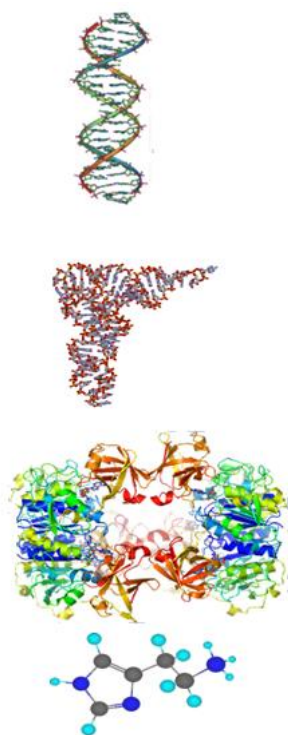


中国科学院大连化学物理研究所
生物技术研究部
2021 年年报



2022/1

2021 年生物技术部 基础数据

研究人员

截止 2021 年 12 月底，中国科学院大连化学物理研究所生物技术研究部共有工作人员 111 人，包括在编人员 83 人、编外人员 26 人、返聘人员 2 人，具有博士学位的 55 人，博士生导师 20 人。其中中国工程院院士 1 人（杨胜利），中科院院士 1 人（张玉奎），研究员和正高级技术人员 23 人，副研究员和副高级技术人员 35 人，助理研究员及以下级别人员 52 人。研究人员中有“国家杰出青年科学基金”获得者 4 人（许国旺、赵宗保、叶明亮、张丽华）；“国家优秀青年科学基金”获得者 3 人（徐兆超、卿光焱、周雍进）。

研究生和博士后

生物技术研究部共有在学研究生 230 名，其中博士研究生 127 名（含联合培养生 14 名），硕士研究生 103 名（含联合培养生 54 名）。2021 年共毕业研究生 21 名，其中毕业博士研究生 18 名，毕业硕士研究生 3 名。

生物技术研究部在站博士后 30 名，2021 年出站博士后 10 名。

承担的重大、重要项目

生物技术研究部现承担或参与国家重点研发计划 19 项（其中：作为项目负责人 3 项，作为课题负责人 8 项），国家自然科学基金 71 项，中科院项目 18 项，国际合作项目 20 项及省市级等其他纵向项目 43 项。

2021 年生物技术研究部纵向课题到款 5051.78 万元，横向课题所外到款 779.38 万元。

发表的论文和申请、授权的专利、获得的奖励

生物技术研究部 2021 年共发表文章 157 篇，其中在 *Chemical Society Reviews*, *Nature Catalysis*, *Nature Methods*, *Cell Metabolism*, *Cell Research*, *Accounts of Chemical research*, *Coordination Chemistry Reviews*, *Advanced Science*, *Nucleic Acids Research*, *Angewandte Chemie International Edition*, *Nature Communications*, *Journal of Clinical Investigation*, *Trends in Analytical Chemistry*, *Science Bulletin*, *Theranostics*, *Mass Spectrometry Reviews*, *Biosensors & Bioelectronics*, *Journal of Hazardous Materials*, *Cancer Communications*, *Green Chemistry*, *Chemical Science*, *Carbohydrate Polymers*, *Analytical Chemistry*, *Lab on a chip*, *Cancers*, *Analytica Chimica Acta*, *Chemical Communications*, *Biotechnology for Biofuels* 等影响因子 5 以上的杂志发表论文 101 篇。共申请发明专利 107 件，授权专利 124 件。

2021 年获得辽宁省自然科学奖二等奖 1 项。辽宁省学术头雁（生物化工专业）1 人，2021 年度卢嘉锡优秀导师奖 1 人。学生获得奖学金 5 次、学生荣誉 5 次。

来访和出访

生物技术研究部共接待国内外来访科学家 20 人次，举办国际国内学术会议 3 次，出访参加国际会议并作口头报告 17 人次。

生物技术研究部简介

大连化物所生物技术研究部成立于2002年1月。目前重点开展基于组学技术的系统生物学、基于分子科学的医药生物技术以及面向可再生能源的合成生物学研究。其中代谢组学、蛋白质组学目前承担了国家科技重大专项、国家重点研发计划，我所的生物分析在“一三五”国际评估中，被专家认定为国际领先水平。在中国科学院“一三五”评估中，我所重点培育方向“生物分析与生物转化”（“十二五”）、“基于组学分析新技术的转化医学研究”（“十三五”）均被评为优秀。生物分析方向研究组与一室组成的中国科学院分离分析化学重点实验室在2018年中国科学院组织的21个化学重点实验室评估中获并列第二的好成绩。

经过前期生物技术部内部以及在全所层面上的多次沟通论证，目前已经明确生物技术部中长期的发展方向，即以生物分析和生物化工等为学科基础，以转化医学研究、生物能源等需求等为核心，发展重大疾病诊疗新技术、创新药物、生物医用制品和生物基能源化学品，全面推动我所生物技术领域创新发展。

发展战略

聚焦国家需求和学科前沿，结合大连化物所愿景，重点开展基于组学技术的系统生物学研究、基于分子科学的医药生物技术以及面向可再生能源的合成生物学研究，力争在相关领域持续产生有重要影响的学术成果和重大价值的应用技术。

研究领域

（一）生物分析方向

1、蛋白质组学、代谢组学分析新技术和新方法的研究及应用

以色谱-质谱为核心，开展蛋白质、翻译后修饰蛋白质、代谢物的规模化定性、定量和相互作用分析新原理、新材料、新技术、新方法和新装置研究，解决细胞生物学、精准医学、生物能源、合成生物学等领域重大科学问题。

研究生物分离与界面的分子机制，实现从生物分子精确识别，智能聚合物构筑，及其在生物分离、生物传感、代谢调控和翻译后修饰蛋白质组学中的应用。

以癌症、糖尿病、肝病等重大疾病为主要研究对象，研究这些重大疾病相关的发病机制和诊疗新方法，包括疾病分型、标志物的发现，以实现重大疾病的早诊、预防及精准治疗。

2、生物标记与质谱分析

依托生物分子高效色谱-质谱表征和先进激光光源，开展生物分子光化学标记和结构、相互作用表征新方法研究，致力于发展整体蛋白质，蛋白质复合物，蛋白质-小分子相互作用分析新方法，并将其应用于功能性蛋白质及其复合物组成和结构研究，小分子抑制剂筛选、小分子调控等方面。

3、分子成像和识别、分子探针与荧光成像研究

发展前沿的分子成像与识别技术，构建智能化的高内涵表征与挖掘体系，服务于疾病精准诊断和中药开发等领域。

开发具有生物功能的新型荧光染料，发展荧光分子科学与工程体系。

4、生物分子功能与机制研究

研究生物分子调控的代谢重编程及分子机制，生物大小分子相互作用及药物作用靶点功能与机制，多维生物分子网络的系统生物学。

5、体外器官模型及单细胞分析技术

以微流控芯片为技术基础，开展单细胞分析技术开发和应用研究，认识细胞异质性及其时空分布规律并探索其在肿瘤免疫治疗、液体活检等生物医学研究、临床中的应用。

发展多种器官芯片与类器官，作为新型人体器官的体外模型，用于药物研究和生理、病理模拟。

(二) 生物化工方向

1、糖工程与糖生物学

多糖降解酶挖掘改造、多糖资源转化利用、植物糖生物学研究、功能糖类产品研发。

2、脂质生物制造

生物质转化合成脂质产品、脂质代谢系统生物学和能量代谢调控新方法。

3、甲醇生物转化

以甲醇酵母微生物催化剂，将甲醇高效转化为生物化学品及高性能燃料分子。

部长： 杨胜利院士

常务副部长： 许国旺研究员 副部长： 赵宗保研究员



杨胜利 院士
生物技术部
辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号
中国科学院大连化学物理研究所
电话：0411-84379141
传真：0411-84379559
电子邮件：slyang@dicp.ac.cn

杨胜利：中国工程院院士，研究员，博士生导师。1962年毕业于上海华东化工学院有机工业系、抗生素专业；1962年9月到中国科学院上海药物研究所工作，1979年赴美国加州大学博士生研究工作；1992—1996年担任中国科学院上海生物工程研究中心主任、党委书记。他还受聘为中科院生物技术专家委员会主任委员，中科院新药专家委员会副主任委员、国家“863”生物技术领域专家委员会委员、上海市科技进步专家咨询委员等。

杨胜利研究员长期从事于基因工程在酶、发酵和制药工业中的应用研究和开发，他主持的青霉素酰化酶基因工程研究中，建立了基因克隆、定位表达系统，并采用DNA体内重组提高质粒的稳定性，优化了宿主和表达的条件，构建了高稳定性、高表达的基因工程菌，主要技术指标优于国际同类基因工程菌。他还在分子药理学、微生物血红蛋白和蛇毒基因工程、蛋白酶蛋白质工程、分子伴侣等方面进行了开拓性的创新研究，取得了一系列成果。他曾荣获中国科学院科技进步一等奖，中国科学院第二届亿利达科技奖。在国内外重要科技刊物上发表论文70余篇；培养博士研究生19名，硕士研究生14名。从1991年起享受国务院特殊津贴，1993年享受上海市特殊津贴。1997年当选为中国工程院院士。

生物技术研究部所属研究组名录

研究组编号	研究组组长	研究组名称	页码
1805	尹恒	天然产物及糖工程研究组	7
1807	秦建华	生物微流控系统研究组	17
1808	许国旺	生物分子高分辨分离分析及代谢组学研究组	26
1809	叶明亮	生物分离分析新材料与新技术研究组	42
1810	张丽华	生物分子高效分离与表征研究组	54
1816	赵宗保	生物质高效转化研究组	68
1818	徐兆超	分子探针与荧光成像研究组	76
1820	陆瑶	单细胞分析研究组	86
1821	朴海龙	生物分子功能与机制研究组	93
1822	王方军	生物分子结构表征新方法研究组	102
1823	周雍进	合成微生物学研究组	111
18T7	卿光焱	生物分离与界面分子机制创新特区研究组	119

天然产物及糖工程 研究组（1805 组）

组长：尹恒



尹恒 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379061

传真：0411-84379061

电子邮件：yinheng@dicp.ac.cn

网址：<http://www.glyco.dicp.ac.cn/>

组长简历：尹恒，1982 年出生，研究员，博导，辽宁省碳水化合物研究重点实验室主任，大连市糖类农用制剂工程研究中心主任。2003 年毕业于大连理工大学化工学院，2008 年于大连化物所获博士学位并留所工作，2010-2011 年在丹麦奥胡斯大学食品科学系做公派访问学者。2013 年 5 月起历任天然产物及糖工程研究组召集人、组长。

目前主持国家重点研发计划课题、国家自然科学基金、“一带一路”国际科学组织联合研究项目、中科院 STS 课题、大连市双重等项目；发表 SCI 论文 80 余篇，主编外文专著 1 部、编著中英文专著 6 部；授权专利 32 项；研发系列糖类农用制剂并在国内外大规模应用。入选中科院青促会优秀会员、辽宁省“兴辽英才”青年拔尖人才、辽宁省“百千万人才”百层次、大连市杰出青年科技人才；获聘大连化物所“张大煜优秀学者”；担任科技部“生物农药与生物防治产业技术创新战略联盟”副理事长、全国农药标委会生物农药分委会委员、中国生物工程学会糖生物工程专委会委员、中国生化与分子生物学会糖复合物专委会委员、中国生物物理学会糖生物学分会委员、中国植保学会生物防治专委会委员、农业部海藻类肥料重点实验室学委会委员等学术兼职；获国家海洋局海洋科学技术一等奖、辽宁省科技进步二等奖、张树政糖科学优秀青年奖、沈阳分院优秀青年科技人才奖等奖励。

主要研究方向：糖工程与糖生物学

1. 糖工程：针对多糖生物质资源，通过创制、解析、改造、应用多糖降解酶系等糖平台关键酶，实现多糖到单糖中间体、功能寡糖或终端糖基化学品的高效生物转化，重点进行糖类农用制剂的研发；
2. 糖生物学：主要研究植物中糖基化修饰、单糖生物合成等基础糖生物学问题与外源寡糖在植物上调节植物免疫作用的机制。

关键词：糖工程、多糖利用、酶催化、糖生物学、植物免疫

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	尹恒	男	1982.10	研究员	博士	是	否	
2	赵小明	男	1963.01	正高级工程师	博士	是	否	
3	李曙光	男	1967.05	副研究员	学士	否	否	
4	王文霞	女	1980.05	副研究员	博士	否	否	
5	谢红国	男	1979.06	副研究员	博士	否	否	
6	刘启顺	男	1981.10	高级工程师	硕士	否	否	
7	盛广焕	女	1981.10	工程师	学士	否	否	
8	李唐	男	1983.01	助理研究员	博士	否	否	
9	贾晓晨	女	1990.02	助理研究员	博士	否	否	
10	李愷愷	女	1987.03	实验师	硕士	否	否	项目聘用
11	张卉妍	女	1989.07	实验师	硕士	否	否	项目聘用
12	张春来	男	1996.03	实验师	学士	否	否	项目聘用
13	李敏	女	1992.06	实验师	硕士	否	否	项目聘用
14	许培瑜	男	1994.10	实验师	硕士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	尹恒	陈长峰	Mijanur Rahman Rajib	何蕾
2	尹恒	宋晓慧（联合培养）	王宇	
3	尹恒	王泽楠（联合培养）	宋荔琳	
4	尹恒	郑杨洁	高娃	
5	尹恒	许正阳	谷慧	
6	尹恒		覃杰	
7	尹恒		张晓静	
8	尹恒		Saikat Hossain Bhuiyan	
9	赵小明	李毛龙		
10	李曙光	温金璇		
11	李曙光	肖中彬（联合培养）		
12	李曙光	林雨蝶（联合培养）		
13	李曙光	孙亚男（联合培养）		
14	王文霞	林倩羽		
15	王文霞	陈璐洁（联合培养）		
16	王文霞	翟佳琪（联合培养）		
17	王文霞	郭晨新（联合培养）		

18	谢红国	孟瑶		
19	谢红国	于广录（联合培养）		
20	谢红国	王雪然（联合培养）		
21	刘启顺	郁宇（联合培养）		
22	刘启顺	褚德育（联合培养）		
23	刘启顺	吕怀雨（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	Prianka Howlader	博士	尹恒	2021.02

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	李景滨	尹恒	2021.09

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	14	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	研究组	辽宁省碳水化合物研究重点实验室		2009 年
2	研究组	生物农药与生物防治产业技术创新战略联盟	副理事长单位	2020 年
3	研究组	大连市糖类农用制剂工程研究中心		2018 年
4	尹恒	国际植物与微生物间分子互作学会	会员	2014 年
5	尹恒	中国生物工程学会糖生物工程专业委员会	委员	2015 年
6	尹恒	中国生物化学与分子生物学会糖复合物专业委员会	委员	2016 年
7	尹恒	全国农药标准化技术委员会生物农药分技术委员会	委员	2016 年
8	尹恒	中国植物保护学会生物防治专业委员会	委员	2017 年
9	赵小明	中国植物保护学会生物防治专业委员会	委员	2017 年
10	尹恒	农业部海藻类肥料重点实验室	委员	2018 年
11	尹恒	国家科技兴海基地大连现代海洋生物产业示范基地	委员	2018 年
12	尹恒	中科院青年创新促进会	优秀会员	2019 年
13	尹恒	生物农药与生物防治产业技术创新战略联盟	副理事长	2019 年
14	尹恒	中国生物物理学会糖生物学分会委员	委员	2020 年
15	尹恒	辽宁省化工学会生物质能源与材料专委会	委员	2020 年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	尹恒	中国生物防治学报	编委	2017 年
2	尹恒	BMC Plant Biology	编委	2021 年
3	尹恒	Peer J	编委	2021 年
4	尹恒	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	编委	2021 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上项目	两种来自苏云金芽胞杆菌的多糖裂解单加氧酶的结构与催化机制研究 (31770847)	2018.01-2021.12	赵 勇 (负责人)
2	国家自然科学基金面上项目	拟南芥胞外含LysM结构域蛋白 (AtLysMe) 强化几丁寡糖信号识别的作用机制研究 (31971217)	2020.01-2023.12	尹 恒 (负责人)
3	国家自然科学基金青年科学基金项目	拟南芥模式识别受体WAK1对不同结构褐藻胶寡糖的识别及其介导的免疫诱抗机制研究 (32000905)	2021.01-2023.12	王文霞 (负责人)
4	国家自然科学基金青年科学基金项目	N-糖基化修饰调控AtWAK1识别不同聚合度果胶信号转换生长或免疫功能的分子机制研究 (32000203)	2021.01-2023.12	贾晓晨 (负责人)
5	国家重点研发计划课题	功能糖类免疫调控技术及产品开发 (2017YFD0200902)	2017.01-2021.06	尹恒 (负责人)
6	国家重点研发计划课题	抗逆增产高效调节剂新产品研制及产业化关键技术(2017YFD0201302)	2017.01-2021.06	赵小明 (负责人)
7	中国博士后科学基金面上项目	AOS介导miR3954-WRKY33模块调控ABA合成提高文冠果耐旱性的机理研究 (2020M670809)	2020.07-2022.06	李景滨 (负责人)
8	中国科学院青年创新促进会	中国科学院青年创新促进会优秀会员 (Y201939)	2020.01-2022.12	尹恒 (负责人)
9	中国科学院科技服务网络计划课题	软枣猕猴桃采收标准及采后贮藏 (KFJ-STG-QYZD-192)	2020.01-2021.12	王文霞 (负责人)
10	中国科学院重点部署项目课题	耐盐碱经济作物功能性食品研发与产业化示范 (KFZD-SW-113)	2020.01-2021.06	尹恒 (负责人)
11	辽宁省“兴辽英才计划”项目	功能寡糖制备及农用产品开发应用 (XLYC1807041)	2019.01-2021.12	尹恒 (负责人)
12	辽宁省中央引导地方科技发展专项	寡聚半乳糖醛酸诱导植物抗病的构效关系及作用机制研究 (2021JH6/10500111)	2021.01-2021.12	赵小明 (负责人)
13	吉林省与中国科学院科技合作高技术产业化专项资金项目	有机种植提质增效生产技术的集成研究与示范 (2020SYHZ0021)	2020.01-2021.12	王文霞 (负责人)

14	大连市科技创新基金重点学科重点方向项目	海洋糖类生物质高值化利用技术研究及产品开发（2020JJ25CY017）	2020.01-2022.12	尹恒（负责人）
15	国家重点研发计划子课题	干细胞在生物反应器中的规模化培养和适应性调控（2018YFA0108203）	2018.07-2022.12	谢红国（参与）
16	国家重点研发计划子课题	医用藻酸盐原料高纯制备及功能性医用敷料研发（2018YFC1105601）	2018.09-2021.06	谢红国（参与）
17	陕西省重点研发计划项目	设施蔬菜安全优质生产生态调控技术集成及示范（2020ZDLNY07-06）	2020.01-2022.12	赵小明（参与）
18	陕西省重点研发计划项目	新型生物源免疫诱抗剂研发与应用技术研究（2020ZDLNY07-03）	2020.01-2022.12	王文霞（参与）
19	陕西省重点研发计划项目	寡糖免疫诱抗技术开发及应用（2021ZDLNY05-03）	2021.01-2023.12	刘启顺（参与）
20	中国烟草总公司云南省公司科技计划项目	连作土壤生物肥力和烟草抗病性提升关键技术研究应用（2021530000241032）	2021.01-2023.12	赵小明（参与）

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	乌兹别克斯坦 孟加拉 印度	乌兹别克斯坦科学院高分子化学物理研究所； 孟加拉班加班杜谢赫·穆吉布尔·拉赫曼农业大学；孟加拉博杜阿卡利科技大学； 印度科内鲁·拉克什迈亚教育基金会	新型糖类农用制剂在一带一路国家种植业的应用示范 （ANSO-CR-KP-2020-14）	2020.07-2023.06	尹恒
2	印度	印度科内鲁·拉克什迈亚教育基金会	中国科学院国际人才计划“国际访问学者” （2020VBA 0005）	2019.08-2021.09	尹恒、 Srinivasa Reddy Ronda

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	山东东山王楼煤矿有限公司	绿色种植技术体系建立与示范项目	2018.07-2021.07	尹恒
2	中科绿帅生物科技（广州）有限公司	花生粕生物质资源利用及开发	2020.03-2021.03	李悝悝
3	盘锦市双台子区人民政府	水稻绿色种植集成示范	2020.03-2022.03	张春来
4	上海麦璞医疗科技有限公司	基于微生物及其发酵代谢产物的新产品开发及应用技术研究	2021.05-2024.05	尹恒
5	诸城市浩天药业有限公司	甜叶菊中甜菊糖苷分离及合成关键酶挖掘与利用	2022.01-2024.12	尹恒
6	科兴（大连）疫苗技术有限公司	制剂技术开发	2021.12-2022.07	尹恒

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

不同聚合度果胶寡糖功能及作用机制研究

果胶是全球含量仅次于纤维素的植物多糖物质，研究组前期围绕果胶的降解和利用开展了大量研究工作(Bioresource Technology, 2020, 300: 122645 等)，本年度完成了来源于黑曲霉重组多聚半乳糖醛酸酶 AnPG28A 的发酵工艺优化（酶活高达 42897U/mL，是已公开报道文献的最高值），利用该酶成功建立了 200L 规模的寡聚半乳糖醛酸（OGA）生产工艺，产品收率达 88%，并进行了产物中聚合度 2-7 OGA 单体的分离纯化，进一步探究了其在诱导植物抗病方面的构效关系，发现短链 OGA 单体（DP2-DP7）可以降低拟南芥的病情指数，抑制 Pst DC3000 定殖及其标记基因的表达，同时也诱导 SA 和 JA 激素含量升高，激活 SA 途径相关基因（PR1，PR2 和 PR5）的表达，是有效的寡糖激发子。此外，进一步在过表达 WAK1 的拟南芥突变株中考察了短链 OGA 的作用机制，结果表明，DP7 与 OGA 混合物均可进一步激活突变体中 SA 和 JA 途径，而 DP2 并无此作用，提示 DP2 存在不同的响应与作用机制。上述研究成果已申请专利，部分内容发表于 ACS Food Sci. Technol 和 J. Plant Growth Regul，相关研究结果为实现果胶生物质的资源化利用及产品开发奠定了基础。

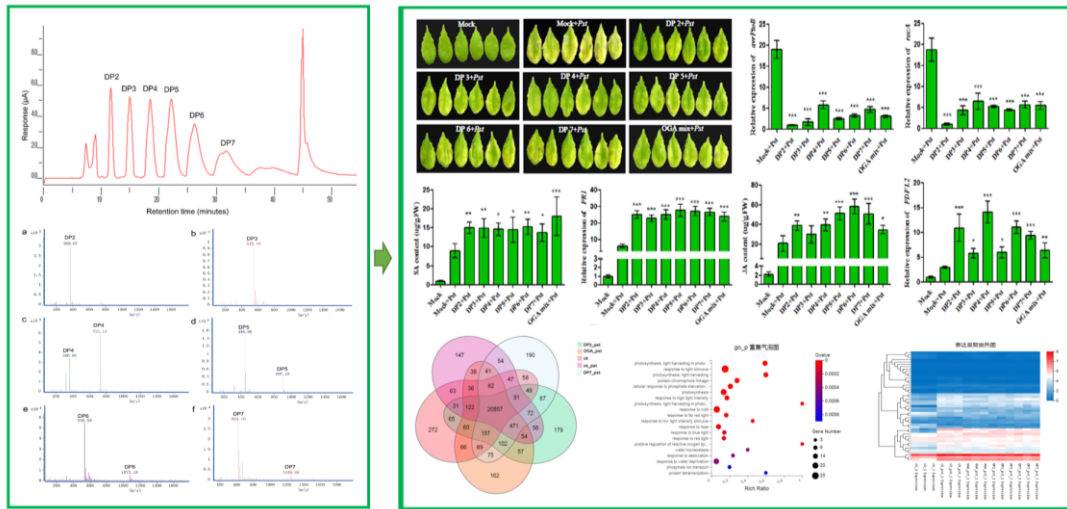


图 1. 不同聚合度寡聚半乳糖醛酸的制备及构效关系研究
(ACS Food Sci. Technol, 2021,1: 338-346 及未发表数据)

2. 代表性研究工作进展

具有诱导抗性和杀菌作用双功能的智能响应农药控释剂的研发

壳寡糖作为一种有效的植物免疫调节剂已被广泛应用，但当前其与其他农用制剂的协同应用技术存在人力成本高、复配性能差等问题。本年度研究团队基于糖类形成载药凝胶的相互作用机制、ROS 响应农药剂型研发工作的基础上(J Agri Food Chem, 2020, 68: 9052-9060; Carbohydr Polym, 2021, 255: 117390 等)，将壳寡糖引入具有智能响应的载体材料上并包覆杀菌剂，研发制备了具有诱导抗性和杀菌作用的双功能智能响应农药控释剂。此双功能农药控释剂，可以及时响应植物被病虫害感染时产生的 ROS，将壳寡糖和杀菌剂同时释放。释放出的杀菌剂可以直接作用于病原菌，释放出的壳寡糖通过水杨酸途径诱导植物产生抗性对抗病原菌，从而实现了免疫诱导与杀菌剂的协同作用。与传统的杀菌剂相比，本研究团队制备的双功能农药控释剂对水稻纹枯病的防治效果提高了 241.90%，药效显著优于传统的杀菌剂，可以减少大约 65% 的农药使用量，降低了农药的流失，提高农药的利用率，为农药的智能响应及植物免疫调节剂和杀菌剂的协同使用提供了新的思路。

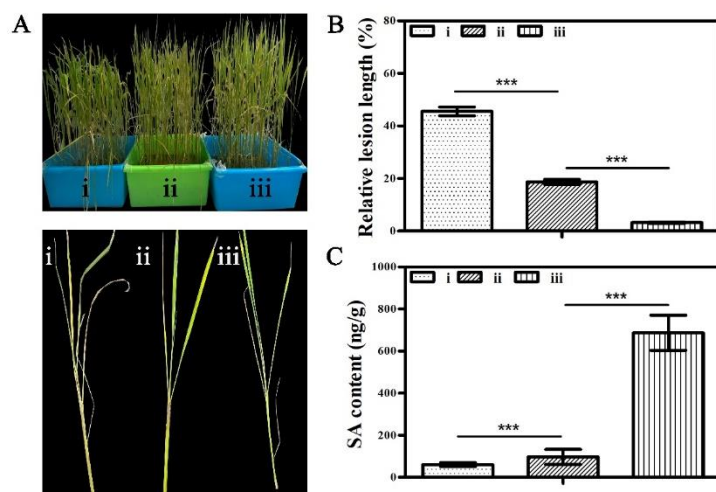


图2. 双功能农药控释剂对水稻纹枯病的防治效果

(A) 不同处理组处理后的水稻盆栽 (B) 不同处理组处理后水稻病斑面积比 (C) 不同处理组处理后水稻中水杨酸含量; (i) 水处理 (ii) 杀菌剂处理 (iii) 双功能农药控释剂处理

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	中国科学院大学优秀国际毕业生	Prianka Howlader	中国科学院
2	2020 年糖复合物研究优秀论文三等奖	周海川	中国生化与分子生物学会糖复合物专业委员会

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Regulating association strength between quaternary ammonium chitosan and sodium alginate via hydration	Carbohydrate Polymers , 2021, 255, 117390	Xiao Yin, Hongguo Xie*, Ruixin Li, Shenggang Yan, Heng Yin*	Heng Yin, Hongguo Xie	9.381
2	Alginate oligosaccharide protects against enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> -induced porcine intestinal barrier injury	Carbohydrate Polymers , 2021, 270, 118316	Jin Wan, Jiao Zhang, Qingsong Xu, Heng Yin*, Daiwen Chen, Bing Yu, Jun He*	Jun He, Heng Yin	9.381
3	Oligosaccharide is a promising natural preservative for improving postharvest preservation of fruit	Food Chemistry , 2021, 341, 128178	Santosh Kumar Bose, Prianka Howlader, Wenxia Wang*, Heng Yin*	Heng Yin, Wenxia Wang	7.514
4	A Novel Tyrosinase from <i>Armillaria ostoyae</i> with Comparable Monophenolase and Diphenolase Activities Suffers Substrate Inhibition	Applied and Environmental Microbiology , 2021, 87(12), 1–14	Tang Li*, Ningning Zhang, Shenggang Yan, Shan Jiang, Heng Yin*	Heng Yin, Tang Li	4.792
5	Comparative transcriptomic of <i>Stevia rebaudiana</i>	Plant Physiology and Biochemistry ,	Yu Wang, Xue Sun, Xiaochen Jia, Liping	Heng Yin	4.27

	provides insight into rebaudioside D and rebaudioside M biosynthesis	2021, 167, 541–549	Zhu, Heng Yin *		
6	Preparation of Pectin Nanospheres and Its Effect on Wheat (<i>Triticum aestivum</i> L.) Seed Germination and Growth	Journal of Plant Growth Regulation	Ruixin Li , Maolong Li , Jinxia He, Hongguo Xie, Wenxia Wang, Meng Zhang, Gustavo Cabrera-Barjas, Pierfrancesco Morganti, Heng Yin*	Heng Yin	4.169
7	Characterization of recombinant <i>E. coli</i> expressing a novel fucosidase from <i>Bacillus cereus</i> 2-8 belonging to GH95 family	Protein Expression and Purification , 2021, 105897	Qian Li, Chaofeng Jiang, Haidong Tan, Xiaoming Zhao, Kuikui Li *, Heng Yin*	Heng Yin, Kuikui Li	1.65
8	Identification and characterization of a novel glucomannanase from <i>Paenibacillus polymyxa</i>	3 Biotech , 2021, 11(129), 1–11	Kuikui Li, Chaofeng Jiang, Haidong Tan, Junyan Li, Yali Xu, Dejian Tang, Xiaoming Zhao, Qishun Liu, Jianguo Li*, Heng Yin*	Heng Yin, Jianguo Li	2.406
9	A Highly Efficient Biocatalytic Conversion of Renewable Pectic Polysaccharide Biomass into Bioactive Oligogalacturonides	ACS Food Science & Technology , 2021, 1(3), 338–346	Guojun Yang, Shuguang Li, Haidong Tan, Kuikui Li, Wei Chen, Heng Yin*	Heng Yin	
10	Amelioration of enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> -induced disruption of intestinal epithelium by manno-oligosaccharide in weaned pigs	Journal of Functional Foods , 2021, 82, 104492	En Yu, Daiwen Chen, Bing Yu, Yuheng Luo, Ping Zheng, Heng Yin, Xiangbing Mao, Zhiqing Huang, Jie Yu, Junqiu Luo, Hui Yan, Jun He*	Jun He	4.451
11	Utilization of Marine Waste to Obtain β -Chitin Nanofibers and Films from Giant Humboldt Squid <i>Dosidicus gigas</i>	Marine Drugs , 2021, 1–18	Gustavo Cabrera-Barjas*, Cristian González, Aleksandra Nesic*, Kelly P. Marrugo, Oscar Gómez, C átric Delattre, Oscar Valdes, Heng Yin, Gaston Bravo, Juan Cea	Gustavo Cabrera-Barjas, Aleksandra Nesic	5.118
12	Manno-oligosaccharide attenuates inflammation and intestinal epithelium injury in weaned pigs upon enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> K88 challenge	British Journal of Nutrition , 126(7), 2021, 993–1002	En Yu, Daiwen Chen, Bing Yu, Zhiqing Huang, Xiangbing Mao, Ping Zheng, Yuheng Luo, Yin Heng, Jie Yu, Junqiu Luo, Hui Yan, Jun He*	Jun He	3.718
13	安康魔芋软腐病防治技术初步研究	西北农业学报 , 2021, 30(8), 1263–1270	赵小明, 李增义, 崔鸣, 陈道明, 赵春明, 王鹏, 夏曾润, 李建国*, 尹恒*	尹恒 李建国	0.848
14	拟南芥 O-岩藻糖基转移酶 AtPOFUT1 的鉴定及生理功	西北农业学报 , 2021, 30(1),	梁蓉, 谢尚强, 赵小明, 贾晓晨, 尹恒*	尹恒	0.848

	能初探	116-123			
15	生物降解农药残留的研究进展	中国农学通报, 2021, 37(18), 117-124	王岩, 彭强, 赵小明, 尹恒*	尹恒	0.656
16	一种甘露糖醛酸 C-5 差向异构酶的 Loop 区域结构对酶活性的影响	生物学杂志, 2021, 38(2), 32-35	孙明, 李唐, 赵小明, 阎圣刚*, 尹恒*	尹恒、阎圣刚	0.408

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种几丁二糖的生产方法	ZL201510883057.5	2021.03.02	赵勇, 王文霞, 尹恒
2	一种农作物日灼病防治剂及其应用	ZL201711294619.8	2021.04.06	赵小明, 尹恒, 刘启顺, 王文霞, 曹海龙
3	5-羟甲基糠醛氧化酶基因 HMFO 及其编码酶和应用	ZL201611077971.1	2021.04.13	尹恒, 吴树丽, 刘启顺, 谭海东, 王文霞
4	一种内切纤维素酶编码基因及其制备与应用	ZL201611133421.7	2021.05.11	尹恒, 李悝悝, 王文霞, 谭海东
5	一种串联酶法制备 2, 5-呋喃二甲酸的方法	ZL201710407324.0	2021.06.29	刘启顺, 尹恒, 谭海东, 吴树丽, 王文霞
6	一种内切 β -1, 4-甘露聚糖酶编码基因及其制备与应用	ZL201611133461.1	2021.07.06	尹恒, 李悝悝, 谭海东, 王文霞

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种具有诱导抗性和 ROS 响应的农药缓释制剂及其制备方法和应用	202110915163.2	2021.08.10	尹恒, 李睿鑫, 谢红国
2	一种具有 ROS、GSH 双响应的农药缓释制剂及其制备方法和应用	202110915159.6	2021.08.10	尹恒, 李睿鑫, 谢红国
3	一种制备 3-乙酰氨基-5-乙酰呋喃的方法	202111389167.8	2021.11.22	刘启顺, 尹恒, 刘红超
4	一种化学修饰的聚糖衍生物及其制备和应用	202111421949.5	2021.11.26	尹恒, 陈璐洁
5	一种菊粉酶及其编码基因的制备与应用	202111420398.0	2021.11.26	李悝悝, 尹恒
6	一种微藻来源的寡糖植物诱抗剂及应用	202111424136.1	2021.11.26	刘启顺, 尹恒, 李毛龙
7	一种含寡糖的果实防裂剂及其使用方法	2021114844509	2021.12.07	尹恒, 王文霞
8	一种具有 spiky 形貌的农药载药颗粒及其制备方法和应用	202111510062.3	2021.12.10	尹恒, 于广录, 谢红国

9	一种 β -1,3-葡聚糖酶的编码基因及其制备和应用	202111523420.4	2021.12.13	尹恒, 张晓静
10	一种具有高度吸水溶胀性能的壳聚糖止血材料及其制备方法	202111538039.5	2021.12.15	尹恒, 谢红国
11	上海青小白菜生菌 TX2-2A 的应用及复合生物肥	202111494997.7	2021.12.30	尹恒, 许培瑜
12	一种含海藻酸钠寡糖的悬浮种衣剂及其制备和应用方法	202111483432.9	2021.12.30	尹恒, 张春来

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

生物微流控系统 研究组（1807 组）

组长：秦建华



秦建华 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379650

传真：0411-84379650

电子邮件：jhqin@dicp.ac.cn

网址：<http://www.biochem.dicp.ac.cn/>

组长简历：秦建华，中科院大连化学物理研究所首席研究员，研究组组长，辽宁省微流控芯片重点实验室主任，英国皇家化学会 *Fellow*, *Lab on a Chip* 副主编。中国科学院大学未来技术学院生物芯片教研室副主任，中科院“器官重建与制造”A 类战略性先导专项总体组专家，中科院脑科学与智能技术卓越创新中心骨干，中国生物工程学会生物传感、生物芯片与纳米生物技术分会主任，中国应用药理学会理事。在 *Advanced Materials*, *Advanced Science*, *Lab on a Chip* 等杂志发表 SCI 论文 170 余篇，授权发明专利 66 项，主持国家自然科学基金、科技部国际合作、科技支撑计划、国家科技重大专项和中科院战略性先导科技项目等多项。

主要研究方向：器官芯片、类器官与生物医学前沿交叉研究

关键词：微流控系统、器官芯片、药物评价、医学检测技术

一、人员信息

1、研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	秦建华	女	1966.09	研究员	博士	是	否	
2	张敏	女	1980.03	副研究员	硕士	否	否	
3	张旭	男	1986.03	副研究员	博士	否	否	
4	张晓庆	女	1988.10	工程师	硕士	否	否	

2、人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	秦建华		陶婷婷	王鹏
2	秦建华		赵孟乾	王亚清
3	秦建华		崔康莉	朱丹丹
4	秦建华		邓鹏伟	
5	秦建华		陈雯雯	
6	秦建华		曹荣凯	
7	秦建华		甘忠桥	
8	秦建华		谢莹莹	
9	秦建华		吴运松	
10	秦建华		郭玉鑫	
11	秦建华		陈汐玥	
12	秦建华		覃馨园	

2.2 毕业研究生一览表

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	郭雅琼	博士	秦建华	2021.06
2	刘海涛	博士	秦建华	2021.08
3	王慧	博士	秦建华	2021.11

2.3 出站博士后一览表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	姜南	秦建华	2021.03
2	何帆	秦建华	2021.04

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	0	7

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	秦建华	Royal Society of Chemistry 英国皇家化学学会	会士	2014年
2	秦建华	中国生物工程学会	常务理事	2021年
3	秦建华	中国生物物理学会女科学家分会	理事	2015年
4	秦建华	中国毒理学会纳米毒理学专业委员会	委员	2016年
5	秦建华	中国药学会应用药理专业委员会	理事	2016年
6	秦建华	中国生物工程学会生物传感、生物芯片、纳米生物技术分会	主任	2021年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	秦建华	Lab on a chip	副主编	2012 年
2	秦建华	ELECTROPHORESIS	编委	2017 年
3	秦建华	VIEW	顾问编辑	2019 年
4	秦建华	Progress in Biomedical Engineering	编委	2022 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上基金	器官芯片技术仿生构建肝-胰组织互作模型与药物评价新体系、新方法（31971373）	2020.01.01-2023.12.31	秦建华
2	国家自然科学基金面上基金	类器官互作芯片建立新体系及其在 T2DM 糖脂代谢调控中的作用（32171406）	2022.01.01-2025.12.31	秦建华
3	国家自然科学基金青年基金	基于肠-心多器官芯片的药物心肌毒性评价新方法研究（81803492）	2019.01.01-2021.12.31	李中玉
4	国家自然科学基金青年基金	基于器官芯片的并发性动脉粥样硬化模型构建新方法研（82102229）	2022.01.01-2024.12.31	张旭
5	国家自然科学基金青年基金	利用血脑屏障芯片模型探究恶性黑色素瘤通过外泌体调控血脑屏障功能的作用机制（32101163）	2022.01.01-2023.12.31	王鹏
6	国防科技基础加强计划 173 重点基础研究项目	基于器官芯片的 ALI 气血屏障可视化研究（2021-JCJQ-ZD-077-12）	2021.11.01-2024.05.30	秦建华

