

## (一) 項目名稱

金屬藥物的結構與作用機制

## (二) 項目簡介

金屬藥物對特定疾病極具療效，如鉑類化合物用於治療若干種癌症、三氧化二砷用於治療白血病、鉍劑為基礎的三聯/四聯療法用於治療幽門螺桿菌感染相關的胃潰瘍及其它胃部疾病，但它們的作用機理尚不清晰、研究平臺尚不完善。這是由於金屬藥物不同于普通有機藥物，是‘金屬’和其‘配體’一起作用，金屬的氧化態、配位元幾何構象以及金屬化合物在體內的活化過程都影響其活性。深入瞭解金屬藥物的結構和作用機制有助於通過結構優化或者與其它化合物聯用增進其療效和促進新型低毒、高效金屬藥物的開發。針對這一科學問題，本團隊在金屬藥物靶點篩選方法學、金屬藥物的結構、鉍劑抑制幽門螺旋桿菌和治療胃潰瘍分子機制、鉍和鉑類藥物在細胞內轉運機制等方面開展了長達十五年的研究，取得了一系列重要科學成果：

- (1) 在國際上率先建立了系統篩選金屬藥物蛋白質靶點的方法並成功地應用於相關藥物的結構以及作用機理的研究：系列金屬組學方法的成功開發不僅為後續深入研究金屬藥物特別是鉍劑的分子機制，提供了具體的藥物靶點，同時為在蛋白質組水準上，對金屬藥物蛋白質靶點及金屬蛋白質進行全面分析，提供了堅實的方法學平臺；
- (2) 揭示了鉍劑抑制幽門螺桿菌和治療胃潰瘍、發揮藥效作用的分子機制：提出 Hpn 和 Hpnl 是幽門螺桿菌中的鎳儲存蛋白；發現了熱激蛋白 HspA 非可逆性的結合鉍離子 ( $Bi^{3+}$ )，並且通過“負向選擇”在蛋白質的 N-端形成一個特殊的鉍結合點；闡明瞭鉍劑主要通過與鎳相關蛋白質結合，

達到抑制幽門螺桿菌生長的目的（亦即鉍劑的多靶點作用機制）；開發了含鉍化合物在醫學上的新用途（如抑制多重耐藥微生物感染）；

- (3) 系統地闡明瞭金屬鉍類、鉑類藥物在機體內轉運、活化的分子機制：表徵了轉鐵蛋白和銅離子轉運蛋白等重要的轉運和儲存蛋白質和金屬藥物作用的中間體/瞬態行為，為新型的藥物設計提供了堅實的基礎。

本團隊在國際上較早的將金屬組學系統地應用於金屬藥物的結構與作用機制方面的研究，創新性工作贏得國際同行的高度認可，引領和推動了含鉍類藥物的基礎研究和應用研究的發展。在該領域發表了 SCI 論文 184 篇，部分發表在化學和生物化學領域的頂級學術期刊上，如 *Angew Chem* (4 篇)，*JACS* (5 篇) 和 *PNAS* (5 篇)，累積他引超過 7000 次。應邀在 *Accounts of Chemical Research*、*Current Opinion in Chemical Biology*、*Coordination Chemistry Reviews* 等期刊撰寫綜述和介紹團隊工作；其系統性工作被邀請編寫成著作《*Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth*》，由 John Wiley 出版社於 2011 年出版，該著作詳細闡述了砷、銻、鉍類藥物的作用機制。本團隊部分金屬藥物的結構與作用機制方面的工作已被寫入牛津大學出版社 2014 年新版《*Inorganic Chemistry*》和《*Bioinorganic Chemistry*》教科書中。第一完成人發表論文的總引用超過 7400 次，*H*-因數 45 (*ESI* 的前 1% 學者)。多次應邀在國際和地區性學術會議上做大會 (2 次) 或主題報告 (10 次)，並於 2012 年作為大會主席主辦了第六屆亞洲生物無機化學會議。第一完成人獲得香港裘槎基金會“優秀科研者獎”和藥明康德生命化學研究獎-學者獎；第四完成人入選國家第十二批“青年千人計畫”。

