪，党的十八大提出“海洋强国”的国家战略，习近平总书记指出，“打造中国的‘蓝色药库’是我们共同的梦想”，表明海洋生物医药的发展潜力巨大。南海和印度洋位于热带海洋区域，属于生物多样性丰富的热点区域。南海和印度洋来源的海洋微生物因其对独特海洋生境（低温（高温）、高压、寡营养、黑暗）的适应与进化，造就了其产生新颖天然产物的能力以及独特的药用开发价值。

该项目构建了热带海洋微生物菌种资源库，建立了热带海洋微生物药物先导化合物发现平台，开发了海洋微生物合成生物学产生体系，发现了一批结构新颖、活性显著的海洋微生物活性分子（1720余个），阐明了20余个结构新颖的活性次级代谢产物的生物合成机制，突破了结构新颖活性先导化合物的高效发现和结构优化关键技术瓶颈，获得了抗感染、抗肿瘤候选海洋药物和微生物农用制剂各3个，为我国自主知识产权微生物药物研究开发提供了坚实的理论指导和奠定了丰富的物质基础。

**（1）构建了南海、印度洋热带海洋微生物特色菌种资源库，储备了一批战略生物资源。**突破了海洋难培养放线菌的纯培养方法，从海洋沉积物和无脊椎动物等样品中分离、鉴定了海洋放线菌3985株，海洋细菌8162株，海洋真菌656株，完成了部分菌种的抗菌和产酶活性筛选，构建了具有自主知识产权的热带海洋微生物资源库，为发掘结构和作用机制新颖的药物先导化合物提供了丰富的菌种资源。

**（2）建立了基于活性-化学-基因信息的药物先导化合物的发现平台，提高了结构新颖的活性先导化合物的发现效率。**从海洋微生物中发现了具有抗感染、抗肿瘤等活性天然产物1720余个，新化合物256个，优选出抗疟、抗病原菌/耐药菌感染和抗肿瘤药物开发的先导化合物30个，为研制我国自主知识产权的创新海洋药物提供了物质基础。

**（3）开发了海洋微生物合成生物学产生体系，实现了复杂药物先导化合物的结构修饰和产量提高。**阐明了格瑞克霉素、替达霉素等20余种特征性活性代谢产物的生物合成机制，揭示了咔啉碱合成酶、Dickmann缩合酶、l-半乳糖变位酶等26种新颖生物合成酶的功能，构建了新结构衍生物53个（17个活性显著提高）。

**（4）获得了具有自主知识产权候选海洋药物和农用微生物制剂。**筛选出抗三阴性乳腺癌、抗白血病和抗疟疾候选海洋药物3种；创制了防治农作物根腐病、灰霉病、柑橘溃疡病和粘虫等重大农业病虫害的系列微生物菌剂和菌肥3个，为我国自主知识产权微生物药物研发提供了候选药物。

本项目成果发表论文90余篇，其中8篇代表性论文发表在*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、J. Am. Chem. Soc.、Angew. Chem. Int. Ed.*等国际权威期刊，被他引439次S；获发明专利10项；入选2017年中国海洋与湖沼十大科技进展；并入选国家自然科学基金委2017年年度成果一书。形成了一支高学术竞争力的研究团队，其中1人获得国家自然科学基金杰出青年项目资助、，1人获得国家自然科学基金优秀青年项目资助（马俊英），1人获广东省自然科学基金杰出青年项目资助（李青连），4人入选广东省重大人才工程项目（鞠建华、马俊英、田新朋、李青连），3人次入选中国科学院青年创新促进会会员（马俊英，田新朋，潘华奇），1人次入选中国科学院青年创新促进会优先会员（潘华奇）和1人次入选辽宁省高层次人才之“兴辽英才”计划（潘华奇），产生了广泛的学术影响力。

五客观评价

本项目成果发表论文90余篇，其中8篇代表性论文发表在*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、J. Am. Chem. Soc.、Angew. Chem. Int. Ed.*等国际权威期刊，被他引439次，多篇论文被*Nature Chemical Biology*, Faculty of 1000, *Science*-Perspectives等作为研究亮点评述；被自然指数中国增刊评为2014年广州科研产出领先团队；入选2017年中国海洋与湖沼十大科技进展；并入选国家自然科学基金委2017年年度成果一书。