7	中科院战略性 A 类 先导科技专项	器官芯片技术构建功能类器官（XDA16020900）	2017.12.01- 2022.12.31	秦建华
8	中科院战略性 A 类 先导科技专项	器官可控组装与互连关键技术（XDA16021300）	2021.12.02- 2022.12.31	张旭
9	中科院战略性 B 类 先导科技专项	单细胞测序和神经元分类（XDB32030200）	2018.01.01- 2022.12.31	秦建华
10	中科院战略性 B 类 先导科技专项	面向病原体-宿主相互作用研究的器官芯片新技术、新方法（XDB29050301）	2018.07.01- 2023.06.30	秦建华
11	国家重点研发计划	基于微流控技术的样品前处理芯片研究 （2017YFB0405404）	2017.07.01- 2021.12.31	于浩
12	云南省科技入滇项目	基于器官芯片技术的天然药物评价创新平台与示范应用（202003AD150009）	2021.01.01- 2023.12.31	秦建华
13	博士后基金	ALS-TDP 的肌肉病变人源模型构建及线粒体致病通路研究（2019M660065）	2019.08.23- 2021.12.31	王鹏
14	博士后基金	基于肝类器官芯片的非酒精性脂肪肝病模型构建及药物评价（2021M703152）	2021.11.15- 2022.12.31	王亚清
15	大连化物所科研创新基金重点基金	用于早期成药性评价的器官芯片关键技术与集成应用研究（DICP I201934）	2019.08-20 21.07	秦建华
16	大连化物所科研创新基金重点基金	探索干细胞外泌体在冠心病血管修复中的作用（DICP I202128）	2022.01.01- 2023.12.31	张旭

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

干细胞来源的滋养层类组织模型的构建

胎盘对母亲和胎儿的健康有终生的影响。尽管胎盘有其重要的临床意义，但由于胎儿组织的来源的有限以及物种差异使得我们对人类早期胎盘发育仍知之甚少。在这项工作中，我们报道了从人多能干细胞（hPSCs）中产生的类滋养层样组织，它可以重现人类早期胎盘的发育基本特征。hPSCs 能在一定条件下自组织成囊胚腔，产生不同的滋养层亚型，包括滋养层前体细胞（CTB）、合胞滋养层细胞（STB）和绒毛膜外滋养层细胞（EVT）。本体系产生的 3D 培养物可组织成胎盘绒毛样结

构, 分泌人胎盘特异性激素。最后, 通过 scRNA-seq 分析验证了产生的滋养层组织主要的细胞类型。这一新系统揭示了 hPSC 分化为胚胎外组织的能力, 为胎盘发育与疾病和人类胚胎学提供了有价值的见解。工作发表于: *Advanced Science*, 2021, 2100031

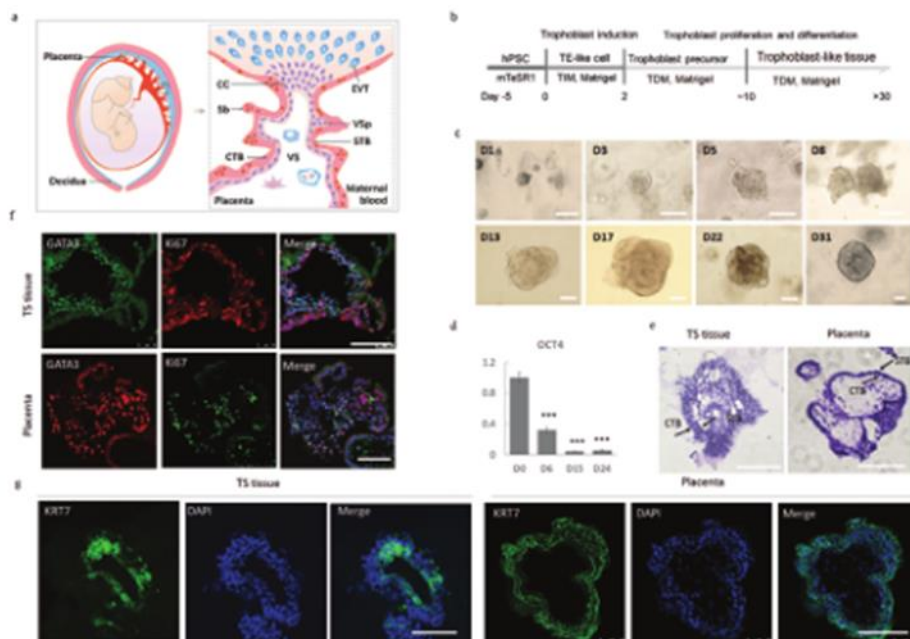


图1. 干细胞衍生的滋养层组织形成

2. 代表性研究工作进展

1) 器官芯片技术模拟COVID-19等感染性疾病研究

感染性疾病多指由各种常见病原体（如细菌、真菌、病毒和寄生虫等）引起的机体疾病，可引起人体全身性病理症状，严重者可导致高发病率和死亡率。2019 年出现的新型冠状病毒（SARS-CoV-2），已导致全球大流行，严重威胁人类健康。目前，针对感染性疾病研究模型主要依赖于细胞和动物试验，但这些实验模型在不同程度上仍存在一定局限。器官芯片是近年发展起来的一种前沿交叉科学技术，它融合了物理、化学、工程学和生物学等多学科方法，可在体外模拟包含多细胞组成，组织-组织界面，机械流体等多因素的复杂细胞微环境，反映组织器官的关键结构与功能特点，在疾病模型、机理研究和新药研发等方面具有重要应用潜力，也为感染性疾病研究提供了新策略和新方法。本综述概述了器官芯片应用于病原体感染研究的最新进展，通过一些代表性实例向读者展示了利用该技术开展病原-宿主相互作用研究的特点和技术优势。工作发表于: *Accounts of Chemical Research* 2021, 54: 3550-3562.

2) 串珠样水凝胶实现类器官可控负载与培育

水凝胶纤维具有优良的机械性能和生物相容性，是一种具有巨大应用前景的生物材料。尺寸可控的液滴填充水凝胶纤维尤其显示出极大的优势，提高了微纤维负载多组分的能力。在这项工作中，我们建立了全水微流控制备微丝载体新体系，可实现等距的水滴成功地排列在海藻酸钙纤维内部，具有高度可控性、均匀性、生物相容性和稳定性。将胰腺内分泌祖细胞负载在超细纤维内，并实现其原位诱导分化形成功能性的人胰岛类器官内。液滴内生成的胰岛类器官表现出较高的细胞活力和胰岛特有的胰岛素分泌功能。这种基于“一步法”形成的串珠样水凝胶微载体具有生物相容性高、可控和通量高等特点，可实现胰岛等类器官的大量组装、负载、分化和培育，为多功能水凝胶纤维在材料科学，组织工程，再生医学等领域中的应用提供了新策略，新方法。工作发表于: *ACS Applied Materials & Interfaces* 2021, 13, 3199-3208.

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	2021 年度卢嘉锡优秀导师奖	秦建华	福建卢嘉锡科学教育基金会
2	中国科学院地奥奖学金二等奖	刘海涛	中国科学院前沿科学与教育局
3	2021 年度卢嘉锡优秀研究生奖	刘海涛	福建卢嘉锡科学教育基金会
4	2021 年研究生国家奖学金	王慧	国家教育部
5	2021 年渤海化工三等奖	王慧	中国科学院大连化学物理研究所渤海化工研究生奖学金评审委员会

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称/卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Microfluidic Organs-on-a-Chip for Modeling Human Infectious Diseases	Accounts of Chemical research , 2021, 54, 3550–3562	Yaqing Wang, Peng Wang, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	22.38
2	Establishment of Trophoblast-Like Tissue Model from Human Pluripotent Stem Cells in Three-Dimensional Culture System	Advanced Science , 2021, 2100031	Kangli Cui, Yujuan Zhu, Yang Shi, Tingwei Chen, Hui Wang, Yaqiong Guo, Pengwei Deng, Haitao Liu, Xiaoguang Shao, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	16.81
3	SARS-CoV-2 induced intestinal responses with a biomimetic human gut-on-chip	Science Bulletin , 2021, 66, 783–793	Yaqiong Guo, Ronghua Luo, Yaqing Wang, Pengwei Deng, Tianzhang Song, Min Zhang, Peng Wang, Xu Zhang, Kangli Cui, Tingting Tao, Zhongyu Li, Wenwen Chen, Yongtang Zheng*, Jianhua Qin*	Yongtang Zheng, Jianhua Qin	11.78
4	One-Step Generation of Aqueous-Droplet-Filled Hydrogel Fibers as Organoid Carriers Using an All-in-Water Microfluidic System	ACS Applied Materials & Interfaces , 2021, 13, 3199–3208	Hui Wang, Haitao Liu, Xu Zhang, Yaqing Wang, Mengqian Zhao, Wenwen Chen, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	9.23
5	HiPSC-derived multi-organoids-on-chip system for safety assessment of antidepressant drugs	Lab on a Chip , 2021, 21, 571–581	Fangchao Yin, Xu Zhang, Li Wang, Yaqing Wang, Yujuan Zhu, Zhongyu Li, Tingting Tao, Wenwen Chen, Hao Yu, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	6.8
6	Simple and fast isolation of circulating exosomes with a chitosan modified shuttle flow microchip for breast cancer diagnosis	Lab on a Chip , 2021, 21, 1759–1770	Wenwen Chen, Rongkai Cao, Wentao Su, Xu Zhang, Yuhai Xu, Peng Wang, Zhongqiao Gan, Yingying Xie, Hongjing	Hongjing Li, Jianhua Qin	6.8

			Li*, Jianhua Qin*		
7	A flexible microfluidic strategy to generate grooved microfibers for guiding cell alignment	Biomaterials Science , 2021, 9, 4880–4890	Mengqian Zhao, Haitao Liu, Xu Zhang, Hui Wang, Tingting Tao, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	6.84
8	Advances of Exosomal miRNAs in Breast Cancer Progression and Diagnosis	Diagnostics , 2021, 11, 2151	Wenwen Chen, Zhongyu Li, Pengwei Deng, Zhengnan Li, Yuhai Xu, Hongjing Li, Wentao Su*, Jianhua Qin*	Wentao Su, Jianhua Qin	3.71
9	A Portable Device for Simple Exosome Separation from Biological Samples	Micromachines , 2021, 12, 1182	Wenwen Chen, Yingying Xie, Yuang Chang, Yuhai Xu, Mengqian Zhao, Pengwei Deng, Jianhua Qin*, Hongjing Li*	Jianhua Qin, Hongjing Li	2.891
10	Controllable Fabrication of Composite Core–Shell Capsules at a Macroscale as Organoid Biocarriers	ASC Applied Bio Materials , 2021, 4, 1574–1596	Fan He, Tingting Tao, Haitao Liu, Yaqing Wang, Kangli Cui, Yaqiong Guo, Jianhua Qin*	Jianhua Qin	0

注：会议论文不用列出

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种基于微流控芯片体外糖尿病肾小球模型的构建方法	ZL201610894855.2	2021.11.30	秦建华, 陶婷婷, 王丽
2	一种基于微流控芯片技术的三维细胞球迁移监测方法	ZL201610895227.6	2021.10.15	秦建华, 陶婷婷, 李中玉, 张敏
3	一种基于肠芯片的体外模拟药代动力学特征的体系及应用	ZL201610895229.5	2021.10.15	秦建华, 李中玉
4	基于微流控芯片的模拟药物体内吸收过程的肠-肾体系	ZL201610896832.5	2021.10.15	秦建华, 李中玉, 陶婷婷, 郭雅琼
5	一种基于微流控技术的仿生肠模型的构建方法	ZL201610896834.4	2021.10.15	秦建华, 李中玉
6	一种仿生多能生物界面体系的微流控芯片及其制备方法	ZL201610897955.0	2021.10.15	秦建华, 李中玉, 许慧, 郭雅琼
7	一种基于微流控芯片的代谢依赖药物心肌毒性评价方法	ZL201611103614.8	2021.10.15	秦建华, 尹方超, 王丽, 朱玉娟
8	一种原位形成拟胚体的多功能微流控芯片的制备方法	ZL201611105481.8	2021.10.15	秦建华, 尹方超, 王丽, 朱玉娟
9	一种妊娠期酒精暴露对胎儿脑损伤的体外模型建立方法	ZL201610891029.2	2021.06.11	秦建华, 朱玉娟, 于跃, 尹方超

10	一种基于微流控技术的仿生气血屏障模型的构建方法	ZL201611071507.1	2021.06.11	秦建华, 张敏
----	-------------------------	------------------	------------	---------

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种基于微流控技术的体外无泵组织培养芯片	202111540096.7	2021.12.16	秦建华, 郭雅琼
2	一种用于体外构建大尺寸血管化肌肉束的模具及其使用方法	202111538046.5	2021.12.16	秦建华, 赵孟乾, 张旭
3	一种基于血管化心肌的冠心病体外模型及其构建方法和应用	202111538057.3	2021.12.16	秦建华, 张旭, 赵孟乾
4	一种微流控芯片在构建疱疹性脑炎模型中的应用	202111530611.3	2021.12.15	秦建华, 张敏, 王鹏
5	一种微流控芯片及其在构建三维仿生神经血管单元模型中的应用	202111530613.2	2021.12.15	秦建华, 张敏, 王鹏

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数
1	第三届中国生物传感、生物芯片与纳米生物技术高端论坛 (BBN China 2021)	国内学术会议	中国生物工程学会 (承办单位: 中国科学院大连化学物理研究所)	2021.12.09-12.10	8000 人次

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间
1	Organoids meet Organ Chips	秦建华	大会报告	The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS 2021)	California, USA (线上)	2021.10.10-14
2	Cortical Organoids-On-A-Chip For Probing Exosomes From Breast Cancer Cells Induced Impaired Neurodevelopment	崔康莉	墙报	The 25th International Conference On Miniaturized Systems For Chemistry and Life Sciences(μ TAS 2021)	California, USA (线上)	2021.10.10-14

3	In Situ Differentiation Of Hipsocs-Derived Trophoblast-Like Tissues In Perfused 3d Culture Chip Device	崔康莉	墙报	The 25th International Conference On Miniaturized Systems For Chemistry and Life Sciences(μ TAS 2021)	California , USA (线上)	2021.10.10-14
4	Construction Of Pancreatic Islet-Liver Multi-Organoid-On-Chip System From Hipsocs	陶婷婷	墙报	The 25th International Conference On Miniaturized Systems For Chemistry and Life Sciences(μ TAS 2021)	California , USA (线上)	2021.10.10-14
5	Organ on Chips and Future Medicine	秦建华	邀请报告	2021 Asian Federation of Biotechnology virtual conference	韩国 (线上)	2021.11.01-04
6	Organ-on-Chips Platform to Advance Nanomedicine	秦建华	邀请报告	第四届国际纳米药物大会 (ChinaNanomedicine 2021)	广州 (线上)	2021.11.12-15
7	Organ on Chips and Nanomedicine	秦建华	口头报告	the 7th Nano Today Conference	广州 (线上)	2021.11.15-18
8	Engineering Organoids on Chips	秦建华	邀请报告	2021 年第一期 SSCB-CD Symposia	上海 (线上)	2021.11.29-30

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

生物分子高分辨分离分析及代谢组学 研究组（1808 组）

组长：许国旺



许国旺 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379530

传真：0411-84379559

电子邮件：xugw@dicp.ac.cn

网址：<http://www.402.dicp.ac.cn>

组长简历：许国旺：1991 年在中国科学院大连化物所获理学博士学位，并留所在国家色谱研究分析中心工作。1995.10-1997.9 获得马普(Max-Planck-Institut)研究基金在德国 Tuebingen 大学医学院工作。1997 年 9 月底回国在大连化物所继续担任题目组长，1997 年 11 月提升为研究员。1999 年 5 月被聘为博士生导师。2004 年获国家自然科学基金委杰出青年基金资助，2005 年起担任代谢组学研究中心主任，2008 年、2017 年起分别担任中国科学院分离分析化学重点实验室副主任和主任，2016 年起担任大连化物所生物技术部常务副主任。现为中国化学会色谱专业委员会主任、中国抗癌协会肿瘤代谢委员会副主任、中国生物工程学会系统生物医学专业委员会副主任、中国化学会理事、中国质谱学会常务理事。现正在担任 TrAC 的特约编辑和 *Anal. Chem.*, *Anal. Chim. Acta*, *J. Proteome Res.*, *Metabolites*, *Metabolomics*, *Anal. Bioanal. Chem.*, *J. Chromatogr. B*, *J. Sep. Sci.*, *JOAT*, *Bull Korean Chem. Soc.* 等 10 多个国内外杂志编委。他是国际高效液相色谱会议（HPLC）科学委员会常委，也是多届国际毛细管色谱会议（ISCC）的科学委员会委员和国际代谢组学会议的组织者和科学委员会成员。

至今为止，已发表 SCI 文章 480 多篇，包括 *PNAS*, *Nature Protocols*, *Hepatology*, *Clin. Chem.*, *Cancer Res.*, *Advanced Science*, *Diabetes Care*, *Anal. Chem.*, *TrAC*, *J. Chromatogr. A*, *J. Proteome Res.* and *Nature Methods* 等国际著名杂志。H-指数：66（Web of Science）、82（Google）。申请发明专利超百件（其中 70 多项曾获授权）。一项成果获国家科技进步二等奖（第五名），一项获辽宁省科技发明二等奖（第一名），一项成果获中国分析测试协会科学技术成果特等奖（第一名）。

许国旺研究员一直从事色谱及其联用技术的基础理论及应用研究。根据样品对象的复杂性，在方法学上，走过了从经典一维色谱到中心切割多维色谱、再到全二维色谱的研究过程，逐渐形成了以“多维色谱+联用技术+化学信息学”的科研特色；在研究对象上，从石化、环保领域逐渐实现了向生命科学领域的转化。从 1996 年开始开展“健康和代谢的关系”研究，并逐步进入代谢组学领域，将研究方向集中到代谢组学的技术平台和其在重大疾病的生物标志物发现和代谢重编程研究、中药疗效毒性和作用机理研究、食品安全和暴露组学研究等。

主要研究方向：复复杂样品分离分析方法的创新性研究；代谢组学分析技术平台及其在疾病、中药、植物表型、食品安全等方面应用的研究。

关键词（5 个）：色谱-质谱、高分辨分离分析、代谢组学、转化医学、食品安全

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	许国旺	男	1963.11	研究员	博士	是	是（2004）	
2	路鑫	女	1972.03	研究员	博士	是	否	
3	赵春霞	女	1974.10	副研究员	博士	否	否	
4	石先哲	男	1975.07	副研究员	博士	否	否	
5	胡春秀	女	1976.04	副研究员	博士	否	否	
6	赵欣捷	女	1976.10	副研究员	博士	否	否	
7	周丽娜	女	1985.04	副研究员	博士	否	否	
8	刘心昱	女	1986.06	副研究员	博士	否	否	
9	秦望舒	女	1992.11	助理研究员	博士	否	否	
10	叶耀睿	女	1975.07	高级实验师	学士	否	否	
11	李艳丽	女	1979.10	高级实验师	硕士	否	否	
12	王晓琳	女	1983.10	高级实验师	硕士	否	否	
13	李琦	女	1989.02	工程师	硕士	否	否	
14	王婷	女	1990.11	工程师	硕士	否	否	
15	赵莹	女	1994.01	工程师	硕士	否	否	
16	张华	女	1985.10	实验员	学士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	许国旺	胡学森	王晴晴	陆欣
2	许国旺	贾震（联合培养）	方成男	李杭
3	许国旺	陈倩倩（联合培养）	王砚凤	耿鹏宇
4	许国旺	姬国钦（联合培养）	丰迪生	林志坤
5	许国旺	王梦蝶（联合培养）	郑福建	窦鹏
6	许国旺		郑思佳	宁振
7	许国旺		梁雯莹	
8	许国旺		由蕾	
9	许国旺		罗圆媛	
10	许国旺		张宇杰	
11	许国旺		管朋维	
12	许国旺		郭星隅（联合培养）	
13	许国旺		张雨晴（联合培养）	
14	许国旺		谢小玉（联合培养）	

15	许国旺		李超（联合培养）	
16	许国旺		李婷（联合培养）	
17	路鑫		李在芳	
18	路鑫		吕王洁	
19	路鑫		孙晓珊	
20	路鑫		欧阳润泽	
21	路鑫		夏悦怡	
22	路鑫		张秀琼	
23	路鑫		徐天润	
24	路鑫		王鑫欣	
25	路鑫		王宇婷	
26	路鑫		陈田田	
27	路鑫		赵金慧	
28	胡春秀	王紫萱		
29	胡春秀	陈瑶		
30	石先哲	包涵		
31	周丽娜	浦斯茗		
32	刘心昱	杨军		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	周智慧	博士	路鑫	2021.1
2	欧阳瑒	博士	许国旺	2021.1
3	Hamada Noreldeen	博士	许国旺	2021.1
4	于迪	博士	许国旺	2021.6
5	常蒙蒙	博士	路鑫	2021.6
6	王利超	博士	路鑫	2021.9

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	9	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	许国旺	ISCC Scientific Committee	委员	2007 年-今
2	许国旺	HPLC Permanent Scientific Committee	委员	2007 年-今
3	许国旺	中国化学会色谱专业委员会	主任委员	2018 年-今
4	许国旺	中国抗癌协会肿瘤代谢委员会	副主任委员	2018 年-今
5	许国旺	中国生物工程学会系统生物医学专业委员会	副主任委员	2020 年 11 月-今
6	许国旺	中国化学会质谱分析专业委员会	顾问	2019 年-今
7	许国旺	中国物理学会质谱专业委员会	常务理事	2016 年-今
8	许国旺	中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会	委员	2014 年-今
9	许国旺	中国化学会	理事	2018 年-今

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	许国旺	TrAC-Trends in Analytical Chemistry	特约编辑	2019 年-今
2	许国旺	Frontiers in Molecular Biosciences	副编辑	2014 年-今
3	许国旺	Analytical Chemistry	编委	2020 年-今
4	许国旺	Analytica Chimica Acta	编委	2014 年-今
5	许国旺	Metabolites	编委	2018 年-今
6	许国旺	Journal of Proteome Research	编委	2021 年-今
7	许国旺	Metabolomics	编委	2005 年-今
8	许国旺	Analytical and Bioanalytical Chemistry	编委	2014 年-今
9	许国旺	Journal of Separation Science	编委	2006 年-今
10	许国旺	Journal of Chromatography B	编委	2014 年-今
11	许国旺	Bulletin of the Korean Chemical Society	编委	2020 年-今
12	许国旺	Journal of Analysis and Testing	编委	2020 年-今
13	许国旺	色谱（中文）	编委	1998 年-今
14	许国旺	分析化学（中文）	编委	2009 年-今
15	许国旺	分析测试学报（中文）	编委	2010 年-今
16	许国旺	世界科学技术-中医药现代化（中文）	编委	2009 年-今
17	许国旺	烟草科技（中文）	编委	2006 年-今
18	许国旺	分析科学学报（中文）	编委	2007 年-今
19	许国旺	质谱学报（中文）	编委	2020 年-今

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上基金	基于生物信息学和高分辨质谱技术的代谢组深度注释新方法研究（21874132）	2019.01-2022.12	路鑫
2	国家自然科学基金面上基金	内源性类固醇激素高覆盖分析策略研究及其应用（21874130）	2019.01-2022.12	胡春秀
3	国家自然科学基金面上基金	全暴露组关联研究（EWAS）新方法及其在肝癌风险因子发现中的应用（21876169）	2019.01-2022.12	许国旺
4	国家自然科学基金重点项目	功能代谢组学新方法及其在前列腺癌研究中的应用（21934006）	2020.01-2024.12	许国旺
5	国家自然科学基金面上基金	基于质谱裂解特征的食品化学危害物筛查技术研究（21974140）	2020.01-2023.12	赵春霞
6	国家自然科学基金面上基金	大规模非靶向 LC-MS 代谢组学分析新策略研究（21974139）	2020.01-2023.12	赵欣捷
7	国家重点研发计划项目	食用农产品农兽药化学污染物的高分辨率与高通量检测新技术研究及应用（2019YFC1605100）	2019.12-2022.12	许国旺
8	国家自然科学基金面上基金	高覆盖动态脂质组学新方法及其在微拟球藻油脂积累研究中的应用（22074144）	2021.01-2024.12	胡春秀
9	国家自然科学基金面上基金	基于大数据深度学习和探针代谢物组的次生代谢途径表征新方法研究（22074145）	2021.01-2024.12	路鑫
10	国家自然科学基金青年基金	超短肽的液相色谱-质谱谱库建立及在食管癌预警生物标志物筛选中的应用研究（21904123）	2020.01-2022.12	陆欣
11	大连市科学技术局	健康人血清代谢组参比数据库的建立及示范应用（2019J11CY018）	2019.12-2021.12	许国旺
12	国家自然科学基金面上基金	基于多源数据挖掘及结构分类模型的食品化学危害物智能识别新技术研究（22174141）	2022.01-2025.12	赵春霞
13	国家自然科学基金青年基金	SLC38A6 通过调控天冬氨酸介导的嘧啶合成促进肝癌生长的机制研究（32100626）	2022.01-2024.12	秦望舒
14	院先导 B 项目	多组学数据采集与标准化系统（XDB38020000）	2020.01-2024.12	许国旺

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	德国	图宾根大学	中国科学院国际人才计划（2019VBA0038）	2019.09-至今	许国旺
2	德国	图宾根大学	发展新型质谱和多组学的分析策略用于发现和研究肌代谢因子对糖尿病预防的正面效果（M-0257）	2021.01-2023.12	许国旺

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	中国科学院沈阳分院和山东省科学院	青年科学家合作伙伴项目	2020.01-2022.12	刘心昱
2	浙江建业化工股份有限公司	15 种胺类产品的气相色谱分析方法开发	2020.03-2020.12	赵欣捷
3	深圳市步锐生物科技有限公司	呼出气 VOCs 的代谢组学分析方法开发	2020.04-2020.12	赵欣捷
4	上海交通大学医学院附属瑞金医院	小鼠血浆胆汁酸靶向 LC-MS 分析	2021.04-2022.04	赵欣捷
5	上海交通大学医学院附属瑞金医院	环境及生物因素对 2 型糖尿病预测研究	2021.05-2022.05	赵欣捷
6	上海交通大学医学院附属瑞金医院	小鼠血浆及粪便胆汁酸靶向 LC-MS 分析	2021.08-2022.07	赵欣捷
7	贵州茅台酒股份有限公司	茅台酒高沸点风味物质分析技术体系建设及应用	2021.12-2023.12	许国旺
8	贵州茅台酒股份有限公司	酱香型白酒大曲微生物代谢产物及肽分析研究	2021.12-2023.12	许国旺

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

1.1 基于暴露组-代谢组关联研究策略发现化学污染物暴露与慢性疾病风险间的新关联

慢性疾病已成为人类健康的一大杀手，肥胖、高血压、糖尿病、高尿酸血症和血脂异常等重大慢性疾病的发病率高达 10% 至 30%，且呈逐渐上升的趋势。越来越多的研究表明，环境暴露因素是不容忽视的慢性疾病危险因素。然而血液中环境来源的有害物质与重大慢性疾病的关联仍不清楚。

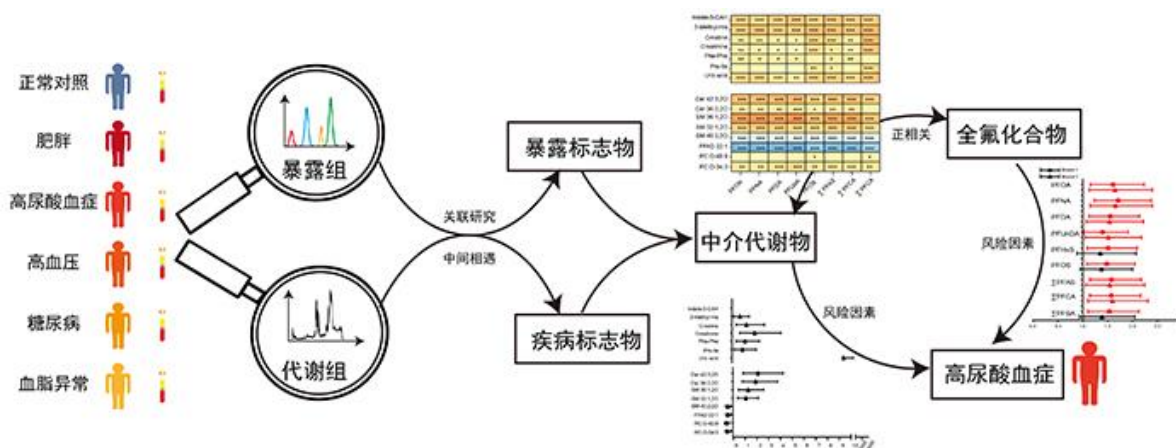


图 1 暴露组-代谢组关联研究策略流程
(*Environment International*, 2022, 158,106919)

针对此问题，我们与中国疾病预防控制中心营养与健康研究所、华中科技大学同济医学院合作，收集了上述 5 种重大疾病共计 496 例血清样本，采用高分辨质谱技术分析血清中 106 种农兽药化学污染物的含量及内源性代谢物的改变，揭示了这些风险物质与疾病发生发展的关系；利用暴露组-代谢组关联研究策略，结合中间相遇原则探究了血中化学残留物与慢性疾病之间的关系，发现全氟化合物暴露与高尿酸血症的风险呈正相关，脂质不仅与全氟化合物暴露呈正相关，而且是高尿酸血症的危险因素。研究还发现，关键中介代谢物（肌酸、肌酐及磷脂类等）介导了 25%-68% 的暴露

与疾病风险关系。暴露组-代谢组关联研究从代谢的角度阐明了环境来源的化学物质与慢性疾病的关联及相关机制，为疾病的发生发展提供了深层次的病因学认识，有助于疾病的早期发现及预警标志物的识别。

2. 代表性研究工作进展

2.1 发展线粒体代谢组学分析新方法

作为一个关键枢纽，线粒体内运行着许多维持机体稳态的重要代谢通路，如三羧酸循环、 β -氧化等，线粒体内的代谢异常与线粒体相关疾病的发生发展密切相关。发展一种简便且高效的线粒体纯化策略，以全面、精准的了解线粒体水平上的代谢变化，将会扩展我们在亚细胞水平上对疾病发生发展的认识。

我们制备了一种抗体修饰的磁性亲和材料 MagG@PD@Avidin@TOM20，利用材料表面的抗体 anti-TOM20 与线粒体外膜上的 Tom20 的亲合作用，实现了不同肝细胞中线粒体的选择性分离。其中，所制备的磁性复合基质材料 MagG@PD@Avidin 对作为模型生物分子的生物素化 IgG 的固载容量可达 $570 \mu\text{g}/\text{mg}$ ，且该亲和素包覆的基质材料可作为一个通用的磁性载体偶联其他生物素化的抗体，进而实现不同细胞器的亲和纯化。

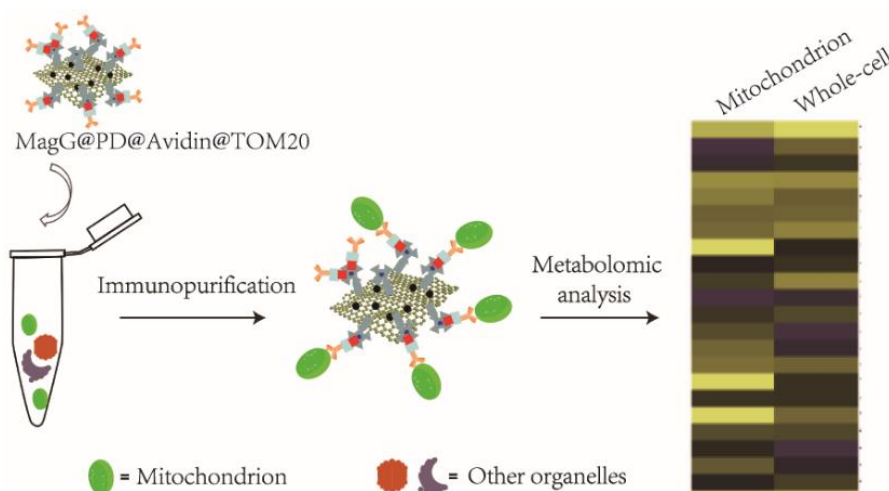


图 2 线粒体代谢组学分析流程
(*Analytical Chemistry*, 2021,,93, 11099)

相较于经典的蔗糖密度梯度离心法，基于亲和材料的线粒体纯化方法因外磁场可控，分离简便，可显著降低对线粒体内代谢物丰度的扰动。将基于 MagG@PD@Avidin@TOM20 的亲亲和纯化策略用于 LO2、HepG2 和 Huh7 肝细胞中线粒体的代谢组学分析。在三种肝细胞的线粒体中共鉴定到 95 个代谢物，统计结果显示，癌细胞 HepG2 或 Huh7 相较正常细胞 LO2，一些代谢物如乙酰肉碱、苹果酸和衣康酸等在全细胞及线粒体水平上的相对变化呈现出相反的趋势或显著不同的变化程度，这些结果提示线粒体水平的代谢变化有助于更好地理解肝癌的发病机理。

2.2 基于纳升电喷雾质谱直接进样的代谢组学分析新方法

色谱-质谱联用是目前代谢组学分析的主流方法，但是色谱分离速度限制了其在大规模样本分析中的应用。直接进样质谱 (DI-MS) 虽然通量高，但面临着离子抑制效应导致代谢物检测灵敏度降低、缺少色谱分离使得定性定量困难等挑战。因此，亟需发展与 DI-MS 相配的高灵敏度的质谱数据采集技术和数据分析技术。针对上述难题，该团队提出了一种基于纳升电喷雾直接进样高分辨质谱 (nanoESI DI-HRMS) 的非靶向代谢组学分析策略：将一级精确质量、同位素分布模式、二级质谱相似度、母离子和子离子强度相关性等结合，使代谢物的定性准确率高于 94%；定量方面采用一级

母离子结合二级特征碎片离子的方式来实现。此方法稳定可靠，2-3 分钟可分析一个样品，适合于大规模样本的高通量代谢组学研究。相关工作发表上。

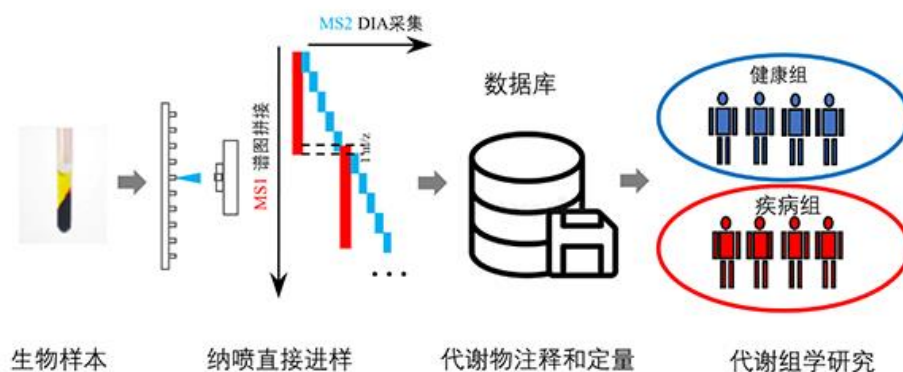


图 3 基于 nanoESI DI-HRMS) 的非靶向代谢组学分析策略流程
(*Analytical Chemistry*, 2021, 93, 10528)

2.3 基于纳升电喷雾质谱直接进样的少量细胞代谢组学分析新方法

传统的细胞代谢组学分析方法通常需要数百万个细胞，但对许多稀有细胞例如循环肿瘤细胞、原代肿瘤细胞、干细胞等，面临着细胞数不足的问题。该团队建立了一种基于毛细管微探针的细胞取样、96 孔板脂质在线提取、nanoESI DI-HRMS 拼接式质谱数据采集的新方法，实现了 3 分钟内从 20 个哺乳动物细胞中检测 19 类脂质、500 多种脂质代谢物。该平台在生命科学和临床医学研究中具有应用潜力。

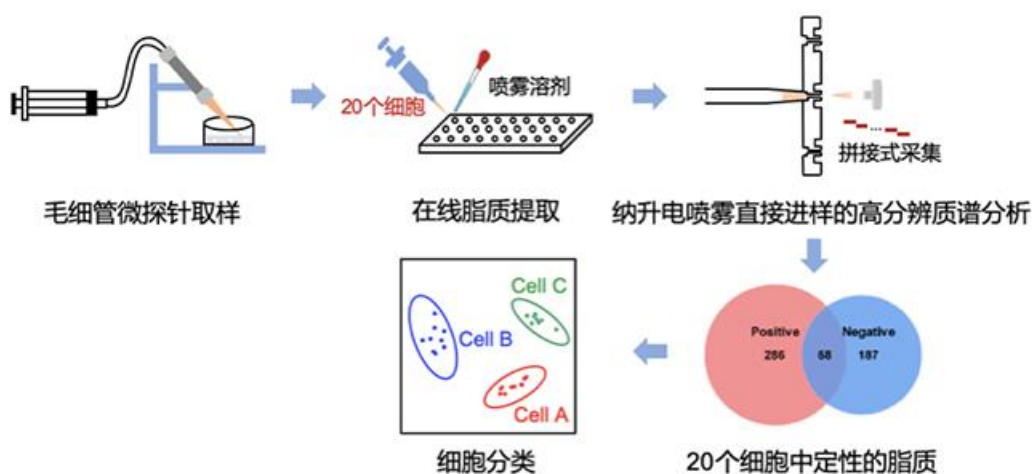


图 4 少量哺乳动物细胞脂质组的高通量高灵敏分析方法
(*Analytical Chemistry*, 2021, 93, 10031)