### (三) 專家意見

專家姓名：支志明

工作單位：香港大學

#### 推薦意見：

我非常支持孫紅哲教授申報國家自然科學獎。孫教授是金屬鈹和銻的生物無機化學以及它們與酶、蛋白質以及核酸研究方面的權威專家。同時，他在金屬酶和金屬蛋白質的研究方面也處於世界領先地位，這些工作對於瞭解金屬離子在生物體內的作用以及在醫藥方面的應用都具有極其重要的意義。他的研究工作發現了金屬藥物在病原體（幽門螺旋桿菌）中的靶蛋白，還發展了用於研究金屬藥物和目標蛋白之間複雜反應的金屬蛋白質組學的方法。他揭示了檸檬酸鈹這一廣泛應用於治療幽門螺旋桿菌感染的胃潰瘍藥物的二維/三維多聚結構。他的工作進一步揭示了鈹離子在血液中的載體，這對於瞭解金屬鈹類藥物的副作用具有非常重要的作用。近年來，作為金屬組學領域的開創人之一，孫教授發展了一系列研究金屬藥物與其蛋白靶點相互作用的組學研究方法。蛋白高分離度的電泳和金屬高靈敏度檢測性能的等離子電感耦合的偶聯，金屬蛋白探針的設計，數學建模以及生物學資訊等技術的發展為深入挖掘各類金屬藥物作用模式提供了良好的平臺。

他的代表性論文均發表在具有崇高學術地位的化學類雜誌上，如：*Angew Chem*，*JACS* 和 *PNAS* 等。他的良好學術聲望同時還可以通過過去十年他被邀請在一系列會議上做關鍵性報告以及作為主席主辦多個國際生物無機化學會議所體現。同時，也可通過諸如被邀請為 *Accounts of Chemical Research* 寫綜述、獲得裘槎優秀科研者獎，以及獲得大量競爭激烈的香港研究資助局的研究資金的資助等得到證實。

孫教授是亞洲地區生物無機研究領域的代表性人物之一，也毫無疑問是世界範圍內生物無機領域最傑出的中國學者之一。我非常高興香港大學化學系能擁有這樣優秀的成員，同時也認為他在金屬藥物與金屬蛋白質方面優秀、創新和深入的研究應當獲得國家自然科學獎的獎勵。

專家姓名：任詠華

工作單位：香港大學

**推薦意見：**

孫紅哲教授自一九九八年加盟香港大學以來一直從事生物無機化學方面研究，他的研究方向廣泛涉及生物無機化學和金屬生物學的前沿領域。是含鈹和銻類藥物及相關蛋白質作用方面的知名專家。他解析了“麗珠得樂”，一個臨床上經常使用的含鈹的胃藥在近生理條件下的結構，系統地研究了金屬和金屬藥物在體內的傳輸和活化，深入地探討了金屬藥物的結構與相關蛋白質功能之間的聯系，找到了數個重要的蛋白質靶點。孫教授也首次捕捉到鐵或者鈹結合的鐵傳遞蛋白的中間體結構。

自 2006 年以來，孫教授及其團隊致力於金屬組學的研究，他的課題組發展了一系列研究金屬藥物與其靶點相互作用的金屬組學和金屬蛋白質組學的分析技術，為促進金屬組學與生物無機化學領域的發展提供了堅實的技術支撐。這些研究結果不僅具有重要的學術價值，而且對新的含金屬藥物的設計和開發有一定的指導意義。

孫教授一系列的工作已得到國際學術界的承認，其研究結果多次發表在美國化學會志和德國應用化學等國際學術刊物上，應邀發表在“化學研究評論”上 (e.g. *Acc Chem Res* and *Curr Opin Chem Biol*) 和他所編輯的《砷銻鈹的生物化學》一書 (John Wiley, 2011)。後者的學術價值可從所涉及的內容和每章作者的知名度反映出來，例如王夔 (北京大學) 和 Barry Marshall 教授 (2005 年諾貝爾生理學和醫學獎得主) 分別撰寫一章。孫教授獲 2005 年自然科學基金委“傑出青年獎” (‘B’類) 和 2010-2011 年度裘槎基金會“優秀科研者獎”。基於孫教授的傑出研究成果和新穎的學術思想，我強烈推薦孫教授申報國家自然科學獎。

專家姓名：陳新滋

工作單位：中山大學

推薦意見：

孫紅哲教授是一位中國乃至亞洲傑出的生物無機化學家，其研究主要涉及生物、醫學與無機化學的前沿交叉領域。他對與疾病相關的金屬蛋白結構、功能及金屬藥物作用機理方面展開深入的研究，發現了幾類金屬藥物（鈹、銻、鉑類藥物）和相關靶點蛋白功能之間的聯繫。近年來拓展了金屬組學／金屬蛋白質組學研究方法，在細胞內金屬蛋白鑑定方面取得新進展。

