

### 推荐国家自然科学基金项目公示

项目名称	蛋白质分子体系和生物网络的物理特性
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目公示材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家自然科学基金材料的填写要求。</p> <p>该项目围绕物理学与生命科学交叉领域的前沿热点课题开展了系统的研究工作，运用物理理论和方法，在蛋白质分子体系和生物网络物理特性方向做出了系列创新工作。他们提出和建立了多个具有创新性的物理模型，研究了蛋白质序列复杂性简化、蛋白质折叠和生物网络的动力学和物理特性，很好地解释了多个实验工作，部分结果和预言被后续实验和理论证实和支持，在物理学与生命科学交叉领域中取得多项重要的突破性进展，相关工作发表在 Nature Struct. Biol.、PNAS、PRL、JACS 等重要期刊上，并得到了同行专家的广泛引用和好评。</p> <p>对照国家自然科学基金授奖条件，推荐该项目申报 2017 年度国家自然科学基金二等奖。</p>	

### 项目简介:

蛋白质分子体系和生物网络是典型的软物质系统, 相关的研究是物理学与生命科学交叉前沿课题, 其中蛋白质分子的序列复杂性简化、折叠组装机制, 以及蛋白质等分子相互作用网络功能的动力学调控机制是典型难题。例如, 能否和如何从自然界20种氨基酸中找出其最小自由度(最基本的种类集合), 从而以简化方式重构蛋白质结构并保持其功能? 当蛋白质在复杂物理化学环境中或具有多域等复杂结构时, 如何快速而准确折叠组装形成功能结构? 以p53蛋白为中心的信号转导网络如何应答DNA损伤和调控细胞命运? 该项目围绕这些关键科学问题, 综合运用物理学概念和方法, 开展了相关研究并取得了国际领先的成果, 20篇主要论文包括Nature子刊、PNAS(4篇)、PRL(2篇)、JACS等, 他引1008篇, 其中8篇代表作他引520篇。成果被同行在Nature、Science、PNAS、PRL等期刊上综述好评, 获2010年教育部自然科学奖一等奖。王炜曾多次在国际学术会议上作邀请报告(如APS March Meeting)。

### 创新成果包括:

1. 提出量化氨基酸分组的特征物理量, 建立了氨基酸分组理论, 得到了分组方案: 基于氨基酸相互作用统计势, 从失配度极小出发, 得到了氨基酸简化分组, 简化的5种氨基酸分组与美国科学院院士D. Baker在Nature子刊上实验结果一致。基于蛋白质序列统计和序列相似性极大, 指出了仅含8-10种氨基酸的集合即可有效描述蛋白质序列复杂性。该工作建立了蛋白质组成复杂性简化的理论框架, 首次揭示了氨基酸分组与蛋白质能量面理论和生物信息刻画的关联, 分组简化方案被称为Wang-Wang方案, 其概念和分组被同行应用于蛋白质复杂性简化和序列分析等研究。
2. 提出了新的物理模型, 揭示了典型蛋白质体系的折叠组装动力学机制: 1) 考虑量子特性引起的电荷转移, 发展了金属离子与蛋白质相互作用理论模型, 首次阐明了锌离子介导锌指蛋白折叠的机制, 为J. M. Berg等人早期实验提供了微观物理图象, 预言的微观过程被JACS、JMB等上的实验所验证。2) 提出了多尺度耦合的物理模型, 合理刻画了蛋白质局部柔性和序列特异性, 成功描述了多域、打结等复杂拓扑结构蛋白的折叠动力学, 揭示了这类蛋白选择最佳路径、克服拓扑阻挫、实现快速折叠的关键物理因素。结果被美国科学院院士J. N. Onuchic肯定。3) 利用大规模模拟, 揭示蛋白质发卡型结构单元的完整折叠机制, 澄清了关于其机制的长时间争论, 结果得到Tokmakoff等人实验的证实。
3. 提出几个典型生物网络模型, 揭示了相关信号传导过程的动力学机制: 1) 首次构建了细胞应答DNA损伤的四模块分子网络模型, 刻画了应激响应的动力学过程和p53振荡、两相动力学特征, 揭示了细胞命运抉择调控的动力学机制及其生物学意义, 解释了著名生物学家U. Alon等在Nature Genet. 上报道的p53振荡现象, 得到了Oncogene上实验工作的肯定。2) 构建了多层神经元前馈网络模型, 发现网络深层神经元能以同步放电方式传递频率信号, 此编码方式可保证信号准确传导和抗噪音干扰, 被神经生物学家D. A. McCormick的实验工作肯定。