2.4 基于纳升电喷雾质谱直接进样的稳定同位素示踪代谢组学新方法

稳定同位素示踪代谢组学 (SIRM) 能提供代谢物合成、转化和分解的动态过程, 是癌症代谢重编程研究的有力工具。常用的基于色谱-质谱联用的 SIRM 分析方法对细胞和培养基需求量大, 不适用于珍稀细胞的分析, 而且同位素标样用量大耗费高。将纳升电喷雾直接进样的高分辨质谱用于 SIRM 分析, 可减少细胞和稳定同位素试剂的用量。然而, 由于缺少色谱分离且存在复杂的不同同位素标记形式的代谢物, 数据提取十分困难, 使得代谢物的定性定量变成了难题遇到障碍。

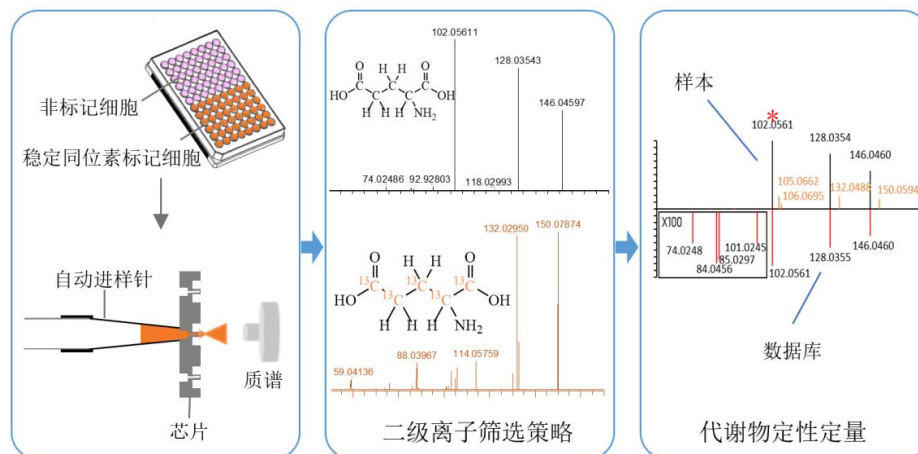


图 5 基于 nanoESI DI-HRMS) 的非靶向代谢组学分析策略流程
(*Analytical Chemistry*, 2021, 93, 13765)

针对上述难题, 我们依据代谢物及其同位素标记形式之间特有的精确质量数偏移和二级谱图相似性, 提出了一种基于直接进样质谱的二级离子筛选策略, 用于目标代谢物及其同位素标记形式的准确定性定量。该策略主要包括: 二级离子的精确质量数匹配、假阳性筛选、二级离子分组。筛选出的二级离子与标准数据库匹配后, 可用于代谢物的准确定性定量。该方法一次分析仅需一万个细胞, 100 微升培养基和 2-3 分钟的分析时间, 可用于珍稀细胞的高通量 SIRM 分析。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices	Nature Methods , 2021, 18, 7, 747-756	Saleh Alseekh*, Asaph Aharoni, Yariv Brotman, Kévin Contrepolis, John D'Auria, Jan Ewald, Jennifer C Ewald, Paul D Fraser, Patrick Giavalisco, Robert D Hall, Matthias Heinemann, Hannes Link, Jie Luo, Steffen Neumann, Jens Nielsen, Leonardo Perez de Souza, Kazuki Saito, Uwe Sauer, Frank C Schroeder, Stefan Schuster, Gary Siuzdak, Aleksandra Skirycz, Lloyd W	Saleh Alseekh, Alisdair R Fernie	28.547

			Sumner, Michael P Snyder, Huiru Tang, Takayuki Tohge, Yulan Wang, Weiwei Wen, Si Wu, Guowang Xu, Nicola Zamboni, Alisdair R Fernie*		
2	Association of Serum Bile Acids Profile and Pathway Dysregulation With the Risk of Developing Diabetes Among Normoglycemic Chinese Adults: Findings From the 4C Study	Diabetes Care , 2021, 44(2), 499–510	Jieli Lu*, Shuangyuan Wang, Mian Li, Zhengnan Gao, Yu Xu, Xinjie Zhao, Chunyan Hu, Yi Zhang, Ruixin Liu, Ruying Hu, Lixin Shi, Ruizhi Zheng, Rui Du, Qing Su, Jiqiu Wang, Yuhong Chen, Xuefeng Yu, Li Yan, Tiange Wang, Zhiyun Zhao, Xiaolin Wang, Qi Li, Guijun Qin, Qin Wan, Gang Chen, Min Xu, Meng Dai, Di Zhang, Xulei Tang, Guixia Wang, Feixia Shen, Zuojie Luo, Yingfen Qin, Li Chen, Yanan Huo, Qiang Li, Zhen Ye, Yinfei Zhang, Chao Liu, Youmin Wang, Shengli Wu, Tao Yang, Huacong Deng, Donghui Li, Shenghan Lai, Yiming Mu, Lulu Chen, Jiajun Zhao, Guowang Xu, Guang Ning, Yufang Bi, Weiqing Wang*	Jieli Lu, Weiqing Wang	19.112
3	Comprehensive metabolic profiling of Parkinson's disease by liquid chromatography-mass spectrometry	Molecular Neurodegeneration , 2021, 16(1), 4	Yaping Shao, Tianbai Li, Zheyi Liu, Xiaolin Wang, Xiaojiao Xu, Song Li, Guowang Xu*, Weidong Le*	Guowang Xu, Weidong Le	14.195
4	Gut microbiota-related metabolome analysis based on chromatography-mass spectrometry	Trends in Analytical Chemistry , 2021, 143, 116375	Lina Zhou, Di Yu, Sijia Zheng, Runze Ouyang, Yuting Wang, Guowang Xu*	Guowang Xu	12.296
5	Low-dose PCB126 exposure disrupts cardiac metabolism and causes hypertrophy and fibrosis in mice	Environmental Pollution , 2021, 290, 118079	Can Wang, Ruina Cui, Congying Niu, Xiali Zhong, Qicheng Zhu, Di Ji, Xianjie Li, Hongxia Zhang, Chunqiao Liu, Lina Zhou, Yanli Li, Guowang Xu, Yanhong Wei*	Yanhong Wei	8.071
6	Exercise prevents NAFLD by modifying the compensatory response of mitochondrial metabolism to excess substrate availability	Molecular Metabolism , 2021, 54, 101359	Miriam Hoene, Lisa Kappler, Laxmikanth Kollipara, Chunxiu Hu, Martin Irmeler, Daniel Bleher, Christoph Hoffmann, Johannes Beckers, Martin Hrabě de Angelis, Hans-Ulrich Häring, Andreas Birkenfeld, Andreas Peter, Albert Sickmann, Guowang Xu, Rainer Lehmann, Cora Weigert*	Cora Weigert	7.422
7	Lipid Profiling of 20 Mammalian Cells by Capillary Microsampling	Analytical Chemistry , 93(29), 2021,	Tianrun Xu, Hang Li, Disheng Feng, Peng Dou, Xianzhe Shi, Chunxiu Hu*, Guowang Xu*	Chunxiu Hu, Guowang	6.986

	Combined with High-Resolution Spectral Stitching Nanoelectrospray Ionization Direct-Infusion Mass Spectrometry	10031-10038		Xu	
8	Strategy for Nontargeted Metabolomic Annotation and Quantitation Using a High-Resolution Spectral-Stitching Nanoelectrospray Direct-Infusion Mass Spectrometry with Data-Independent Acquisition	Analytical Chemistry , 2021, 93(30), 10528-10537	Lichao Wang, Wangjie Lv, Xiaoshan Sun, Fujian Zheng, Tianrun Xu, Xinyu Liu, Hang Li, Xin Lu, Xiaojun Peng, Chunxiu Hu*, Guowang Xu*	Chunxiu Hu, Guowang Xu	6.986
9	Systematic, Modifying Group-Assisted Strategy Expanding Coverage of Metabolite Annotation in Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Nontargeted Metabolomics Studies	Analytical Chemistry , 2021, 93(31), 10916-10924	Sijia Zheng, Xiuqiong Zhang, Zaifang Li, Miriam Hoene, Louise Fritsche, Fujian Zheng, Qi Li, Andreas Fritsche, Andreas Peter, Rainer Lehmann*, Xinjie Zhao*, Guowang Xu*	Rainer Lehmann, Xinjie Zhao, Guowang Xu	6.986
10	Facile Synthesis of Antibody-Coupled Polydopamine-Coated Magnetic Graphene Oxide Composites for Efficient Immunopurification and Metabolomics Analysis of Mitochondria	Analytical Chemistry , 2021, 93(32), 11099-11107	Mengmeng Chang, Qingqing Wang, Xinyu Liu*, Xianzhe Shi*, Guowang Xu*	Xinyu Liu, Xianzhe Shi, Guowang Xu	6.986
11	Novel Stable Isotope-Resolved Metabolomics Method for a Small Number of Cells Using Chip-Based Nanoelectrospray Mass Spectrometry	Analytical Chemistry , 2021, 93(41), 13765-13773	Di Yu, Fujian Zheng, Lichao Wang, Chao Li, Xin Lu, Xiaohui Lin, Lina Zhou*, Guowang Xu*	Lina Zhou, Guowang Xu	6.986
12	Deep Neural Network Pretrained by Weighted Autoencoders and Transfer Learning for Retention Time Prediction of Small Molecules	Analytical Chemistry , 2021, 93(47), 15651-15658	Ran Ju, Xinyu Liu, Fujian Zheng, Xin Lu, Guowang Xu, Xiaohui Lin*	Xiaohui Lin	6.986
13	Plasma Metabolomics for Discovery of Early Metabolic Markers of Prostate Cancer Based on Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry	Cancers , 2021, 13, 3140	Xiangping Lin, Lucie Léuyer, Xinyu Liu, Mohamed N Triba, M élanie Deschasaux-Tanguy*, A čha Demidem, Zhicheng Liu, Tony Palama, Adrien Rossary, Marie-Paule Vasson, Serge Hercberg, Pilar Galan, Philippe Savarin*, Guowang Xu, Mathilde Touvier	M élanie Deschasaux-Tanguy, Philippe Savarin	6.639
14	Characterization of nitrogen-containing compounds in petroleum	Fuel , 2021, 284, 119035	Yueyi Xia, Chenfei Ma, Ran Ju, Chunxia Zhao, Fujian Zheng, Xiaoshan Sun,	Xin Lu, Guowang Xu	6.609

	fractions by online reversed-phase liquid chromatography-electrospray ionization Orbitrap mass spectrometry		Zaifang Li, Chunyan Wang, Dejun Shi, Xiaohui Lin, Xin Lu*, Guowang Xu*		
15	Serum Metabolic Profiling Identifies a Biomarker Panel for Improvement of Prostate Cancer Diagnosis	Frontiers in Oncology , 2021, 11, 666320	Huan Xu, Junyi Chen, Jingyi He, Jin Ji, Zhi Cao, Xi Chen, Yalong Xu, Xing He, Guowang Xu, Lina Zhou, Xuedong Wei, Jianquan Hou, Zhong Wang, Bo Yang, Fubo Wang*	Fubo Wang	6.244
16	Development of a novel analytical method for inflammation and immunity-related metabolites in serum based on liquid chromatography tandem mass spectrometry	Talanta , 2021, 234, 122631	Xin Lu, Peng Dou, Xiaoyu Xie, Xiaolin Wang, Xinyu Liu, Rui Hua*, Guowang Xu*	Rui Hua, Guowang Xu	6.057
17	How to Screen and Prevent Metabolic Syndrome in Patients of PCOS Early: Implications From Metabolomics	Frontiers in Endocrinology , 2021, 12, 659268	Xiaoxuan Zhao, Xiaoling Feng, Xinjie Zhao, Yuepeng Jiang, Xianna Li, Jingyun Niu, Xiaoyu Meng, Jing Wu, Guowang Xu, Lihui Hou, Ying Wang*	Ying Wang	5.555
18	Alteration of lipids and amino acids in plasma distinguish schizophrenia patients from controls: A targeted metabolomics study	Psychiatry and Clinical Neurosciences , 2021, 75(4), 138–144	Yiyun Liu, Xuemian Song, Xinyu Liu, Juncai Pu, Siwen Gui, Shaohua Xu, Lu Tian, Xiaogang Zhong, Libo Zhao, Haiyang Wang, Lanxiang Liu, Guowang Xu*, Peng Xie*	Guowang Xu, Peng Xie	5.188
19	Association of plasma branched-chain amino acids with overweight: A Mendelian randomization analysis	Obesity , 29(10), 2021, 1708–1718	Lei Liu, Xiaolin Wang, Yang Liu, Xinjie Zhao*, Zhiyong Xu, Yanan Ma, Guowang Xu, Deliang Wen*	Xinjie Zhao, Deliang Wen	5.002
20	Recent development of nanoparticle-assisted metabolites analysis with mass spectrometry	Journal of Chromatography A , 2021, 1636, 461785	Hua Li, Ting Li, Xianzhe Shi*, Guowang Xu*	Xianzhe Shi, Guowang Xu	4.759
21	A high throughput lipidomics method and its application in atrial fibrillation based on 96-well plate pretreatment and liquid chromatography-mass spectrometry	Journal of Chromatography A , 2021, 1651, 462271	Yuqing Zhang, Yunpeng Xie, Wangjie Lv, Chunxiu Hu, Tianrun Xu, Xinyu Liu, Rongfeng Zhang, Guowang Xu, Yunlong Xia*, Xinjie Zhao*	Yunlong Xia, Xinjie Zhao	4.759
22	Metabolite Triplet in Serum Improves the Diagnostic Accuracy of Prediabetes and Diabetes Screening	Journal of proteome research , 20(1), 2021, 1005–1014	Lichao Wang, Yinan Zhang, Xinyu Liu, Xinjie Zhao, Yang Ouyang, Gaokun Qiu, Wangjie Lv, Fujian Zheng, QingQing Wang, Xin Lu, Xiaojun Peng, Tangchun Wu, Rainer Lehmann, Congrong Wang*, Weiping Jia*, Guowang Xu*	Congrong Wang, Weiping Jia, Guowang Xu	4.466

23	Prognosis prediction of hepatocellular carcinoma after surgical resection based on serum metabolic profiling from gas chromatography-mass spectrometry	Analytical and Bioanalytical Chemistry , 2021, 413(12), 3153–3165	Chengnan Fang, Benzhe Su, Tianyi Jiang, Chao Li, Yexiong Tan, Qingqing Wang, Liwei Dong*, Xinyu Liu*, Xiaohui Lin*, Guowang Xu	Liwei Dong, Xinyu Liu, Xiaohui Lin	4.157
24	Serum lipid profiling analysis and potential marker discovery for ovarian cancer based on liquid chromatography-Mass spectrometry	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis , 2021, 199, 114048	Yuting Wang, Yisheng Wang, Chen Chen, Fang Ren, Rui Cao, Yuefei Wang, Pin Han, Xiaoyan Zhang, Congjian Xu*, Xinyu Liu*, Guowang Xu	Congjian Xu, Xinyu Liu	3.935
25	Comparison of the metabolome in urine prior and eight weeks after radical prostatectomy uncovers pathologic and molecular features of prostate cancer	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis , 2021, 205, 114288	Simon Walz, Qingqing Wang, Xinjie Zhao, Miriam Hoene, Hans-Ulrich Häring, Jörg Hennenlotter, Moritz Maas, Andreas Peter, Tilman Todenhöfer, Arnulf Stenzl, Xinyu Liu, Rainer Lehmann*, Guowang Xu*	Rainer Lehmann, Guowang Xu	3.935
26	Metabolome-Genome-Wide Association Study (mGWAS) Reveals Novel Metabolites Associated with Future Type 2 Diabetes Risk and Susceptibility Loci in a Case-Control Study in a Chinese Prospective Cohort	Global Challenges , 2021, 5, 2000088	Yang Ouyang, Gaokun Qiu, Xinjie Zhao, Benzhe Su, Disheng Feng, Wangjie Lv, Qiuhui Xuan, Lichao Wang, Di Yu, Qingqing Wang, Xiaohui Lin, Tangchun Wu*, Guowang Xu*	Tangchun Wu, Guowang Xu	3.847
27	Proline metabolism in cancer	Amino Acids , 2021, 53(12), 1769–1777	Pengyu Geng, Wangshu Qin, Guowang Xu*	Guowang Xu	3.52
28	分子印迹聚合物在极性农药残留检测中的应用进展	色谱 , 2021, 39(9), 930–940	李婷, 常蒙蒙, 石先哲*, 许国旺	石先哲	1.786
29	基于液相色谱-质谱代谢组学方法研究中药定喘汤对呼吸道合胞病毒感染的疗效	色谱 , 39(3), 2021, 281–290	欧阳瑒, 迟磊, 徐超, 赵欣捷*, 崔振泽*	赵欣捷, 崔振泽	1.786
30	基于高分辨质谱的代谢组学分析技术研究进展	质谱学报 , 2021, 42(5), 787–803	孙晓珊, 路鑫*, 许国旺	路鑫	1
31	基于代谢组学探索多囊卵巢综合征合并非酒精性脂肪性肝病的病因学研究	中国妇幼保健 , 2021, 36(11), 2473–2478	张晗, 侯丽辉*, 张春兰, 赵欣捷, 许国旺, 刘颖华	侯丽辉	0

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	基于液相色谱-质谱的糖苷类化合物规模化定性方法	ZL201911187966.X	2021.12.28	许国旺, 张秀琼, 李在芳, 郑福建, 赵春霞, 赵欣捷, 路鑫
2	一种从生物体代谢物中筛选靶蛋白配体的方法	ZL201910968464.4	2021.10.15	许国旺, 王博弘, 石先哲, 秦倩
3	用于糖尿病人群中视网膜病变诊断的联合标志物及试剂盒	ZL201910609167.0	2021.08.31	许国旺, 欧阳瑒, 轩秋慧, 王砚凤, 赵欣捷
4	一种植物中羟基肉桂酸酰胺的深度注释方法	ZL201811072009.8	2021.10.08	许国旺, 李在芳, 路鑫, 赵春霞, 夏悦怡, 孙晓珊
5	羧甲基化的聚乙烯亚胺修饰的磁性纳米材料及应用	ZL201810584239.6	2021.09.17	许国旺, 常蒙蒙, 石先哲, 秦倩, 王博弘
6	一种拟靶向代谢组学分析的离子对挑选方法	ZL201810584238.1	2021.09.14	许国旺, 王利超, 苏本哲, 赵欣捷, 曾仲大, 李超, 路鑫, 林晓慧
7	USP10 蛋白的定量检测在原发性肝癌预后判断试剂盒中的应用	ZL201711269310.3	2021.08.10	许国旺, 宁振, 卢畅, 朴海龙
8	一种基于液相色谱-质谱联用的高覆盖脂质组学分析方法	ZL201711263743.8	2021.08.10	许国旺, 轩秋慧, 胡春秀, 路鑫
9	一种用于诊断膀胱癌的联合标志物及试剂盒和应用	ZL201711007984.6	2021.09.17	许国旺, 郑思佳, 赵欣捷, 王晴晴, 王晓琳
10	一种同时分析短链, 中链和长链酰基辅酶 A 的方法	ZL201710947784.2	2021.06.29	许国旺, 王霜原, 石先哲, 周丽娜
11	一种磁性修饰的金属有机多孔材料及其制备和应用	ZL201710700325.4	2021.09.24	许国旺, 周智慧, 赵春霞, 傅燕青, 路鑫
12	基于液相色谱质谱联用的粪便中胆汁酸的检测方法	ZL201610981990.0	2021.05.11	王晓琳, 许国旺, 张华
13	一种针对食品中风险添加物质的快速筛查锁定方法	ZL201711102786.8	2021.03.16	许国旺, 傅燕青, 赵春霞, 路鑫, 周智慧
14	一种基于混合生物样本的酰基肉碱大规模定性方法	ZL201711246815.8	2021.03.16	许国旺, 于迪, 周丽娜
15	plantMS2 软件 v1.0	2021SR0667244	2021.05.11	中国科学院大连化学物理研究所, 大连理工大学
16	代谢组规模化鉴定软件 v1.0	2021SR0667243	2021.05.11	中国科学院大连化学物理研究所, 大连理工大学
17	石油组学数据处理系统 v1.0	2021SR0489961	2021.04.02	中国石油天然气股份有限公司, 中国科学院大连化学物理研究所

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种用于单细胞在线检测的微升级储液池	202111538056.9	2021.12.16	许国旺, 李杭, 徐天润, 胡春秀, 胡学森
2	一种多层嵌套流式单细胞质谱进样装置	202111538035.7	2021.12.16	许国旺, 李杭, 丰迪生, 石先哲, 徐天润
3	一种微流控进样的单细胞质谱检测仪	202111538037.6	2021.12.16	许国旺, 丰迪生, 李杭, 石先哲, 刘心昱, 胡春秀
4	一种用于阵列孔板中颗粒样品加样器	202111540092.9	2021.12.16	许国旺, 李杭, 贾震, 丰迪生, 徐天润, 石先哲
5	基于阵列孔板珠打研磨的细胞前处理装置及方法	202111538033.8	2021.12.16	许国旺, 李杭, 贾震, 石先哲, 赵金慧, 胡春秀
6	一种石油馏分中芳香氮杂环化合物的结构表征方法	202111527455.5	2021.12.15	马晨菲, 夏悦怡, 路鑫, 史得军, 王春燕, 赵春霞, 赵欣捷, 张华, 许国旺（第二申请单位）
7	基于直接进样高分辨质谱的高通量检测代谢物方法	202111521896.4	2021.12.14	许国旺, 孙晓珊, 夏悦怡, 张雨晴, 赵欣捷, 路鑫
8	基于丹磺酰化及液相色谱质谱联用的白酒中二肽定量方法	202111499449.3	2021.12.09	许国旺, 陆欣, 刘心昱, 窦鹏, 李杭, 郑福建, 谢小玉
9	一种表达载体及构建和应用与 DU145 细胞系	202111476483.9	2021.12.07	许国旺, 罗圆媛, 秦望舒, 耿鹏宇, 林志坤, 路鑫
10	一种用于血清中农、兽药及化学污染物残留的筛查方法	202111431309.2	2021.11.29	许国旺, 王宇婷, 周丽娜
11	一种具有防脱落固定式彗星电泳装置及使用方法	202111364457.7	2021.11.18	许国旺, 窦鹏, 李杭, 陆欣, 耿鹏宇, 林志坤
12	一种细胞样品前处理批量操作台	202111364458.1	2021.11.18	许国旺, 李杭, 林志坤, 窦鹏, 秦望舒, 陆欣
13	一种细胞样品前处理一体化平台	202111364452.4	2021.11.18	许国旺, 林志坤, 李杭, 秦望舒, 罗圆媛, 周彦言, 耿鹏宇, 窦鹏
14	一种联合型标志物及应用和检测试剂盒与评分方法	202111451098.9	2021.12.01	许国旺, 方成男, 刘心昱
15	一种小鼠血浆、粪便或组织样本中短链脂肪酸的检测方法	202111339287.7	2021.11.12	王晓琳, 李艳丽, 许国旺, 赵欣捷, 李琦, 赵莹, 叶耀睿, 张华
16	DNA 双链序列及应用和肺腺癌细胞增殖抑制剂或在肺腺癌药物	202111410962.0	2021.11.25	许国旺, 耿鹏宇, 秦望舒, 罗圆媛, 林志坤
17	一种基于衍生化高覆盖度检测白酒中羧基化合物的方法	202110863626.5	2021.07.29	许国旺, 谢小玉, 刘心昱, 陆欣, 陈田田, 张秀琼
18	一种针对牛奶中兽药及其代谢物的非靶向筛查方法	202110756572.2	2021.07.05	许国旺, 陈田田, 赵春霞, 梁雯莹, 路鑫, 张秀琼

19	联合标志物及在诊断心房颤动中应用及诊断试剂或试剂盒	202110291839.5	2021.03.19	许国旺, 张雨晴, 赵欣捷, 刘心昱, 吕王洁, 胡春秀, 徐天润
20	代谢组规模化鉴定软件	2021R11L1184851	2021.01.20	中国科学院大连化学物理研究所, 大连理工大学
21	plantMS2 软件	2021R11L1185138	2021.01.20	中国科学院大连化学物理研究所, 大连理工大学

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数
1	代谢组学与暴露组学高端论坛	全国性	中国科学院大连化学物理研究所	2021.06.09-11	约 350
2	第 23 届全国色谱学术报告会及仪器展览会 (23rd NSEC)	全国性	中国化学会色谱专业委员会	2021.10.23-25	约 800 (现场) + 约 6000 (线上)

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间
1	Deep annotation strategy of untargeted liquid chromatography-mass spectrometry metabolomics data	许国旺	分会邀请报告	ACS Spring 2021	美国化学会年会 (线上)	2021.04.05-16

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期
1	卢红梅	中南大学	Prediction of Liquid Chromatographic Retention Time with Graph Neural Networks to Assist in Small Molecule Identification	2021.01.30
2	陈达	暨南大学	新污染物孕期暴露与健康风险	2021.04.22
3	叶为民	福建医科大学	福建队列建设背景及现状	2021.05.14
4	刘强	大连医科大学	现代生活方式干扰下的代谢与肿瘤	2021.08.05
5	Rainer Lehmann	University Hospital Tübingen	Clinical lipidomics and metabolomics -The Dos and Don'ts before high resolution profiling	2021.12.14

生物分离分析新材料与新技术 研究组（1809 组）

组长：叶明亮



叶明亮 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379610

传真：0411-84379620

电子邮件：mingliang@dicp.ac.cn

网址：<http://www.bioanalysis.dicp.ac.cn/>

组长简历：叶明亮，男，1973 年 2 月出生。博士生导师。大连化学物理研究所研究员，研究组组长，中科院分离分析化学重点实验室副主任。2001 年毕业于中国科学院大连化学物理研究所，获理学博士学位。

2005 年入选中科院百人计划，2015 年获得杰出青年基金资助，2018 年入选“万人计划”科技创新领军人才。蛋白质翻译后修饰的分析鉴定是理解机体细胞通过酶精细调控各种生理活动的关键手段，也是探索众多疾病发生发展规律的重要工具。叶明亮研究员以色谱分离与质谱分析为立足点，针对蛋白质组等复杂生物样品的高效分离与高灵敏检测问题，开展色谱、质谱分析新技术和新方法的研究，注重解决疾病蛋白质组学研究所面临的技术瓶颈问题，让精准医学更精准。发展了一系列蛋白质组学分析新技术新方法，特别是在蛋白质翻译后修饰方面建立了多项具有国际先进水平的分析新方法。在 *Nat. Methods*, *Nat. Chem. Biol.*, *Nat. Protoc.*, *Angew. Chem. Int. Ed* 等 SCI 期刊上发表发表论文 200 多篇，被引用 13081 次。曾获国家自然科学二等奖一次（2012 年），辽宁省自然科学奖一等奖两次（2004 年，2011 年），大连市科技进步一等奖一次（2016 年），中科院院长奖学金特别奖（2001 年）。先后主持基金委杰出青年基金、国家重点研发计划重点专项、基金委重点项目、科技部创新方法项目、国家重大科学研究计划课题等项目。

主要研究方向：蛋白质组修饰谱规模化分析技术和方法、复杂生物样品预处理技术和方法、高效分离柱技术与多维分离分析系统、血液净化材料、生物分离材料

关键词（5 个）：蛋白质组学、复杂生物样品、分离材料、血液净化

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	叶明亮	男	1973.02	研究员	博士	是	是	
2	欧俊杰	男	1978.10	研究员	博士	是	否	
3	秦洪强	男	1984.09	研究员	博士	否	否	
4	王科云	男	1988.01	助理研究员	博士	否	否	
5	王璐	女	1982.02	工程师	双学士	否	否	
6	刘晓艳	女	1983.09	工程师	硕士	否	否	
7	王葵	男	1981.08	助理研究员	博士	否	否	
8	于文皓	女	1993.09		硕士	否	否	项目聘用
9	马淑娟	女	1977.07		博士	否	否	项目聘用
10	唐睿智	男	1994.09		硕士	否	否	项目聘用
11	岳旭阳	女	1996.11		硕士	否	否	项目聘用
12	吴丽华	女	1955.11	高级实验师	大专	否	否	返聘人员

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	叶明亮	朱海洋	李柯佳	张晓磊
2	叶明亮	叶玉莹	陈尧	
3	叶明亮	赵长瑞（联合培养）	方正	
4	叶明亮	刘晨阳（联合培养）	阮成飞	
5	叶明亮		朱赫	
6	叶明亮		刘璐瑶	
7	叶明亮		王钟毓	
8	叶明亮		苗恩铭	
9	叶明亮		马燕妮	
10	叶明亮		于婷	
11	叶明亮		高钰君（联合培养）	
12	叶明亮		李宙显（联合培养）	
13	秦洪强	刘莉	周家华	
14	秦洪强	田凯璐（联合培养）		
15	秦洪强	李佳颖（联合培养）		
16	秦洪强	张酌（联合培养）		
17	欧俊杰	张帅（联合培养）	李晓维	
18	欧俊杰	王晨阳（联合培养）		
19	欧俊杰	高铮（联合培养）		

20	欧俊杰	贾世聪（联合培养）		
21	欧俊杰	潘蕾（联合培养）		
22	欧俊杰	武文蕊（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	吕佳纹	博士	叶明亮	2021.06
2	王麒	博士	叶明亮	2021.06
3	张娜	博士	叶明亮	2021.06

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	13	5

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	叶明亮	色谱	编委	2015 年
2	叶明亮	质谱学报	编委	2018 年
3	叶明亮	分析化学	编委	2019 年
4	叶明亮	Journal of Proteome Research	编委	2022年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家重点研发计划	规模化蛋白质复合物动态分析新技术新方法研究（2016YFA0501400）	2016.07-2021.06	叶明亮（负责）
2	国家自然科学基金重点项目	糖基化蛋白质组位点特异性糖型分析方法研究（22034007）	2021.01-2025.12	叶明亮（负责）

3	国家自然科学基金面上项目	基于非天然糖代谢标记的分泌蛋白质糖基化精细分析新方法研究（21775146）	2018.01-2021.12	秦洪强（负责）
4	国家自然科学基金面上项目	新型多级孔道杂化整体材料的制备及其在蛋白质组学中的应用（21974137）	2020.01-2023.12	欧俊杰（负责）
5	国家自然科学基金面上项目	基于多通道微结构光纤开管柱的蛋白质组高灵敏度分析方法研究（22174139）	2022.01-2025.12	马淑娟（负责）
6	国家自然科学基金杰出青年基金	赖氨酸甲基化位点占有率测定新方法的建立及其用于肿瘤耐药机制的研究（21804131）	2019.01-2021.12	王科云（负责）
7	中国科学院-威高研究发展计划	新型免疫吸附血液净化材料的研制与产业化（中科院威高计划[2017]009号）	2017.01-2020.12	欧俊杰（负责）
8	辽宁省“兴辽英才计划”	蛋白质组新技术新方法研究（XLYC1802028）	2019.01-2021.12	叶明亮（负责）

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	大连润生康泰医学检验实验室有限公司	子宫内膜癌位点特异性糖型疾病标志物的筛选鉴定	2020.11.23	叶明亮
2	大连医科大学	小分子 KST 候选靶标的鉴定	2021.06.20	叶明亮
3	大连医科大学附属第二医院	支气管上皮细胞系（糖基化）蛋白质组学分析	2021.08.24	叶明亮

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

自动化的完整糖肽富集方法实现对血清位点特异性糖基化蛋白质组学的高重现性分析

在复杂生物体系自下而上的蛋白质组学研究中，糖基化肽段的丰度远低于其他多肽。因此，糖基化肽段的富集是提高检测灵敏度和可信度必不可少的实验流程。然而，糖基化蛋白质组学通常需要繁琐的实验步骤来进行完整糖肽的富集，使其难以应用于大规模临床样品的分析。我们开发了一种自动化的完整糖肽富集方法，用于分析血清位点特异性 N-连接糖型。该方法通过配置了亲水作用色谱柱（HILIC）的超高效液相色谱仪实现了每 20 分钟内即可对一份 5 微升血清酶解样品的 N-连接糖基化肽段进行富集，随后通过微柱液相色谱-纳喷质谱联用技术（LC-MS/MS）实现了对 1 微升血清 N-连接糖肽的分析，并从每 1 微升起始血清中鉴定到来自约 130 个糖蛋白的近 1200 条完整 N-连接糖肽。与传统的利用手动 SPE 富集方法相比，该自动化方法具有更好的富集特异性（84% versus 36%）、更高的完整 N-连接糖肽鉴定量（1198 versus 745）、和更优的糖肽定量重现性（CV 值中位数 9% versus 17%）。通过批内/批间实验证明了本文方法在长时间运行中的高重现性。将该方法应用于探究胰腺癌患者组和健康对照组之间血清位点特异性 N-连接糖型的变化，并通过定量完整糖肽的主成分分析实现了对两组样品的良好的聚类。通过对差异位点特异性 N-连接糖型的分析，发现胰腺癌患者血清中糖蛋白 IgG1 的 180 位点上单岩藻糖且非唾液化的糖链的表达量显著低于健康对照

组。该自动化方法是复杂生物样本位点特异性 N-糖基化蛋白组学分析的强大工具，具有较大的临床应用潜力 (*Anal. Chem.*, 2021, 93: 9473-9480.)。

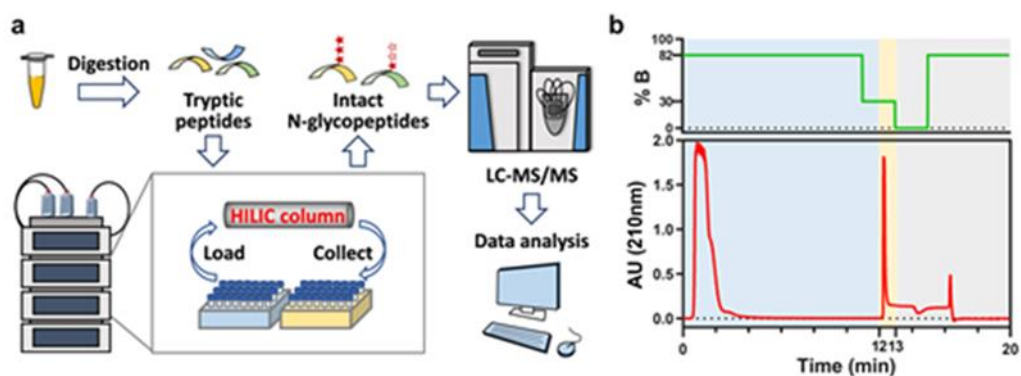


图 1. 自动化的完整糖肽富集方法

2. 代表性研究工作进展

1) 酶标记法配合化学氧化富集鉴定 O-GlcNAc 修饰

O-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc)修饰发生在丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)残基上，是最重要的蛋白质翻译后修饰(PTM)之一，与磷酸化修饰存在密切相互作用，参与细胞代谢、信号转导、免疫应答等生理过程，但丰度极低且易被其调控酶 OGT 和 OGA 添加和删除。现有的主要富集方法中，凝集素法、抗体法等非共价结合法的亲和力偏弱且非特异性吸附较多；共价结合法中，以高碘酸钠(NaIO_4)直接氧化其反式邻二醇结构非常困难，化学酶促标记或人工代谢标记在提升特异性的同时引入了大尺寸的不可逆标签，阻碍了质谱鉴定。我们发展了基于糖基转移、化学氧化与可逆酰肼化学反应的 O-GlcNAc 糖肽富集方法。将该方法与预分级法联用，提升 O-GlcNAc 位点鉴定覆盖度，共鉴定到 829 处潜在 O-GlcNAc 修饰位点，其中约 2/3 被人类 O-GlcNAc 蛋白质数据总集所覆盖；超过 1/3 出现在 HeLa 细胞专属 O-GlcNAc 数据集。上述位点有 396 处的上下游 50 个氨基酸中存在被 Uniprot 数据库确定的共 1053 处磷酸化位点，其中 61 处为共有的阴-阳位点，提示 O-GlcNAc 与磷酸化修饰可能存在广泛的共定位和位点竞争。此外，鉴定到的 O-GlcNAc 糖蛋白中包括识别 RNA 上 N6-甲基腺苷(m6A)的 YTH 蛋白家族成员 YTHDF1 和 YTHDF3，以及组蛋白 H3K9 去甲基化酶 KDM3B，它们均匹配到多处潜在 O-GlcNAc 修饰，且均含有由携带未脱落糖基和特异性标记的肽段碎片离子确定的修饰位点，从而提供了有关 O-GlcNAc 与磷酸化、甲基化等修饰相互作用的论据 (*Anal. Chem.*, 2021, 2021, 93, 49, 16618–16627)。

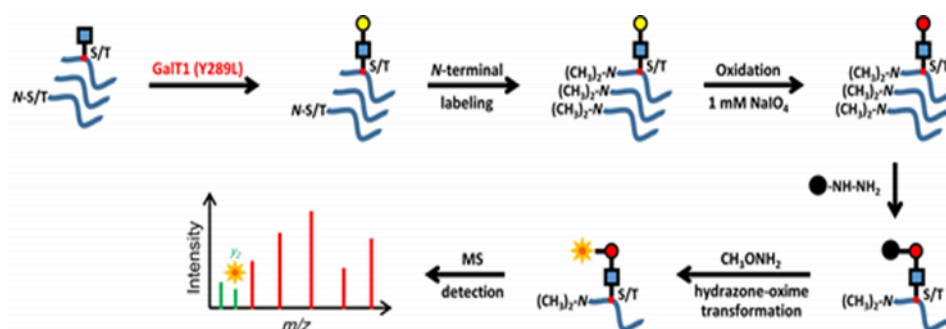


图 2. 基于 CHO-GlcNAc 的 O-GlcNAc 糖肽富集方法

2) 固定化金属离子亲和色谱法高效富集 O-GalNAc 糖肽

O-GalNAc 糖基化在细胞免疫、细胞间信号传导和免疫响应等诸多生命活动中均发挥着重要的作用，因此对于粘蛋白型 O-糖基化的分析有助于更好地理解蛋白质糖基化的重要意义。然而，由于