他的工作數年前已引起我的關注，並推薦他將他的一系列研究工作總結性地發表在 *Accounts of Chemical Research*。以此為基礎由他編輯的《砷銻鈹的生物化學》一書也由 John Wiley & Sons 於 2011 年出版。該書的學術價值可從所涉及的內容和每章作者的知名度反映出來，如其中一章由 2005 年諾貝爾生理學和醫學獎獲得者 Barry Marshall 教授撰寫。孫教授的學術成就得到國內及國際學術界的廣泛關注。他多次應邀在國際學術會議上做報告，也擔任多個國際學術刊物的編委。他曾獲得 2005 年度國家自然科學基金委“傑出青年獎（‘B’類）”，2010-2011 年度香港裘槎基金會“優秀科研者獎”，英國皇家化學會高級會員（自 2011 年）等多項獎項和榮譽。根據我對孫教授的瞭解和基於他傑出的科研成果，我強烈推薦孫教授申報國家自然科學獎。

專家姓名：黃乃正  
工作單位：香港中文大學

推薦意見：

我十分支持孫紅哲教授申報國家自然科學二等獎。孫教授長期從事無機化學和生物醫學交叉領域的研究，在與疾病相關的金屬蛋白結構與功能、金屬鈹類藥物作用機理研究方面做出了系統性，完整而又具創新的工作。他將無機結構生物學、化學生物學和金屬組學巧妙地結合起來，闡述了金屬藥物和相關蛋白質作用的分子機制，建立和發展了細胞內金屬蛋白高靈敏定量分析的普適性方法，此方法可拓展用於各類生物體系金屬蛋白功能及金屬藥物作用機理的研究。

孫教授的原創性工作對於整個生物無機化學領域的發展都具有深遠的影響，他的專業能力和學術成果都受到了國內外同行的一致認可。例如他應邀在一系列地區性和國際性會議上做主題報告和大會報告，及撰寫相關綜述和評論。他的研究成果多次在美國科學院院刊 (*Proceedings of National Academy of Sciences*)，美國化學會志 (*Journal of the American Chemical Society*)，德國應用化學 (*Angewandte Chemie International Edition*) 等國際一流學術期刊上發表，其系統性的工作也被應邀編撰成書 (*《砷銻鈹的生物化學》*，John Wiley 出版社，2011) 甚至部分被列入無機生物化學教科書中。孫教授及其團隊迄今發表研究論文逾 150 餘篇，被引用 7200 餘次，h-指數為 44) 過去十年來孫教授獲得大量競爭激烈的研究經費用以支持其研究，他作為課題負責人申請到的研究經費共計超過一千五百萬港元。

孫教授是 2005 年度國家自然科學基金委“傑出青年獎”(B 類)，英國皇家化學會高級會員和 2010-2011 年度香港裘槎基金會“優秀科研者獎”獲得者，後者是香港科研的最高獎項。孫教授在金屬藥物與金屬蛋白質方面創新和深入的研究完全符合獲得國家自然科學獎獎勵的條件，我樂於推薦。

專家姓名：張明傑  
工作單位：香港科技大學

**推薦意見：**

孫紅哲教授長期從事生物無機化學特別是金屬（藥物）與蛋白質相互作用的研究。他解析了一系列重要的金屬蛋白結構並系統地研究了金屬和金屬藥物如何被細胞表面受體蛋白傳輸和活化的分子機制。他巧妙地將結構生物學和金屬蛋白質組學應用於其研究工作，成功鑒定出數個重要藥物靶點蛋白，深入探討了金屬藥物結構與靶點蛋白結構功能之間的聯繫。進來以獨特視角揭示了鈹劑選擇性抑制病原菌，但對人體毒性極低的機理。這些研究成果不僅具有重要的學術價值，而且對新型金屬藥物的設計，及鈹劑新的醫藥用途的開發也具有深遠意義。他的研究成果多次發表在美國科學院院刊(*PNAS*)、美國化學會志(*JACS*)和德國應用化學(*Angew Chem*)等知名國際學術刊物上。