**科技成果1：构建了热带南海、印度洋微生物特色菌种资源库，储备了一批战略生物资源。**

申请团队在海洋放线菌的分离和鉴定方面处于国际领先水平，建成了亚洲最大的热带海洋放线菌菌种资源库，库藏海洋放线菌3500多株，分布在放线菌门的95个属中的521个种和潜在新属中，其中59个类群是申请团队从海洋环境中首次发现。**通过对*IJSEM、Leeuwenhoek*等杂志1955-2020年7月数据统计显示**，目前国际上从海洋环境发现并描述的放线新属有29个，新物种有178个；我国学者发表了其中的10个属和62个物种，**本团队发表了其中的4个新属和24个新物种，占全世界的13.8%，占我国近40%**。

**科技成果2：建立了基于活性-化学-基因信息的药物先导化合物的高效发现平台，发现和优选出结构新颖、活性显著的药物先导化合物。**

申请团队在海洋先导化合物发现方面处于国际领先水平，发表的深海微生物活性化合物占国际同行报道总数的26%，研究成果得到了国内外同行的认可和高度关注。其中，**发现的抗白血病先导化合物格瑞克霉素B**（*J. Nat. Prod.* 2012, 75, 202-208），被美国Rutgers University 的Lutz RA和Falkowski PG教授在*Science*上发表的视点论文(Perspectives-A Dive to Challenger Deep, *Science*, 2012, 336, 301-302)评论，认为“这是来自深海放线菌产生活性代谢产物的少有的优秀报道”；从深海放线菌新属新种SCSIO 00652中筛选发现新的抗疟疾药物先导化合物——β-咔啉，**被全球医药研究资讯《*Global Medical Discovery*》顾问组选为研究亮点并收录**鉴于申请团队长期以来在抗感染先导化合物发现方面的突出贡献和学术影响力，**被自然指数中国增刊评为2014年广州科研产出领先团队**。

**科技成果3：开发了热带海洋微生物组合生物合成和异源表达技术，实现了复杂药物先导化合物的结构修饰和产量提高**

申请团队针对结构复杂、活性显著的先导化合物开展了生物合成机制解析，原创性揭示了多个新颖生物合成酶催化机制，发表在*PNAS 、Angew. Chem. Int. Ed.*等国际顶级学术期刊，创新性研究成果得到了国内外同行的认可和高度关注。

（1）首次发现了新颖的吡喃糖和呋喃糖互变的l-半乳糖变位酶MtdL(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017, 114, 4948-4953)，该研究成果**同时入选2017年“海洋科学”十大科技进展和2017年国家自然科学基金委年度成果一书**；并被中国科学院院士、著名微生物学家邓子新教授在生物工程领域国际顶级学术期刊*Biotechnol Adv.* (2021, 46, 107673)上发表的综述中利用整段篇幅详细综述评价。

（2）发现了一个催化β-咔啉骨架形成的新颖Pictet-Spengler反应酶McbB（*Angew. Chem. Int. Ed.*2013, *52*, 9980-9984），该研究成果**被Faculty of 1000 评论员Abe I推荐评论，**认为“这个发现非常有价值，因为McbB跟现有的Pictet-Spengler反应酶具有很小的氨基酸序列相似性，可能拥有新的三维结构。McbB的同源基因在细菌和真菌中存在，它的发现为阐明其它β-咔啉生物碱的生物合成途径具有指导意义”。

**科技成果4：筛选出具有自主知识产权候选海洋药物和微生物农用制剂**

具有自主知识产权的抗三阴性乳腺癌的候选药物怡莱霉素C的抗癌作用机制研究成果（***J. Hematol. Oncol.* 2019, 12, 60**）发表后，立即引起了社会重点关注，被包括《科技日报》、人民网、搜狐、生物谷、国家自然科学基金委网站在内的多家媒体和网站争相报道或转载。广东医科大学张华教授接受《科技日报》记者采访时评论道，“怡莱霉素C跟其它乳腺癌亚型相比，对三阴性乳腺癌更有选择性细胞毒活性，具有可开发为临床化疗药物的潜力”。该项研究还多次被天然产物权威综述杂志***Nat. Prod. Rep.* (2021，38, 362-413; 2021, 38, 905-980)** 引用和正面评价。