O-GalNAc 糖基化缺少特异性切除 O-糖链的糖苷酶，糖型组成的高度复杂以及相对低的丰度，使得对 O-GalNAc 糖基化修饰的全面深入分析具有很大的挑战，极大地限制了人们对 O-GalNAc 糖基化调控在生理和病理过程中的认知。由于糖基化蛋白质/糖基化肽段相对于非糖基化蛋白质/糖基化肽段的含量较低，其离子信号往往会被非糖基化蛋白质/非糖基化肽段的离子信号所抑制，因此在质谱分析之前，需要对糖基化蛋白质/糖基化肽段进行预富集与分离。我们将 Ti(IV)-IMAC 材料用于 O-GalNAc 糖基化肽段的富集，其中选择酸性和高含量的有机溶剂作为上样缓冲液，通过螯合亲和力和亲水相互作用捕获 O-GalNAc 糖基化肽段，而在碱性和低含量的有机溶剂中通过降低螯合亲和力和亲水相互作用来释放 O-GalNAc 糖基化肽段。该方法可从 1 μ L 人血清中鉴定到 691 个非冗余的 O-GalNAc 糖基化肽段，对应于 141 个糖基化蛋白质。与亲水作用色谱(HILIC)法相比，Ti(IV)-IMAC 材料仅从 0.1 μ L 人血清样品中即可富集到近 2 倍的 O-GalNAc 糖基化肽段。进一步采用高 pH 值的反相液相色谱(RPLC)对 O-GalNAc 糖基化肽段进行分级，结合 2D LC-MS/MS 分析，仅从 7.2 μ L 人血清样品中可鉴定到 2,093 个 O-GalNAc 糖基化肽段，对应于 271 个糖基化蛋白质，是目前为止最大的 O-GalNAc 糖基化肽段数据库之一，实现了对复杂生物样本中 O-GalNAc 糖基化的规模化分析。进一步将 Ti(IV)-IMAC 集成策略应用于肝细胞癌(HCC)血清中 O-GalNAc 糖基化肽段的分析。使用非标记定量(LFQ)对 O-GalNAc 糖基化肽段进行定量分析，在 HCC 和对照组血清样本间获得了 52 个明显改变的 O-GalNAc 糖基化肽段，表明该方法在临床研究中具有良好的应用潜力 (*Anal. Chem.*, 2021, 93, 7579-7587)。

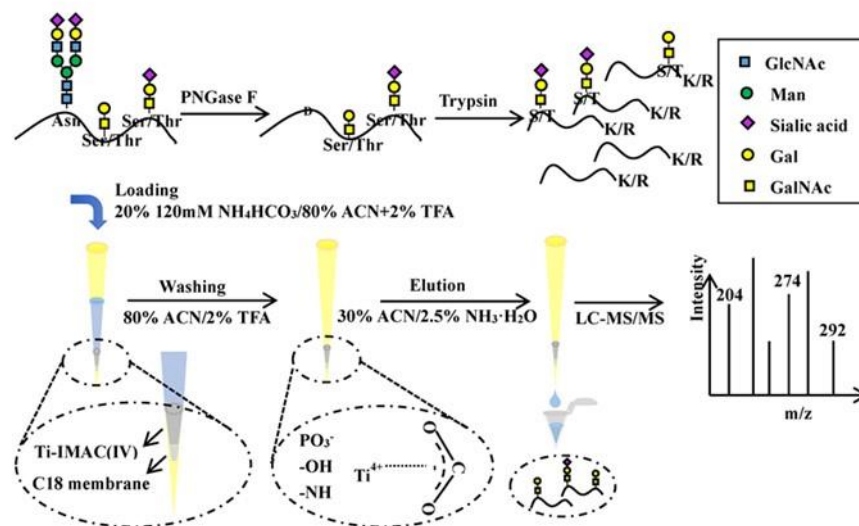


图 3. Ti(IV)-IMAC 高效富集 O-GalNAc 糖肽

3) 酶促细胞表面快速标记技术用于细胞表面蛋白质组分析

细胞表面蛋白质是广泛的药物设计靶标，是外界微环境改变引起胞内信号传导的起始部位，在细胞粘附、信号转导、物质交换、免疫应答以及细胞通讯等生命活动中起到非常重要的作用。几乎所有的物质（包括水分子）进出细胞都需要质膜蛋白质的参与。对于多细胞生物体来说，感知外界微环境中调控因子并及时调控胞内信号通路对于细胞的生存、分化以及机体稳态来说都是非常重要的。其中，感知环境信号后细胞表面瞬时变化的这些蛋白质可能是细胞生物学功能的重要的驱动分子，对生命活动的调控起到重要的作用。为了实现细胞表面蛋白质的快速选择性标记，我们通过在活细胞体系外源加入活性比较高的辣根过氧化物酶（HRP）以及带有一个比较长的极性聚酰胺连接基团的不透膜探针（BxxP），在 H₂O₂ 的作用下，HRP 催化探针 BxxP 上的酚羟基氧化形成活性高、寿命短的酚氧自由基，这些自由基迅速与暴露在细胞表面蛋白质上的富电子氨基酸，主要是酪氨酸，发生共价反应。相比较传统的氨基靶向的生物素标记策略，此标记策略（PECSL）具有更快的反应动力学，可以在短时间内（10 s）实现细胞表面蛋白质的高效标记。结合亲和富集、柱上酶解以及高精度质谱分析，1 min 标记反应实现了从 4*10⁶ 个 HeLa 细胞中共鉴定到 1370（51%）个 GO 标注的细胞表面蛋白质，732 个带有跨膜区的蛋白质，81 类分化抗原簇分子，10 s 标记反应实现了从 4*10⁶ 个 HeLa 细胞中共鉴定到 922 个 GO 标注的细胞表面蛋白质。我们将发展的 PECSL 技术与无标记定量蛋白

质组学技术结合应用于胰岛素作用后（5 min 和 2 h）HepG2 细胞表面蛋白质组的动态变化分析，成功捕获到 32 个与胰岛素信号调控相关的蛋白质，包括胰岛素受体、葡萄糖转运囊泡相关蛋白质等。以上结果说明，胰岛素作用 HepG2 细胞后，在细胞质膜上很多蛋白质的丰度是高度动态变化的，PECSL 技术结合无标记定量方法可以成功捕获到这些在细胞质膜上丰度发生动态变化的蛋白质信息（*Anal. Chem.*, 2021, 93, 4542–4551）。

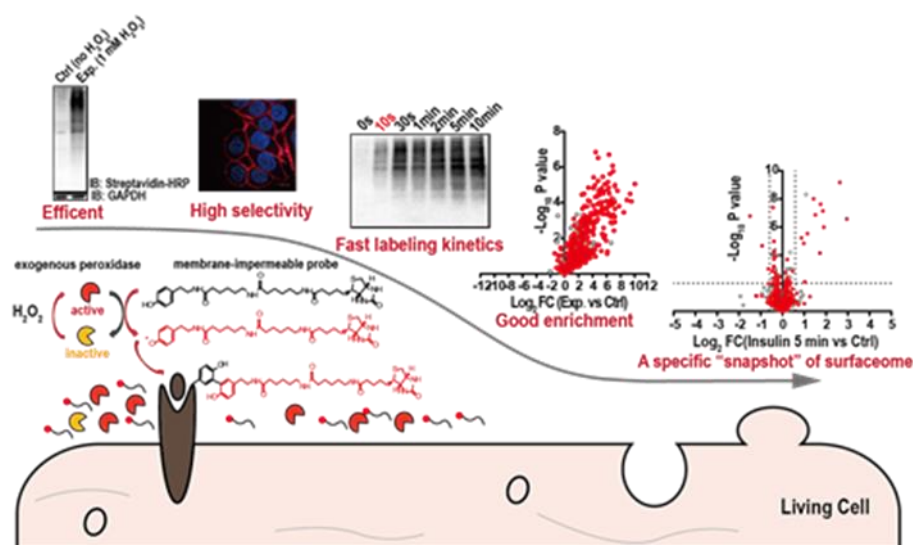


图 4. 酶促细胞表面快速标记技术用于细胞表面蛋白质组分析

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯 作者	影响 因子
1	Integration of covalent organic frameworks into hydrophilic membrane with hierarchical porous structure for fast adsorption of metal ions	Journal of Hazardous Materials , 2021, 407, 124390	Luwei Zhang, Ya Li, Yan Wang, Shujuan Ma, Junjie Ou*, Yehua Shen, Mingliang Ye, Hiroshi Uyama	Junjie Ou	10.588
2	Facile preparation of bifunctional adsorbents for efficiently enriching N-glycopeptides and phosphopeptides	Analytica Chimica Acta , 2021, 1144, 111–120	Ruizhi Tang, Yang Yu, Jing Dong, Yating Yao, Shujuan Ma*, Junjie Ou, Mingliang Ye	Shujuan Ma	6.558
3	Comparative evaluation of MAX-Ti3AlC2 and MXene-Ti3C2 as	Nanoscale , 2021, 13, 2923–2930	Xiaowei Li, Na Zhang, Ruizhi Tang, Jiawen Lyu, Zhen Liu, Shujuan Ma, Junjie Ou*, Mingliang Ye	Junjie Ou	7.79

	affinity chromatographic materials for highly selective enrichment of phosphopeptides				
4	Selective enrichment of N-terminal proline peptides via hydrazide chemistry for proteomics analysis	Analytica Chimica Acta , 2021, 1142, 48–55	Zhouxian Li, Qi Wang, Jiawei Mao, Lingyi Zhang, Weibing Zhang*, Mingliang Ye*	Weibing Zhang, Mingliang Ye	6.558
5	Rapid Enzyme-Mediated Biotinylation for Cell Surface Proteome Profiling	Analytical Chemistry , 2021, 93, 4542–4551	Yanan Li, Yan Wang, Yating Yao, Jiawen Lyu, Qinglong Qiao, Jiawei Mao, Zhaochao Xu, Mingliang Ye*	Mingliang Ye	6.986
6	Glycoproteomics Analysis Reveals Differential Expression of Site Specific Glycosylation in Human Milk Whey during Lactation	Journal of Agricultural and Food Chemistry , 2021, 69, 6690–6700	Zhongyu Wang, Na Zhang, Wendan Wang, Yitong Li, Ignatius M. Szeto, Hongqiang Qin, Yan Jin*, Mingliang Ye*	Yan Jin, Mingliang Ye	5.279
7	Automated Intact Glycopeptide Enrichment Method Facilitating Highly Reproducible Analysis of Serum Site-Specific N-Glycoproteome	Analytical Chemistry , 2021, 20, 7473–7480	Luyao Liu, Bin Zhu, Zheng Fang, Na Zhang, Hongqiang Qin, Zhimou Guo, Xinmiao Liang, Zhenzhen Yao, Mingliang Ye*	Mingliang Ye	6.986
8	Mechanical stress induced protein precipitation method for drug target screening	Analytica Chimica Acta , 2021, 1168338612	Jiawen Lyu, Yan Wang, Chengfei Ruan, Xiaolei Zhang, Kejia Li, Mingliang Ye*	Mingliang Ye	6.558
9	Highly Efficient Enrichment of O-GalNAc Glycopeptides by Using Immobilized Metal Ion Affinity Chromatography	Analytical Chemistry , 2021, 93, 21, 7579–7587	Xuyang Yue, Hongqiang Qin*, Yao Chen, Zheng Fang, Luyao Liu, He Zhu, Xiaoyan Liu, Jiahua Zhou, Kailu Tian, Xiaoqiang Qiao*, Mingliang Ye*	Hongqiang Qin, Xiaoqiang Qiao, Mingliang Ye	6.986
10	An efficient approach based on basic strong cation exchange chromatography for enriching methylated peptides with high specificity for methylproteomics analysis	Analytica Chimica Acta , 2021, 1161338467	Zhouxian Li, Qi Wang, Yan Wang, Keyun Wang, Zhen Liu, Weibing Zhang*, Mingliang Ye*	Weibing Zhang, Mingliang Ye	6.558
11	Chemical Depletion of Histidine-Containing Peptides Allows Identification of More	Journal of Proteome Research , 2021, 20(5), 2497–2505	Qi Wang, Zhouxian Li, Jiahua Zhou, Yan Wang, Keyun Wang, Hongqiang Qin, Mingliang Ye*	Mingliang Ye	4.466

	Low-Abundance Methylation Sites from Proteome Samples				
12	Operative ubiquitin-specific protease 22 deubiquitination confers a more invasive phenotype to cholangiocarcinoma	Cell Death & Disease , 2021, 12, 678	Yu Tian, Bo Tang*, Chengye Wang, Yan Wang, Jiakai Mao, Yifan Yao, Zhenming Gao, Rui Liang, Mingliang Ye, Shijie Cai*, Liming Wang*	Bo Tang, Shijie Cai, Liming Wang	8.469
13	Dual-Functional Ti(IV)-IMAC Material Enables Simultaneous Enrichment and Separation of Diverse Glycopeptides and Phosphopeptides	Analytical Chemistry , 2021, 93, 8568–8576	Junfeng Huang, Xiaoyan Liu, Danqing Wang, Yusi Cui, Xudong Shi, Jing Dong, Mingliang Ye*, Lingjun Li*	Mingliang Ye, Lingjun Li	6.986
14	Mirror-Cutting-Based Digestion Strategy Enables the In-Depth and Accuracy Characterization of N-Linked Protein Glycosylation	Journal of Proteome Research , 2021, 20(11), 4948–4958	Yao Chen, Zheng Fang, Jiahua Zhou, Hongqiang Qin*, Mingliang Ye*	Hongqiang Qin, Mingliang Ye	4.466
15	Widening The Bottleneck of Phosphoproteomics: Evolving Strategies For Phosphopeptide Enrichment	Mass Spectrometry Reviews , 2021, 40, 309–333	Teck Yew Low*, M. Aiman Mohtar, Pey Yee Lee, Nursyazwani Omar, Houjiang Zhou, Mingliang Ye	Teck Yew Low	10.946
16	Fabrication of highly crosslinked and monodispersed silicon-containing polymeric microspheres via photo-initiated polymerization and their application in capillary liquid chromatography	Journal of Chromatography A , 2021, 1659, 462643	Shuai Zhang, Ruizhi Tang, Dongying Wang, Shujuan Ma, Shicong Jia, Zheng Gao, Bolin Gong*, Junjie Ou*	Bolin Gong, Junjie Ou	4.759
17	Highly Efficient Enrichment of O-GlcNAc Glycopeptides Based on Chemical Oxidation and Reversible Hydrazone Chemistry	Analytical Chemistry , 2021, 93, 16618–16627	Yao Chen, Hongqiang Qin*, Xuyang Yue, Jiahua Zhou, Luyao Liu, Yongzhan Nie, Mingliang Ye*	Hongqiang Qin, Mingliang Ye	6.986
18	完整糖基化肽段的富集与质谱解析新技术研究进展	色谱 , 2021, 39(10), 1045–1054	刘璐瑶, 秦洪强, 叶明亮*	叶明亮	1.786

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种制备含硅多孔整体材料的方法及整体材料的应用	ZL2017104514614	2021.01.08	欧俊杰, 马淑娟, 叶明亮
2	一种磷酸肽固相萃取小柱及制备和应用	ZL 2016111524245	2021.02.26	叶明亮, 姚亚婷, 董靖
3	一种脰键连接的共价有机框架材料及制备和应用	ZL201811019669X	2021.03.30	欧俊杰, 李亚, 马淑娟
4	一种有机-无机杂化多孔整体材料及制备和应用	ZL2018111723464	2021.04.02	欧俊杰, 王妍, 马淑娟
5	一种金鸡纳碱功能化手性杂化整体固定相的制备及应用	ZL2018112296512	2021.05.25	欧俊杰, 马淑娟, 王妍
6	一种磷酸功能化和 Ti-IMAC 碳材料及其制备和应用	ZL2018105841393	2021.06.01	欧俊杰, 张海洋, 马淑娟
7	一种微孔聚合物包覆的亲水性树脂及其在糖肽富集中的应用	ZL2018101447877	2021.06.22	欧俊杰, 李亚, 董靖
8	一种青霉胺修饰的多级孔杂化材料的制备及其应用	ZL2018109958917	2021.06.22	欧俊杰, 马淑娟, 张路伟
9	含席夫碱配体的金属有机骨架材料、催化剂及制备与应用	ZL201910753773X	2021.07.13	欧俊杰, 陈连芳, 叶明亮
10	一种基于拟多级谱进行完整糖基化肽段的质谱检测方法	ZL20171113393892	2021.08.03	叶明亮, 秦洪强, 陈尧
11	一种杂化多孔整体材料及其制备和应用	ZL2018105841482	2021.08.31	欧俊杰, 王妍, 马淑娟
12	一种亲水性胆红素吸附剂及其制备和应用	ZL2018103436792	2021.09.14	欧俊杰, 李晓维, 董靖
13	一种谷胱甘肽修饰的杂化材料及其制备与应用	ZL2019102431940	2021.09.28	欧俊杰, 马淑娟, 张路伟
14	一种巯基功能化自具微孔聚合物及其制备和应用	ZL2019108816701	2021.09.28	欧俊杰, 徐俊文, 叶明亮
15	一种具有脯氨酰内切酶抑制活性的鹿茸活性组分及制备和应用	ZL2017106284570	2021.10.15	靳艳, 叶明亮, 于洋
16	一种亲水性壳聚糖整体材料及其制备和应用	ZL2018111480509	2021.10.15	欧俊杰, 张路伟, 马淑娟
17	一种醛基修饰的共价有机框架材料与制备及其应用	ZL201910743872X	2021.10.15	欧俊杰, 李亚, 马淑娟
18	一种高通量富集和鉴定内源性 N-O-连接糖肽的方法	ZL2017111800381	2021.11.23	叶明亮, 王舒越, 秦洪强, 王璐, 陈尧
19	一种猪源 ACE 抑制活性多肽与药物组合物或食品及应用	ZL2019104898702	2021.11.30	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮
20	一种枸杞 ACE、DPP-IV 抑制肽及衍生多肽和应用、混合物	ZL201910806960X	2021.11.30	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮
21	一种枸杞 ACE 抑制肽及衍生多肽和应用、混合物	ZL 2019108069830	2021.11.30	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮
22	一种枸杞 ACE 抑制肽和衍生多肽及应用、混合物	ZL 2019108071239	2021.11.30	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮

23	一种枸杞 ACE 抑制肽和衍生多肽以及应用、混合物	ZL 2019108077339	2021.11.30	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮
24	一种枸杞 ACE 抑制肽以及衍生多肽和应用、混合物	ZL 2019108075140	2021.12.07	靳艳, 庄晶玲, 叶明亮
25	一种胆红素吸附剂及其制备和应用	ZL 2019108584653	2021.12.17	欧俊杰, 董靖, 叶明亮, 于之渊, 姜利, 孙传盛
26	MSDecipher 蛋白质质谱数据解析软件	2021SR1096262	2021.06.01	叶明亮, 毛家维, 朱赫
27	完整糖肽质谱碎裂谱图数据库构建软件	2021SR1096260	2021.05.01	叶明亮, 方正
28	N-糖基化修饰蛋白质组学数据处理平台	2021SR1096261	2021.05.01	叶明亮, 方正

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种含有钛离子官能团的中空纳米硅球及其制备与应用	202111518039.9	2021.12.09	欧俊杰, 李晓维, 孙传盛
2	一种聚合物 Janus 微粒及其制备方法	202111370660.5	2021.11.18	欧俊杰, 孙传盛, 贾世聪, 叶明亮
3	一种表面含双官能团聚合物微球及其制备和应用	202111421663.7	2021.11.26	欧俊杰, 孙传盛, 张帅
4	一种胺化树脂材料及其制备和应用	202111367986.2	2021.11.18	欧俊杰, 孙传盛, 高铮
5	一种聚合物微球及基于反相悬浮聚合法的制备和其应用	202111145344.8	2021.09.28	汤春静, 孙传盛, 武文蕊, 欧俊杰
6	一种含有磷酸酯官能团的噻吩基微球及其制备与应用	202111145370.0	2021.09.28	汤春静, 孙传盛, 唐睿智, 欧俊杰
7	一种共轭微孔聚合物包覆纳米二氧化硅微球制备及荧光检测应用	202111188354.X	2021.10.12	马淑娟, 王晨阳, 欧俊杰, 叶明亮
8	一种可重复使用的 Ti4+-壳聚糖复合膜及其制备与应用	202111147343.7	2021.09.29	马淑娟, 潘蕾, 欧俊杰, 叶明亮
9	一种亲水膜层包覆的大孔树脂材料及其制备和应用	202110399508.3	2021.04.14	欧俊杰, 孙传盛, 高铮
10	一种异植醇修饰聚丙烯酸酯微球及其制备与应用	202110399512.X	2021.04.14	欧俊杰, 孙传盛, 张帅
11	一种微孔有机聚合物包覆的二氧化硅微球及其制备与应用	202110263541.3	2021.03.11	马淑娟, 王晨阳, 欧俊杰
12	一种可重复使用的固定金属离子亲和色谱吸附剂及其制备和应用	202110280827.2	2021.03.16	欧俊杰, 孙传盛, 马淑娟
13	一种以纳米金刚石为基质的磷酸化肽吸附剂及其制备和应用	202110249329.1	2021.03.08	马淑娟, 欧俊杰, 唐睿智, 叶明亮
14	一种复合微球及其制备和在磷酸化肽吸附中的应用	202110446621.2	2021.04.25	欧俊杰, 孙传盛, 贾世聪
15	一种含有两性离子的亲水微球及其制备和应用	202110234609.5	2021.03.03	马淑娟, 武文蕊, 欧俊杰
16	一种掺杂碳点的壳聚糖膜及其制备与应用	202110234611.2	2021.03.03	马淑娟, 潘蕾, 欧俊杰

17	MSDecipher 蛋白质质谱数据解析软件	2021R11L2122939	2021.06.01	叶明亮, 毛家维, 朱赫
18	完整糖肽质谱碎裂谱图数据库构建软件	2021R11L2123692	2021.05.01	叶明亮, 方正
19	N-糖基化修饰蛋白质组学数据处理平台	2021R11L2123437	2021.05.01	叶明亮, 方正

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期
1	李洪林	华东理工大学	博格列汀的研发路：从靶点识别到临床新药	2021.10.20
2	曲广波	中国科学院生态环境研究中心	新污染物的转化与毒理	2021.06.12
3	刘聪	中科院上海有机化学研究所	蛋白质相分离的动态调控与化学干预	2021.03.22

生物分子高效分离与表征 研究组（1810 组）

组长：张丽华



张丽华 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379720

传真：0411-84379720

电子邮件：lihuazhang@dicp.ac.cn

网址：<http://www.proteomics.dicp.ac.cn>

组长简历：张丽华，研究员，博士生导师。1995 年毕业于吉林大学化学系。同年进入中国科学院大连化学物理研究所攻读博士学位，师从张玉奎院士；主要开展毛细管电色谱基础理论和新技术的研究。1999 年赴德国国家环境与健康研究中心博士联合培养，师从 A. Kettrup 教授；从事毛细管电泳和质谱联用于金属蛋白的分析。2000 年获得理学博士学位。2001 年-2003 年 3 月，在日本德岛大学马场嘉信教授研究室做博士后；从事基因组快速分析的研究工作。2003 年 4 月回中国科学院大连化学物理研究所工作；2004 年入选中科院“百人计划”，2005 年获得择优支持；2005 年晋升为研究员，课题组长。获得国家自然科学二等奖、辽宁省自然科学一等奖、中国分析测试协会 CAIA 一等奖和中国化学会青年化学奖等奖项。2012 年入选科技部“中青年科技创新领军人才”（万人计划）。已发表 SCI 文章近 300 余篇；申请发明专利 200 余项，授权 90 余项；参与了 7 本中英文著作的编写。现任 *Analytical Bioanalytical Chemistry*, *Proteomics*, *Science China Chemistry*、《色谱》、《分析化学》和《高等学校化学学报》编委。

主要研究方向：样品预处理和分离新材料；多维多模式液相分离新技术；高灵敏度检测和鉴定新方法；集成化高通量分析新平台；蛋白质组定性定量分析新方法。

关键词（5 个）：色谱、高分辨分离与表征、蛋白质组、分离新材料、重大疾病

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	张玉奎	男	1942.09	院士	学士	是	否	
2	张丽华	女	1973.09	研究员	博士	是	是（2017）	
3	梁振	男	1977.10	研究员	博士	是	否	
4	张晓哲	男	1974.09	研究员	博士	是	否	
5	赵宝锋	男	1979.06	研究员	博士	是	否	
6	杨开广	男	1981.09	研究员	博士	是	否	
7	袁辉明	男	1982.07	研究员	博士	否	否	
8	单亦初	男	1975.10	副研究员	博士	否	否	
9	随志刚	男	1979.03	副研究员	博士	否	否	
10	刘丹	女	1980.03	副研究员	博士	否	否	
11	梁玉	女	1982.07	副研究员	博士	否	否	
12	江波	男	1984.11	副研究员	博士	否	否	
13	赵群	女	1985.02	副研究员	博士	否	否	
14	戴忠鹏	男	1964.01	高级实验师	学士	否	否	
15	程孟春	女	1976.02	高级实验师	学士	否	否	
16	李潇	女	1981.06	高级实验师	硕士	否	否	
17	张晓丹	女	1970.07	实验师	大专	否	否	
18	赵楠	女	1982.07	实验师	硕士	否	否	
19	刘欣欣	女	1987.07	实验师	硕士	否	否	
20	刘祎	女	1991.04	研实员	学士	否	否	项目聘用
21	钟博文	男	1992.04	研实员	博士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	张玉奎、张丽华	李瑞莹	赵宝锋	郭潇佳
2	张玉奎、张丽华	宋丽	侯瑞	
3	张玉奎、张丽华	张蓓蓉	乔子淳	
4	张玉奎、张丽华	侯国山	孙悦	
5	张玉奎、张丽华	吴玉洁	王鹤	
6	张玉奎、张丽华		王松朵	
7	张玉奎、张丽华		王芷婷	
8	张玉奎、张丽华		王子璇	
9	张玉奎、张丽华		陈宇文	
10	张玉奎、张丽华		贺映云	

11	张玉奎、张丽华		王超	
12	张玉奎、张丽华		张玮杰	
13	张玉奎、张丽华		陈玉宛	
14	张玉奎、张丽华		李一岚	
15	张玉奎、张丽华		安雨馨	
16	张玉奎、张丽华		赵丽丽	
17	张玉奎、张丽华		褚宏伟	
18	张玉奎		李欣蔚	
19	张丽华		陈静	
20	赵宝锋	张堃	马宝福	
21	赵宝锋	郑诗颖	高航	
22	赵宝锋		潘慧	
23	杨开广	蒋倩倩	周雯	
24	张玉奎、张丽华	曲博新（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	李洋	博士	张玉奎、张丽华	2021.05
2	杨超	博士	张玉奎、张丽华	2021.05
3	王子璇	硕士	赵宝锋	2021.05

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	1	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	张玉奎	全国仪器分析测试标准化技术委员会	主任委员	2014 年
2	张玉奎	中国分析测试协会标准化委员会	主任委员	2014 年
3	张玉奎	全国工业过程测量和控制标准化技术委员会分析仪器分技术委员会	主任委员	2016 年
4	张玉奎	中国化学会色谱专业委员会	委员	2018 年
5	张丽华	中国化学会质谱分析专业委员会	理事	2014 年
6	杨开广	中国蛋白质组学专业委员会	理事	2016 年
7	赵宝锋	中国蛋白质组学会青年委员会	委员	2016 年

8	杨开广	中国蛋白质组学会青年委员会	委员	2016 年
9	张丽华	全国仪器分析测试标准化技术委员会	委员	2014 年
10	梁振	全国工业过程测量和控制标准化技术委员会 分析仪器分技术委员会	委员	2016 年
11	张丽华	辽宁省细胞生物学学会肿瘤外科治疗与转化医学专业委员会	副主任委员	2017 年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	张玉奎	色谱	主编	2005 年
2	张玉奎	分析仪器	主编	2011 年
3	张丽华	Analytical and Bioanalytical Chemistry	编委	2012 年
4	张丽华	Proteomics	编委	2012 年
5	张丽华	Sicence China Chemistry	青年编委	2018 年
6	张玉奎	Sicence China Chemistry	编委	2002 年
7	张丽华	色谱	编委	2005 年
8	杨开广	色谱	编委	2019 年
9	张玉奎	分析化学	编委	2006 年
10	张玉奎	分析测试学报	编委	2004 年
11	梁振	分析测试学报	青年编委	2016 年
12	张玉奎	分析科学学报	顾问	2003 年
13	张玉奎	质谱学报	编委	2018 年
14	张玉奎	化学学报	编委	2011 年
15	张丽华	高等学校化学学报	编委	2019 年
16	张玉奎	分析实验室	编委	2006 年
17	袁辉明	分析实验室	编委	2019 年
18	张玉奎	中国无机分析化学	编委	2003 年
19	张玉奎	生命科学仪器	编委	2004 年
20	张玉奎	现代科学仪器	编委	2003 年
21	张玉奎	现代仪器	编委	2007 年
22	张玉奎	中国仪器仪表	编委	2008 年
23	张玉奎	应用化学	编委	2005 年
24	张玉奎	应用化工	编委	2009 年
25	张玉奎	食品安全质量检测技术	顾问	2006 年
26	江波	Research and Application of Materials Science	编委	2019 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家重点研发计划	高分辨率原位结构解析技术	2021.12-2026.12	赵群 (参与)
2	国家重点研发计划	人类蛋白质组计划 2.0-蛋白质组学驱动的精准医学计划	2020.12-2023.11	张玉奎 (参与)
3	国家重点研发计划	蛋白质机器动态、原位结构的整合方法学研究（2018YFA0507703）	2018.01-2023.12	赵群 (课题负责)
4	国家重点研发计划	深度覆盖的蛋白质组精准鉴定与定量新技术（2017YFA0505000）	2017.01-2022.12	张丽华 (项目负责)
5	国家重点研发计划	蛋白质复合物的规模化分析鉴定方法（2016YFA0501401）	2016.01-2021.12	赵宝锋 (课题负责)
6	XXX	XXX	2020.01-2021.12	杨开广 (参与)
7	国家自然科学基金委科学中心	多维蛋白质组系统研究	2021.01-2025.12	张玉奎 (参与)
8	国家自然科学基金重大项目	细胞中重要调控蛋白质的发现和原位相互作用的分析新方法（21991083）	2020.01-2024.12	张玉奎 (课题负责)
9	国家自然科学基金重大项目	细胞中原子分辨的功能分子构象变化、相互作用和微环境效应的测定方法（21991082）	2020.01-2024.12	梁振 (参与)
10	国家自然科学基金重点基金	离子液体在质膜蛋白质规模化分离与分析中的作用机制（21834006）	2019.01-2023.12	张丽华
11	国家自然科学基金杰出青年基金	复杂生物样品分离分析（21725506）	2018.01-2022.12	张丽华
12	国家自然科学基金面上基金	Folr1 在肝癌索拉非尼耐药中的功能及作用机制研究（32071434）	2021.01-2024.12	赵宝锋
13	国家自然科学基金面上基金	基于可控组装的胶体晶体毛细管柱的制备及其在蛋白质组学中的应用（22074140）	2021.01-2024.12	梁玉
14	国家自然科学基金面上基金	基于化学标记的质膜蛋白质富集新方法开发及其应用（22074140）	2021.01-2024.12	江波
15	国家自然科学基金面上基金	基于亚细胞器靶向交联的蛋白质复合物时空动态解析新方法研究（22074139）	2021.01-2024.12	赵群
16	国家自然科学基金面上基金	基于液质联用的单细胞分泌蛋白质组定量分析新方法（21974136）	2020.01-2023.12	袁辉明
17	国家自然科学基金面上基金	基于交联剂跨膜靶向转运载体的细胞内蛋白质复合物原位靶向分析方法（21874131）	2019.01-2022.12	杨开广

18	国家自然科学基金面上基金	外泌体高效富集与微量样品处理方法的建立及其在外泌体蛋白质组学研究中应用（21775149）	2018.01-2021.12	随志刚
19	国家自然科学基金面上基金	BMSCs 外泌体调控肾间质周细胞活化中蛋白翻译后核心岩藻糖基化的分子机制（81770694）	2018.01-2021.12	随志刚（参与）
20	国家自然科学基金面上基金	基于糖苷键质谱可碎裂型化学交联剂的研制及其在蛋白质复合物解析中的应用（21775150）	2018.01-2021.12	赵群
21	国家自然科学基金面上基金	中药小分子原位质谱成像新技术及在川芎入脑成分研究中的应用（81774154）	2018.01-2021.12	刘丹
22	国家自然科学基金面上基金	基于原位化学交联-质谱鉴定新技术解析 NgBR 蛋白质复合体（31770893）	2018.01-2021.12	赵宝锋
23	国家自然科学基金青年基金	基于多元校正及 a1 碎片离子的规模化蛋白质绝对定量新方法（22104138）	2022.01-2024.12	刘健慧
24	中国科学院项目	蛋白质复合物规模化分析鉴定新方法研究（QYZDY-SSW-SLH017）	2017.01-2021.12	张玉奎，张丽华
25	中国科学院项目	青年创新促进会	2020.01-2023.12	赵群
26	大连化物所—青岛能源所融合基金项目	深海深渊能源微生物宏蛋白质组研究（DICP&QIBEBT UN201803）	2019.01-2021.12	张丽华
27	大连化物所科研创新基金合作项目	阿尔兹海默症关键调控 Tau 蛋白变体解析新方法及其功能研究（DICP I202110）	2022.01-2023.12	梁振
28	大连化物所科研创新基金合作项目	面向临床应用的干细胞外泌体膜法规模化制备及质量评价体系研究（DICP I202143）	2022.01-2023.12	袁辉明
29	大连化物所科研创新基金合作项目	基于定量蛋白质组学的中药作用机理研究（DICP I202030）	2020.01-2022.12	杨开广
30	大连化物所—青岛能源所融合基金	肠杆菌中 2-苯乙醇与吲哚-3-乙酸时序调控及发酵控制机制研究（QIBEBT I201934）	2020.01-2022.12	杨开广
31	大连化物所科研创新基金合作项目	基于氧空位调控的纳米酶定向设计及其选择性杀伤肿瘤细胞的作用机制研究（DICP I201945）	2019.01-2021.12	赵宝锋
32	大连化物所科研创新基金青年基金项目	基于新型化学交联剂的信号转导通路蛋白质复合物的精准解析（DICP ZZBS201712）	2018.01-2020.12	赵群

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	美国	冷泉港实验室	NMDAR-多肽相互作用研究与应用（121421KYSB20200006）	2021.01-2023.12	张晓哲

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	贵州大学	干扰新冠病毒与受体细胞结合分子的筛选与改造（黔科合支撑[2020]4Y218 号）	2019.12-2020.12	张晓哲
2	辽宁运晟达生物科技有限公司	人参深加工产品 SZD 的技术转让	2019.01-2021.12	张晓哲

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

基于分级多孔材料的尿液外泌体富集方法

外泌体是由细胞质膜内陷形成的多囊泡体，经多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到细胞外基质中的尺寸为 30-200 nm 的小囊泡，其中包含了 DNA，RNA 和蛋白质等重要的物质。据报道，外泌体参与了细胞间的交流，在疾病的诊断和诊疗中发挥着重要的作用。而对于外泌体蛋白质组的研究对于阐述其在疾病的发生发展机制及其潜在标志物的发现方面扮演着重要的角色。但是对于外泌体蛋白质组的分析覆盖度和可信度常常会受到共存的污染蛋白质的干扰，因此实现高纯度、高回收率的外泌体的富集具有重要意义。本实验室利用聚合物自组装相反转技术制备了一种具有氧化石墨烯包埋在内部的表面为纳米孔筛分功能的聚醚砜微球，并将其首次应用于外泌体的反向富集中。基于外泌体与共存的污染蛋白质的尺寸的差异，样品中尺寸较小的蛋白质可以通过表面为 10-40 nm 的孔进入到材料内部，被氧化石墨烯吸附，而具有较大尺寸的外泌体被材料表面拦截在外部实现外泌体的反向富集（图 1）。与传统 UC、SEC、PEG 沉淀方法相比，外泌体纯度可提高 40.9–234 倍。将该方法用于 8 例 IgA 肾病及 8 例健康人的尿液外泌体的富集分析，对外泌体蛋白质组的分析成功实现了临床 IgA 肾病患者和健康人的分型（*Analytical Chemistry*, 2021, 93, 16835-16844），说明发展的策略具有在外泌体的生物学及临床研究的应用潜力。

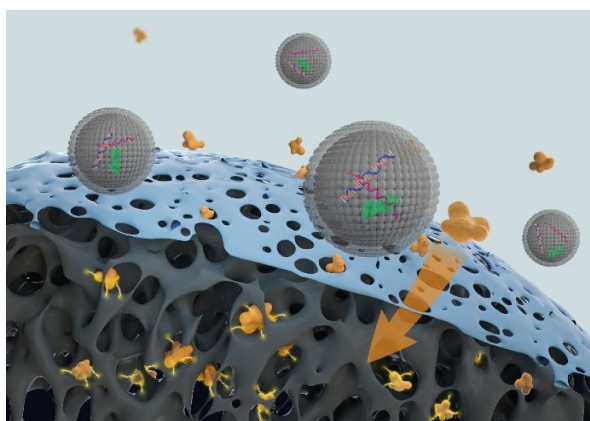


图 1 基于分级多孔材料的尿液外泌体富集方法示意图

2. 代表性研究工作进展

1) 集束中空纤维全自动化血浆样品预处理(cFAST)平台

血浆蛋白质中包含重要的可以反映人类健康和疾病的信息而被广泛的研究。针对目前血浆蛋白质组分析的准确度和灵敏度低以及分析通量低的问题, 本实验室发展了一种集束中空纤维全自动化血浆样品预处理(cFAST)平台(图 2), 并与 H7 抗体柱连用, 成功实现了血浆中高丰度蛋白质的去除, 中低丰度的蛋白质的变性还原酶解除盐步骤的集成化处理。整个过程在 20 min 时间内完成, 很好的满足了临床样品规模化分析的需求。基于此方法鉴定到的血浆蛋白质数量为传统自由溶液酶解方法的 1.4-2.0 倍, 且浓度为 ng mL^{-1} 级别的低丰度蛋白质的数量是传统自由溶液方法鉴定的 2-69 倍。同时, 蛋白质的丰度范围与其它自由溶液方法相比增加了一个数量级。将构建的平台用于 3 例糖尿病患者和 3 例糖尿病眼病并发症患者的血浆蛋白质组的定量研究, 发现两类样品中存在 16 个差异变化 ($P < 0.05$, 1.5 倍变化) 的蛋白质。其中 15 个是糖尿病眼病相对于糖尿病患者上调的蛋白质, 1 个是下调的蛋白质。通过差异蛋白质可以成功的实现两种疾病的分型。该平台也可延伸处理不同类型的体液, 例如尿液, 脑脊液, 唾液等, 为液体活检标本的高通量蛋白质组分析提供了一个新的工具(*Analytica Chimica Acta*, 2021, 1154, 338343)。