客观评价：

该项目的成果在物理学和生物学交叉研究领域产生了很好的国际影响，8篇代表作他引520篇，20篇主要论文他引1008篇。成果被同行发表在Nature、Nature子刊、PNAS、PRL、JACS、Chem. Rev.、Neuron等权威刊物上的文章综述、好评和应用，获2010年教育部自然科学奖一等奖。王伟等多次在国际学术会议上作邀请报告(如美国Gordon Research Conference, APS March Meeting等)。

围绕科学发现点一：代表作1、2被Nature Struct. Biol., PNAS, PRL, JACS等刊物上相关论文引用，并被Chem. Rev., Prog. Biophys. Mol. Biol.等评论性杂志上的文章评述和介绍，还被Nucleic Acids Res., Bioinformatics, IEEE Signal Processing, IEEE/ACM Trans. Comp. Biol. Bioinf. 等杂志上发表的生物信息学、计算科学等领域文章评价和应用。

1. 代表作1被他引106篇。例如，在发表当期，Nature Struct. Biol. 编辑部特邀著名蛋白质专家H. S. Chan在News & Views专栏中专文评述了该工作【引文-1】，系统介绍了该工作的思路和结果，并利用其他理论方法对代表作1的结果予以佐证，还指出“ their mismatch minimization principle... may be generalized to other interaction schemes and thus will be helpful for future experimental designs”，对该工作的意义和价值给予了充分肯定。代表作1发表不久，J. Saven教授在著名综述杂志Chem. Rev. 论文中【引文2】用一节评述了该工作，特别指出：“They were able to reduce this to a five-letter alphabet, consistent with the findings of Riddle et al”，肯定代表作1中的分组与实验一致。美国科学院院士P. G. Wolynes还结合从头预测方法，证实了代表作1的分组简化对刻画蛋白质折叠结构和动力学的有效性(J. Chem. Phys., 139, 121908(2013))。该分组还多次被国际同行在他们的工作中应用，例如被诺贝尔奖获得者UCSF大学S. B. Prusiner教授及其合作者作为其模型中简化氨基酸集合的来源(Protein Sci. 10, 819(2001))。印度Bose Institute著名结构生物学家P. Chakrabarti教授在Prog. Biophys. Mol. Biol. 上关于蛋白质结构特征分析的评论文章中，在专门介绍代表作1的同时，还指出代表作1的代表字母分析方法在其他相关研究中可能的应用：“... , picking a representative from each class ... would give a reduced alphabet that can meet all the local folding requirements of protein structures ”。国际数学化学学院资深院士M. Randic教授在其论文Chem. Rev. 111, 790(2011)也引用代表作1得到的氨基酸分组，作为他们分析方法的重要出发点。

2. 代表作2进一步完善得到的氨基酸分组形式，在多个生物信息学研究中得到了广泛应用和肯定，被他引72篇。例如，著名生物信息学家R. C. Edgar、M. C. Davies在生物信息学核心刊物Nucleic Acids Res. 【引文-3】，Bioinformatics 24, 1980(2008)上的文章中应用了该工作提出的系列分组形式，并将其作为“compressed alphabet”的典型例子进行了详细说明。特别是Edgar通过系统的比较，发现代表作2的分组在所有