由於孫紅哲教授在學術領域的傑出成就，他獲得了多項學術獎勵，包括 2005 年國家自然科學基金委“傑出青年獎”（傑青 B 類），2010-2011 年度香港裘槎基金會“優秀科研者獎”以及英國皇家化學會高級會員（FRSC，自 2011 年）。基於孫教授的傑出研究成果和新穎的學術思想，我極力推薦孫教授申報國家自然科學獎。

#### (四) 客觀評價

團隊在金屬藥物的結構及作用機制方面的工作得到了國際同行的高度認可，部分工作被收錄進牛津大學出版社 2014 年出版的兩本最新本科生教材：D. Rehder 編寫的《Bioinorganic Chemistry》的第 42 頁和 209 頁分別引用了申請人團隊所發表文章中的含鉍金屬藥物的結構（圖 S12）；在 M. Weller, T. Overton, J. Rourke 和 F. Armstrong 所編寫的《Inorganic Chemistry》的第 825 和 826 頁分別對申請人團隊所研究的含鉍金屬藥物結構和作用機制進行了引用（圖 S2、S11）。由 Enzo Alessio 編著的《生物無機藥物化學》（*Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, 2011）一書中第 10 頁也大量引用申請人關於鉍劑與病原體內蛋白質相互作用的開拓性工作（圖 S13）。我們解析的檸檬酸鉍聚合物結構被選做 *Metal Ions in Biological System* 雜誌的封面（2004 年第 41 卷），這也是鉍的生物無機化學研究第一次享有此殊榮（圖 2）。

在金屬藥物和生物分子相互作用研究方面，申請人及其團隊用核磁共振、X-射線衍射系統地解析了幽門螺旋菌內金屬蛋白（酶）和其伴侶蛋白的結構，結合生物體內實驗，提出了金屬鉍劑的作用機制。由申請人編著的《砷、銻和鉍的生物化學》（*Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth*）一書由 John Wiley 出版社於 2011 年出版（圖 S1），2005 年諾貝爾生理學和醫學獎得主 Barry Marshall 撰寫其中的一章，Marshall 教授在該章中對申請人團隊所做的金屬藥物的作用機制方面的工作進行了大量正面的引用。

申請人也多次應邀在國際學術期刊和書籍，如 *Accounts of Chemical Research*, *Coordination Chemistry Review* 和 *Encyclopedia of Environmental Health* 上對砷、銻和鉍的藥物應用及和生物分子的相互作用進行綜述。在金屬組學和蛋白質組學方面，申請人是這一領域的發起者和領導者之一，應邀擔任新出版的“金屬組學”（Metalloomics）的首屆編委，在該雜誌的創刊號上發表了第一篇文章，並被選為該雜誌的第一期的封面（圖 2）；並於 2013 年 6 月作為客座編輯出版了一期金屬組學的中國特刊（圖 S3）。

申請人課題組所深入研究的組氨酸富集蛋白(Hpn)被 Faculty of 1000 Biology 認為是一類新型的金屬結合蛋白（圖 S4）。美國馬裡蘭大學 Michel 教授在 *Current Opinion in Chemical Biology* (2006, 10, 123-130) 綜述中，以鎳存儲蛋白（Nickel storage protein（HPN））為題大幅報導申請人關於 Hpn 作為鎳存儲蛋白的工作。在金屬藥物的結構及其藥理關係研究工作的開展一直同麗珠醫藥集團進行合作，在金屬藥物結構表徵、藥物篩選、藥物新功能開發方面為他們提供理論依據和技術指導（請參見麗珠的信、圖 S14），我們的研究成果甚至作為公司宣傳資料的封面（圖 2、S15）。我們深入系統的工作已成為國際同行所認可並廣為引用，作為研究焦點被多家媒體宣傳（圖 S7-S10）。

基於在金屬藥物結構與作用機制方面十餘年的系統深入的工作，項目第一完

成人獲得國家自然科學基金委“傑出青年獎”(“傑青”‘B’類, 2005), 香港裘槎基金會 2010-2011 年度“優秀科研者獎”(Croucher Senior Research Fellow)以及和藥明康得生命化學研究獎-學者獎(圖 S5), 並且被中山大學, 華中科技大學等聘為客座訪問教授(圖 S6)。項目第四完成人入選國家第十二批‘青年千人計畫’。申請者應邀在一系列國際和地區性學術會議上做大會報告(plenary lecture), 主題報告(keynote lecture)和邀請報告(invited lecture)：