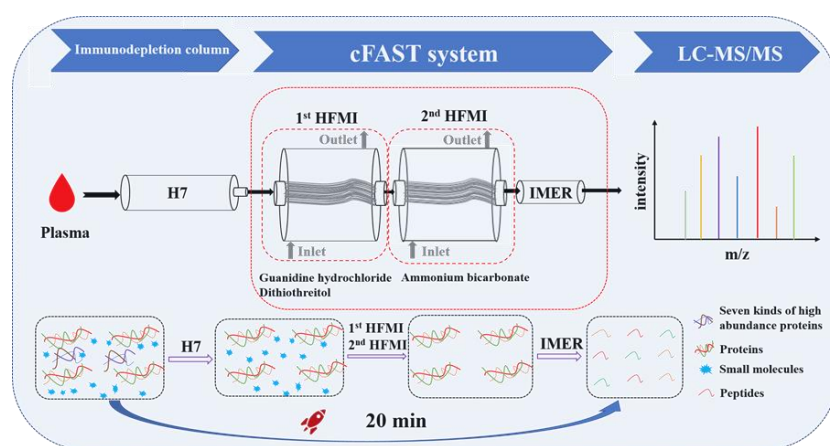


图 2 集束中空纤维膜的全自动化样品预处理平台(cFAST)处理样品示意图

2) 基于强阴离子交换色谱分离的内源性 SUMO 化肽段富集方法

蛋白质的 SUMO 化修饰在真核细胞中发挥着至关重要的作用, 其参与了诸多重要的细胞生命活动, 如转录调控、DNA 损伤修复、细胞周期调控、免疫响应等。针对目前基于抗体的方法往往只局限于一类 SUMO 化修饰的富集, 难以实现样品中所有 SUMO 化修饰的同时富集和分析的问题, 本实验室利用胰蛋白酶酶切后的 SUMO 化肽段与非 SUMO 化肽段在碱性条件下带电性质的差异, 发展了一种基于强阴离子交换 (SAX) 色谱分离的内源性 SUMO 化肽段富集方法 (图 3), 实现了对人源细胞中多种类型 SUMO 化修饰的同时富集。此外, 通过采用 Asp-N/Glu-C 二次酶切降低 SUMO 化肽段长度, 提高了质谱对 SUMO 化肽段的鉴定效率; 进一步结合二维高低 pH RPLC-ESI-MS/MS 分析技术, 实现了对 HeLa 细胞中内源性 SUMO1/2/3 化肽段的同时富集和分析。从 40 mg HeLa 酶解产物中鉴定到 177 个内源性 SUMO1 位点(对应 152 个 SUMO1 化蛋白质)和 74 个内源性 SUMO2/3 位点(对应 68 个 SUMO2/3 化蛋白质)。说明发展的不依赖于抗体富集内源性 SUMO 化肽段的方法, 在对多种类型 SUMO 化肽段的同时富集及其 cross-talk 分析方面具有独特的优势(*Analytica Chimica Acta*, 2021, 1154: 338324)。

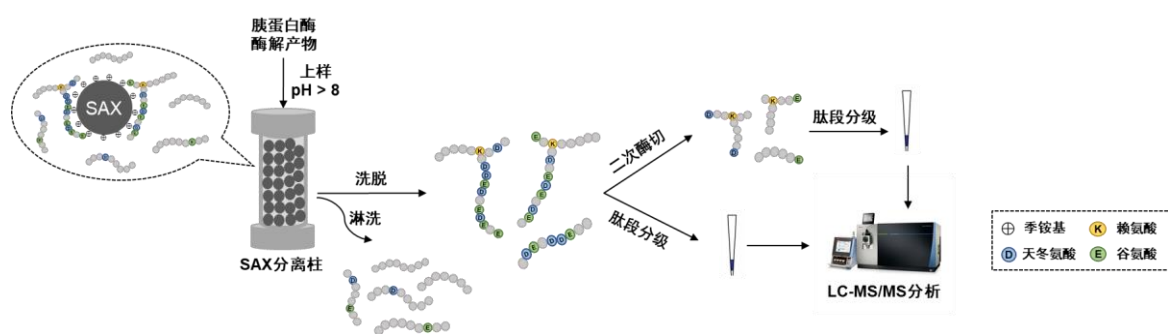


图 3 基于强阴离子交换色谱分离的内源性 SUMO 肽段富集方法流程

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	中国化学会第 23 届全国色谱学术报告会及仪器展览会---分离科学创新奖	刘健慧	中国化学会

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Covalent Probes for Aggregated Protein Imaging via Michael Addition	Angewandte Chemie International Edition , 133, 11436–11444	Wang Wan, Yanan Huang, Qiuxuan Xia, Yulong Bai, Yuwen chen, Wenhan Jin, Mengdie Wang, Di Shen, Haochen Lyu, Yuqi Tang, Xuepeng Dong, Zhenming Gao, Qun Zhao, Lihua Zhang, Yu Liu*	Yu Liu	15.336
2	Multi-Omics Analysis to Reveal Disorders of Cell Metabolism and Integrin Signaling Pathways Induced by PM2.5	Journal of Hazardous Materials , 424, 127573	Xiaoyao Song, Jianhui Liu, Ningbo Geng, Yichu Shan, Baoqin Zhang, Baofeng Zhao, Yuwen Ni, Zhen Liang, Jiping Chen*, Lihua Zhang, Yukui Zhang*	Jiping Chen, Lihua Zhang	10.588
3	Fully Automated Sample Treatment Method for High Throughput Proteome Analysis	Science China-Chemistry , 64, 313–321	Huiming Yuan*, Zhongpeng Dai, Xiaodan Zhang, Baofeng Zhao, Hongwei Chu, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Huiming Yuan, Lihua Zhang	9.445
4	Surface Nanosieving Polyether Sulfone Particles with Graphene Oxide Encapsulation for the Negative Isolation toward Extracellular Vesicles	Analytical Chemistry , 93, 16835–16844	Yilan Li, Kaiguang Yang, Huiming Yuan*, Weijie Zhang, Zhigang Sui, Nan Wang, Hongli Lin, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Huiming Yuan, Lihua Zhang	6.986
5	Integrated Proteomic Sample Preparation with Combination of on-line High-abundance Protein Depletion, Denaturation,	Analytica Chimica Acta , 1154, 338343	Yilan Li, Huiming Yuan*, Zhongpeng Dai, Weijie Zhang, Xiaodan Zhang, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Huiming Yuan, Lihua Zhang	6.558

	Reduction, Desalting and Digestion to Achieve High Throughput Plasma Proteome Quantification				
6	Integrated Proteomic Sample Preparation with Combination of on-Line High-Abundance Protein Depletion, Denaturation, Reduction, Desalting And Digestion to Achieve High Throughput Plasma Proteome Quantification	Analytica Chimica Acta , 1154, 338324	Yang Li#, Mingwei Sun#, Yechen Hu, Yichu Shan*, Zhen Liang, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Yichu Shan, Lihua Zhang	6.558
7	Antibody-free Enrichment Method for Proteome-wide Analysis of Endogenous Sumoylation Sites	Analytica Chimica Acta , 1154, 338324	Yang Li#, Mingwei Sun#, Yechen Hu, Yichu Shan*, Zhen Liang, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Yichu Shan, Lihua Zhang	6.558
8	Thermodynamical Origin of Nonmonotonic Inserting Behavior of Imidazole Ionic Liquids into The Lipid Bilayer	Journal of Physical Chemistry Letters , 12, 9936–9932	Ju Liu, Yanlei Wang, Chenlu Wang, Jinai Gao, Wei Cui, Baofeng Zhao, Lihua Zhang, Hongyan He, Suojiang Zhang*	Suojiang Zhang	6.475
9	Fully Integrated Protein Absolute Quantification Platform for Analysis of Multiple Tumor Markers in Human Plasma	Talanta , 226, 122102	Yuanbo Chen#, Bo Jiang#, Huiming Yuan*, Xudong Zhu, Jianhui Liu, Xiaodan Zhang, Zhen Liang, Liming Wang, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Huiming Yuan, Lihua Zhang	6.057
10	Quantitative Proteomics Identifies FOLR1 to Drive Sorafenib Resistance via Activating Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells	Carcinogenesis , 42, 753–761	Hongwei Chu, Changqing Wu, Qun Zhao, Rui Sun, Kuo Yang, Baofeng Zhao*, Yang Liu, Zhen Liang, Shijun Zhong, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Baofeng Zhao, Lihua Zhang	4.944
11	Quantitative Proteomics of Epigenetic Histone Modifications in MCF-7 Cells under Estradiol Stimulation	Analytical Methods , 13, 469–476	Yechen Hu, Hao Jiang, Baofeng Zhao*, Kaiguang Yang, Zhen Liang, Lihua Zhang*, Yukui Zhang	Baofeng Zhao, Lihua Zhang	2.896
12	Peptides De Novo Sequencing Strategy based on Pseudo Isobaric Peptide Termini Labeling	Chinese Journal of Analytical Chemistry , 49, 366–376	Chao Yang, Jianhui Liu, Weijie Zhang, Yichu Shan*, Zhongpeng Dai, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yichu Shan	1.134
13	基于离子液体的蛋白质组样品制备新方法研究进展	中国科学: 化学 , 51, 1373–1381	郑诗颖, 褚宏伟, 赵群, 赵宝锋, 张丽华*, 张玉奎	张丽华	

14	基于 EThcD 质谱碎裂的 O-GlcNAc 糖基化位点定量分析方法及其在高脂喂养小鼠肝脏糖蛋白质组分析中的应用	分析化学, 49, 2106-2116	邵文亚, 梁玉, 刘键熙, 刘洪涛, 王钊伟, 随志刚, 赵宝锋, 张晓丹, 梁振, 张丽华*, 张玉奎	张丽华	
15	基于非特异性蛋白酶连续酶解的蛋白质全序列测定方法	化学学报, 79, 663-669	杨超, 单亦初*, 张玮杰, 戴忠鹏, 张丽华*, 张玉奎	单亦初, 张丽华	

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	基于肽段 C 末端化学衍生提高质谱碎裂效率和响应的方法	ZL201811390349.5	2021.12.24	张丽华 吴琼 单亦初 杨超 杨开广 张玉奎
2	一种基于中药色谱-质谱高维图像数据库的中药识别方法	ZL201711246801.6	2021.12.24	张晓哲 赵楠 程孟春
3	一种制备中药提取物吸收成分群的方法	ZL201911282477.2	2021.12.14	张晓哲, 刘丹, 刘欣欣, 程孟春, 赵楠
4	一种黄芪中二硫键多肽的纯化和鉴定方法	ZL201811422418.6	2021.11.23	张晓哲
5	西洋参多肽的富集和表征方法	ZL201811458951.8	2021.11.16	张晓哲, 赵楠, 程孟春
6	二元基质及其制备和应用	ZL201811405594.9	2021.11.09	张丽华, 江波, 杨开广, 梁振, 张玉奎
7	一种赖氨酸氮连接磷酸化翻译后修饰富集和鉴定的方法	ZL201811389998.3	2021.10.29	张丽华, 江波, 梁振, 杨开广, 张玉奎
8	一种用于特异性识别肿瘤细胞的多重作用印迹材料及其制备和应用	ZL201711337444.4	2021.09.24	张丽华, 杨开广, 李潇, 高航, 张玉奎
9	一种外泌体的富集方法	ZL201810402324.6	2021.08.31	张丽华, 随志刚, 杨开广, 袁辉明, 张玉奎
10	一种新型硅胶基质表面修饰方法及其应用	ZL201711268323.9	2021.08.17	张丽华, 梁玉, 杨开广, 梁振, 张玉奎
11	一种抑郁症诊断标志物及其制备方法	ZL201811314630.0	2021.08.10	张晓哲, 刘欣欣, 刘丹, 程孟春, 赵楠
12	一种乙酰葡萄糖胺印迹材料及其用于乙酰葡萄糖胺及乙酰葡萄糖胺修饰肽段的识别	ZL201711035056.0	2021.08.03	张丽华, 杨开广, 张玉奎
13	生物样本数据质量评价用内标物、内标液、方法和试剂盒	ZL201811241721.6	2021.06.22	张晓哲, 赵楠, 程孟春, 刘欣欣
14	基于糖苷键质谱可碎裂型化学交联剂的分析方法及应用	ZL201711293824.2	2021.06.08	张丽华, 赵群, 杨开广, 梁振, 张玉奎

15	一种交联肽段富集方法及其在蛋白质相互作用研究中的应用	ZL201711226826.X	2021.06.08	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
16	一种基于等重二甲基化标记的多重蛋白质定量方法	US11029316B2	2021.06.08	张丽华, 杨开广, 张玉奎
17	一种交联肽段定性定量分析方法	ZL201811389994.5	2021.05.28	张丽华, 单亦初, 赵群, 杨开广, 张玉奎
18	一种基于深度学习的质谱图像超分辨率重建方法	ZL201711325735.1	2021.05.04	张晓哲
19	一种镀层电喷针的制备方法	ZL201510548078.1	2021.02.19	张丽华, 梁玉, 杨开广, 梁振, 张玉奎
20	含内源性多肽的人参提取物及其制备和测定、含人参提取物的药物或药物组合物及其应用	ZL201610442864.8	2021.01.26	张晓哲, 刘欣欣, 程孟春, 赵楠
21	一种用于蛋白质样品预处理装置中的高温变性和还原器	ZL201610397347.3	2021.01.26	张丽华, 戴忠鹏, 袁辉明, 杨开广, 张玉奎
22	一种鹿茸组织细胞外基质的制备方法	ZL201510902069.8	2021.01.26	张丽华, 随志刚, 张玉奎, 杨开广

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种光活化试剂及其制备方法以及在线粒体蛋白质组标记与鉴定中的应用	202111531702.9	2021.12.14	张丽华, 杨开广, 梁振, 张玉奎
2	一种海洋样品中海洋微生物的功能信息解析方法	202111483431.4	2021.12.07	张丽华, 单亦初, 江波, 赵宝锋, 梁振, 张玉奎
3	基于氧化交联和硼亲和富集的儿童茶酚类药物靶标的鉴定方法	202111477820.6	2021.12.06	张丽华, 梁玉, 杨开广, 赵宝锋, 梁振, 张玉奎
4	基于 Top-down 策略的膜蛋白质变体鉴定方法	202111451096.X	2021.12.01	张丽华, 随志刚, 侯瑞, 梁玉, 杨开广, 张玉奎
5	一种基于 MRM 技术对工程菌株 MVA 途径多靶标蛋白质的检测方法	202111450439.0	2021.12.01	张丽华, 刘丹, 刘欣欣, 张晓哲, 赵楠, 杨开广, 张玉奎
6	组织中含邻二羟基官能团化合物的质谱成像检测方法	202111450440.3	2021.12.01	张丽华, 赵群, 赵宝锋, 杨开广, 梁振, 张玉奎
7	一种用于递送交联剂至细胞内线粒体的纳米脂质体类转运载体及其制备和应用	202111451100.2	2021.12.01	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
8	基于海藻糖的质谱可碎裂型化学交联剂及制备和应用	202111452346.1	2021.12.01	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
9	一种磷酸富集型化学交联剂及其制备方法和应用	202111461214.5	2021.12.01	张丽华, 刘健慧, 杨开广, 梁振, 张玉奎
10	一种基于 $\alpha 1$ 离子的深度覆盖蛋白质组学定量方法	202111395694.X	2021.11.23	张丽华, 赵宝锋, 梁振, 杨开广, 张玉奎

11	肝癌药物的辅助治疗药物及应用和治疗肝癌药物混合物	202111393516.3	2021.11.23	张丽华, 潘慧, 张堃, 赵宝锋, 梁振, 杨开广, 张玉奎
12	一种富集细胞表面介导 tau 蛋白扩散受体的方法	202111393526.7	2021.11.23	张丽华, 江波, 杨开广, 张玉奎
13	一种功能二维材料及其制备和质膜蛋白质组的富集方法	202111395690.1	2021.11.23	张丽华, 随志刚, 袁辉明, 赵宝锋, 杨开广, 张玉奎
14	一种 SARS-CoV-2 S1 蛋白的检测方法	202111395695.4	2021.11.23	张丽华, 江波, 赵宝锋, 杨开广, 梁振, 张玉奎
15	金-金属氧化物复合纳米酶及其制备和应用和抗肿瘤药物	202111395703.5	2021.11.23	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
16	一种基于活性氧响应载体的蛋白质复合物原位分析方法	202111395707.3	2021.11.23	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
17	一种用于生物样本光交联的高效多波长光交联仪及应用	202111227649.3	2021.10.21	张丽华, 赵群, 杨开广, 张玉奎
18	一种用于生物样本光交联的高效多波长光交联仪	202122546452.8	2021.10.21	张丽华, 梁玉, 戴忠鹏, 杨开广, 梁振, 张玉奎
19	一种胶体晶体色谱柱及其制备和应用	202111195623.5	2021.10.13	张丽华, 李一岚, 侯国山, 袁辉明, 随志刚, 杨开广, 张玉奎
20	富集材料及制备和生物样品溶液中细胞外囊泡的富集方法	202110670403.7	2021.06.17	张丽华, 袁辉明, 程孟春, 刘祎, 杨开广, 赵楠, 张玉奎
21	一种蛋白质组样品处理方法	202110664500.5	2021.06.16	张丽华, 袁辉明, 梁玉, 刘欣欣, 杨开广, 张玉奎

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间
1	Metaproteomic Insights into the Metabolic Architecture of Microbial Communities in South China SEA	王松朵	国际会议 墙报	第十九届北京分析测试学术报告会暨展览会	北京	2021.09.27-29

2	Ionic Liquid-Based Extraction System for In-depth Analysis of Membrane Protein Complexes	褚宏伟	国际会议 墙报	第十九届北京分析测试学术报告会暨展览会	北京	2021.09.27-29
3	Development of Solid-Phase Alkylation based Microreactor for Proteomic Analysis of a Small Number of Mammalian Cells	贺映云	国际会议 墙报	第十九届北京分析测试学术报告会暨展览会	北京	2021.09.27-29
4	Surface Nano-Sieving Polyether Sulphone Particles with Graphene Oxide Encapsulation for the Negative Isolation toward Extracellular Vesicles	李一岚	国际会议 分会口头 报告	第十九届北京分析测试学术报告会暨展览会	北京	2021.09.27-29
5	Development of solid-phase alkylation for all-in-one sample preparation to achieve low-input proteome analysis	袁辉明	国际会议 分会邀请 报告	第十九届北京分析测试学术报告会暨展览会	北京	2021.09.27-29
6	Spatiotemporal Profiling of Protein Complex Dynamic Assembly by Chemical Cross-linking in Living Cells	赵丽丽	国际会议 分会口头 报告	10th AOHUPO 2021-10th Asia-Oceania Human Proteome Organization Congress	韩国	2021.06.30-07.02

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期
1	马瑜婷	中国医科院系统医学研究院	应激的免疫感知与免疫调控	2021.10.12
2	谭蔚泓	湖南大学	健康中国时代的分子科学	2021.09.13
3	汪海林	中国科学院生态环境研究中心	核酸化学修饰分析与表观遗传研究	2021.09.13
4	张杰	厦门大学	Alzheimer's Disease: Setbacks & Challenge	2021.07.17

生物质高效转化 研究组（1816 组）

组长：赵宗保



赵宗保 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379211

传真：0411-84379211

电子邮件：zhaozb@dicp.ac.cn

网址：<http://www.bioconversion.dicp.ac.cn/>

组长简历：赵宗保，男，1968 年出生。博士生导师。大连化物所生物技术部副主任。1990 年、1995 年先后在湖南师范大学获学士和硕士学位。1998 年在中国科学院上海有机化学研究所获博士学位，专业有机合成。1998 年至 2003 年先后在美国明尼苏达大学和德克萨斯大学从事博士后研究，方向化学生物学。2003 年底入职大连化物所。国家杰出青年科学基金获得者。曾享受国务院政府特殊津贴。曾获中国科学院“引进国外杰出人才”、辽宁省“优秀科技工作者”、辽宁省学术头雁、中国可再生能源学会“优秀科技工作者”、中国科学院“朱李月华”优秀教师和大连市劳动模范等荣誉。任学术期刊《FEMS Yeast Research》和《Bioresources and Bioprocessing》编辑，《生物工程学报》和《合成生物学》编委。中国化学会高级会员、中国化工学会生物化工专委会副主任委员、中国可再生能源学会生物质能专委会副主任委员。中国化学会化学生物学、中国生物工程学会合成生物学和中国石化联合会生物化工与生物质能源等专委会委员。辽宁省可再生能源学会副会长。美国化学会、英国皇家化学会和美国微生物学会等学会会员。已在 Nature, Nat. Chem. Biol., Nat. Commun., PNAS, JACS, Green Chem., Biotechnol. Biofuels 等刊物上发表论文 260 余篇。授权发明专利 50 余件。

主要研究方向：从事能源生物技术和化学生物学领域创新性、前瞻性研究，目标是实现生物质高效转化制备油脂等高还原度化合物，并揭示相关过程的分子机制。

1. 能源生物技术：研究将以生物技术为核心，将生物质资源转化为液体燃料和化学品所涉及的基础科学和工程技术问题。如，生物质制油脂和生物柴油，产油酵母的系统生物学及脂质代谢机制。
2. 化学生物学：研究利用化学手段或方法，设计新的分子间互作模式，调控微生物生长、代谢和生产性状，构建先进“细胞工厂”。如，基于非天然辅酶的代谢调控及化学能传递体系。

关键词（5 个）：生物化工、化学生物学、生物质、生物能源、合成生物学

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	是否“院百人”	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	赵宗保	男	1968.09	研究员	博士	是	是（2013）	是	
2	王雪颖	女	1988.08	副研究员	博士	否	否	否	
3	陆洪斌	男	1968.08	高级工程师	学士	否	否	否	
4	宁思阳	女	1982.02	高级工程师	硕士	否	否	否	
5	王倩	女	1982.01	工程师	硕士	否	否	否	
6	黄其田	女	1987.04	工程师	硕士	否	否	否	
7	刘朵绒	女	1968.07	工程师	硕士	否	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	赵宗保	万里	张月	吕力婷
2	赵宗保	梁世玉	王俊婷	刘健慧
3	赵宗保	陈琼琼	薛海翌	于迪
4	赵宗保	宋竞毅	Chuks Kenneth Odoh	
5	赵宗保	黄彦喆	王爽	
6	赵宗保	付凯璇	胡英菡	
7	赵宗保	赵慧	Mustafa Sumayya	
8	赵宗保	张珺璐（联合培养）		
9	赵宗保	张凌云		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	李青	工学博士	赵宗保	2021.05
2	龚佳	硕士	杨晓兵/赵宗保	2021.05

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	张学祥	赵宗保	2021.11

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	1	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	赵宗保	辽宁省可再生能源学会	副会长	2019 年
2	赵宗保	中国化工学会生物化工专业委员会	副主委	2018 年
3	赵宗保	中国可再生能源学会生物质能专业委员会	理事	2008 年
4	赵宗保	中国化学会化学生物学专业委员会	委员	2011 年
5	赵宗保	中国化工学会离子液体专业委员会	委员	2012 年
6	赵宗保	中国石化联合会生物化工与生物质能源专业委员会	委员	2014 年
7	赵宗保	中国微生物学会分子微生物学与生物工程专业委员会	委员	2016 年
8	赵宗保	中国生物工程学会工业及环境生物技术专业委员会	委员	2016 年
9	赵宗保	中国生物工程学会合成生物学专业委员会	委员	2018 年
10	赵宗保	中国微生物学会分子微生物学及生物工程专业委员会	委员	2021 年
11	黄其田	辽宁省可再生能源学会	理事、副秘书长	2019 年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	赵宗保	FEMS Yeast Research	Editor	2015 年
2	赵宗保	Bioresources and Bioprocessing	Editor	2020 年
3	赵宗保	BioMed Research International	Editorial Board Member	2014 年
4	赵宗保	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	Review Editor	2014 年
5	赵宗保	生物工程学报	编委	2017 年
6	赵宗保	合成生物学	编委	2020 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家重点研发计划	特殊酵母底盘细胞的染色体工程 (2021YFA0910600)	2022.01-2026.12	赵宗保 (参与)
2	国家重点研发计划	先进航空燃料生物制造技术 (2021YFC2103700)	2021.12-2024.11	黄其田 (参与)
3	国家重点研发计划	微生物化学品工厂的途径创建及应用 (2019YFA0904900)	2020.01-2024.12	赵宗保 (参与)
4	国家重点研发计划	微生物化学品工厂的途径创建及应用 (2019YFA0904900)	2020.01-2024.12	褚亚东 (参与)
5	国家重点研发计划	高版本模式微生物底盘细胞 (2018YFA0900300)	2019.07-2024.06	张素芳 (参与)

6	国家自然科学基金 创新研究群体项目	生物质催化转化利用（21721004）	2018.01-2023.12	赵宗保 （骨干）
7	国家自然科学基金 重大项目	面向木质纤维素高选择性转化催化反 应机理和过程强化的研究（21690084）	2017.01-2021.12	刘武军 （参与）
8	国家自然科学基金 重点项目	烟酰胺胞嘧啶二核苷酸代谢及其生物 学效应的基础研究（21837002）	2019.01-2023.12	赵宗保
9	国家自然科学基金 面上项目	烟酰胺胞嘧啶二核苷酸生物合成与应 用的基础研究（21778053）	2018.01-2021.12	赵宗保
10	国家自然科学基金 面上项目	人工辅酶偏好性甲酸脱氢酶创制及选 择性代谢调控研究（21877112）	2019.01-2022.12	刘武军
11	国家自然科学基金 面上项目	产油酵母脂滴区室化调控代谢途径合 成脂肪酸衍生物（31870042）	2019.01-2022.12	张素芳
12	国家自然科学基金 青年项目	人工辅酶依赖型 1-脱氧木酮糖-5-磷酸 还原异构酶创制研究（21907092）	2020.01-2022.12	王雪颖
13	国家自然科学基金 青年项目	创制苯丙氨酸基 NAD 类似物偏好型甲 酸脱氢酶及生物催化体系（32001028）	2021.01-2023.12	郭潇佳
14	辽宁省“兴辽英才计 划”科技创新领军 人才项目	脂质生物制造关键技术 （XLYC2002089）	2021.01-2023.12	赵宗保
15	大连市重点领域创 新团队支持计划项 目	脂质生物炼制（2021RT04）	2022.01-2024.12	赵宗保
16	大连市重点实验室	大连市能源生物技术重点实验室	2019.09-2022.12	赵宗保
17	大连化物所青年基 金项目	NCD 介导甲酸驱动甘油转化合成 1,3- 丙二醇（DICP I202020）	2020.01-2022.12	王雪颖
18	大连化物所 自主部署基金项目	基于基因编码非天然氨基酸合成高荧 光强度和光稳定性荧光蛋白（DICP ZZBS201805）	2019.01-2021.12	王雪颖 （参与）
19	大连化物所 所内合作基金项目	产油酵母线粒体动态蛋白质组与油脂 积累代谢调控（DICP I201947）	2019.08-2021.07	吕力婷 （参与）

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

微生物油脂技术

微生物油脂的脂肪酸组成与动植物油脂相近, 是航空煤油、生物柴油和油脂化工产品的潜在原料。将木质纤维素等廉价资源转化为微生物油脂, 为油脂原料可持续供给提供新技术(下图)。针对微生物油脂技术存在原料成本高、资源利用率低、转化过程复杂、效率低等共性关键问题, 持续开展系统研究。研究以玉米秸秆、废甘油、肉制品加工废弃物和藻粉等为原料, 培养产油酵母并实现油脂过量积累, 对高效利用废弃生物资源, 具有重要参考价值 (*Biofuels Bioprod. Bioref.* **2022**, *16*, 142; *ACS Sust. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 11011)。确定基于稀碱干法预处理及酶水解制糖的秸秆制油脂工艺路线, 发现可在常温下完成高效预处理, 为放大到 1000-L 规模和后续秸秆制油脂技术经济性评价奠定了基础。上述研究成果进一步丰富了生物质制油脂和生物柴油的技术体系。

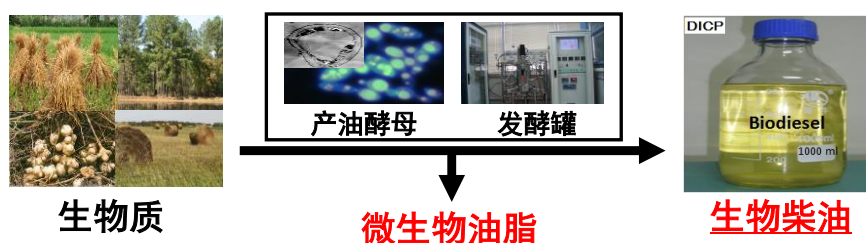


图 1. 生物质制油脂和生物柴油技术示意图

2. 代表性研究工作进展

1) 基于非天然辅酶的合成生物学

物质转化和能量传递是生命活动中不可或缺的两个方面。还原型吡啶核苷酸辅酶 NAD(P)H 是胞内能量传递最重要的辅酶, 但它们还参与能量传递无直接关联的生物学过程, 难以用于选择性调控能量传递。我们提出了基于非天然辅酶的合成生物学研究思路, 其核心是利用非天然辅酶如烟酰胺胞嘧啶二核苷酸 NCD 等介导高选择性能量传递。目前已成功改造并获得偏好 NCD 的突变型苹果酸酶、D-乳酸脱氢酶、亚磷酸脱氢酶、甲醇脱氢酶、甲醛脱氢酶、甲酸脱氢酶和细胞色素 P450 还原酶等氧化还原酶。利用 NCD 偏好型甲酸脱氢酶和 D-乳酸脱氢酶突变体, 构建了利用甲酸驱动丙酮酸还原合成 D-乳酸的新体系。改造大肠杆菌烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶的底物结合口袋, 获得偏好烟酰胺单核苷酸 NMN 和胞苷三磷酸 CTP 的突变体, 创制出 NCD 合酶, 建立了酶催化 NCD 制备技术 (*Tetrahedron Lett.* **2022**, *88*, 153368), 并成功构建出 NCD-自给型微生物宿主, 用于高选择性介导胞内氧化还原代谢 (*Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2116)。研究成果对精确设计“细胞工厂”和代谢途径选择性传递能量具有重要意义。

2) 产油酵母细胞工厂

圆红冬孢酵母 *R. toruloides* 是性状优良的担子菌门产油酵母, 具有生长速度快、抗逆性强、脂类化合物代谢能力强等特点。实验室前期采用系统生物学方法, 解析了氮、磷限制导致油脂过量积累的分子机制, 分离鉴定了系列生物学功能元件, 建立了较完善的遗传操作方法, 包括电转化、农杆菌介导转化、同源重组和基于 RNA 干扰和 CRISPR Cas9 的基因组编辑技术。基于上述技术, 构建了大量 *R. toruloides* 工程菌株, 提高了菌株对木质素降解酚类副产物耐受性, 进一步拓展了菌株的底物利用谱及油脂发酵性能 (*Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 768934; *FEMS Microbiol. Lett.* **2021**, *368*, fnab111); 通过表达柠檬烯合酶和橙花基焦磷酸合酶, 强化甲羟戊酸合成途径, 所构建的 *R. toruloides* 工程菌, 在摇瓶发酵培养条件下柠檬烯浓度达到 390 mg/L (*Biotechnol. Biofuels.* **2021**, *14*, 243)。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	辽宁省自然科学奖二等奖	赵宗保、朱志伟、张素芳、 吴思国、王雅南	辽宁省人民政府
2	辽宁省学术头雁 (生物化工专业)	赵宗保	辽宁省科学技术协会
3	2020 年度所安全工作先进集体	1816 组	大连化物所
4	2021 年度所优秀网站奖	1816 组	大连化物所
5	2021 年度所优秀研究生辅导员	王倩	大连化物所

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯 作者	影响 因子
1	Sustainable production of benzylamines from lignin	Angewandte Chemie-International Edition , 2021, 60(38), 20666–20671	Bo Zhang, Tenglong Guo, Yuxuan Liu, K i hn FE, Chao Wang, Zongbao Kent Zhao, Jianliang Xiao, Changzhi Li*, Tao Zhang	Changzhi Li	15.336
2	Creating enzymes and self-sufficient cells for biosynthesis of the non-natural cofactor nicotinamide cytosine dinucleotide	Nature Communications , 2021, 12(1), 2116	Xueying Wang, Yanbin Feng, Xiaojia Guo, Qian Wang, Siyang Ning, Qing Li, Junting Wang, Lei Wang, Zongbao Kent Zhao*	Zongbao Kent Zhao	14.919
3	Conversion of <i>Arthrospira platensis</i> biomass into microbial lipids by the oleaginous yeast <i>Cryptococcus curvatus</i>	ACS Sustainable Chemistry & Engineering , 2021, 9(33), 11011–11021	Kamal Rasool, Qitian Huang, Qing Li, Yadong Chu, Xue Yu, Limtong S, Song Xue, Zongbao Kent Zhao*	Zongbao Kent Zhao	8.198
4	Study on hydrothermal liquefaction for cell disruption and lipid extraction from <i>Rhodospiridium toruloides</i>	Sustainable Energy & Fuels , 2021, 5, 6029–6039	Yuwei Chen, Qitian Huang, Jun Ye, Junming Xu, Jie Chen, Yigang Wang, Xiaoan Nie	Xiaoan Nie	6.367
5	Engineering <i>Rhodospiridium toruloides</i> for limonene production	Biotechnology for Biofuels , 2021, 14, 243	Sasa Liu, Mengyao Zhang, Yuyao Ren, Guojie Jin, Yongsheng Tao, Liting Lv, Zongbao Kent Zhao, Xiaobing Yang*	Xiaobing Yang	6.04
6	Engineering the oleaginous yeast <i>Rhodospiridium toruloides</i> for improved resistance against inhibitors in biomass hydrolysates	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology , 2021, 9, 768934	Liting Lv*, Yadong Chu, Sufang Zhang, Yue Zhang, Qitian Huang, Shuang Wang, Zongbao Kent Zhao*	Liting Lv, Zongbao Kent Zhao	5.89
7	Structural Insights into Malic Enzyme Variants Favoring an Unnatural	ChemBioChem , 2021, 22, 1765	Yuxue Liu*, Xiaojia Guo, Wujun Liu, Junting Wang, Zongbao Kent Zhao	Yuxue Liu	3.164

	Redox Cofactor	-1768			
8	Reduction of lipid-accumulation of oleaginous yeast <i>Rhodospiridium toruloides</i> through CRISPR/Cas9-mediated inactivation of lipid droplet structural proteins	FEMS Microbiology Letter , 2021, 368(16), fnab111	Xiang Jiao#, Liting Lv#, Yue Zhang, Qitian Huang, Renhui Zhou, Shian Wang, Shuang Wang, Sufang Zhang, Zongbao Kent Zhao	Zongbao Kent Zhao	2.742
9	Synthesis of proteogenic amino acid-based NAD analogs	Tetrahedron Letters , 2021, 72, 153073	Qing Li, Wujun Liu, Zongbao Kent Zhao*	Zongbao Kent Zhao	2.415
10	手性 NAD 类似物合成及其辅酶应用	化工进展, 2021, 40(9), 5214-5221	李青, 刘武军, 郭潇佳, 王倩, 赵宗保*	赵宗保	0.879
11	创制非天然辅酶偏好型甲醇脱氢酶	合成生物学, 2021, 2(4), 651-661	王俊婷, 郭潇佳, 李青, 万里, 赵宗保*	赵宗保	0

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	产油酵母甲醇利用途径构建方法及工程的应用	ZL201611127947.4	2021.05.07	赵宗保, 杨晓兵, 张素芳
2	一种微型微生物在线培养反应器	ZL202022520614.6	2021.08.10	赵宗保, 褚亚东, 于雪, 张月

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期
1	吕雪峰	中科院青岛生物能源与过程研究所	合成生物技术与微生物制造工程	2021.03.18
2	吴起	浙江大学	酶的定向进化与催化多功能性	2021.04.09
3	叶健文	华南理工大学	静态/动态调控在细胞工厂构建中的设计与应用	2021.05.10
4	戈钧	清华大学	酶催化剂工程	2021.05.17
5	郑裕国	浙江工业大学	医药化学品生物催化合成	2021.06.06

分子探针与荧光成像 研究组 (1818 组)

组长: 徐兆超



徐兆超 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码: 116023

电话: 0411-84379648

传真: 0411-84379648

电子邮件: zcxu@dicp.ac.cn

网址: <http://www.zcxu.dicp.ac.cn/>

组长简历: 徐兆超, 男, 1979 年生, 博士, 2006 年在大连理工大学获得博士学位, 2006 年至 2011 年于韩国梨花女子大学做博士后, 2008 年至 2011 年在英国剑桥大学做赫考尔·史密斯研究员, 2011 年回国成立“分子探针与荧光成像研究组”并担任组长。

徐兆超研究员 2017 年入选中组部万人计划科技创新领军人才, 科技部创新人才推进计划中青年科技创新领军人才; 获基金委优秀青年基金资助; 中科院人才计划择优资助; 获中科院沈阳分院第四届“优秀青年科技人才”奖; 入选辽宁省“百千万人才工程”“千”层次; 入选大连市杰出青年科技人才。当选中国分析测试协会青年学术委员会委员, *Chinese Chemical Letters* 副主编, *Coordination Chemistry Reviews* 特邀编辑, *Scientific Reports* 编委, 华东理工大学学报执行编委, 分析测试学报青年编委中科院青年联合会第四届委员, 辽宁省细胞生物学学会肿瘤细胞与分子生物学分会常务理事。主要从事荧光染料的设计开发和功能化研究, 在 *Chem. Rev.*、*Chem. Soc. Rev.*、*J. Am. Chem. Soc.*、*Angew. Chem., Int. Ed* 等期刊发表论文 110 余篇, 被引 10420 次, h 指数 42。

徐兆超研究员长期从事新型荧光染料的研究, 利用有机合成与理论计算相结合的方式理解荧光染料的构效关系, 在高性能荧光染料设计、蛋白质荧光标记和识别、高选择性荧光探针等方面取得一系列成果, 部分成果发表在 *JACS* 和 *JPCC* 上, 被诺贝尔奖获得者 Stefan Hell 评价为“系统理解荧光染料发光构效关系的重要进展”。籍此开发出了系列荧光染料 DICP Fluor Dyes 和通用性蛋白质定量识别及成像系统。

主要研究方向:

1. 荧光染料构效关系研究。理解染料光构效关系, 有目标的修饰染料母体, 提高染料吸光度、荧光量子产率、光稳定性、荧光环境不敏感性、波长可调控性等。
2. 蛋白标记和识别。发现新的光物理化学过程, 提高蛋白识别的信号专一性以提高选择性和灵敏度, 拓展蛋白标记和识别的范围, 开发疾病诊断相关试剂盒。
3. 超分辨荧光成像。高亮度荧光染料、专一的蛋白标记方法和高效的分子开关相结合, 借助最新的超高分辨荧光成像技术, 实现细胞内高时空分辨率荧光成像。

关键词 (5 个): 荧光分析、蛋白标记、荧光成像、转化医学、超分辨成像

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	徐兆超	男	1979.01	研究员	博士	是	否	
2	苗露	女	1985.01	副研究员	博士	否	否	
3	乔庆龙	男	1988.12	副研究员	博士	否	否	

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	徐兆超	陶奕	李锦	尹文婷
2	徐兆超	张银婵	陈婕	王超
3	徐兆超	李志锋（联合培养）	刘文娟	
4	徐兆超	张越（联合培养）	王光英	
5	徐兆超	陈樱珠（联合培养）	周伟（联合培养）	
6	徐兆超	段承恩（联合培养）	许宁（联合培养）	
7	徐兆超	包芳（联合培养）	江文鈔	
8	徐兆超	梁月（联合培养）	安凯	
9	徐兆超	阮奕琰	周雪莲（联合培养）	
10	徐兆超	宋澳旋	焉春雨（联合培养）	
11	徐兆超	贾文豪	房香凝	
12	徐兆超		吴绍维	
13	苗露	鲍鹏骏		
14	苗露	陈永慧		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1				

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	熊康明	徐兆超	2021.5

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	10	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	徐兆超	中国分析测试协会青年学术委员会	委员	2014 年
2	徐兆超	辽宁省细胞生物学学会肿瘤细胞与分子生物学会	理事	2015 年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	徐兆超	Chinese Chemical Letters	副主编	2017 年
2	徐兆超	Coordination Chemistry Reviews	编委	2020 年
3	徐兆超	Scientific Reports	编委	2015 年
4	徐兆超	Acta Pharmaceutica Sinica B	编委	2019 年
5	徐兆超	华东理工大学学报	执行编委	2017 年
6	徐兆超	分析测试学报	青年编委	2019 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上项目	线粒体中锌离子和 ATP 动态平衡超分辨荧光成像及在前列腺癌早期诊断中的应用（21878286）	2019.01-2022.12	徐兆超
2	国家自然科学基金面上项目	酪氨酸磷酸化蛋白的细胞器超分辨荧光成像和识别（22078314）	2021.01-2024.12	徐兆超
3	国家自然科学基金青年基金	基于“激发态扭转引起的分子内质子转移（EDTIPT）”机理构建通用型蛋白比率荧光探针（21908216）	2019.01-2021.12	乔庆龙
4	国家自然科学基金青年基金	生物硫醇超分辨成像荧光探针研究（22008232）	2021.01-2023.12	熊康明
5	中国科学院	中国科学院特别研究助理资助项目	2019.12-2021.12	王超
6	辽宁省科学技术计划项目工业攻关及产业化项目	细菌快速检测诊断试剂及临床应用（2019JH2/10300016）	2019.09-2021.09	徐兆超
7	辽宁省社发攻关及产业化项目	多荧光标记和成像应用于新型冠状病毒快速检测、药物筛选与机制研究（2020JH2/10300023）	2020.04-2021.03	徐兆超
8	辽宁省科学技术计划项目省自然基金资助计划	基于 AnnexinV 蛋白标记的 FRET 生物荧光探针用于细胞凋亡实时荧光成像和定量检测（2019-MS-322）	2019.10-2022.09	苗露
9	大连市科技计划项目顶尖及领军人才	DICP Fluoro 系列荧光染料及荧光试剂（2017RD08）	2017.01-2021.08	徐兆超

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	威高集团	细菌快速检测诊断试剂及临床应用	2020.07-2021.06	徐兆超

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

开发光稳定脂滴超分辨成像荧光探针揭示活细胞内脂滴动态过程

脂滴是维持脂质和能量稳态的关键细胞器，越来越多的研究揭示了脂滴具有更多的生理功能，例如抗菌免疫能力，促进药物积累和激活的能力，等等。脂滴功能与脂滴生命周期的动态密切相关，包括脂滴生成、成熟、运输和周转。然而，脂滴的数量、位置、大小和组成在细胞之间甚至在同一细胞内可能会有很大差异。脂滴的生命周期，如产生、生长、收缩、融合、裂解和运动，时间和位置上通常不可预测且难以观察，这进一步加剧了这一问题。此外，这些事件在脂滴生命周期中的发生率仍然未知。这种细胞异质性和不可预测性要求用于探测脂滴动态的成像技术不仅具有对脂滴的识别能力，更加需要具有出色的空间和时间分辨率，以及长时间的稳定成像能力。

徐兆超研究组在 *Angew. Chem. Int. Ed.* 在线发表了文章 *Stable super-resolution imaging of lipid droplet dynamics through a buffer strategy with a hydrogen-bond sensitive fluorogenic probe*，发展了细胞内脂滴动态识别荧光探针，在空间超分辨成像的基础上，实现了高的时间分辨率和长时间稳定成像，从而新发现了多种脂滴的动态过程。

超分辨荧光成像突破衍射极限实现最高可达单分子的空间分辨，但荧光团易光漂白而迅速淬灭的问题使得超分辨荧光成像一直面临着时间分辨和长时间成像的挑战，这使得提高荧光团的光稳定性成为超分辨荧光成像的前沿问题。

研究者提出了“缓冲荧光探针”（buffering fluorogenic probe, BFP）的策略来解决脂滴动态成像中光稳定性的问题（图 1）。“缓冲策略”（buffer strategy）是在成像过程中，脂滴内部光漂白的荧光探针会被外部周围新的和完整的荧光探针有效取代，即荧光探针交换速率大于光漂白速率时就可以确保脂滴成像的光稳定性。这个策略要求探针在脂滴外部时处于荧光淬灭状态，并且在脂滴外具有较高的浓度以保证足够的缓冲能力。

为了得到理想的缓冲荧光探针，研究者在萘酰亚胺的 3-位引入氮杂环丁基得到探针 LD-FG，在激发态时由于强烈的分子内电荷转移，萘酰亚胺上作为氢键受体的羰基氧原子上的电子云密度显著增加，氢键淬灭系数变大，这使探针在质子性环境（脂滴外）中荧光被显著淬灭，而在弱极性、非质子性环境（脂滴内）中有很高的荧光量子产率。LD-FG 有适中的脂溶性保证了既有足够的分子对脂滴进行荧光染色，同时又有足够比例的分子在脂滴外作为缓冲池。缓冲池不仅可以快速补充脂滴中的光漂白探针，保证了长时间荧光成像的光稳定性，还可以及时染色细胞中的新生脂滴，并接收脂滴减小或消亡中释放到外部的探针（图 1a）。

基于 LD-FG 优异的光稳定性，研究者借助结构光照明超分辨显微镜对脂滴的多种动态过程进行了高时空分辨率的成像（图 1c），首次发现了两种新的脂滴融合模式，包括多个脂滴的同时融合和线粒体介导的融合；揭示了细胞不同区域和不同细胞之间的异质性；提出脂肪细胞分化过程中脂滴

成熟的新模型，即首先进行快速脂滴融合，然后是缓慢成熟步骤；首次在细胞中观察到融合过程中的哑铃形中间形态，证明聚结 (coalescence) 并不像以前知道的那样罕见，而是在细胞中无处不在。

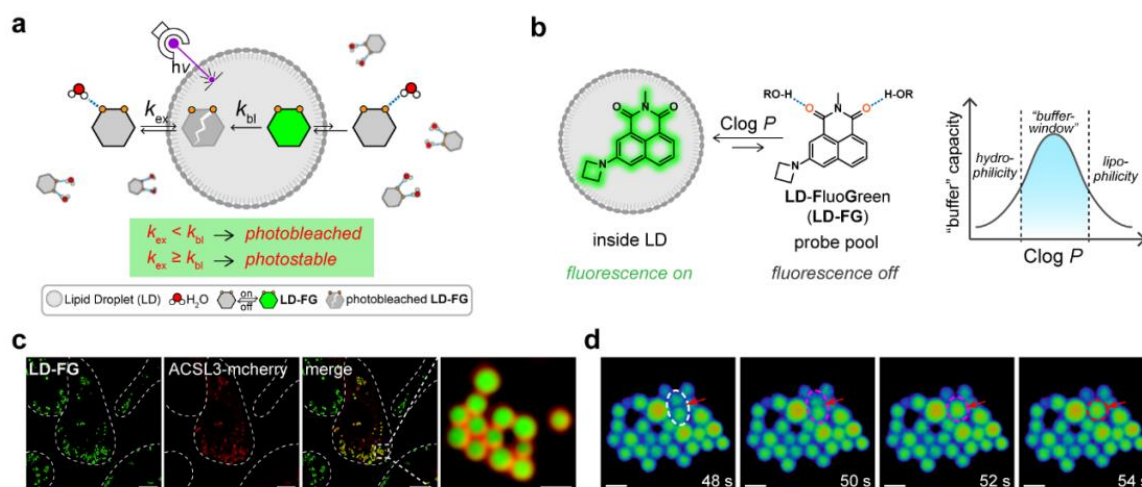


图1. 利用“缓冲”策略开发的LG-FG探针能够对脂滴动态稳定成像
(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60, 25104- 25113.)

2. 代表性研究工作进展

调控扭转分子内电荷转移设计高亮度和高敏感荧光团

针对生物单分子检测和超高时空动态分辨荧光成像的前沿需求，设计高亮度、高光稳定和环境敏感的荧光染料是近年来的研究热点。扭转分子内电荷转移 (TICT) 是一种会淬灭荧光并大幅降低染料光稳定性的光物理过程。受光激发后，染料分子的电荷给体相对受体逐渐扭转至 (近乎) 垂直构型，使得电荷完全分离，形成暗态。通过改变染料分子结构而抑制 TICT 的发生能够显著提高荧光强度和光稳定性，这种染料适用于荧光标记 (图 2 左)。通过环境因素调控染料的 TICT 能够改变荧光信号，这类敏感的染料可用作荧光探针 (图 2 右)。

中国科学院大连化学物理研究所 1818 组徐兆超研究员团队长期致力于荧光分子科学与工程研究，以荧光分子发光构效关系为核心，发展高性能新型荧光团和荧光探针。研究组在 TICT 机制研究方面做了系统性工作，已取得的进展包括：实现对 TICT 过程的定量预测 (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59, 10160-10172)；发现一种新型的光诱导分子内电荷转移机制，命名为“分子内扭转电荷穿梭” (Twisted Intramolecular Charge Shuttle, TICS) (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58, 7073-7077)；通过结构改造抑制 TICT 发展了多种高亮度的荧光染料 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 6960-6963)。在此基础上，我们对近年来通过调控扭转分子内电荷转移设计高亮度和高敏感荧光团这个领域的研究进行了综述，以题为“Twisted intramolecular charge transfer (TICT) and twists beyond TICT: from mechanisms to rational designs of bright and sensitive fluorophores”《分子内扭转电荷转移及其它扭转：从机理到高亮度和高敏感荧光团的理性设计》发表在国际综述期刊 *Chem. Soc. Rev.* 上。

作者首先回顾了 DMABN 染料双荧光的发现和 TICT 模型的提出与验证。随后，作者总结了通过抑制 TICT 来提高染料亮度和稳定性的分子设计和相应超分辨荧光成像的研究热点。之后作者又综述了增强 TICT 的分子设计及相关荧光探针的应用；其中包括温度探针，粘度探针，小分子探针，蛋白质探针，DNA 探针，RNA 探针，和聚集诱导发光 (AIE) 染料。最后，作者总结了 TICT 之外的一些激发态扭转；其中包括光诱导电子转移 (PET) 和分子内扭转电荷穿梭 (TICS)。并比较了 PET、TICS 和 TICT 之间的不同。作者希望该论文对调控染料的 TICT 和开发相关应用提供一定的设计指导。

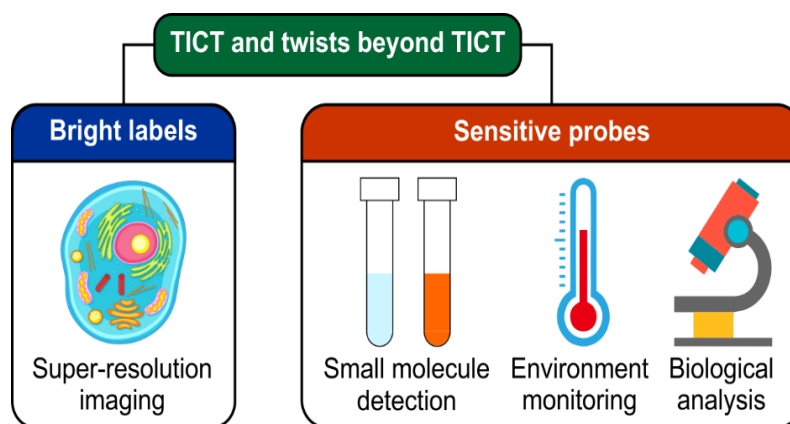


图 2 TICT 及其他激发态扭转的应用：荧光标记（左）和荧光探针（右）。
(*Chem. Soc. Rev.*, 2021, 50, 12656- 12678)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	岛津一等奖学金	刘文娟	岛津公司

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Stable super-resolution imaging of lipid droplet dynamics through a buffer strategy with a hydrogen-bond sensitive fluorogenic probe	Angewandte Chemie International Edition , 2021, 60, 25104–25113	Jie Chen, Chao Wang, Wenjuan Liu, Qinglong Qiao, Huan Qi, Wei Zhou, Ning Xu, Jin Li, Hailong Piao, Davin Tan, Xiaogang Liu, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	15.336
2	Twisted intramolecular charge transfer (TICT) and twists beyond TICT: from mechanisms to rational designs of bright and sensitive fluorophores	Chemical Society Reviews , 2021, 50, 12656–12678	Chao Wang, Weijie Chi, Qinglong Qiao, Davin Tan, Zhaochao Xu*, Xiaogang Liu*	Zhaochao Xu, Xiaogang Liu	54.564
3	Revisiting imidazolium receptors for the recognition of anions: highlighted research during 2010	Chemical Society Reviews , 2021, 50, 589–618	Ying Hu #, Shuangshuang Long #, Haiyan Fu, Yuanbin She*, Zhaochao Xu*, Juyoung Yoon*	Yuanbin She, Zhaochao Xu, Juyoung Yoon	54.564
4	Development of fluorescent probes targeting the cell wall of pathogenic	Coordination Chemistry Reviews , 2021, 429, 213646	Weiwei Liu, Lu Miao, Xiaolian Li, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	22.315
5	Fluorescent Probes Containing Metal Ion as A Guest or Host	Coordination Chemistry Reviews , 2021,	Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	22.315

		429, 213646			
6	Fluorescent probes for biothiols based on metal complex	Coordination Chemistry Reviews , 2021, 429, 213638	Wenjuan Liu, Jie Chen, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	22.315
7	An Assembly-Regulated SNAP-Tag Fluorogenic Probe for Long-Term Super-Resolution Imaging of Mitochondrial Dynamics	Biosensors & Bioelectronics , 2021, 176, 112886	Wenjuan Liu, Qinglong Qiao, Jiazhu Zheng, Jie Chen, Wei Zhou, Ning Xu, Jin Li, Lu Miao, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	10.618
8	Quantitative assessment of rhodamine spectra	Chinese Chemical Letters , 2021, 32, 943–946	Wei Zhou#, Xiangning Fang#, Qinglong Qiao, Wenchao Jiang, Yue Zhang, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	6.779
9	Energy transfer followed by electron transfer (ETET) endows a TPE-NBD dyad with enhanced environmental sensitivity	Chinese Chemical Letters , 2021, 32, 1937–1941	Xia Wu#, Dongyang Li#, Jin Li#, Weijie Chi, Xie Han, Chao Wang, Zhaochao Xu*, Jun Yin*, Xiaogang Liu*	Zhaochao Xu, Jun Yin, Xiaogang Liu	6.779
10	A Cell Membrane Fluorogenic Probe for Gram-Positive Bacteria Imaging and Real-Time Tracking of Bacterial Viability	ACS Applied Bio Materials , 2021, 4, 2104–2112	Weiwei Liu#, Ruihua Li#, Fei Deng, Chunyu Yan, Xuelian Zhou, Lu Miao*, Xiaolian Li*, Zhaochao Xu*	Lu Miao, Xiaolian Li, Zhaochao Xu	0
11	Directed transforming of coke to active intermediates in methanol-to-olefins catalyst to boost light olefins selectivity	Nature Communications , 2021, 12, 17	Jibin Zhou, Mingbin Gao, Jinling Zhang, Wenjuan Liu, Tao Zhang, Hua Li, Zhaochao Xu, Mao Ye*, Zhongmin Liu*	Mao Ye, Zhongmin Liu	14.919
12	Stabilizing the framework of SAPO-34 zeolite toward long-term methanol-to-olefins conversion	Nature Communications , 2021, 12, 4661	Liu Yang, Chang Wang, Lina Zhang, Weili Dai*, Yueying Chu, Jun Xu, Guangjun Wu, Mingbin Gao, Wenjuan Liu, Zhaochao Xu, Pengfei Wang, Naijia Guan, Michael Dyballa, Mao Ye, Feng Deng, Weibin Fan, Landong Li	Weili Dai	14.919
13	RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11	Journal Of Clinical Investigation , 2021, 131, e152067	Wenjing Zhang, Yu Sun, Lu Bai, Lili Zhi, Yun Yang, Qingzhi Zhao, Chaoqun Chen, Yangfan Qi, Wenting Gao, Wenxia He, Luning Wang, Dan Chen, Shujun Fan, Huan Chen, Hai-Long Piao, Qinglong Qiao, Zhaochao Xu, Jinrui Zhang, Jinyao Zhao, Sirui Zhang, Yue Yin, Chao Peng, Xiaoling Li, Quentin Liu, Han Liu, Yang Wang*	Yang Wang	14.808

14	Rapid Enzyme-Mediated Biotinylation for Cell Surface Proteome Profiling	Analytical Chemistry , 2021, 93, 4542–4551	Yanan Li, Yan Wang, Yating Yao, Jiawen Lyu, Qinglong Qiao, Jiawei Mao, Zhaochao Xu, Mingliang Ye*	Mingliang Ye	6.986
15	A unified fluorescence quenching mechanism of tetrazine-based fluorogenic dyes: energy transfer to a dark state	Materials Chemistry Frontiers , 2021, 5, 7012–7021	Weijie Chi, Lu Huang, Chao Wang, Davin Tan, Zhaochao Xu, Xiaogang Liu*	Xiaogang Liu	6.482
16	Thermal equilibria between conformers enable highly reliable single-fluorophore ratiometric thermometers	Analyst , 2021, 146, 4219–4225	Tianruo Shen, Xia Wu, Davin Tan, Zhaochao Xu, Xiaogang Liu*	Xiaogang Liu	4.616
17	B–H and O–H bonds activation via a single electron transfer of frustrated radical pairs	Dalton Transactions , 2021, 50, 8947–8954	Yanlin Pan, Jie Cui, Yongliang Wei, Zhaochao Xu, Tongdao Wang*	Tongdao Wang	4.39
18	Methine-Quinoidal Fragment Induces Significant Bathochromic Shifts in Organic Dyes	Journal of Physical Chemistry B , 2021, 125, 1447–1452	Tianruo Shen, Ying Gao, Chao Wang, Zhaochao Xu, Xiaogang Liu*	Xiaogang Liu	2.991

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种耐酸性光控荧光分子开关及其合成方法和应用	ZL2018102175954	2021.06.04	徐兆超, 祁清凯
2	可见光光控的 SNAP 蛋白标签类耐酸荧光分子开关及其合成	ZL2018102190600	2021.06.11	徐兆超, 祁清凯
3	一种溶酶体靶向的光控荧光分子开关及其合成方法和应用	ZL2018102178967	2021.06.11	徐兆超, 祁清凯, 陈婕
4	一种有机溶液中耐酸性光控荧光分子开关及其合成方法	ZL201810217650X	2021.06.11	徐兆超, 祁清凯, 陈婕
5	用于标记 SNAP-tag 的蛋白标签荧光探针	ZL2017106967093	2021.07.16	徐兆超, 乔庆龙, 苗露, 尹文婷
6	一种水溶液中耐酸性光控荧光分子开关及其合成方法	ZL2018102177447	2021.08.27	徐兆超, 李锦, 祁清凯
7	一种高稳定性 Halo-tag 探针及其合成和生物应用	ZL2018115496597	2021.09.17	徐兆超, 乔庆龙
8	一种用于细胞骨架标记的荧光探针	ZL2018115515102	2021.10.15	徐兆超, 苗露, 乔庆龙
9	一类高亮度、高光稳定性的细胞核荧光探针	ZL2018115507731	2021.11.15	徐兆超, 乔庆龙

10	用于超分辨荧光成像的自闪烁荧光染料及其合成和应用	ZL2018115505859	2021.10.15	徐兆超, 乔庆龙, 刘晓刚, 郑加柱
11	一类基于花酰亚胺的近红外荧光染料及其合成方法和应用	ZL2018115509421	2021.10.15	徐兆超, 乔庆龙
12	一种可见光光控的耐酸性荧光分子开关及其合成方法	ZL2018102175564	2021.11.09	徐兆超, 祁清凯
13	一种耐酸性光控荧光分子开关及其合成方法和应用	ZL2018102200392	2021.11.09	徐兆超, 祁清凯
14	一类高亮度、脂滴细胞核多色成像荧光探针	ZL2018115549147	2021.11.09	徐兆超, 陈婕, 乔庆龙
15	一种 450nm 激发的高亮度、高稳定性荧光染料及其合成方法	ZL2018115500910	2021.11.09	徐兆超, 乔庆龙
16	一类 532nm 激发的罗丹明类荧光染料及其制备方法	ZL2018115509883	2021.11.09	徐兆超, 周伟, 乔庆龙
17	一类 680nm 激发的高亮度荧光染料及其合成方法	ZL2018115510005	2021.11.09	徐兆超, 乔庆龙
18	一种高稳定性近红外脂滴荧光染料及其合成和应用	ZL2018115550591	2021.11.09	徐兆超, 乔庆龙
19	一种高亮度、高光稳定性的碳酸酐酶荧光探针	ZL2018115544514	2021.11.09	徐兆超, 刘文娟, 乔庆龙
20	一种基于 SNAP-tag 技术的自闪烁超分辨荧光染料及其合成和应用	ZL2018115506936	2021.11.09	徐兆超, 乔庆龙, 刘晓刚, 郑加柱
21	一类高亮度、高光稳定性、环境不敏感的细胞核荧光探针	ZL2018115506298	2021.11.09	徐兆超, 乔庆龙
22	一种高亮度、高稳定性、高渗透性线粒体荧光染料	ZL2018115544266	2021.12.10	徐兆超, 乔庆龙
23	一类 640nm 激发的近红外荧光染料及其制备方法	ZL2018115500484	2021.12.10	徐兆超, 周伟, 乔庆龙
24	一种用于超分辨成像的脂滴荧光染料及其合成和生物应用	ZL2018115548642	2021.12.10	徐兆超, 乔庆龙
25	一种高亮度、高稳定性线粒体荧光染料	ZL2018115546223	2021.12.10	徐兆超, 刘文娟, 乔庆龙
26	一种高亮度、高稳定性线粒体超分辨荧光染料	ZL2018115546064	2021.12.10	徐兆超, 乔庆龙
27	一种 405 nm 激发的高亮度、高稳定性荧光染料及其合成方法	ZL2018115510382	2021.12.21	徐兆超, 乔庆龙
28	一类近红外脂滴荧光染料及其的合成方法和应用	ZL2018115510537	2021.12.21	徐兆超, 乔庆龙
29	一种用于脂滴标记的近红外荧光染料及其合成方法和应用	ZL201811550093X	2021.12.21	徐兆超, 乔庆龙
30	一种用于溶酶体标记的荧光染料及其合成方法和应用	ZL2018115551607	2021.12.21	徐兆超, 许宁, 乔庆龙

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一类罗丹明荧光淬灭剂及其合成和应用	2021114610050	2021.12.03	徐兆超, 房香凝
2	基于扭转分子内电荷转移的罗丹明荧光淬灭剂及合成和应用	202111439455X	2021.11.30	徐兆超, 房香凝

3	一种可见光和近红外光罗丹明荧光淬灭剂及其合成和应用	2021114420041	2021.12.01	徐兆超, 房香凝
4	一种用于标记细胞膜的荧光探针及其合成和应用	2021114511125	2021.12.01	徐兆超, 陶奕, 乔庆龙
5	一种用于核仁标记的荧光染料及其合成和应用	2021114583975	2021.12.02	徐兆超, 江文钊, 乔庆龙
6	一种光激活的 Halo-tag 探针及其合成和生物应用	2021114612499	2021.12.03	徐兆超, 许宁, 乔庆龙
7	一种萘酰亚胺荧光染料及其合成方法和应用	2021114570782	2021.12.02	徐兆超, 许宁, 乔庆龙
8	位阻调控的单分子自闪烁荧光染料的合成与应用	2021114977996	2021.12.09	徐兆超, 乔庆龙, 吴绍维
9	一种自闪烁荧光染料及其合成和应用	2021114977962	2021.12.09	徐兆超, 乔庆龙, 吴绍维
10	一种 Halo-tag 自闪烁荧光染料及其合成和应用	2021114994402	2021.12.09	徐兆超, 吴绍维, 乔庆龙

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

单细胞分析 研究组（1820 组）

组长：陆瑶



陆瑶 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379390

传真：0411-84379390

电子邮件：luyao@dicp.ac.cn

网址：<http://www.single-cell.dicp.ac.cn/>

组长简历：陆瑶，男，1983 年出生。研究员。大连化物所生物技术部单细胞分析研究组组长。2010 年 7 月毕业于中国科学院大连化学物理研究所，获分析化学博士学位。期间，在国际上率先提出利用喷蜡打印制作纸基质微流控芯片的方法并已发展成为该领域最常用技术。2010 年 10 月至 2015 年 9 月在美国耶鲁大学生物医学工程系 Rong Fan 教授实验室从事博士后研究。开发了一种高通量、高内涵单细胞蛋白分析平台，创造了文献已知的活体单细胞分泌蛋白检测种类最高纪录。该技术已经被商业化，并被世界各地的 100 多家制药公司和医疗中心广泛使用，被科学家杂志（The Scientist）评选为 2017 年度十大医疗技术发明首位。2015 年 9 月底回到中科院大连化物所建立单细胞分析研究组，开始独立工作，致力于发展基于微流控芯片的单细胞分泌分析、筛选技术，实现了传统单细胞分泌技术难以完成的多种类分泌物检测及分泌蛋白动态检测等。研究相关工作以责任作者发表于 PNAS, Science Signaling, Advanced Science, Analytical Chemistry, Lab Chip 等国际著名期刊，引用千余次，单篇最高他引 410 余次。担任中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会外泌体技术专委会委员、国际基金项目评审（荷兰科研组织（NWO）Vidi 项目）、Journal of Analysis and Testing 青年编委、Scientific Reports 编委、国际微全分析系统会议议程委员会委员等；国际、国内学术会议邀请报告、口头报告 20 余次，获 2017 年国际分析科学大会青年报告奖，作为共同执行主席组织了第七届微流控芯片高端论坛（2019.11.22-24，大连）；入选大连市青年科技之星、辽宁省百千万人才工程（万）等。

主要研究方向：研究组以单细胞分析、微流控芯片相关生物技术研发及其生物医学应用为研究方向，现主要研究内容包括：

1. 基于微流控芯片的单细胞多组学分析技术开发及其在系统生物学、转化医学中的应用；
2. 智能数字液滴微反应器系统及其生物医学应用。

关键词（5 个）：单细胞分析、微流控芯片、精准医学、系统生物学、体外诊断

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	陆瑶	男	1983.07	研究员	博士	否	否	
2	林炳承	男	1944.11	研究员	博士	是	否	返聘人员
3	刘显明	男	1973.02	副研究员	博士	否	否	
4	潘洁	女	1981.08	无	博士	否	否	项目聘用
5	白雪	女	1991.01	助理研究员	硕士	否	否	
6	冀雅慧	女	1991.04	无	硕士	否	否	项目聘用
7	马大川	男	1990.02	中级	硕士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	陆瑶	刘松楠	朱凤佼	李林梅
2	陆瑶	李斌		邓九
3	陆瑶	叶海月（联合培养）		
4	陆瑶	贾翠云（联合培养）		
5	刘显明	李慧冰（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1				

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	张伟	陆瑶	2021.09.06

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	3	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	陆瑶	Scientific Reports	编委	2019 年
2	陆瑶	Journal of Analysis and Testing	青年编委	2020 年
3	林炳承	Electrophoresis	名誉编委	2016 年

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金重大科研仪器研制项目	微流控数字液滴中央处理器芯片及平台系统的研制（31927802）	2020.01-2024.12	刘显明（骨干）
2	大连化物所创新研究基金	细胞分泌 microRNA 的单细胞多指标分析（DICP I201908）	2019.08-2021.08	陆瑶
3	国家自然科学基金面上项目	基于高通量单细胞蛋白分析芯片的肿瘤细胞迁移研究（21874133）	2019.01-2022.12	陆瑶
4	国家自然科学基金青年基金	高通量免疫单细胞温度介导细胞因子动态分析（21804133）	2019.01-2021.12	李林梅
5	国家自然科学基金面上项目	基于液质联用的单细胞分泌蛋白质组定量分析新方法（21974136）	2020.01-2023.12	袁辉明
6	中国科学院	中国科学院青年创新促进会会员（2018217）	2018.01-2021.12	陆瑶

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

2. 代表性研究工作进展

1) 单细胞分泌蛋白分析揭示肿瘤免疫细胞免疫动态响应

分泌蛋白是由细胞分泌的可溶性功能蛋白分子，是细胞间通讯的重要“联络员”。单细胞水平的分泌蛋白分析可清晰展现每个细胞的功能，状态、细胞个体之间的差异及联系等群体细胞研究方法无法分辨的信息，是深入认识免疫细胞功能、肿瘤免疫治疗评估等方面的重要技术手段。目前单细

胞分泌蛋白分析技术多种多样, 主要包括流式细胞仪检测 (多色荧光流式、质谱流式等)、酶联免疫斑点法以及基于微流控芯片技术的微雕术和单细胞抗体条形码技术等。但上述技术主要基于细胞在平面基底的培养、检测, 即细胞是脱离了其自身微环境的分析, 往往不能真实、准确反映细胞的状态、功能。而细胞微环境已被证明对细胞功能、命运具有重要影响, 因此在单细胞分析平台上实现细胞微环境重建、集成, 将有助于单细胞分析、检测获得更加精准的信息。但由于技术上的制约, 单细胞分泌蛋白分析平台上的细胞微环境构建尚未得到解决。

我组在前期工作基础 (Anal. Chem., 2018, 90, 5825-5832; Adv. Sci., 2019, 6, 1801361; PNAS, 2019, 116, 5979-5984) 上, 将细胞三维培养、肿瘤细胞共培养集成到单细胞分泌蛋白分析平台中, 实现了模拟物理、生理微环境中的单细胞分泌蛋白分析。研究者们利用高密度 PDMS (聚二甲基硅氧烷) 微柱基底模拟细胞三维培养基底的物理微环境, 利用肿瘤细胞共培养模拟细胞通讯、基质等生理微环境, 将 PDMS 穿孔膜将上述微环境要素与包被了捕获抗体的玻片结合, 构建模拟肿瘤细胞微环境的单细胞分泌分析平台。该芯片平台中的单细胞培养、分析单元中, 可以按照肿瘤细胞与巨噬细胞的比例 (从 0: 1 到 5: 1) 将单细胞分析数据分为 6 组, 为单细胞分泌分析提供了不同细胞微环境下的结果对比。他们利用该平台研究了处于口腔鳞状细胞肿瘤微环境中单个巨噬细胞的免疫应答, 包括 TNF- α (肿瘤坏死因子 α) 和 IL-6 (白介素 6) 蛋白。巨噬细胞是人体免疫系统的第一道防线, 具有识别、吞噬、清除细菌及外来异物的重要功能。巨噬细胞也具有很强的可塑性, 如肿瘤微环境中巨噬细胞被证明从抗肿瘤角色转变为促进肿瘤发展的帮凶。研究者们利用集成了细胞微环境的单细胞分泌分析平台研究了肿瘤微环境对巨噬细胞免疫响应的影响。利用细菌模式分子 LPS (脂多糖) 模拟感染, 他们发现口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 微环境分别抑制了分化的 U937 和 THP-1 巨噬细胞单细胞 TNF- α 分泌率, 但却增加了 IL-6 的分泌率, 且程度随着 OSCC 与巨噬细胞数目的比例 (0:1-5:1) 增大而增强。继而又研究了人原代单核细胞分化的巨噬细胞的免疫响应, 在 OSCC 肿瘤三维微环境中, 巨噬细胞 TNF- α 分泌率无明显变化, 但 IL-6 的分泌率随肿瘤数目的增加而增大。对单细胞分泌平台上的巨噬细胞的表型染色表明, OSCC 肿瘤微环境改变了 U937 巨噬细胞的表型, 部分巨噬细胞也从抗肿瘤的 M1 型诱导为促肿瘤形成的 M2 型, 这可能是导致巨噬细胞 TNF- α 和 IL-6 分泌变化的原因。相关文章发表于美国化学会 Analytical Chemistry 杂志。

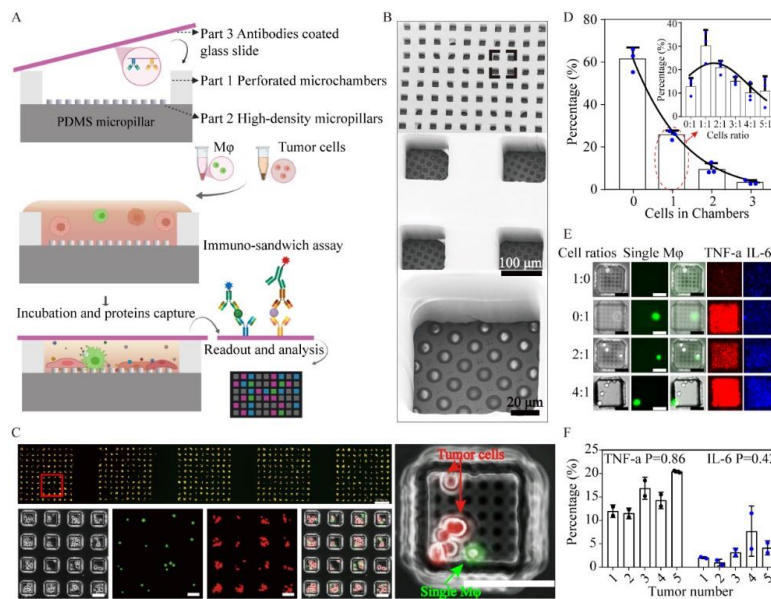


图1. 集成肿瘤微环境的免疫单细胞分泌蛋白分析平台构建。(A) 细胞三维培养基底、肿瘤微环境构建及分泌蛋白检测示意图; (B) 图片为SEM表征三维微柱阵列基底的高通量微孔芯片; (C) 肿瘤细胞与巨噬细胞在三维培养基底上的共培养, M ϕ 为巨噬细胞。

2) 利用台式扫描仪实现高通量单细胞外囊泡分泌分析

细胞是生命存在的基础，细胞研究是探索生命健康与疾病的基本条件和起点。长期以来，人们假定细胞群是同类的，但是越来越多的研究表明，即便是较小的细胞群中也确实存在较大的差异。单细胞分析能够从各个方面深入理解生命过程，有望解决目前困扰生物医学领域发展的关键科学问题-细胞功能异质性。近年来，单细胞分析技术迅速发展并大大推动了生物医学的研究。然而目前绝大部分的单细胞分析技术往往依赖于体积庞大、价格昂贵的仪器进行单细胞计数以及生物分子信号检测。以单细胞外囊泡 (EV) 分泌分析为例，单细胞外囊泡分析一般需要如荧光显微镜和激光微阵列扫描仪等仪器完成实验流程，这些仪器价格昂贵、体积较大，难以广泛应用。因此，人们急需一种简便、易于操作和低成本的分析平台实现单细胞外囊泡分泌物的检测，以更好的认识细胞间通讯、信息交换的重要介质-细胞外囊泡的分泌异质性。

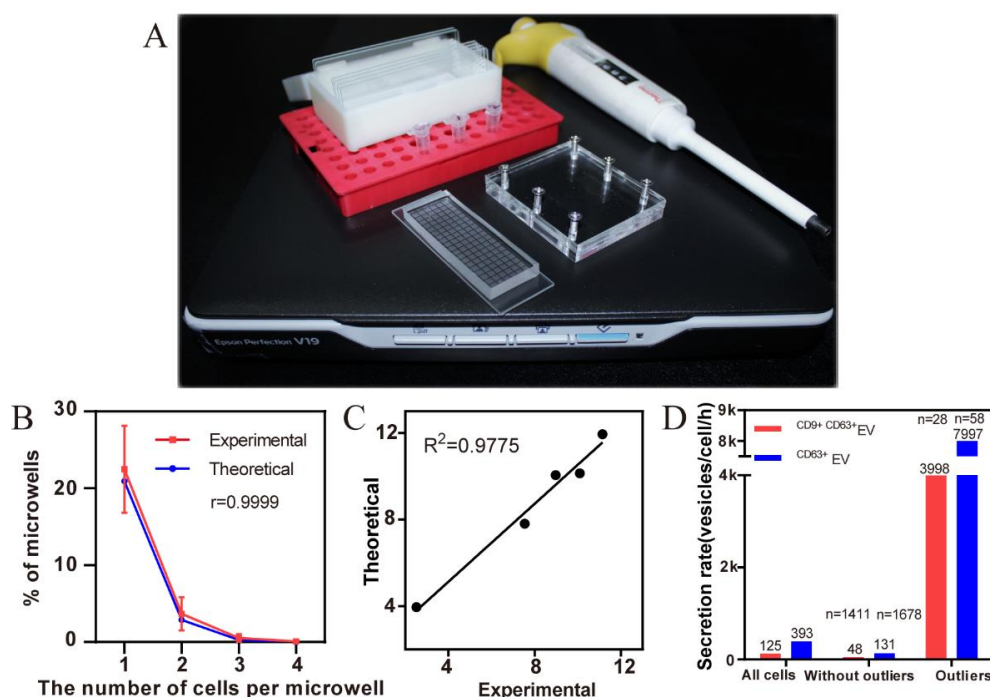


图 2. 利用台式扫描仪实现高通量单细胞 EV 分泌分析。A、单细胞 EV 分泌分析平台仪器设备实物图。B、微孔中捕获的细胞数量实验值和理论值的比较，两者之间有很好的相关性。C、单细胞 EV 分泌频率理论值与实验值的相关性。D、口腔鳞癌 SCC25 细胞系单细胞 CD9+CD63+EV 和 CD63+EV 分泌速率的比较。