2016年1月，自主研发的海洋细菌甲基营养型芽孢杆菌9912被批准产品登记后（临时登记证）获得了搜狐、网易、中国科学院（英文版）、世界农化网（英文版）、中国农药网（英文版）等主流媒体的广泛报道，这是我国贡献给世界的新型生物农药品种。特别是所开发的9912生物杀菌剂标博取得了国内首家以草莓等根腐病为防治对象的微生物农药登记证，对我国草莓产业的健康和可持续发展提供重要科技支撑。此外，产品“根院士”荣获2020年“中国微生物肥料行业领袖品牌”称号；产品“标博”在2021年获得植物保护产品有机认证，且分别于2018年、2022年和2023年多次获得“年度中国植保市场生物农药畅销品牌”称号。

主要知识产权和标准规范等目录（不超过10项）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 发明专利 | β-咔啉生物碱及其在制备抗疟疾药物中的应用 | 中国 | ZL 201110132680.9 | 2012.11.14 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 鞠建华 黄洪波 姚月良 田新朋 张长生 | 有效 |
| 发明专利 | 抗生素Tetrathiazomycin A及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用 | 中国 | ZL 201210230665.3 | 2014.04.09 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 鞠建华 周潇 黄洪波 | 有效 |
| 发明专利 | 一类萘醌倍半萜化合物及其在制备抗肿瘤或抗菌药物中的应用 | 中国 | ZL 201310304510.3 | 2015.03.04 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 鞠建华 宋永相 黄洪波 张云 | 有效 |
| 发明专利 | 深海放线菌11791在制备防治农牧业鳞翅目害虫药物中的应用 | 中国 | ZL2021113482375 | 2022.09.06 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 宋永相 鞠建华 刘田 李洁 杨佳凡 李晓悦 卢琼 杨青 | 有效 |
| 发明专利 | 一类吩嗪化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用 | 中国 | ZL 201310304568.8 | 2015.11.18 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 鞠建华 宋永相 黄洪波 张云 | 有效 |
| 发明专利 | 一种产芽孢培养基及其优化过程与应用 | 中国 | ZL201010614523.7 | 2014.09.03 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院沈阳应用生态研究所 | 潘华奇, 胡江春, 刘丽, 王楠, 李学红, 李春田, 杨永军, 牛力轩, 王书锦. | 有效 |
| 发明专利 | 一种甲基营养型芽孢杆菌可湿性粉剂及其制备方法和应用 | 中国 | ZL201410303095.4 | 2016.06.29 | 中华人民共和国国家知识产权 | 华北制药集团爱诺有限公司 | 杨德昌, 李学红, 胡江春, 李春田, 潘华奇, 刘书琴, 杨永军, 赵少品, 王晓宏, 胡艳霞, 苑丽蒲 | 有效 |
| 发明专利 | 一种液体微生物菌肥 | 中国 | ZL201810264765.4 | 2022.02.01 | 中华人民共和国国家知识产权 | 华北制药集团爱诺有限公司 | 赵学强，胡晓敏，李春田，李欣，苑丽蒲，孟肖，胡艳霞，郎国桥 | 有效 |
| 发明专利 | 解淀粉芽孢杆菌及培养芽孢和菌剂的制备方法与应用 | 中国 | ZL201711430417.1 | 2021.04.27 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院沈阳应用生态研究所 | 胡江春, 马宗旺, 潘华奇, 王楠 | 有效 |
| 发明专利 | 一种多功能暹罗芽孢杆菌及其生物活性物质的制备和应用 | 中国 | ZL201711481255.4 | 2021.01.29 | 中华人民共和国国家知识产权 | 中国科学院南海海洋研究所 | 鞠建华, 潘华奇, 田新朋 | 有效 |