- [1] 戈登研究會議(*Gordon Research Conference (MIM-GRC) on Metals in Medicine*), 2002 年七月 23 號, 美國、新倫敦
- [2] 第十一屆國際生物無機化學會議 (“*11<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-11)*”), 2003 年七月 19-23 號, 澳大利亞、凱恩斯
- [3] 第三十七屆國際配位元化學會議(*37<sup>th</sup> International Coordination Chemistry Conference, ICC-37*), 2006 年八月 13-18 號, 南非、開普頓 (主題報告)
- [4] 第十三屆國際生物無機化學會議(*13<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-13)*), 2007 年七月 15-20 號, 奧地利、維也納
- [5] 第一屆國際金屬組學研討會(*International Symposium on Metallomics 2007 (ISM2007)*), 2007 年十一月 28-十二月 1 號, 日本、名古屋
- [6] 第四屆國際金屬與遺傳會議(*The 4<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genetics (ICMG-4)*), 2008 年七月 20-24 號, 法國、巴黎
- [7] 第四屆亞洲生物無機化學會議(*4<sup>th</sup> Asian Biological Inorganic Chemistry Conference*), 2008 年十一月 10-13 號, 韓國、濟州 (主題報告)
- [8] 歐洲等離子譜學冬季會議(*European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry*), 2009 年二月 15-20 號, 奧地利、格拉茨 (大會報告)
- [9] 第二屆亞洲配位元化學會議(*2<sup>nd</sup> Asian Coordination Chemistry Conference (ACCC2)*), 2009 年十一月 1-4 號, 南京
- [10] 第十一屆國際生物無機化學研討會(*XI International Symposium on Inorganic Biochemistry*), 2010 年九月 4-8 號, 波蘭、庫多瓦
- [11] 第十五屆國際生物無機化學會議(*15<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC-15)*), August, 2011 年九月 8 月 7-12 號, 加拿大、溫哥華 (主題報告)
- [12] 第四屆亞洲配位元化學會議 (*4<sup>th</sup> Asian Coordination Chemistry Conference (ACCC4)*), 2013 年十一月 4-7 號, 韓國、濟州 (主題報告)

另外, 關於金屬蛋白的功能研究, 課題組內多名成員在地區性和國際性學術會議上多次獲獎。



圖 2 檸檬酸鉍的聚合物結構被選為‘生命體中的金屬離子’第四十一卷的封面（左）；檸檬酸鉍的雙核結構被用做‘麗珠得樂’的產品推廣中（中）；金屬組學的創刊號封面（右）。

(五) 代表性論文專著目錄

序號	論文專著 名稱/刊名 /作者	影響因 數	年卷頁碼 (xx 年 xx 卷 xx 頁)	發表 時間 年月 日	通訊 作者	第一 作者	國內 作者	SCI 引 用 次 數	SCI 他 引 次 數	智慧 財產 權是 否歸 國內 所有
1	Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites for metallodrugs , <u>Accounts of</u>	22.32	2007 年 40 卷 267-274 頁	2006 年 11 月 18 日	孫紅 哲	葛瑞 光	葛瑞 光、 孫紅 哲	110	81	是
2	Structure of a nickel chaperone, HypA, from Helicobacter pylori reveals two distinct metal binding sites. <u>Journal of the American</u>	13.04	2009 年 131 卷 10031-10040	2009 年 7 月 6 日	孫紅 哲	夏煒	夏 煒、 李洪 豔、 時港 洪、 孫紅 哲	45	34	是
3	Thermodynamic and kinetic aspects of metal binding to the histidine-rich protein, Hpn, <u>Journal of the American Chemical Society</u> , Ge, RG; Zhang, Y; Sun	13.04	2006 年 128,卷 11330-113 31 頁	2006 年 8 月 16 日	孫紅 哲	葛瑞 光	葛瑞 光、 孫雪 松、 何慶 瑜、 黃建 東、 孫紅 哲	60	30	是

