



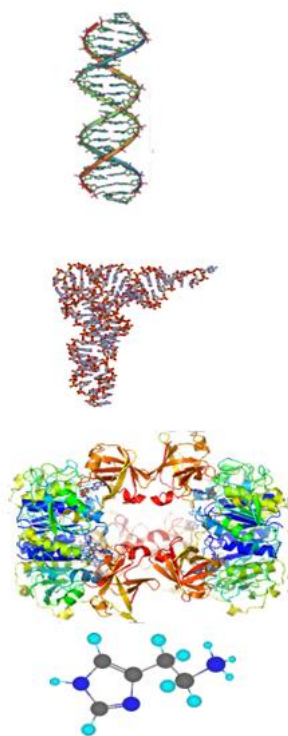
中国科学院大连化学物理研究所
DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

生物技术研究部 2022年年报



2023.1

中国科学院大连化学物理研究所
生物技术研究部
2022 年年报



2023/1

2022 年生物技术研究部基础数据

研究人员

截止 2022 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 109 人，包括在编人员 85 人、编外人员 21 人、返聘人员 3 人；具有博士学位的 62 人，博士生导师 22 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 27 人，副研究员和副高级技术人员 37 人，助理研究员及以下级别人员 45 人。研究人员中有“国家杰出青年科学基金”获得者 5 人（许国旺、赵宗保、叶明亮、张丽华、徐兆超）；“国家优秀青年科学基金”获得者 4 人（徐兆超、卿光焱、周雍进、秦洪强）。

研究生和博士后

生物技术研究部 2022 年共有研究生 244 名（含联培 95 名），其中博士研究生 129 名（含联培 18 名），硕士研究生 115 名（含联培 77 名）。2022 年共毕业研究生 55 名，其中毕业博士研究生 35 名（含联培 7 名），毕业硕士研究生 20 名（含联培 16 名）。

生物技术研究部 2022 年在站博士后 33 名，出站博士后 11 名。

承担的重大、重要项目

生物技术研究部 2022 年承担或参与国家科技重大专项课题 2 项，国家重点研发计划 26 项，国家自然科学基金 73 项，中科院项目 16 项，国际合作项目 5 项及省市级等其他纵向项目 38 项。

生物技术研究部 2022 年纵向课题到款 6355 万元，横向课题所外到款 1113 万元。

发表的论文和申请、授权的专利、获得奖励

生物技术研究部 2022 年共发表文章 203 篇，其中在 *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *Gut*, *Science Bulletin*, *Advanced Functional Materials*, *Nature Metabolism*, *ACS Nano*, *Nature Communications*, *Advanced Science*, *Angewandte Chemie International Edition*, *Nature Chemical Biology*, *Biomaterials*, *Small*, *TrAC-Trends in Analytical Chemistry*, *Journal of Hazardous Materials*, *Briefings in Bioinformatics*, *Journal of Energy Chemistry*, *Environment International*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *Bioresource Technology*, *Theranostics*, *Science of the Total Environment*, *Bioengineering & Translational Medicine*, *Analytical Chemistry* 等影响因子 5 以上的杂志发表论文 142 篇。共申请发明专利 124 件，授权专利 116 件。

2022 年获得辽宁省自然科学学术成果二等奖 1 项。十七届思政研讨会论文二等奖 1 项。学生获得奖学金 6 次、学生荣誉 23 次。

来访、出访

生物技术研究部 2022 年共接待国内外来访科学家 6 人次，举办国际国内学术会议 4 次，出访参加国际会议并作口头报告 8 人次。

生物技术研究部简介

主任： 杨胜利院士

常务副主任： 许国旺研究员 副主任： 赵宗保研究员

中科院大连化物所生物技术研究部成立于 2002 年 1 月。目前的主要研究方向为以代谢组学、蛋白质组学和微流控芯片技术等为核心的转化医学、以中药为主要研究对象的天然药物研究以及以生物化工为学科基础的工业生物技术研究。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，以转化医学的研究和需求等为核心，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化学品，全面推动我所生物技术领域创新发展。为落实中国科学院与江西省科技合作协议，由中国科学院大连化学物理研究所与赣江新区管委会共建省属事业法人机构——江西省中科院大连化物所中药科学中心（简称“江西中心”），江西中心作为研究室的一部分，由大连化物所一体化管理。2022 年 7 月始 1803 组成立“28 室一本草物质科学研究室”。

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，单细胞多组学和空间组学研究，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

发展基于质谱和荧光等前沿技术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。

生物技术研究部（18 室）

主任：杨胜利院士



杨胜利 院士

生物技术部 主任

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。2001年起任大连化物所生物技术部主任。

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	1
1807	秦建华	微流控芯片研究组	12
1808	许国旺	生物分子高分辨分离分析及代谢组学研究组	21
1809	叶明亮	生物分离分析新材料与新技术研究组	38
1810	张丽华	生物分子高效分离与表征研究组	49
1816	赵宗保	生物质高效转化研究组	67
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	87
1821	朴海龙	生物分子功能与机制研究组	94
1822	王方军	生物分子结构表征新方法研究组	106
1823	周雍进	合成微生物学研究组	115
1824	卿光焱	生物分离与界面分子机制研究组	123

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。

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、大连市双重等项目；发表 SCI 论文 90 余篇，主编外文专著 1 部、编著中英文专著 6 部；授权专利 30 余项；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“百千万人才”百层次、辽宁省“兴辽英才”青年拔尖人才、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：糖工程与酶工程、植物糖生物学与植物免疫