10种氨基酸分组中表现出最好的相关系数和很高的coverage(【引文-3】中表2和表3),充分表明了该工作的理论意义和应用价值。

围绕科学发现点二:代表作3-5得到了PNAS, PRL, JACS等刊物引用,还被众多权威评论性刊物如Curr. Opin. Struct. Biol. 等好评和介绍,三篇代表作他引145篇。

3. 代表作3被著名计算化学家M. Zimmer在Coordination Chem. Rev. 上的评述文章作为金属离子诱导蛋白折叠的经典例证引用:“Before publication of this paper in 2008, it was unclear whether zinc(II) induces peptide folding, ...”。该综述明确指出了该工作对锌指蛋白研究的重要性,充分肯定了其首创性【引文-4】。所预言的金属离子结合与疏水核形成之间的协同性,被发表在JACS 132, 17760(2010)的实验结果所支持:“..., this role has been shown also by computational methods. Li et al. ... They showed that formation of the hydrophobic core and the coordinative bonds are cooperative...”【引文-5】。

4. 代表作4构建的新物理模型,成功揭示了多域蛋白和打结蛋白的快速折叠机制,模型和机制得到众多研究工作的肯定。美国科学院院士J. N. Onuchic在综述Biochem. Soc. Trans. 41, 523 (2013)中指出其结果是关于打结蛋白的重要结论之一:“...key conclusions from simulations were ... the importance of backtracing events.”。结果和方法还被JCTC 9, 84(2013)、Proteins 82, 2512(2014)引用以支持他们的结果。

5. 代表作5是国际上首个运用长时间全原子模拟刻画发卡型蛋白质trpzip2在显式溶剂条件下折叠性质的工作。提出的折叠机制被著名光谱学专家A. Tokmakoff在PNAS 110, 2828(2013)上的实验确认【引文-6】，“This is consistent with simulations that identify ... as a short-lived transition state”。著名蛋白质研究专家、美国科学院院士A. R. Fersht教授在其论文Biophys. J. 94, 4444(2008)的引言中叙述显式溶剂模型模拟的重要性时唯一引用了代表作5,指出:“...This can only be captured by explicit treatment of the water. Zhang et al. performed... on TRPZ2 with explicit treatment of the water(4), which allowed them to...”, A. Fersht还在其论文中多次用他的实验发现和代表作5的模拟结果进行比较,肯定了代表作5是本领域典型的工作。代表作5还成为了该领域很多其他研究工作的重要参照,例如在研究论文J. Struct. Biol. 164, 60(2008)和J. Phys. Chem. B 113, 8288(2009)中有多处引用:不仅在引言中多次用代表作5来阐述相关领域研究进展,还在讨论中大幅引用该代表作的內容支持其结果。

围绕科学发现三:代表作6、7、8被197篇论文他引,引文发表在Nature, Nat. Rev. Cancer, PNAS, Neuron, Mol. Cell, Oncogene, EMBO Rep., Cell Rep. 等著名刊物。

6. 著名肿瘤学家D. C. Link等人在Nature 518, 552 (2015)上引用了代表作6、7及另外两篇经典实验工作,肯定了“p53动力学在细胞DNA损伤反应中的调控作用”。著名生物学家B. Kaina在Nat. Rev. Cancer 16, 20 (2016)上引用代表作6和最早报道p53振荡实验结果的论文,以回答细胞如何量化并应答DNA损伤的问题:“How can the cell

quantify DNA damage, ...? Theoretical models predict different activation levels of p53 ...”【引文-7】。著名评论杂志文章*Curr. Pharm. Design* 16, 1427(2010)指出代表作6中的模型是“...an interesting model...”，并细致描述了该工作提出的细胞命运抉择机制，将其作为细胞对辐射损伤响应的例证。著名计算生物学家A. Goldbeter教授在综述文章*FEBS Lett.* 586, 2955 (2012)中，仅引用代表作6与另一个Science上的实验工作，阐述“p53 动力学决定细胞的应激响应”。在综述论文*EMBO Rep.* 14, 414 (2013)中，著名生物学家J. J. Manfredi特别用代表作6的‘由p53脉冲数目决定细胞命运’的结论作为支持他们细胞命运抉择机制的依据：“Other evidence supports this model, suggesting that... sustained pulses of p53 and subsequent apoptosis”【引文-8】。发表于*Oncogene* 30, 1947(2011)上的有关实验结果以代表作6提出的“p53对DNA损伤修复的双重调控机制”作为支撑依据。分子网络模型及其构建和分析思路被同行广泛借鉴(*Phys. Rev. Lett.* 104, 228104 (2010))。