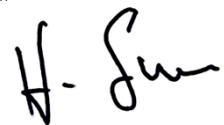
4	Expression and characterization of a histidine-rich protein, Hpn: Potential for Ni <sup>2+</sup> storage in Helicobacter pylori. <i>Biochemical Journal</i> , Ge, DC, W, & PM	4.40	2006 年 393 卷 285-293 頁	2006 年 1 月 1 日	孫紅哲	葛瑞光	葛瑞光、孫雪松、何慶瑜、黃建東、孫紅哲	71	41	是
5	Structure of colloidal bismuth subcitrate in dilute HCl: assembly of dinuclear [Bi(cit) <sub>2</sub> Bi] <sup>2-</sup> , <i>Journal of the American Chemical</i>	13.04	2003 年 125 卷 12408-12409 頁	2003 年 9 月 20 日	孫紅哲	李偉	李偉、金蘭、朱、鄧、孫紅哲	42	32	是
6	Tracking bismuth antiulcer drug uptake in single helicobacter pylori cells. <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Tsang, CN, Ho, KS, Sun, HZ, Chan, WT.	13.04	2011 年 133 卷 7355-7357 頁	2011 年 4 月 25 日	孫紅哲, 陳榮達	曾卓南, 何觀陞	曾卓南、何觀陞、孫紅哲、陳榮達	28	22	是

7	Identification of metal-associated proteins in cells by using continuous-flow gel electrophoresis and inductively coupled plasma mass spectrometry. <i>Angewandte</i>	11.71	2013年52卷 4916-4920	2013年4月2日	孫紅哲	胡立剛	胡立剛、程天凡、何濱、李璐、王宇傳、江桂斌、孫紅哲	17	10	是
8	A zinc-binding site by negative selection induces metaldrug susceptibility in an essential chaperonin. <i>Proceedings of the National Academy of</i>	9.42	2010年107卷 4943-4948	2010年3月1日	孫紅哲	寸樹健	寸樹健、孫紅哲	21	5	是
合 計								394	255	

補充說明（視情填寫）：

**承諾：**上述論文專著用於推薦國家自然科學獎的情況，已征得未列入項目主要完成人的作者的同意。智慧財產權歸國內所有，且不存在爭議。

第一完成人簽名：



## (六) 主要完成人情況

姓名 : 孫紅哲  
排名 : 第一  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 教授  
工作單位 : 香港大學  
完成單位 : 香港大學

**對本項目主要學術貢獻** : 申請人課題組在主族元素的生物無機化學, 特別是含鈹和銻類藥物及相關蛋白作用方面進行了大量系統的深入研究。解析了含鈹類胃藥在近生理條件下的結構, 研究了金屬(藥物)的轉運、活化及其活性(毒性)之間的關係。深入細緻地探討了金屬藥物的結構與相關蛋白質功能之間的聯繫。並通過金屬組(蛋白)組學的方法從幽門螺桿菌病源體中挖掘出重要生物靶分子, 不僅揭示了金屬藥物與金屬蛋白之間的關係, 更可將所得到的研究成果用於新型藥物的設計和開發(重要科學發現第一、二、三項; 第 1-8 篇代表性論文的作者)。

姓名 : 葛瑞光  
排名 : 第二  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 副教授  
工作單位 : 中山大學  
完成單位 : 香港大學

**對本項目主要學術貢獻** : 協助孫紅哲教授對幽門螺桿菌中富組氨酸蛋白 Hpn 的功能以及金屬鈹離子對幽門螺桿菌分子作用機制進行研究, 發現 Hpn 參與幽門螺桿菌中鎳的儲存與動態平衡, 對細菌中脲酶的活化以及細菌的生存具有重要作用; 利用金屬組學研究了含鈹藥物在幽門螺桿菌中的分子靶點, 並且對若干重要酶進行體外表徵以及活性抑制, 發現氧化壓力以及對若干生化反應中重要酶的抑制是含鈹藥物抑制幽門螺桿菌的重要作用機制。我們的研究對瞭解富組氨酸蛋白 Hpn 在幽門螺桿菌病理中的作用以及金屬藥物的作用機制具有重要貢獻(重要科學發現中第一、二項; 第 1、3、4 篇代表性論文的作者)。

姓名 : 夏煒  
排名 : 第三  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 副教授  
工作單位 : 中山大學  
完成單位 : 香港大學

**對本項目主要學術貢獻** : 協助孫紅哲教授在金屬蛋白質的結構和功能領域進行了相關的研究, 利用結構生物、生物化學方法研究了金屬鈹類藥物對幽門螺旋桿菌金屬鎳代謝相關蛋白的結合方式。不僅從分子層面系統地探究了幽門螺旋桿菌體內金屬鎳離子攝取和傳遞方式, 同時揭示了金屬鈹劑類藥物抑制鎳伴侶蛋白功能的作用機制, 為今後設計合成新型抑菌藥物提供了理論基礎 (重要科學發現第二項; 第 2 篇代表性論文的作者)。