针对上述问题，研究团队在前期工作基础上 (PNAS, 2019, 116, 5979-5984) 通过将免疫金银染色技术和泊松分布统计相结合，在台式扫描仪上实现了无需细胞计数的高通量单细胞外囊泡分泌分析。该平台由高通量微孔阵列芯片和抗体涂层玻片组成，微孔阵列芯片用于捕获单细胞，抗体涂层玻片用于捕获单细胞分泌的外囊泡。免疫金银染色是一种被广泛采用的染色方法，具有成本低、可靠性强等优点。金纳米颗粒可以催化溶液中的银离子还原，使得金属银在胶体金表面产生灰色沉积，便于利用台式扫描仪可视化检测结果。泊松分布是一种离散概率分布，适合于描述单位时间内随机事件的发生次数，在微孔阵列芯片中捕获细胞服从泊松分布的规律。通过优化细胞密度、体积，使得微孔中捕获的细胞数目绝大多数为单细胞。研究者利用该便携式检测平台，分析了人口腔鳞癌细胞系和口腔鳞癌患者原代细胞分泌的不同表型的外囊泡，获得了与免疫荧光分析类似的结果。此外，研究者利用滴定曲线定量分析每个单细胞分泌外囊泡的数量，从而可以直接比较不同表型的外囊泡在分泌数量、分泌率等方面的差异。相关文章发表于美国化学会 *Analytical Chemistry* 杂志。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯 作者	影响 因子
1	High-throughput single-cell extracellular vesicle secretion analysis on the desktop scanner without cell counting	Analytical chemistry , 2021, 93(39), 13152–13160	Fengjiao Zhu, Yahui Ji, Linmei Li, Xue Bai, Xianming Liu, Yong Luo, Tingjiao Liu, Bingcheng Lin, Yao Lu*	Yao Lu	6.986
2	Single-cell Secretion Analysis in the Engineered Tumor Microenvironment Reveals Differential Modulation of Macrophage Immune Responses	Analytical Chemistry , 2021, 93(9), 4198–4207	Linmei Li, Weiwei Shi, Meimei Liu, Xue Bai, Yanting Sun, Xue Zhu, Haoran Su, Yahui Ji, Fengjiao Zhu, Xianming Liu, Yong Luo, Tingjiao Liu, Bingcheng Lin, Yao Lu*	Yao Lu	6.986
3	Rapid prototyping of PDMS microdevices via mu PLAT on nonplanar surfaces with flexible hollow-out mask	Biofabrication , 2021, 13(3), 035003	Shiqiang Yan, Shuting Wang, Zhujing Hao, Meimei Liu, Chunyue Miao, Md Fazle Alam, Ruihan Bai, Linmei Li, Yong Luo, Tingjiao Liu, Bingcheng Lin, Weijia Zhang*, Yao Lu*	Weijia Zhang, Yao Lu	10.02
4	Interfacing Droplet Microfluidics with Antibody Barcodes for Multiplexed Single-Cell Protein Secretion Profiling	Lab on a chip , 2021, 21(24), 4823–4830	Tahereh Khajvand, Peifeng Huang, Linmei Li, Mingxia Zhang, Fengjiao Zhu, Xing Xu, Mengjiao Huang, Chaoyong Yang, Yao Lu* and Zhi Zhu*	Yao Lu, Zhi Zhu	6.799
5	A Robust and Scalable Active-Matrix Driven Digital Microfluidic Platform Based on Printed-Circuit Board Technology Dagger	Lab on a chip , 2021, 21(10), 1886–1896	Yaru Xing*, Yu Liu, Rifei Chen, Yuyan Li, Chengzhi Zhang, Youwei Jiang, Yao Lu, Bingcheng Lin, Peizhong Chen, Ruijun Tian, Xianming Liu* and Xing Cheng*	Yaru Xing, Xianming Liu, Xing Cheng	6.799
6	Biosensors For Single-Cell Analysis	United Kingdom : Academic Press	Chen Jian, Yao Lu	Chen Jian, Yao Lu	-

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间
1	Microfluidics in China and It's international collaboration	林炳承	邀请报告	Microfluidics Global Expo 2021hybrid	英国（线上）	2021.09.29
2	Microfluidics-based single-cell secretomic analysis	陆瑶	邀请报告	Microfluidics Global Expo 2021hybrid	英国（线上）	2021.09.29

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

生物分子功能与机制 研究组（1821 组）

组长：朴海龙



朴海龙 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：+86-15042421760

电子邮件：hpiao@dicp.ac.cn

网址：<http://www.biomolfun.dicp.ac.cn/>

组长简历：朴海龙，博士，现任中国科学院大连化学物理研究所研究员、博士生导师，中国科学院分离分析重点实验室及大连化物所生物医学科学研究中心科研骨干，2009 年毕业于韩国国立庆尚大学，获理学博士学位；毕业后于 2009 年-2014 年，在国际著名的癌症研究及治疗中心-UT MD Anderson Cancer Center 做博士后研究；2014 年 2 月全职回国到大连化学物理研究所转化医学科学研究中心工作。2015 年 5 月聘任为生物技术部转化医学科学研究中心研究员。2015 年中国科学院人才计划入选者。2020 年 7 月聘任为生物分子功能与机制研究组组长。

面向危害人民生命健康的疾病发生分子机理相关重大科学问题，利用细胞分子生物学、肿瘤生物学、生物信息学、化学生物学等多学科交叉，开展生物分子在癌症及疾病发生发展中的生物学功能和分子机制研究。主持国家自然科学基金，国家重点研发计划，大连市应用基础等项目。已在 *Nature*, *Nature Cell Biology*, *Nature Genetics*, *Cell Research*, *Cell Metabolism*, *Metabolism*, *Oncogene*, *Theranostics*, *Advanced Science*, *Chemical Science* 等国际学术期刊上发表学术论文。

主要研究方向：

- 1) 生物分子调控的代谢重编程及分子机制；
- 2) 生物大小分子相互作用及药物作用靶点功能与机制研究；
- 3) 多维生物分子网络的癌症系统生物学研究。

关键词：细胞分子生物学、生物分子机制与功能解析、生物信息学

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	朴海龙	男	1976.07	研究员	博士	是	否	
2	陈迪	女	1988.03	副研究员	博士	否	否	
3	夏天	男	1985.01	助理研究员	博士	否	否	
4	齐欢	女	1987.01	助理研究员	博士	否	否	
5	刘晓龙	男	1988.08	助理研究员	博士	否	否	
6	吕静	女	1993.04	助理工程师	硕士	否	否	项目聘用
7	刘武光	男	1996.01	科研助理	硕士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	朴海龙	裴劭君	陈欢	吾夏尔·吾提克尔
2	朴海龙	李奕蓉	凌婷	李思怿
3	朴海龙	包文俊	杨人钰	陆珊珊
4	朴海龙	徐筱涵（联合培养）	张怡然	
5	朴海龙	丁宁枫（联合培养）	房磊（联合培养）	

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	王稳	博士	朴海龙	2021.06

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	陈迪	朴海龙	2021.01
2	齐欢	朴海龙	2021.01

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	3	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	朴海龙	辽宁省生命科学学会妇科肿瘤分会青年委员会	主任委员	2021 年
2	陈迪	辽宁省生命科学学会妇科肿瘤分会青年委员会	委员	2021 年

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上项目	USP22 调控癌症代谢重编程的分子机制及生物学功能研究（81972625）	2020.01-2023.12	朴海龙
2	国家自然科学基金青年基金	基于点击化学-光交联活性分子探针的蟾毒灵抗癌作用靶点发现及机制探究（21907093）	2020.01-2022.12	齐欢
3	大连市科技创新基金	癌症易感基因靶向拮抗剂和激动剂研发研究（2019J12SN52）	2019.07-2021.06	朴海龙
4	辽宁省自然基金	肝癌中关键代谢通路-信号通路二维调控模式及潜在靶标分析（2020-MS-020）	2020.05-2022.04	陈迪
5	辽宁省自然基金	基于活性蛋白质组学和代谢组学的去甲基螯素抗肿瘤作用靶点的研究（2020-MS-016）	2020.05-2022.04	齐欢
6	辽宁省“兴辽英才计划”	基于多尺度组学的肺癌转移机制及预防治疗研究（XLYC2002035）	2021.09-2024.12	朴海龙
7	国家自然科学基金面上项目	FBXL17 通过 KEAP1 调控的癌症代谢重编程及肺癌发生的分子机制研究（82073286）	2021.01-2024.12	夏天（参与）

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

肝癌代谢异质性相关分子分型及潜在生物学机制

代谢重编程是癌症核心特征之一，其作用不仅体现在代谢通路的变化，并可以通过复杂的代谢物-蛋白质相互作用传播到其他生物学过程。朴海龙研究员团队在前期对蛋白质泛素化及去泛素化相互作用研究基础上（*Oncogene*, 2020; *iScience*, 2019），进一步利用生物信息学及机器学习方法，基于代谢物-蛋白质相互作用网络和癌症多组学数据定义了代谢方面具有显著差异性的肝癌亚型，并揭示了不同肝癌亚型在预后、免疫、肿瘤微环境、甲基化调控等多个方面的特异性生物学特征。

本工作中研究人员基于代谢物-蛋白质相互作用网络和肝癌多组学数据，综合利用复杂网络和机器学习分析方法，识别了两种在疾病预后具有显著差异性的肝癌亚型。在代谢方面，研究发现预后较差的亚型与缺氧、代谢酶的高度甲基化、众多代谢通路的下调及多种脂肪酸的累积密切相关。此外，众多免疫相关通路在预后较差的亚型中呈现显著上调的趋势。研究人员进一步通过代谢物-蛋白质相互作用预测发现不饱和脂肪酸与多个免疫调控蛋白（例如SRC和CTLA4）存在潜在相互作用，不饱和脂肪酸的累积可能是免疫通路上调的潜在原因。上述肝癌亚型及其生物学特征在多组独立的肝癌队列上得到了验证。同时，研究人员利用肝癌细胞系，通过转录组学和代谢组学实验验证了主要计算分析结果。本工作为肝癌精准医疗提供了重要线索。

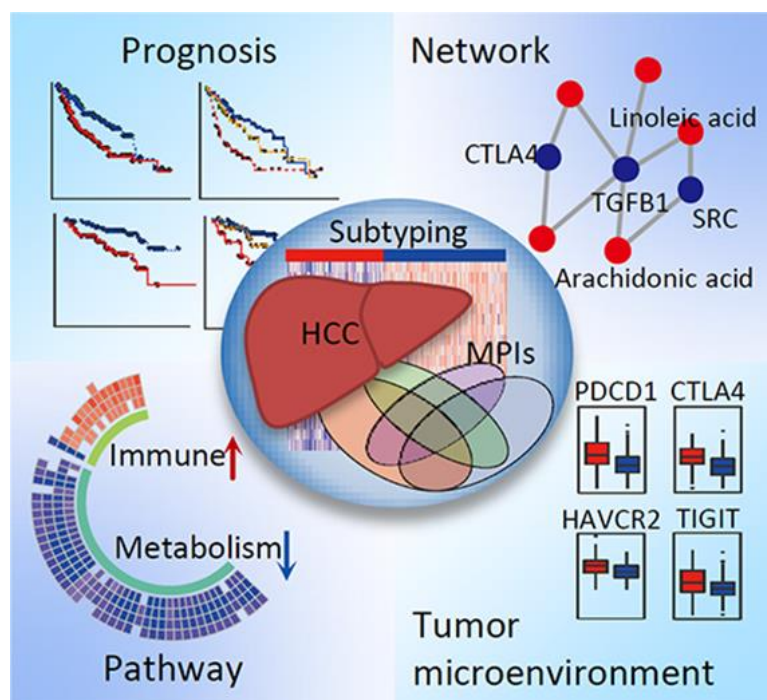


图 1. 基于代谢物-蛋白质相互作用网络识别全新肝癌分子分型

(*Advanced Science*, 2021, e2100311)

2. 代表性研究工作进展

1) 生物分子YB1通过调控miRNA200/205b-ZEB1轴促进癌症转移的机制

癌症转移是造成癌症患者死亡的主要原因，也是癌症治疗的困难所在。本工作中，研究人员发

现 YB1 与 miRNA 微处理器复合物 DGCR8、DICER 及终端 UTP 转移酶 TUTs 的相互作用, 可显著地抑制 miRNA-200b 和 miRNA-205 生物学合成及其表达, 进而上调癌症转移关键蛋白 ZEB1 的表达; 通过尾静脉注射的小鼠模型, 模拟癌症肺癌转移发生发展过程, 发现 YB1 可以促进肝癌细胞的肺部转移; 进一步利用临床组织研究发现, 肝癌组织中 YB1 与 ZEB1 表达正相关, 并与 miRNA200 和 miRNA205b 的表达负相关, 最终发现 miRNA200/205b-ZEB1 信号通路与患者的预后具有显著地相关性。

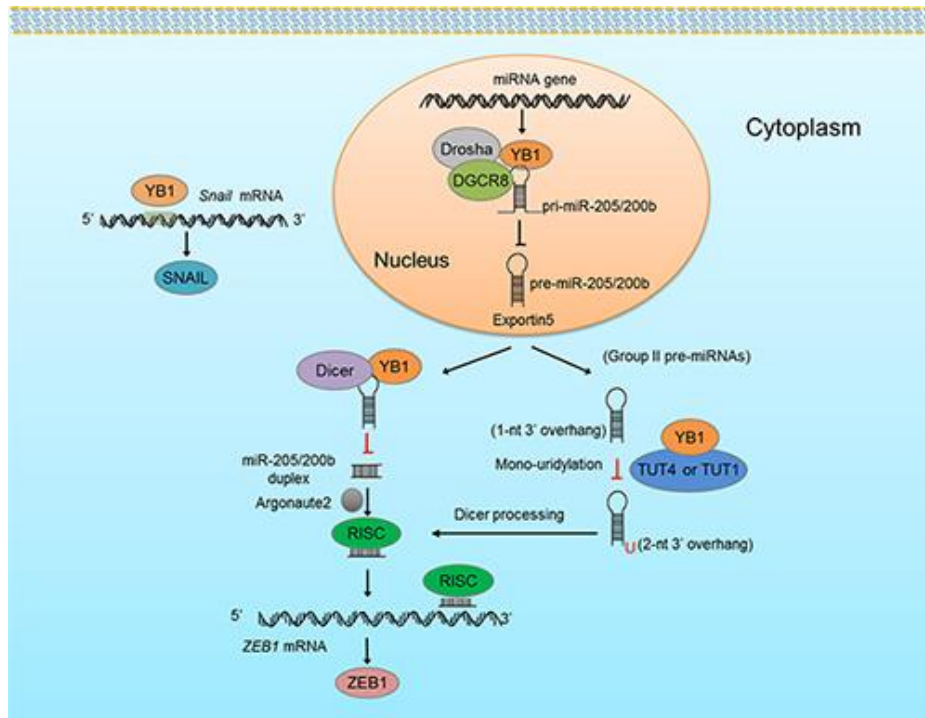


图 2. YB1 通过 DICER/DGCR8 和 TUT 酶调控 microRNA 加工成熟的新机制

(*Cancer Communications*, 2021, 41(7):576-595)

2) 揭示生物代谢分子肌酸促进癌症转移的功能与机制

癌症转移是造成癌症患者死亡的主要原因, 也是癌症治疗的困难所在。朴海龙研究员团队与中科院生物物理所卜鹏程团队、中国人民解放军总医院第七医学中心陈纲团队合作, 研究发现体外补充和体内合成代谢分子肌酸, 可通过激活SMAD2/3蛋白促进结直肠癌脱离原发灶, 向肝脏转移。

本工作中研究人员建立了肠癌的原位小鼠模型模拟肠癌的发生发展过程, 并发现补充肌酸能够在一定程度上抑制小鼠原位肠癌的生长, 却显著地促进肠癌的转移、缩短了荷瘤小鼠的存活时间。进一步利用临床组织和小鼠模型研究发现, 肌酸合成的限速酶GATM在肝转移的肠癌组织中表达高; 抑制GATM的表达或者酶活能够显著地抑制肠癌的转移, 延长荷瘤小鼠的存活时间。研究人员发现, 机制上肌酸能够通过激活TGF- β 下游效应分子SMAD2/3, 上调癌症转移分子SLUG/SNAIL的表达, 促进肿瘤细胞的浸润和转移。

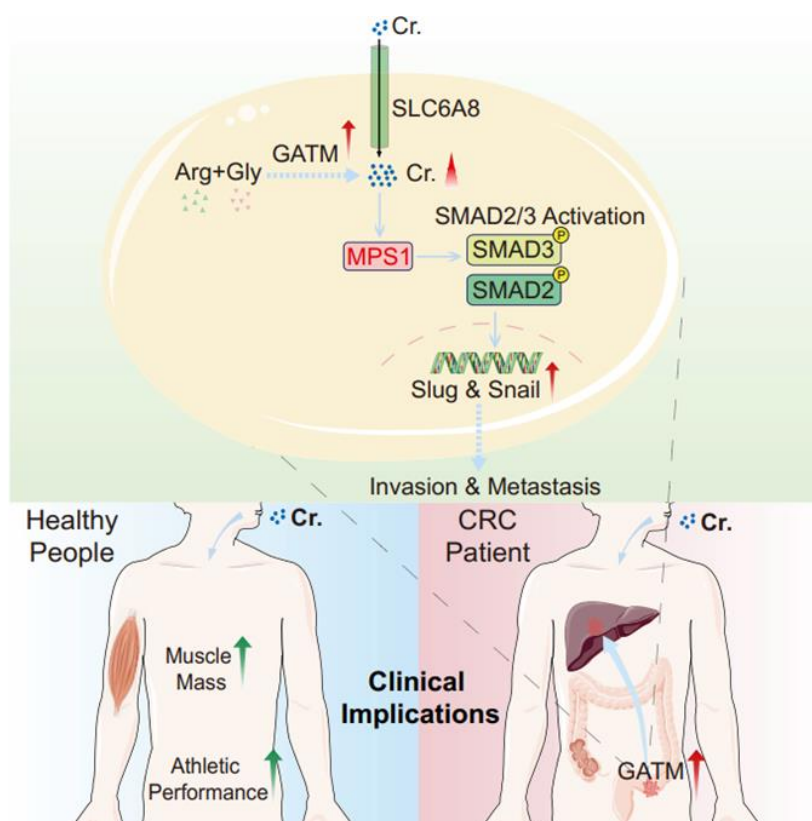


图3. 肌酸激活SMAD2/3蛋白促进结直肠癌向肝脏转移示意图

(*Cell Metabolism*, 2021, 33(6):1111-1123)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	研究生国家奖学金	张怡然	国家教育部
2	中国科学院大学三好学生	凌婷	中国科学院大学

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy	Theranostics , 2021, 11(10), 4839-4857	Yawei Wang, Huan Qi, Yu Liu, Chao Duan, Xiaolong Liu, Tian Xia, Di Chen, Hai-Long Piao*, Hong-Xu Liu*	Hai-Long Piao, Hong-Xu Liu	11.556
2	YB1 regulates miR-205/200b-ZEB1 axis by inhibiting microRNA maturation in hepatocellular carcinoma	Cancer Communications , 2021, 41(7), 576-595	Xiumei Liu, Di Chen, Huan Chen, Wen Wang, Yu Liu, Yawei Wang, Chao Duan, Zhen Ning, Xin Guo, Wuxiyar Otkur, Jing Liu, Huan Qi, Xiaolong Liu, Aifu Lin, Tian Xia*, Hong-Xu Liu*, Hai-Long Piao*	Tian Xia, Hong-Xu Liu, Hai-Long Piao	10.392

3	AQP3-mediated H ₂ O ₂ uptake inhibits LUAD autophagy by inactivating PTEN	Cancer Science , 2021, 112(8), 3278–3292	Yawei Wang, Di Chen, Yu Liu, Yong Zhang, Chao Duan, Wuxiyar Otkur, Huan Chen, Xiaolong Liu, Tian Xia, Huan Qi, Hai-Long Piao*, Hong-Xu Liu*	Hai-Long Piao, Hong-Xu Liu	6.716
4	Creatine promotes cancer metastasis through activation of Smad2/3	Cell Metabolism , 2021, 33(6), 1111–1123	Liwen Zhang, Zijiang Zhu, Huiwen Yan, Wen Wang, Zhenzhen Wu, Fei Zhang, Qixiang Zhang, Guizhi Shi, Junfeng Du, Huiyun Cai, Xuanxuan Zhang, David Hsu, Pu Gao, Hai-Long Piao*, Gang Chen*, Pengcheng Bu*	Hai-Long Piao, Gang Chen, Pengcheng Bu	27.287
5	Metabolomic Characterization Reveals ILF2 and ILF3 Affected Metabolic Adaptions in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	Frontiers in Molecular Biosciences , 2021, 8, 721990	Bin Zang, Wen Wang, Yiqian Wang, Pengfei Li, Tian Xia, Xiaolong Liu, Di Chen, Hai-long Piao*, Huan Qi*, Yegang Ma*	Hai-long Piao, Huan Qi, Yegang Ma	5.246
6	Identification and Characterization of Robust Hepatocellular Carcinoma Prognostic Subtypes Based on an Integrative Metabolite-Protein Interaction Network	Advanced Science , 2021, e2100311	Di Chen, Yiran Zhang, Wen Wang, Huan Chen, Ting Ling, Renyu Yang, Yawei Wang, Chao Duan, Yu Liu, Xin Guo, Lei Fang, Wuguang Liu, Xiumei Liu, Jing Liu, Wuxiyar Otkur, Huan Qi, Xiaolong Liu, Tian Xia, Hong-Xu Liu, and Hai-long Piao*	Hai-long Piao	16.806
7	HRD1 inhibits fatty acid oxidation and tumorigenesis by ubiquitinating CPT2 in triple-negative breast cancer	Molecular Oncology , 2021, 15(2), 642–656	Xin Guo, Aman Wang, Wen Wang, Ya Wang, Huan Chen, Xiaolong Liu, Tian Xia, Aijia Zhang, Di Chen, Huan Qi, Ting Ling, Hai-Long Piao*, Hong-Jiang Wang*	Hai-Long Piao, Hong-Jiang Wang	6.603
8	Aldolase is a sensor for both low and high glucose, linking to AMPK and mTORC1	Cell Research , 2021, 31(4), 478–481	Mengqi Li, Chen-Song Zhang, Jin-Wei Feng, Xiaoyan Wei, Cixiong Zhang, Changchuan Xie, Yaying Wu, Simon A Hawley, Abdelmadjid Atrih, Douglas J Lamont, Zhichao Wang, Hai-Long Piao, D Grahame Hardie, Sheng-Cai Lin*	Sheng-Cai Lin	25.617
9	Stable Super-Resolution Imaging of Lipid Droplet Dynamics through a Buffer Strategy with a Hydrogen-Bond Sensitive Fluorogenic	Angewandte Chemie International Edition , 2021, 133, 25308–25317	Jie Chen, Chao Wang, Wenjuan Liu, Qinglong Qiao, Huan Qi, Wei Zhou, Ning Xu, Jin Li, Hailong Piao, Davin Tan, Xiaogang Liu and Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	15.336

	Probe				
10	RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11	Journal of Clinical Investigation , 2021, 131(22), e152067	Wenjing Zhang, Yu Sun, Lu Bai, Lili Zhi, Yun Yang, Qingzhi Zhao, Chaoqun Chen, Yangfan Qi, Wenting Gao, Wenxia He, Luning Wang, Dan Chen, Shujun Fan, Huan Chen, Hai-Long Piao, Qinglong Qiao, Zhaochao Xu, Jinrui Zhang, Jinyao Zhao, Sirui Zhang, Yue Yin, Chao Peng, Xiaoling Li, Quentin Liu, Han Liu, and Yang Wang*	Yang Wang	14.808
11	Rational Design of Crystallization-Induced-Emission Probes To Detect Amorphous Protein Aggregation in Live Cells	Angewandte Chemie International Edition , 2021, 60, 16067–16076	Di Shen, Wenhan Jin, Yulong Bai, Yanan Huang, Haochen Lyu, Lianggang Zeng, Mengdie Wang, Yuqi Tang, Wang Wan, Xuepeng Dong, Zhenming Gao, Hai-Long Piao, Xiaojing Liu, Yu Liu*	Yu Liu	15.336
12	基于超高效液相色谱-飞行时间质谱法测定 LAMTOR1 在肝脏炎症恶性转化中调控的代谢物	色谱 , 2021, 39(10), 10	王稳, 陈迪, 朴海龙*	朴海龙	1.786

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	DNA 片段与载体快速连接转化的新方法及其应用	ZL2016111333727	2021.07.20	刘秀梅, 朴海龙
2	一种细胞内 MTDH 结合代谢物的鉴定方法	ZL2018114517312	2021.11.09	王稳, 朴海龙

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种线粒体对溶液中丙酮酸摄取能力的检测方法	2021115118561	2021.12.07	陈欢, 朴海龙
2	降低 LKB1 蛋白泛素化修饰水平的方法	2021114828116	2021.12.07	朴海龙, 夏天
3	一种测定谷氨酰胺合成酶酶活的方法	2021115270874	2021.12.14	朴海龙, 凌婷

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

生物分子结构表征新方法 研究组（1822 组）

组长：王方军



王方军 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379887

电子邮件：wangfj@dicp.ac.cn

网址：<http://www.18t5.dicp.ac.cn/>

组长简历：王方军 中国科学院大连化学物理研究所研究员，张大煜青年学者，生物分子结构表征新方法研究组组长。

2005 年于浙江大学获得学士学位，2011 年于中科院大连化物所获得博士学位，师从邹汉法研究员，同年破格获得大连化物所“百人计划”资助；获 2012 年中科院优秀博士学位论文，2013 年 UCAS-Springer 优秀博士学位论文；入选中科院青年创新促进会（2014 年），大连化物所张大煜青年学者（2017 年）。担任中国蛋白质组学专业委员会理事，中国分析测试协会青年学术委员会委员。

依托生物分子高效色谱-质谱表征和新型激光光源，开展生物分子结构和相互作用表征新方法研究，致力于发展整体蛋白质，蛋白质复合物，蛋白质-小分子相互作用分析表征新方法，并将其应用于功能性蛋白质及其复合物组成和结构分析，小分子抑制剂筛选等方面。发表 SCI 论文 100 余篇，主要发表在 *Angew. Chem. Int. Ed.*, *ACS Nano*, *Anal. Chem.*, *Trends Anal. Chem.*, *Chem. Commun.*, *J. Proteome Res.*, *J. Chromatogr. A*, *Anal. Chim. Acta*, *Proteomics* 等学术期刊；SCI 引用超 4400 次，H-index 39。

主要研究方向：

- 紫外激光解离-质谱表征新方法：构建生物分子紫外激光解离质谱表征平台，开展生物大分子及其复合物序列、修饰、结构表征工作；对重要功能性生物分子进行高精度结构表征和质量评估。
- 蛋白质-蛋白质，蛋白质-小分子相互作用表征新方法：发展蛋白质-蛋白质相互作用规模化分析方法；研究小分子抑制剂-受体蛋白质复合物精细结构质谱表征方法。
- 生物分子离子化新方法：发展生物分子高效、活性离子化和高分辨质谱成像分析新方法。

关键词：质谱、紫外光解离、蛋白质组学、离子化、相互作用

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	王方军	男	1982.05	研究员	博士	是	否	
2	刘哲益	男	1988.11	副研究员	博士	否	否	
3	赵姗	女	1981.07	助理研究员	博士	否	否	
4	赵恒	男	1995.10	研究助理	硕士	否	否	项目聘用
5	郭永杰	男	1991.12	工程师	硕士	否	否	项目聘用
6	赵娜	女	1992.06	研究助理	本科	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	王方军	杨诗蕊	罗盼	
2	王方军	齐诗哲（联合培养）	贺敏	
3	王方军	牛文雪（联合培养）	赖灿	
4	王方军	刘诗文（联合培养）	张婷婷	
5	王方军	张慧艳（联合培养）	马垚露	
6	王方军	周伶俐（联合培养）	张文祥（联合培养）	
7	王方军	孟宪卓（联合培养）		
8	王方军	白玉（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	孙彬文	博士	王方军	2021.06

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	王小磊	王方军	2021.08

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	8	

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	王方军	中国蛋白质组学专业委员会	理事	2016-01-01
2	王方军	中国分析测试协会青年学术委员会	委员	2014-01-01

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	王方军	色谱	青年编委	2019
2	王方军	Frontiers in Genetics	客座编辑	2020
3	王方军	《中国化学快报》（Chinese Chemical Letters）	编委	2021

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金重大研究计划	基于紫外激光解离-质谱的蛋白质多位点修饰分析新方法(91853101)	2019.01-2021.12	王方军
2	中科院从 0 到 1 原始创新项目	基于极紫外自由电子激光的生命物质基础分析（ZDBS-LY-SLH032）	2019.09-2024.9	王方军
3	部委课题	蛋白质组学新技术新方法研究（2019-YQ-07）	2020.01-2022.12	王方军
4	大连化物所创新基金	整体蛋白质非变性质谱分析新技术新方法（DICPI2020007）	2020.08-2022.7	王方军
5	辽宁省科学技术计划优秀青年基金	蛋白质组学新技术新方法研究（2019-YQ-07）	2020.01-2022.12	王方军
6	国家重点研发计划	基于“肺与大肠相表里”理论对急性胰腺炎肺损伤发病的分子机制及清胰汤干预的研究（2019YFE0119300）	2020.12-2023.11	王方军
7	中科院科发局 STS 项目	丹东小浆果深加工平台的建立及软枣猕猴桃精深加工产品的开发（KFJ-STG-QYZD-191）	2020.01-2021.12	靳艳
8	中国科学院重点实验室项目	中科院分离分析化学重点实验室运行费	2017.05-至今	王方军
9	国家自然科学基金青年项目	多波长激光电离源-高分辨质谱联用系统的研制及其在生物分子分析中的应用（22104139）	2022.01-2024.12	王小磊
10	国家自然科学基金基础科学中心项目	多维蛋白质组学系统研究（32088101）	2021.01-2025.12	王方军

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人
1	上海昂胜医疗科技公司	基于紫外激光解离-质谱的蛋白质-小分子配体相互作用机制研究	2021.10-2024.09	王方军
2	舒倍登（杭州）科技有限公司	牛乳抗菌肽制备及其对口腔致病菌的抗菌功能分析	2021.04-2022.03	王方军

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

1) 蛋白质相互作用识别和干预机制质谱分析新方法

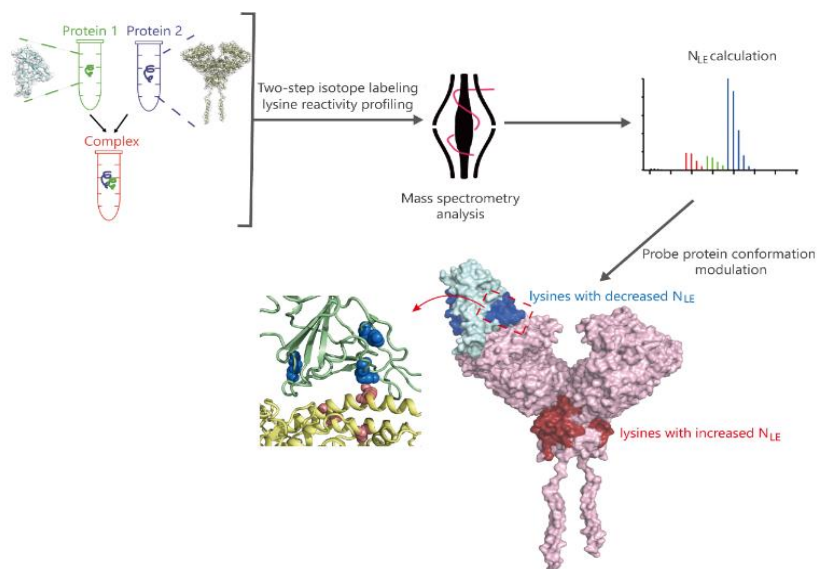


图 1 蛋白质相互作用质谱分析流程

蛋白质的结构和相互作用决定了其生物学功能，目前对溶液状态蛋白-蛋白识别和结构动态变化研究仍然缺乏高灵敏度的分析方法。王方军等人发现蛋白质上赖氨酸的原位标记反应性与其所处微观结构中的氢键、静电相互作用强度密切相关（*Anal. Chem.*, 2016）；提出以蛋白质上所有赖氨酸位点为内源性反应探针，通过定量赖氨酸在蛋白-蛋白，蛋白-小分子结合前后的标记反应性变化精确探测蛋白质识别过程中的关键区域（*Chem. Commun.*, 2019；*Anal. Chem.*, 2019, 91；*Trends Anal. Chem.*, 2019）。

为进一步提高赖氨酸反应性定量分析的通量和灵敏度，该团队进一步发展了溶液状态蛋白质“活性-变性”赖氨酸两步稳定同位素标记定量策略（TILLRP），系统研究了重组 SARS-CoV-2 S1 蛋白质和人体 ACE2 受体之间的相互作用情况；发现 S1 蛋白质 RBD Lys386-Lys462 区域的赖氨酸位点在 S1-ACE2 复合物形成前后标记反应性发生了显著改变；提出可以利用该区域赖氨酸的标记反应性调控水平评估小分子活性物质对 S1-ACE2 识别的干预情况，可能有助于相关治疗药物分子的研发。

Zheyi Liu et al., *Chem. Sci.*, 2021, 12: 1451.

2) 光合系统 II 复合物的动态光损伤分子机制解析

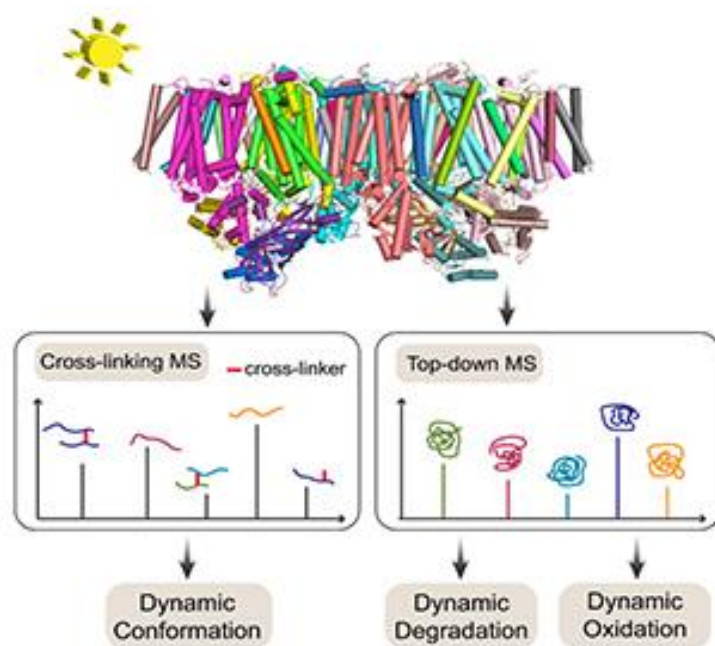


图 2 光合系统 II 复合物分析策略

光合系统 II (PSII) 是光合作用过程中光依赖性反应中的第一膜蛋白复合物, 是催化水的氧化产生氧气的核心。PSII 复合物主要以二聚体形式嵌入类囊体膜中, 每个单体含有 20 多种不同的蛋白质亚基, 二聚体总分子量约为 700kDa。虽然光是光合作用的能量来源, 但是过量的光照也会造成光损伤。PSII 是光损伤的关键部位, 光损伤导致复合物中电子传递链失活, 并造成复合物放氧活性中心的氧化损伤和放氧活性丧失。由于 PSII 二聚体分子量巨大, 对其在光损伤过程中的组成和结构变化的动态分析极具挑战。为对 PSII 膜蛋白复合物在光损伤过程中的组成、结构和氧化修饰变化进行全面分析, 王方军团队提出了化学交联质谱法和整体蛋白质组学分析整合策略, 发现这两种分析方法获得的结果高度互补、相互验证。研究显示, 在光损伤早期, PSII 核心蛋白亚基靠近锰簇的氨基酸残基如 D2/304F 和 311L 发生氧化, 同时锰簇附近的序列区域如 D2/324Q-342L 首先被降解。随后, 复合物电子传递链中 PheoD2, QA, 非血红素铁以及 CP47 和 CP43 的基质侧附近残基发生氧化, 核心蛋白亚基 D1, D2, CP47 和 CP43 中发生了明显的降解和解离, 外周小亚基也发生降解并最终从核心亚基上解离。研究还发现, 囊腔侧结构域的主要部分在光照过程中相对稳定, 并且在核心亚基降解后可能与复合物整体完全脱离。该工作对 PSII 膜蛋白复合物的光损伤分子机制进行了全面解析, 加深了对光损伤过程的认识。

Ye Zhou et al., *CCS Chem.*, 2021, 3: 443.