7. 代表作7被83篇论文他引。被多篇文章大段正面评述，如*Mol. Cancer* 12, 93 (2013): “Zhang and colleagues developed a four-module model...This report more clearly elucidates...”, *Cancer Lett.* 319, 125 (2012), *BBA-Proteins Proteom.* 1844, 232 (2014)等；结果被实验工作肯定，如*Cell Rep.* 6, 182 (2014): “The choice ... has been attributed to the duration of p53 activation (Zhang et al., 2011). ...”。还被多个工作选作参考和比较的依据，如*Phys. Biol.* 11, 045001 (2014), *Sci. Rep.* 4, 4819 (2014)、*J. Theor. Biol.* 388, 1 (2016)等。

8. 代表作8提出的新编码方式受到同行的广泛关注，被著名神经科学家D. A. McCormick的实验工作*Neuron* 65, 107(2010)肯定：“Reverberation or passing through multiple stages of the recurrent cortical network could then result in strong temporal sharpening of neural responses and increase the reliability and selectivity of spiking across the population”。被*PLoS Comput. Biol.* 10, e1003962 (2014)多处引用和肯定，启发了*PRE* 75, 051904 (2007); *PRE* 74, R030903(2006)等后续工作。

代表性论文专著目录:

1. 论文名称/刊名/作者: A Computational Approach to Simplifying the Protein Folding Alphabet / Nature Structural Biology / Jun Wang (王骏), Wei Wang (王炜)  
影响因子: 13.309  
年卷页码: 1999年6卷1033页  
发表时间: 1999年11月1日  
通讯作者: 王炜  
第一作者: 王骏  
国内作者: 王骏、王炜  
SCI 他引次数: 102  
他引总次数: 106  
是否国内完成: 是
2. 论文名称/刊名/作者: Reduction of Protein Sequence Complexity by Residue Grouping / Protein Engineering / T.P. Li(李檀平), Ke Fan (樊克), Jun Wang (王骏), Wei Wang (王炜)  
影响因子: 2.537  
年卷页码: 2003年16卷323页  
发表时间: 2003年5月1日  
通讯作者: 王炜  
第一作者: 李檀平  
国内作者: 李檀平、樊克、王骏、王炜  
SCI 他引次数: 64  
他引总次数: 72  
是否国内完成: 是
3. 论文名称/刊名/作者: Metal-Coupled Folding of Cys(2)-His(2) Zinc Finger / Journal of the American Chemical Society / Wenfei Li(李文飞), Jian Zhang(张建), Jun Wang (王骏), Wei Wang (王炜)  
影响因子: 12.113  
年卷页码: 2008年130卷892页  
发表时间: 2008年1月23日  
通讯作者: 王炜  
第一作者: 李文飞  
国内作者: 李文飞、张建、王骏、王炜  
SCI 他引次数: 52  
他引总次数: 52  
是否国内完成: 是
4. 论文名称/刊名/作者: Energy Landscape and Multiroute folding of Topologically Complex Proteins Adenylate Kinase and 2ouf-knot / Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America / Wenfei Li(李文飞), T. Terakawa, S. Takada, Wei Wang (王炜)  
影响因子: 9.674  
年卷页码: 2012年109卷17789页

发表时间: 2012 年 10 月 30 日

通讯作者: 王炜、S. Takada

第一作者: 李文飞

国内作者: 李文飞、王炜

SCI 他引次数: 31

他引总次数: 31

是否国内完成: 是

5. 论文名称/刊名/作者: Folding Mechanism of Beta-Hairpins Studied bu Replica-Exchange Molecular Simulations / Proteins: Structure, Functions, and Bioinformatics / Jian Zhang(张建), Meng Qin(秦猛), Wei Wang (王炜)