姓名 : 胡立剛  
排名 : 第四  
行政職務 : 無  
技術職稱 : 研究員  
工作單位 : 中國科學院  
完成單位 : 香港大學

**對本項目主要學術貢獻** : 協助孫紅哲教授建立了凝膠電泳-電感耦合等離子體質譜全面分析細胞內金屬蛋白質的方法, 並自主搭建了相應的檢測系統。利用所開發的方法全面的分析了鈹劑在幽門螺旋桿菌中的金屬藥物蛋白質靶點, 並揭示了其新的作用機制 (重要科學發現中第一項; 第 7 篇代表性論文的作者)。

## (七) 完成人合作關係說明

項目完成人葛瑞光 2002 年 9 月至 2007 年 4 月期間在香港大學孫紅哲教授(第一完成人) 課題組做博士研究生以及高級研究助理期間，以及 2008 年項目完成人葛瑞光到中山大學工作後繼續與孫紅哲教授合作，協助第一完成人對幽門螺旋桿菌中富組氨酸蛋白 Hpn 的功能以及金屬鉍離子對幽門螺旋桿菌分子作用機制進行研究，共同發表論文、論著 15 篇，包括在代表性論文論著中列出的 3 篇。

項目完成人夏煒於 2006 年 11 月至 2011 年 9 月期間在香港大學孫紅哲教授(第一完成人) 課題組完成博士研究生學習。2014 年回到中山大學化學院全職工作後繼續與孫紅哲教授保持密切合作，在這期間主要利用結構生物學和生物化學手段研究幽門螺旋桿菌中與鎳離子代謝相關的金屬伴侶蛋白，並發現金屬鉍類藥物能夠有效抑制該類伴侶蛋白中的正常功能。共同發表論文 8 篇，包括在代表性論文論著中列出的 1 篇。

項目完成人胡立剛於 2010-2014 年在孫紅哲教授香港大學化學系課題組從事金屬組學方法學和金屬/金屬藥物功能的研究，期間曾發表共同署名文章和共同申請基金項目。2014 年 7 月份以後二者繼續保持研究合作關係，延續在金屬組學和金屬功能方面的合作研究工作，期間曾合作撰寫金屬組學相關書籍。

完成人合作關係情況匯總表

序號	合作方式	合作者/ 項目排名	合作時間	合作成果	證明材料	備註
I	論文合著	葛瑞光/ 第二	2002~2006	Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites for metallodrugs	代表性論文專著附件 序號：1	
II	論文合著	葛瑞光/ 第二	2002~2006	Thermodynamic and kinetic aspects of metal binding to the histidine-rich protein, Hpn	代表性論文專著附件 序號：3	
III	論文合著	葛瑞光/ 第二	2002~2006	Expression and characterization of a histidine-rich protein, Hpn: Potential for Ni <sup>2+</sup> storage in <i>Helicobacter pylori</i>	代表性論文專著附件 序號：4	

IV	論文 合著	夏煒/ 第三	2006~2011	Structure of a nickel chaperone, HypA, from <i>Helicobacter pylori</i> reveals two distinct metal binding sites	代表性 論文專 著附件 序號：2	
V	論文 合著	胡立剛/ 第四	2011~2014	Identification of metal-associated proteins in cells by using continuous-flow gel electrophoresis and inductively coupled plasma mass spectrometry	代表性 論文專 著附件 序號：7	

(八) 知情同意證明

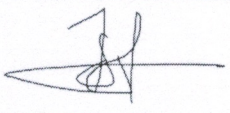

知情同意证明

项目名称	金属药物的结构与作用机制研究		
主要完成人	孙红哲, 葛瑞光, 夏炜, 胡立刚		
专利(论文)名称	未列入项目主要完成人的专利权利人(发明人)、论文专著第一作者和通讯作者	签名	
Structure of colloidal bismuth subcitrate in dilute HCl: assembly of dinuclear $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ , <i>Journal of the American Chemical Society</i>	Wei Li		
申明:  本人(单位)知晓并同意该专利(论文)为申报 2017 年度国家自然科学奖的支撑材料且为本项目独有, 对项目完成人排序无异议。			
第一完成单位意见	该专利(论文)用于报奖的情况, 已征得所有作者的同意。以上填写信息如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。   (盖章/签署)  2016 年 09 月 09 日		