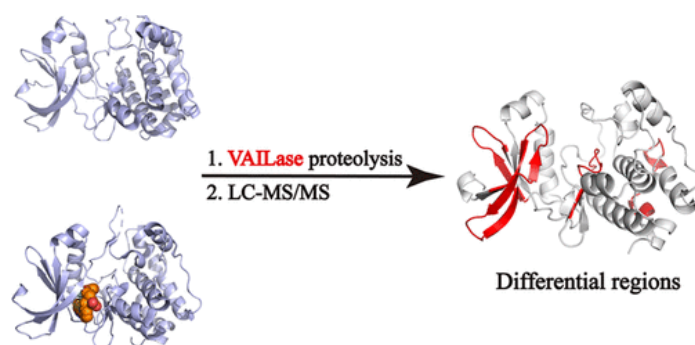
2. 代表性研究工作进展

1) 尺寸选择 VAILase 酶切-质谱 (SVP-MS) 蛋白质结构探测新方法

当前探测水溶液中蛋白质结构的动态变化仍是一个巨大挑战。针对这个问题, 日前我组提出了一种基于质谱分析的尺寸选择 VAILase 酶切 (SVP) 的新策略。

目前结构蛋白质组学研究中, 活性蛋白质限制性酶切 (LiP)-质谱方法在酶切过程中需要对蛋白酶用量和酶切时间进行严格的限制, 通过酶切运动学 (kinetics) 控制实现酶切对蛋白质结构的选择性。本论文工作利用 VAILase 六聚体笼状结构中底物进入孔洞 (3 nm) 的尺寸选择性以及笼状结构中底物识别结构域和酶切活性位点之间的六把“分子尺”, 实现了对活性蛋白质在正常酶用量和酶切时间下的高度结构选择性, 并将其命名为尺寸选择 VAILase 酶切 (SVP)。本工作结合 SVP 策略和分子动力学模拟 (molecular dynamics simulation), 成功探测了 holoMb-apoMb 的结构转换过程

以及不同外源小分子抑制剂诱导 Aurora A 激酶的细微构象变化的动态细节,与分子动力学模拟结果高度吻合。我们的工作为探索水溶液中蛋白质结构与功能的关系提供了新思路。



Binwen Sun et al., *Anal. Chem.*, 93(30): 10653-10660

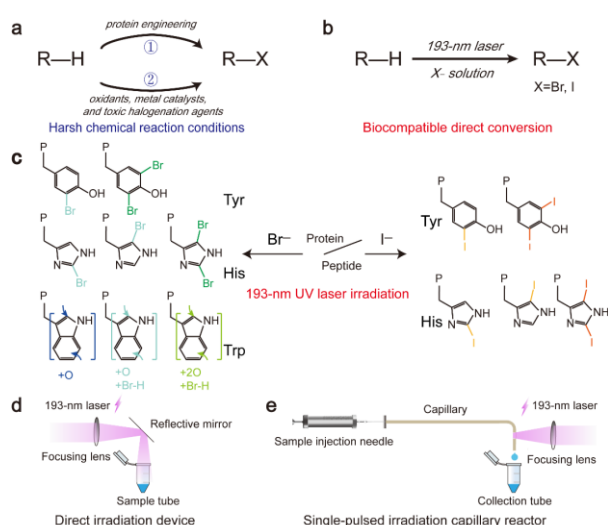
2) 肽段和蛋白质紫外光化学溴化和碘化标记新方法

我组在肽段和蛋白质紫外光化学标记新方法研究方面取得了新进展,该工作通过 193nm 紫外激光照射 Br^- 和 I^- 卤化物水溶液,直接实现了肽段和蛋白质选择性的溴化和碘化标记。

近年来,内源/天然蛋白质的光化学修饰在探索和调控蛋白质的结构、相互作用和功能等方面发挥着越来越重要的作用。目前在有机小分子中引入溴、碘等卤素原子通常需要添加剂、有机溶剂、氧化剂及苛刻的化学反应条件或通过蛋白质工程的方法引入非天然卤化氨基酸。在生物兼容和温和的水溶液溶液条件下实现未保护多肽和蛋白质的溴化和碘化仍然面临挑战。

在本研究工作中,本团队首次利用 10 ns 脉宽的 193 nm ArF 准分子激光探索了卤化物水溶液中 Br^- 和 I^- 离子的直接光化学转化及未保护多肽和蛋白质卤化机制,最终实现了多肽和蛋白质样品的选择性溴化和碘化标记。其中溴化标记氨基酸主要包括色氨酸 (Trp)、组氨酸 (His) 和酪氨酸 (Tyr),碘化标记氨基酸主要包括组氨酸 (His) 和酪氨酸 (Tyr)。卤代位点对蛋白质的天然结构具有高度的选择性,并且由于激光的脉冲持续时间较短 (10 ns),蛋白质的结构在很大程度上得以保留。该光化学卤化反应均在室温条件下的温和水溶液中进行,不需要添加任何酶、氧化剂、金属催化剂、有毒卤化试剂或有机溶剂。

本工作为首次报道采用 < 200nm 紫外激光光源进行蛋白质的化学修饰,充分利用了 193nm 准分子激光单光子能量高、在常温水溶液中吸收弱的特点,可以实现水溶液中常规光惰性物质如 Br^- 和 I^- 离子的高效激发,从而诱发相关光化学修饰反应。本工作为蛋白质等生物分子的直接光化学修饰和结构-功能研究提供了一种全新的光化学手段。



Pan Luo et al., *Chem. Comm.*, 57(90): 11972-11975

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯 作者	影响 因子
1	Probing conformational hotspots for the recognition and intervention of protein complexes by lysine reactivity profiling	Chemical Science , 2021, 12(4), 1451–1457	Zheyi Liu, Wenxiang Zhang, Binwen Sun, Yaolu Ma, Min He, Yuanjiang Pan, Fangjun Wang*	Fangjun Wang	9.825
2	Inactivating SARS-CoV-2 by electrochemical oxidation	Science Bulletin , 2021, 66(7), 720–726	Yunchuan Tu, Wei Tang, Yu Liang, Zheyi Liu, Yanting Liu, Huicong Xia, Haiwei Zhang, Shiyun Chen, Jia Wu, Xiaoju Cui, Jianan Zhang, Fangjun Wang*, Yangbo Hu*, Dehui Deng*	Fangjun Wang, Yangbo Hu, Dehui Deng	11.780
3	Elucidating the Molecular Mechanism of Dynamic Photodamage of Photosystem II Membrane Protein Complex by Integrated Proteomics Strategy	CCS Chemistry , 2021, 1–22	Ye Zhou, Zheyi Liu, Mingdong Yao, Jun Chen, Yanan Xiao, Guangye Han, Jian-Ren Shen and Fangjun Wang*	Wang, Fangjun	
4	Improving the performance of proteomic analysis via VAILase cleavage and 193-nm ultraviolet photodissociation	Analytica Chimica Acta , 2021, 1155, 338340	Binwen Sun, Zheyi Liu, Xiang Fang, Xiaolei Wang, Can Lai, Lin Liu, Chunlei Xiao*, You Jiang*, Fangjun Wang*	Chunlei Xiao, You Jiang, Fangjun Wang	6.558
5	Size-Selective VAILase Proteolysis Provides Dynamic Insights into Protein Structures	Analytical Chemistry , 2021, 93(30), 10653–10660	Binwen Sun, Ji Lv, Jin Chen, Zheyi Liu, Ye Zhou, Lin Liu, Yan Jin, Fangjun Wang*	Fangjun Wang	6.986
6	Unusual zymogen activation patterns in the protein corona of Ca-zeolites	Nature Catalysis , 2021, 4(7), 607–614	Xiaoqiang Shang, Hao Chen, Castagnola Valentina, Kai Liu, Boselli, Luca, Petseva, Vanya, Lisha Yu, Liping Xiao, Min He, Fangjun Wang, Dawson, Kenneth A*, Jie Fan*	Kenneth A. Dawson, Fan Jie	41.813
7	Comprehensive proteomic analysis of sea cucumbers (<i>Stichopus japonicus</i>) in thermal processing by HPLC-MS/MS	Food Chemistry , 2021, 373, 131368	Pan Gu, Shizhe Qi, Ziyang Zhai, Jing Liu, Zheyi Liu, Yan Jin, Yanxia Qi*, Qiancheng Zhao*, Fangjun Wang*	Yanxia Qi, Qiancheng Zhao, Fangjun Wang	7.514

8	Lysine reactivity profiling reveals molecular insights into human serum albumin–small-molecule drug interactions	Analytical and Bioanalytical Chemistry , 2021, 413(30), 7431–7440	Shirui Yang, Wenxiang Zhang, Zheyi Liu, Ziyang Zhai, Xudong Hou, Ping Wang, Guangbo Ge*, Fangjun Wang*	Guangbo Ge, Fangjun Wang	4.157
9	Photochemical bromination and iodination of peptides and proteins by photoexcitation of aqueous halides	Chemical Communications , 2021, 57(90), 11972–11975	Pan Luo, Zheyi Liu, Tingting Zhang, Xiaolei Wang, Jing Liu, Yiqiang Liu, Xiaohu Zhou, Yang Hou, Guangjin Chen, Wenrui Dong, Chunlei Xiao, Yan Jin, Xueming Yang, Fangjun Wang*	Fangjun Wang	6.222

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种活性蛋白质与小分子相互作用的质谱检测方法	ZL201710103155.1	2021.06.11	王方军, 刘哲益, 周焯
2	一种定量分析小分子和蛋白质激酶相互作用的方法	ZL201810712528.X	2021.06.01	王方军, 陈津
3	一种基于均相反应系统的糖基化蛋白样品预处理方法	ZL201710102835.1	2021.08.27	王方军, 李吉楠
4	筛选药物引起结构和相互作用变化蛋白质的质谱分析方法	ZL201811025267.0	2021.10.15	王方军, 周焯, 刘哲益

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种芳香族氨基酸卤化修饰的直接光化学方法	202110047611.1	2021.01.14	王方军, 罗盼, 刘哲益, 肖春雷
2	一种由 C-H 生成 C-X 的卤代苯环或卤代杂环骨架药物紫外光化学制备方法	202110047256.8	2021.01.14	王方军, 罗盼, 张婷婷, 刘哲益
3	一种抗菌肽组合 MAMP 及其应用	202110590640.2	2021.05.28	靳艳, 王方军, 杨建
4	一种抗菌肽 MAMP-01(AASDISLL)及其应用	202110591731.8	2021.05.28	靳艳, 王方军, 杨建
5	一种抗菌肽 MAMP-02(LDAQSAPLR)及其应用	202110591704.0	2021.05.28	王方军, 靳艳, 杨建
6	一种抗菌肽 MAMP-03(LDTDYKKY)及其应用	202110590643.6	2021.05.28	王方军, 靳艳, 杨建

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期

合成微生物学 研究组（1823 组）

组长：周雍进



周雍进 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84771060

传真：0411-84771060

电子邮件：zhouyongjin@dicp.ac.cn

网址：<http://synbc.dicp.ac.cn/>

组长简历：周雍进，研究员，博士生导师，研究组组长，张大煜优秀学者，国家自然科学基金委优秀青年基金项目获得者（2019）、国家引进人才青年项目入选者（2018）、中科院人才计划入选者（2017）。曾于江南大学获得食品科学与工程学士学位（2006）；天津大学获得生物化工硕士学位（2008）；大连化学物理研究所获得生物化工博士学位（2012）；2012-2016 年在瑞典查尔姆斯理工大学从事博士后研究。2017 年 1 月回到中科院大连化物所组建合成生物学与生物催化课题创新特区研究组（现合成微生物学研究组），受聘为课题组长。曾在 Cell、Nature Energy、Nature Chemical Biology、Nature Communications、JACS、PNAS 等期刊发表论文 60 余篇，被引用 3000 余次。曾获得 2015 年度中国药学会科学技术奖一等奖，2016 年国际代谢科学会议青年科学家奖，2018 年‘伦世仪’基金会杰出青年学者奖，2019 年全国生物技术创新大会“最具发展潜力奖”。目前担任 BioDesign Research 副主编，Synthetic and Systems Biotechnology, FEMS Yeast Research 等多个学术期刊编委。

主要研究方向：微生物合成生物学与甲醇生物转化。

1. 甲醇等一碳资源生物转化成生物能源及化学品；
2. 构建微生物细胞工厂合成高附加值天然产物。

关键词：合成生物学、甲醇生物转化、生物能源、生物化学品、天然产物

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	周雍进	男	1984.12	研究员	博士	是	否	
2	马小军	男	1958.08	研究员	学士	是	否	
3	栾宏伟	男	1977.02	副研究员	博士	否	否	
4	姚伦	男	1985.04	副研究员	博士	否	否	
5	高教琪	男	1989.04	助理研究员	博士	否	否	
6	高宁	女	1989.03	工程师	硕士	否	否	
7	李云霞	女	1989.01	工程师	硕士	否	否	
8	翟晓鑫	男	1993.06		硕士	否	否	项目聘用
9	杜书	女	1987.10	工程师	硕士	否	否	项目聘用
10	解林峰	男	1994.02		硕士	否	否	项目聘用
11	邓俊	男	1994.11		硕士	否	否	项目聘用
12	曹立莹	女	1996.04		学士	否	否	项目聘用

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	周雍进	乔淑静	杨珊	曹选
2	周雍进	王浩宇	蔡鹏	张昆
3	周雍进	任毓瑶	禹伟	李净净
4	周雍进	闫春晓（联合培养）	吴晓燕	白帆
5	周雍进		孔思佳	
6	周雍进		叶敏	
7	周雍进		申益维	
8	周雍进		曹春阳（联合培养）	
9	马小军		高琳惠	

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	冯叨（联合培养）	硕士研究生	周雍进	2021.05

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	段兴鹏	周雍进	2021.08
2	陈瑞兵	周雍进	2021.04

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	3	1

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间
1	周雍进	中国生物工程学会一碳生物技术专业委员会	副主任委员	2021.10
2	周雍进	中国化工学会生物化工专业委员会	常务委员	2020.12
3	周雍进	中国药学会分子生药专业委员会	常务委员	2017.12
4	周雍进	中国微生物学会普通微生物学专业委员会	委员	2021.10

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间
1	周雍进	BioDesign Research	副主编	2021.10
2	周雍进	Bioresources and Bioprocessing	编委	2020.07
3	周雍进	FEMS Yeast Research	编委	2019.01
4	周雍进	Systems Microbiology and Biomanufacturing	编委	2021.10
5	周雍进	Synthetic and Systems Biotechnology	编委	2021.05
6	周雍进	Environmental Science & Ecotechnology	编委	2019.07
7	周雍进	生物加工过程	编委	2019.12
8	周雍进	合成生物学	编委	2020.01

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家引进人才项目	微生物细胞反应器工程	2018.01-2022.12	周雍进
2	国家重点研发计划	关键功能基因模块挖掘与解析 (2018YFA0900302)	2019.07-2024.06	周雍进
3	国家自然科学基金 优青项目	微生物细胞反应器构建与优化 (21922812)	2020.01-2022.12	周雍进
4	国家自然科学基金 面上项目	酿酒酵母过氧化物酶体脂肪酸代谢调控 高效合成脂肪醇 (21877111)	2019.01-2022.12	周雍进
5	国家自然科学基金 面上项目	菘蓝抗病毒活性木脂素苷生物合成解析 及酵母细胞工厂的构建 (31970316)	2020.01-2023.12	栾宏伟
6	国家自然科学基金 青年基金	多形汉逊酵母甲醇代谢分子机理研究 (21808216)	2019.01-2021.12	高教琪
7	国家自然科学基金 青年基金	毕赤巴斯德酵母中法尼基焦磷酸的代谢 调控研究 (21807100)	2019.01-2021.12	段兴鹏

8	辽宁省“兴辽英才计划”青年拔尖人才	甲醇生物转化合成脂肪酸 (XLYC1807191)	2019.01-2021.12	周雍进
9	中国科学院大连化物所创新青年基金	多形汉逊酵母高效合成抗癌药物 β -榄香烯 (DICP I202021)	2020.08-2022.07	高教琪
10	中国科学院科技服务网络计划 STS 区域重点项目	丹东小浆果深加工平台的建立及软枣猕猴桃精深加工产品的开发 (KFJ-STQ-QYZD-191)	2020.01-2021.12	栾宏伟

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称 (编号)	起止时间	负责人
1	德国	法兰克福大学	甲醇生物转化精确定向合成不同链长脂肪醇 (M-0246)	2021.1-2023.12	周雍进
2	巴基斯坦	伊斯兰堡真纳大学	甲醇和生物质共利用生物合成脂肪酸衍生物 (22161142008)	2021.1-2023.12	周雍进

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

甲醇酵母遗传操作平台构建

高效遗传操作工具是构建细胞工厂的关键，我们在甲醇酵母（毕赤酵母和多形汉逊酵母）中构建了CRISPR-Cas9基因编辑系统，实现了基因组高效剪切，效率达到90%以上。然而，甲醇酵母基因组修复以非同源末端连接为主要方式，限制了基因精确编辑效率。虽然有报道通过敲除非同源末端连接关键基因*KU70/KU80*能提高酵母同源重组效率，但*KU70/KU80*敲除影响细胞生长。因此，我们强化毕赤酵母以及多形汉逊酵母同源重组机制，通过高表达同源重组相关基因，弱化副作用基因，大幅度提高了同源重组效率，阳性率达到70%以上（图1A, *Nucleic Acids Res.*, **2021**, 49: 7791-7805; *iScience*, **2021**, 24: 102168）。利用该高效遗传操作平台，成功在染色体上鉴定了用于基因表达整合的位点以及表征了系列启动子（图1B, *Nucleic Acids Res.*, **2021**, 49: 7791-7805; *Synth. Syst. Biotechnol.*, **2021**, 6:63-68; *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2021**, 105:8761-8769）。利用不同表达强度启动子和中性位点建立双因素代谢调控策略，调控了基因表达和生物合成途径（图1C, *Nucleic Acids Res.*, **2021**, 49: 7791-7805）。

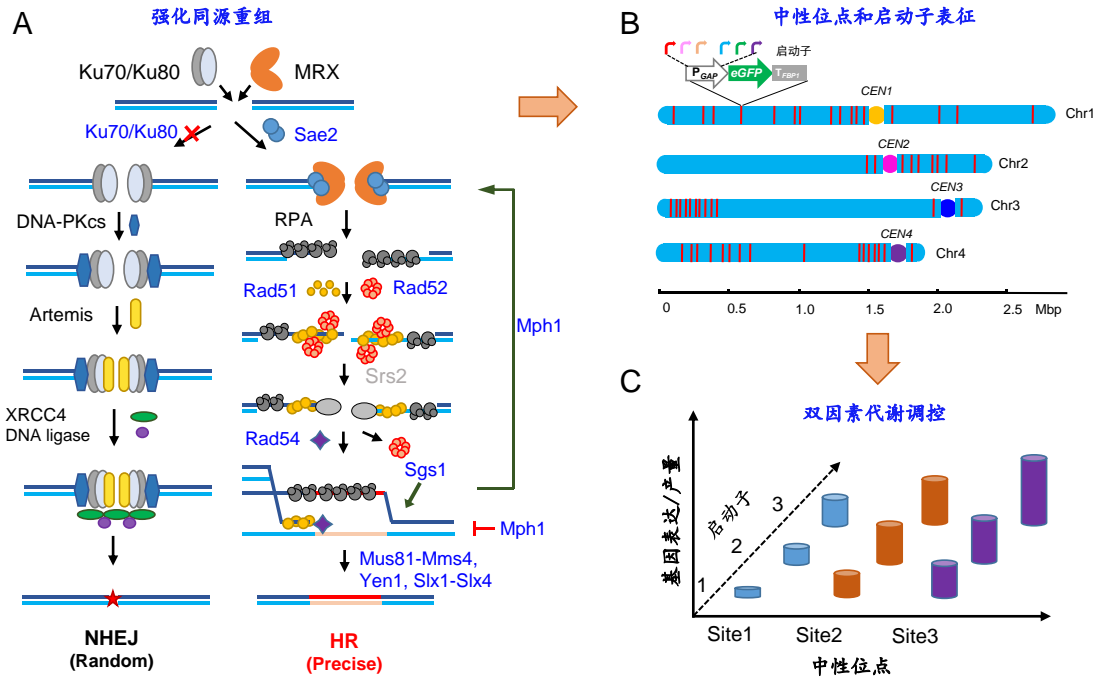


图 1. 甲醇酵母遗传操作平台构建 (A) 强化同源重组效率实现精确基因改造；(B) 挖掘启动子及基因整合染色体中性位点；(C) 利用不同强度启动子和中性位点调控基因表达强度和生物合成途径。

2. 代表性研究工作进展

1) 甲醇生物转化合成脂肪酸

脂肪酸衍生物能够被广泛用于生产肥皂、表面活性剂和润滑油等化工产品，其中脂肪酸烷基酯和烷烃等正逐渐成为目前汽油、柴油和航空燃料最主要替代品。随着脂肪酸衍生物市场需求量的不断增大，从天然动植物提取脂肪酸及其衍生物势必会对动植物的生存、生物多样性以及生态效应造成不可逆转的影响。以微生物作为细胞工厂制造脂肪酸是对传统合成方法的有效补充，是一种选择性好、条件温和、过程绿色的生产模式，正日益成为工业生物技术领域不可或缺的组成部分。目前，脂肪酸合成都是以糖类为原料，受到耕地的限制。因此，若能实现甲醇制备脂肪酸并偶联 CO_2 利用将能大大提高脂肪酸合成的经济性（图 2）。我们在甲醇酵母多形汉逊酵母中改造脂肪酸代谢，敲除脂肪酸-CoA 合酶基因 *FAA1* 后，*faa1Δ* 工程菌株能以葡萄糖为碳源生产 0.98 g/L 脂肪酸，细胞生长略微降低。然而该菌株在甲醇培养基中不能生长。通过定向进化重新使菌株恢复了生长性能，并系统改造初级代谢，实现甲醇为唯一碳源合成脂肪酸，产量达到了 16 g/L。

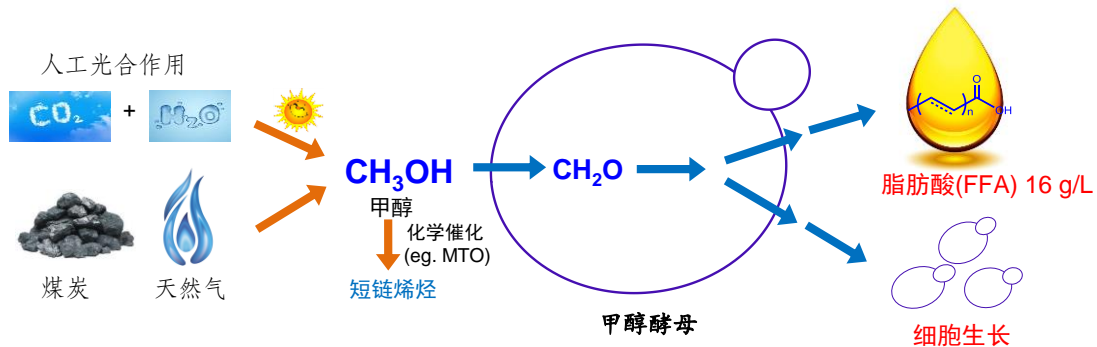


图 2. 甲醇生物转化合成脂肪酸

2) 辅因子工程强化生物合成效率

有些生物合成催化酶需要辅因子参与,其活力既由酶表达量决定,还和辅因子水平有关。特别是表达外源酶时,宿主细胞特性和酶来源细胞特性完全不同,往往会面临辅因子不匹配或者供应不足的限制。在真核微生物细胞如酵母中,辅因子分布于不同细胞器,比如 $FAD(H_2)$ 作为三羧酸循环和电子传递链辅因子,主要分布于线粒体,若在胞浆中构建 $FAD(H_2)$ 依赖的生物合成反应往往面临 $FAD(H_2)$ 供应不足,从而造成生物催化效率低下。在酵母中构建酚酸类生物合成途径时,咖啡酸的生物合成酶需要辅因子 $FAD(H_2)$ 和 $NADPH$,而阿魏酸生物合成需要 SAM 作为甲基供体。我们通过改造中心代谢提高 $NADPH$ 供应;通过构建胞浆 $FAD(H_2)$ 合成途径以及将线粒体 $FAD(H_2)$ 导到胞浆以提高胞浆 $FAD(H_2)$ 供应,显著提高了咖啡酸生物合成效率,产量达到 5.7 g/L ,远高于文献中报道的 0.8 g/L (图 3)。在此基础上高表达甲基转移酶构建了阿魏酸生物合成途径,进一步强化甲基循环降低对甲基转移酶的抑制,提高甲基供体辅因子 SAM 水平和 SAM 循环,阿魏酸产量达到 3.8 g/L ,远高于报道的 0.04 g/L (图 3)。该工作提供了可行辅因子工程策略,并揭示了酵母中不同辅因子调控规律,相关成果已投稿 *Nature Chemical Biology* 期刊,并已根据审稿意见修回。

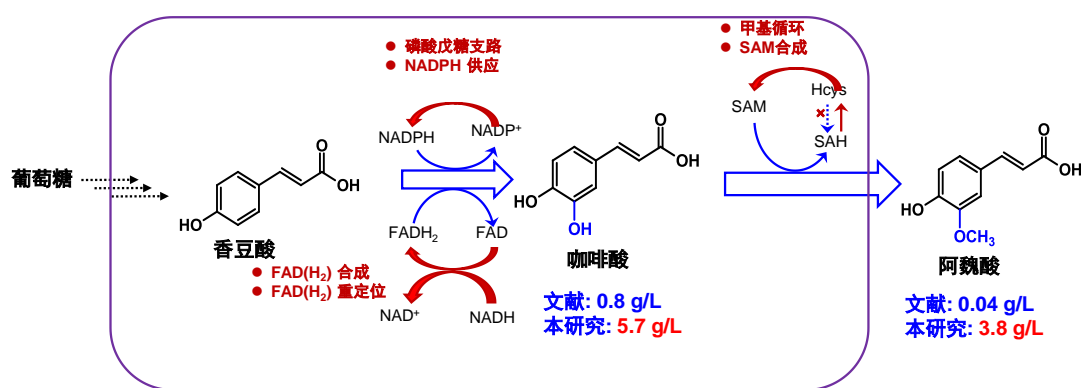


图 3. $FAD(H_2)$ 和 SAM 工程显著提高酵母中咖啡酸和阿魏酸生物合成效率

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	“优秀网站”奖	1823	中国科学院大连化学物理研究所

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Recombination machinery engineering facilitates metabolic engineering of the industrial yeast <i>Pichia Pastoris</i>	Nucleic Acids Research , 2021, 49(13), 7791–7805	Peng Cai, Xingpeng Duan, Xiaoyan Wu, Linhui Gao, Min Ye, Yongjin Zhou*	Yongjin Zhou	16.791
2	Recombination machinery engineering for precise genome editing in methylotrophic yeast <i>Ogataea Polymorpha</i>	iScience , 2021, 24(3), 102168	Jiaoqi Gao, Ning Gao, Xiaoxin Zhai, Yongjin Zhou*	Yongjin Zhou	5.458

3	Characterizing methanol metabolism- related promoters for metabolic engineering of <i>Ogataea Polymorpha</i>	Applied Microbiology and Biotechnology , 2021, 105, 8761–8769	Xiaoxin Zhai, Lulu Ji, Jiaoqi Gao, Yongjin Zhou*	Yongjin Zhou	4.813
4	Screening neutral sites for metabolic engineering of methylotrophic yeast <i>Ogataea Polymorpha</i>	Synthetic and Systems Biotechnology , 2021, 6, 63–68	Wei Yu, Jiaoqi Gao, Xiaoxin Zhai, Yongjin Zhou*	Yongjin Zhou	4.781
5	非常规酵母细胞工厂合成天然产物	生物技术通报 , 2021, 37(8), 12–24	叶敏, 高教琪, 周雍进*	周雍进	0.706
6	甲醇酵母代谢工程研究进展	生物工程学报 , 2021, 37(3), 966–979	高琳惠, 蔡鹏, 周雍进*	周雍进	0.650

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种工程菌的构建方法及其应用	202111539688.7	2021.12.15	周雍进, 曹选
2	一种提高酵母菌株 NADPH 和 FADH ₂ 供应的方法、工程菌及其应用	202111537725.0	2021.12.15	周雍进, 张磊, 陈瑞兵
3	一种提高酿酒酵母 SAM 辅因子供应的方法、工程菌及其应用	202111561453.8	2021.12.15	周雍进, 张磊, 陈瑞兵
4	一种产 3-羟基丙酸的工程菌及其构建方法与应用	202111531540.9	2021.12.14	周雍进, 禹伟, 曹选
5	一种软枣猕猴桃鲜果糯米糍及其制备方法	202111331570.5	2021.11.11	栾宏伟, 周雍进, 杜书

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期
1	赵樑	德国马普生化所	蛋白质质量控制与细胞稳态	2021.06.25
2	陈国强	清华大学	下一代工业生物技术	2021.07.21
3	黄明涛	华南理工大学	高蛋白分泌酿酒酵母的筛选构建及机理探究	2021.10.19

生物分离与界面分子机制创新特区 研究组（18T7 组）

组长：卿光焱



卿光焱 研究员

辽宁省大连市 沙河口区 中山路 457 号

中国科学院大连化学物理研究所

邮政编码：116023

电话：0411-84379050

传真：0411-84379050

电子邮件：qinggy@dicp.ac.cn

网址：<http://www.biosep.dicp.ac.cn/>

组长简历：卿光焱，男，1981 年出生。现中国科学院大连化学物理研究所 生物技术部，研究员，博士生导师。2003 年、2008 年先后在武汉大学获学士和博士学位。2007 年至 2010 年在德国明斯特大学物理系、纳米科技中心开展博士联合培养和博士后研究工作。2011 年至 2017 年在武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室，研究员，博士生导师。2018 年在中国科学院大连化学物理研究所，生物技术部成立生物分离与界面分子机制创新特区组，担任组长。

主要研究方向：从事生物分离材料、聚合物界面材料方面的研究，开发了一系列生物分子响应性聚合物、手性功能表面和面向翻译后修饰蛋白质组学的智能富集材料等。

1. 生物分子响应性聚合物及其生物应用
2. 面向翻译后修饰蛋白质组学的智能富集材料
3. 糖链精准捕获和分析
4. 生物分离中的界面分子相互作用
5. 探索奇特的分子手性效应，手性识别与放大

关键词（5 个）：生物分离、界面、分子机制、富集材料、相互作用

一、人员信息

1. 研究人员

序号	姓名	性别	出生年月	职称	学位	是否博导	是否“杰青”获得者	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	卿光焱	男	1981.08	研究员	博士	是	否	
2	张亚会	女	1990.02	助理研究员	博士	否	否	

2. 人才培养

2.1 在读研究生及博士后

序号	导师姓名	硕士生	博士生	博士后
1	卿光焱	李琼雅	逯文启	熊雨婷
2	卿光焱	王冬冬（联合培养）	常永新	李晓佩
3	卿光焱	肖杰（联合培养）	宋梦圆	施振强
4	卿光焱	贾智棋（联合培养）		
5	卿光焱	秦玥（联合培养）		
6	卿光焱	陈君君（联合培养）		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1				

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1			

2.4 联合培养学生情况

	联合培养学生	已毕业或离所联合培养学生
人数	5	6

二、任职情况

1. 国内外学术组织任职

序号	姓名	学术组织名称	职务	任职开始时间

2. 国内外学术期刊任职

序号	姓名	学术期刊名称	职务	任职开始时间

三、承担项目情况

1. 纵向项目

序号	项目类别	项目名称（编号）	起止时间	负责人
1	国家自然科学基金面上项目	酪氨酸磷酸化肽智能捕获材料（22174138）	2022.01-2025.12	卿光焱 （课题负责人）
2	国家自然科学基金青年项目	面向复杂寡糖链检测分析的功能纳米通道器件（22004120）	2021.01-2023.12	李闵闵
3	博士后科学基金面上项目	针对 O-连接型糖肽分离与富集的智能聚合物材料(2020M670799)	2020.09-2022.08	熊雨婷

2. 国际合作项目

序号	合作国别	合作单位	项目名称（编号）	起止时间	负责人

3. 横向合作及其它项目

序号	委托单位	项目名称	起止时间	负责人

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1. 显示度研究工作

发现全新 AIEE 分子及动态共价键

与传统有机发光体相比，AIEE 分子在聚集态下可抑制荧光猝灭现象，实现高效发光。AIEE 分子在光电器件、细胞与组织成像、生化传感等领域展现出极高的应用价值，是当前学术研究上的关注热点。芳香族分子荧光强度高、结构可调节性强，一直是 AIEE 研究的核心。然而，为避免聚集时产生会导致荧光猝灭的 π - π 堆积作用，AIEE 芳香分子通常拥有较大的分子尺寸和扭曲的空间结构。研究发现了简单的芳香族分子 2-氨基苯硼酸具有典型的 AIEE 效应，其固体绝对荧光量子产率高达 81.3%。单晶结构分析表明，2-氨基苯硼酸并非以单体形式存在，而是通过脱水形成以 B-O 和 B-N 共价键连接的特殊二聚体结构。2-氨基苯硼酸二聚体分子在空间有序聚集，使其表现出 AIEE 效应。团队发现，2-氨基苯硼酸二聚体结构中的 B-O 和 B-N 共价键是一种新型的动态共价键，能够在 CO₂ 和 N₂ 的交替作用下可逆打开和重构，表现为荧光的猝灭和恢复。此外，进一步的研究发现 2-氨基苯硼酸二聚体在 CO₂ 检测和纳米门控器件方面具有应用潜力；2-氨基苯硼酸二聚体融 AIEE 与动态共价化学效应于一体，在糖识别和分离、生化传感、自我修复、超分子自组装和药物控制释放等领域也具有应用潜力。

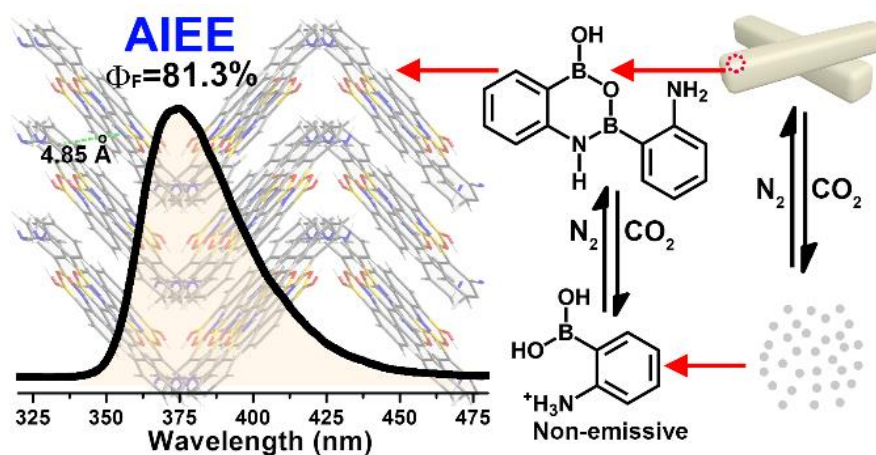


图 1. 全新的 AIEE 分子-二氨基苯硼酸二聚体及其动态共价键

2. 代表性研究工作进展

1) 高强度耐溶剂光子纤维素膜

纤维素纳米晶体(CNCs)是制造生物源彩色薄膜的强大光子组装体。自组装 CNCs 和多种模板剂的优势的结合,为新型物理化学传感器、结构涂层和光学设备的开发提供了途径。然而,由于 CNC 衍生物固有的脆性和水不稳定性,其进一步的应用受到广泛的质疑和限制。为此我们将软的聚乙烯醇(PVA)聚合物引入到刚性 CNC 系统中,以平衡 CNC 分子之间的相互作用。随后,通过戊二醛(GA)的交联反应将两种有序组装的硬/软纳米复合材料固定,紧接着通过蒸发诱导的自组装技术制备高度柔性,水稳定性和光子结构色的 CNC 复合膜。对于 1.5 wt%GA 交联的 70 wt% CNCs 加载膜,用苛刻的亲水性暴露(浸泡在强酸,强碱和海水中)和各种有机溶剂进行处理,这些薄膜均展现出优异的耐溶剂性能。另外,该薄膜可以承受 166 g cm^{-2} 的重量而不会失效。这是一种高度坚硬和耐用的特性。重要的是,该膜仍是高度有序的手性向列型结构,能够用作高度透明的底物,用于选择性反射左旋圆偏振光。我们的工作将为低成本和耐用的光子纤维素涂层应用铺平道路。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2021 年度发表论文

序号	论文题目	刊物名称 卷期/页码	作者	通讯作者	影响因子
1	Selective electrocatalytic hydroboration of aryl alkenes	Green Chemistry , 2021, 23, 1691–1699	Yahui Zhang, Xiangyu Zhao, Ce Bi, Wenqi Lu, Mengyuan Song, Dongdong Wang, Guangyan Qing*	Guangyan Qing	10.1

2	Biomimetic calcium-inactivated ion/molecular channel	Chemical Communications , 2021, 57, 7914–7917	Minmin Li, Yuchen Cao, Xin Zhang, Dongdong Wang, Shengxu Qian, Guodong Li, Fusheng Zhang, Yuting Xiong*, Guangyan Qing*	Guangyan Qing, Yuting Xiong	6.2
3	A novel aggregation-induced enhanced emission aromatic molecule: 2-aminophenylboronic acid dimer	Chemical Science , 2021, 12, 12437–12444	Xiaopei Li, Dongdong Wang, Yongjie Zhang, Wenqi Lu, Songqiu Yang, Guangjin Hou, Zhenchao Zhao, Haijuan Qin, Yahui Zhang, Minmin Li, Guangyan Qing*	Guangyan Qing	9.8
4	Highly Strong and Solvent-Resistant Cellulose Nanocrystal Photonic Films for Optical Coatings	ACS Applied Materials & Interfaces , 2021, 13, 17118–17128	Fusheng Zhang, Wenna Ge, Cunli Wang, Xintong Zheng, Dongdong Wang, Xiancheng Zhang, Xue Wang, Xingya Xue, Guangyan Qing*	Guangyan Qing	9.2

注：会议论文不用列出。

七、专利

1. 授权发明专利

序号	专利名称	专利号	授权日期	发明人
1	一种智能响应性聚合物修饰的多孔膜材料及其制备方法和应用	ZL201910071825.5	2021.11.09	卿光焱, 陈志祥
2	一种离子响应型智能聚合物修饰的微孔膜材料及其制备方法与应用	ZL201910071850.3	2021.08.27	卿光焱, 李云龙
3	一对有效抑制 A β (1-40) 聚集和纤维化的手性磷脂分子及其制备方法和应用	ZL201910287626.8	2021.09.17	卿光焱, 王雪, 王东东

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种高强度和耐溶剂的纤维素复合膜及其制备方法和应用	202110307053.8	2021.03.23	卿光焱, 张福生, 王东东
2	一种超分子凝胶在选择性识别唾液酸及唾液酸糖链中的应用	202110524753.2	2021.05.14	卿光焱, 王雪, 钱升旭, 王东东
3	2-氨基苯硼酸在二氧化碳含量检测中的应用	202110928882.8	2021.08.13	卿光焱, 李晓佩
4	一种用于酪氨酸磷酸化实时监测的荧光探针	202111429013.7	2021.11.29	卿光焱, 常永新
5	一种功能化纳米孔器件及其在唾液酸分子识别中的应用	202111450451.1	2021.12.01	卿光焱, 逯文启, 王东东

八、学术交流

1. 举办的国际国内学术会议

序号	会议名称	会议类别	主办单位	会议日期	参加人数

2. 参加的国际学术会议

序号	报告名称	报告人	报告方式	会议名称	地点	时间

3. 邀请中外知名专家学术交流

序号	来访人姓名	单位	报告题目	来访日期