影响因子: 2.627

年卷页码: 2006 年 62 卷 627 页

发表时间: 2006 年 2 月 15 日

通讯作者: 王炜

第一作者: 张建

国内作者: 张建、秦猛、王炜

SCI 他引次数: 62

他引总次数: 62

是否国内完成: 是

6. 论文名称/刊名/作者: Cell Fate Decision Mediated by p53 Pulses / Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America / Xiaopeng Zhang(张小鹏), Feng Liu(刘锋), Zhang Cheng (成章), Wei Wang (王炜)

影响因子: 9.674

年卷页码: 2009 年 106 卷 12245 页

发表时间: 2009 年 7 月 28 日

通讯作者: 王炜、刘锋

第一作者: 张小鹏

国内作者: 张小鹏、刘锋、成章、王炜

SCI 他引次数: 78

他引总次数: 79

是否国内完成: 是

7. 论文名称/刊名/作者: Two-Phase Dynamics of p53 in DNA Damage Response / Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America / Xiaopeng Zhang(张小鹏), Feng Liu(刘锋), Wei Wang (王炜)

影响因子: 9.674

年卷页码: 2011 年 108 卷 8890 页

发表时间: 2011 年 5 月 31 日

通讯作者: 王炜、刘锋

第一作者: 张小鹏

国内作者: 张小鹏、刘锋、王炜

SCI 他引次数: 78

他引总次数: 83

是否国内完成：是

8. 论文名称/刊名/作者：Propagation of Firing Rate in a Feed-Forward Neuronal Network / Physical Review Letters / Sentao Wang(王森桃), Feng Liu(刘锋), Wei Wang (王炜)

影响因子：7.512

年卷页码：2006 年 96 卷 018103 页

发表时间：2006 年 1 月 13 日

通讯作者：王炜

第一作者：王森桃

国内作者：王森桃、刘锋、王炜

SCI 他引次数：33

他引总次数：35

是否国内完成：是



主要完成人情况:

1. 王炜, 排名 1, 教授,

工作单位: 南京大学

完成单位: 南京大学

是该项目主要负责人, 全面负责了学术指导并参与了所有具体研究工作, 对科学发现点(一)蛋白质复杂性简化和氨基酸简化分组、(二)金属离子-蛋白质相互作用模型、蛋白质发卡结构单元和多域、打结蛋白的折叠机制、(三)p53 蛋白为中心的分子网络动力学调控机制和神经网络动力学这些方面有主要贡献, 是代表论文 1-8 的通讯作者。本人在该项目研究中的工作量占本人工作量的百分之九十。

2. 王骏, 排名 2, 教授,

工作单位: 南京大学

完成单位: 南京大学

是本项目的主要完成人之一, 参与了本项目部分研究工作。对科学发现点(一)蛋白质复杂性简化和氨基酸简化分组, (二)金属离子-蛋白质相互作用模型这些方面有重要贡献, 是代表作 1 的第一作者, 代表作 2、3 的作者之一。本人在该项目研究中的工作量占本人工作量的百分之九十。

3. 刘锋, 排名 3, 教授

工作单位: 南京大学

完成单位: 南京大学

是本项目的主要完成人之一, 参与了本项目部分研究工作。对科学发现点(三)p53 蛋白为中心的分子网络动力学调控机制和神经网络动力学这些方面有重要贡献, 是代表作 6、7 的共同通讯作者, 代表作 8 的作者之一。本人在该项目研究中的工作量占本人工作量的百分之八十。

4. 李文飞, 排名 4, 教授

工作单位: 南京大学

完成单位: 南京大学

是本项目的主要完成人之一, 参与了本项目部分研究工作。对科学发现点(二)锌指蛋白折叠、金属离子-蛋白质相互作用、多域及打结蛋白折叠机制等方面有重要贡献, 是代表作 3、4 的第一作者。本人在该项目研究中的工作量占本人工作量的百分之八十。