### 知情同意证明

项目名称	金属药物的结构与作用机制研究		
主要完成人	孙红哲, 葛瑞光, 夏炜, 胡立刚		
专利(论文)名称	未列入项目主要完成人的专利权利人(发明人)、论文专著第一作者和通讯作者	签名	
Tracking bismuth antiulcer drug uptake in single helicobacter pylori cells. <i>Journal of the American Chemical Society</i> ,	Cheuk-Nam Tsang, Koon-Sing Ho, Wing-Tat Chan		
<p>申明:</p> <p style="text-align: center;">本人(单位)知晓并同意该专利(论文)为申报 2017 年度国家自然科学基金的支撑材料且为本项目独有, 对项目完成人排序无异议。</p>			
第一完成单位意见	<p>该专利(论文)用于报奖的情况, 已征得所有作者的同意。以上填写信息如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p>		
	 <p style="text-align: right;">(盖章/签署)</p> <p style="text-align: right; font-size: 1.2em;">2016 年 09 月 09 日</p>		

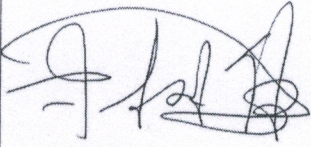
## 知情同意证明

项目名称	金属药物的结构与作用机制研究		
主要完成人	孙红哲, 葛瑞光, 夏炜, 胡立刚		
专利(论文)名称	未列入项目主要完成人的专利权利人(发明人)、论文专著第一作者和通讯作者	签名	
Tracking bismuth antiulcer drug uptake in single helicobacter pylori cells. <i>Journal of the American Chemical Society</i> ,	Cheuk-Nam Tsang, Koon-Sing Ho, Wing-Tat Chan		
<p>申明:</p> <p style="text-align: center;">本人(单位)知晓并同意该专利(论文)为申报 2017 年度国家自然科学奖的支撑材料且为本项目独有, 对项目完成人排序无异议。</p>			
第一完成单位意见	<p>该专利(论文)用于报奖的情况, 已征得所有作者的同意。以上填写信息如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p> <div style="text-align: right;">  <p>(盖章/签署)</p> <p>2016 年 09 月 09 日</p> </div>		

### 知情同意证明

项目名称	金属药物的结构与作用机制研究		
主要完成人	孙红哲, 葛瑞光, 夏炜, 胡立刚		
专利(论文)名称	未列入项目主要完成人的专利权利人(发明人)、论文专著第一作者和通讯作者	签名	
Tracking bismuth antiulcer drug uptake in single helicobacter pylori cells. <i>Journal of the American Chemical Society</i> .	Cheuk-Nam Tsang, Koon-Sing Ho, Wing-Tat Chan		
<p>申明:</p> <p style="text-align: center;">本人(单位)知晓并同意该专利(论文)为申报 2017 年度国家自然科学奖的支撑材料且为本项目独有, 对项目完成人排序无异议。</p>			
第一完成单位意见	<p>该专利(论文)用于报奖的情况, 已征得所有作者的同意。以上填写信息如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p>		
 <span style="margin-left: 20px;">(盖章/签署)</span>			
<p>2016 年 09 月 09 日</p>			

### 知情同意证明

项目名称	金属药物的结构与作用机制研究		
主要完成人	孙红哲, 葛瑞光, 夏炜, 胡立刚		
专利(论文)名称	未列入项目主要完成人的专利权利人(发明人)、论文专著第一作者和通讯作者	签名	
A zinc-binding site by negative selection induces metaldrug susceptibility in an essential chaperonin. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>	Shujian CUN		
<p>申明:</p> <p style="text-align: center;">本人(单位)知晓并同意该专利(论文)为申报 2017 年度国家自然科学基金的支撑材料且为本项目独有, 对项目完成人排序无异议。</p>			
第一完成单位意见	<p>该专利(论文)用于报奖的情况, 已征得所有作者的同意。以上填写信息如有虚假, 愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议, 保证积极配合调查处理工作。</p> <div style="text-align: right;">  (盖章/签署)                  2016 年 09 月 09 日             </div>		