5. 张小鹏, 排名 5, 副教授

工作单位: 南京大学


完成单位: 南京大学

是本项目的主要完成人之一, 参与了本项目部分研究工作。对科学发现点(三)p53蛋白为中心的分子网络动力学调控机制等方面有重要贡献, 是代表作6、7的第一作者。本人在该项目研究中的工作量占本人工作量的百分之八十。

完成人合作关系说明：

1. 本项目所完成的代表性论文 1、2、3、5、6、7、8 均为本项目完成人相互合作及指导研究生独立完成。
2. 代表性论文 4 为 2012 年与日本京都大学 S. Takada 教授课题组合作完成。合作方式为合著论文，合作者包括 S. Takada 教授和他指导的研究生 Tsuyoshi Terakawa。合作时间为 2012 年，在本项目完成时间范围内。合作成果为代表作 4 论文。

知情同意证明:



**GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE  
FACULTY OF SCIENCE  
KYOTO UNIVERSITY**  
Kyoto 606-8502, Japan Phone: +81-75-753-3000  
Fax: +81-75-753-3643

Shoji Takada, Professor, Ph. D  
Department of Biophysics  
Grad School of Science, Kyoto University  
Sakyo Kyoto 606-8502, Japan  
Tel: 81-75-753-4220  
Email: takada@biophys.kyoto-u.ac.jp

May 6, 2016


To Whom It May Concern:

I am writing this letter to support Prof. Wei Wang's application for the Scientific Awards of China.

Prof. Wei Wang was one of the corresponding authors of the paper "Energy landscape and multistate folding of topologically complex proteins adenylate kinase and 2ouf-knot" which was published in the *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, (Vol. 109, 17789-17794, 2012). This paper was based on an international collaboration project between the Japan Society for the Promotion of Science and the National Natural Science Foundation of China (JSPS-NSFC) conducted by my Lab and Prof. Wei Wang's Lab during 2009-2012. The paper was worked out by tight collaborations of Wenfei Li, Tsuyoshi Terakawa, Wei Wang, and me. Prof. Wei Wang has significant contribution to this paper, especially on the analysis of protein folding mechanism.

I believe that this paper can be used as one of the important works of Prof. Wei Wang and his Lab for the application of the Scientific Awards of China.

Sincerely,




Shoji Takada

**知情同意书**

本人在师从王伟教授学习期间, 共同参与完成论文 *Reduction of Protein Sequence Complexity by Residue Grouping* (Protein Eng. 16, 323 (2003)) 的相关工作。王伟教授作为导师, 在本论文工作中承担了主要的贡献 (包括科学思想的提出、相关数据的计算和处理以及论文的写作)。我完全同意王伟教授以此论文为代表作申请国家相关奖励。

特此声明。

证明人: 李耀平




**知情同意书**

本人在王伟教授课题组从事博士后研究期间, 共同参与完成论文 *Folding Mechanism of Beta-Hairpins Studied by Replica-Exchange Molecular Simulations*, *Proteins*: 62, 627 (2006) 的相关工作。王伟教授作为导师, 在本论文工作中承担了主要的贡献 (包括科学思想的提出、相关数据的计算和处理以及论文的写作)。我完全同意王伟教授以此论文为代表作申请国家相关奖励。

特此声明。

证明人: 张建



**知情同意书**

本人在王伟教授课题组从事博士学习期间, 共同参与完成论文 *Propagation of Firing Rate in a Feed-Forward Neuronal network*, *Phys. Rev. Lett.* 96, 018103 (2006) 的相关工作。王伟教授作为我的指导老师, 在本论文工作中承担了主要的贡献 (包括科学思想的提出、相关数据的计算和处理以及论文的写作)。我完全同意王伟教授以此论文为代表作申请国家相关奖励。

特此声明。

证明人: 王森桃