1. 糖工程与酶工程：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. 植物糖生物学与植物免疫：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、外源寡糖调节植物免疫的作用机制。

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	李唐	男	1983.01	副研究员	博士	否	否	
8	盛广焕	女	1981.10	工程师	学士	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	李敏	女	1992.06	实验师	硕士	否	否	项目聘用
13	许培瑜	男	1994.10	实验师	硕士	否	否	项目聘用
14	虞凤慧	女	1982.01	高级工程师	硕士	否	否	项目聘用
15	毕丽君	女	1996.03	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	陈长崢	Mijanur Rahman Rajib	高晋
2	尹恒	郑杨洁	王宇	刘晓华
3	尹恒	许正阳	宋荔琳	
4	尹恒	毕书娜（联合培养）	高娃	
5	尹恒	王泽楠（联合培养）	谷慧	
6	尹恒		覃杰	
7	尹恒		张晓静	
8	赵小明	张凡星（联合培养）		
9	赵小明	薛嘉懿（联合培养）		
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	王文霞	林倩羽		
14	王文霞	李欣玉（联合培养）		
15	王文霞	郭晨新（联合培养）		

16	谢红国	孟瑶		
17	谢红国	王雪然（联合培养）		
18	谢红国	唐雨婷（联合培养）		
19	刘启顺	郁宇（联合培养）		
20	刘启顺	褚德育（联合培养）		
21	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	李毛龙	硕士	赵小明	2022.05

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	何蕾	尹恒	2022.09

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	13	2

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-今
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-今
3	研究组	大连市糖类农用制剂工程研究中心		2018 年-今
4	尹恒	国际植物与微生物间分子互作学会	会员	2014 年-今
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-今
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-今
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-今
8	尹恒	中国植物保护学会生物防治专业委员会	委员	2017 年-今
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-今
10	尹恒	农业部海藻类肥料重点实验室	委员	2018 年-今
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-今

12	尹恒	中科院青年创新促进会	优秀会员	2019 年-今
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-今
14	尹恒	中国生物物理学会糖生物学分会委员	委员	2020 年-今
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-今
16	尹恒	大连市海洋食品与生物制品产业联盟	副理事长	2022 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	尹恒	中国生物防治学报	编委	2017 年-今
2	尹恒	BMC Plant Biology	编委	2021 年-今
3	尹恒	Peer J	编委	2021 年-今
4	尹恒	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	编委	2021 年-今
5	尹恒	Modern Agriculture	副编委	2022 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项目	立枯丝核菌AA9家族裂解多糖单加氧酶在侵染水稻过程中的作用机制研究（32270210）	2023.01-2026.12	尹恒（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	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）
6	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）
7	中国科学院战略性先导科技专项	水稻糖类农用制剂应用与示范（XDA28090305）	2021.09-2026.08	刘启顺（参与）
8	辽宁省海洋经济发展专项	海洋多糖资源高值化利用关键技术研究及功能产品开发	2022.03-2024.02	尹恒（负责人）
9	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）
10	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）

11	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)
12	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)
13	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)
14	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)
15	阜阳市市校合作科技专项项目	糖链植物疫苗在阜阳农业生产上应用技术与推广 (SXHZ202107)	2022.01-2023.12	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

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	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
2	科兴 (大连) 疫苗技术有限公司	麻腮风水痘联合减毒活疫苗临床前研究-疫苗辅料研究	2022.03-2024.12	尹恒
3	辽宁精细化工产业技术发展有限公司	盘锦市盐碱地土壤改良示范	2022.07-2024.07	尹恒
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	广州申晶雅农业科技有限公司	技术转让 (专利权) 合同 (一种卡拉胶降解菌及其发酵方法和应用)	2022.12-2023.05	王文霞
6	科兴 (大连) 疫苗技术有限公司	疫苗制剂技术开发	2021.12-2022.07	尹恒
7	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

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 酶结构生物学及催化机制研究

酶的结构解析是酶的机制研究及功能改造的基础。近年来研究组目前已经建立起功能完善的结构生物学平台，借助生物技术部能源生物技术平台的众多先进设备，特别是蛋白结晶筛选液体工作站等，完成了多个蛋白的结晶条件筛选及优化。

研究组对 Baeyer-Villiger 单加氧酶区域选择性进化路径中的关键突变体进行了晶体结构研究，成功获得了突变 L437T 的晶体并解析其结构（图 1），揭示了亮氨酸突变成苏氨酸后，较短的侧链结构增大了酶的底物结合口袋，同时诱导辅因子 FAD 的黄素环发生了显著的位移，从而为 Criegee 过渡态中间体的立体选择性改变提供条件。在此基础上，合作单位采用量子化学计算的方法对最优进化路径中的野生酶及四个突变酶的反应路径和选择性进行了计算模拟，精确解析了进化路径中区域选择性的翻转机制。相关研究成果已发表在国际知名期刊 *ACS catalysis* (2022, 12(6): 3669-3680)。

此外，研究组在多种多糖降解酶的结构及进化改造方面也取得了一定进展，如成功获得了 β 1,3-葡聚糖酶 CcGluE 突变体及底物复合体的晶体并解析其结构（图 2）。通过分析底物寡糖分子与酶底物结合中心附近氨基酸残基之间的相互作用，用于指导对该酶底物结合口袋的改造，获得能降解多支链的底物多糖的改造酶，以及产物聚合度增大的改造酶。

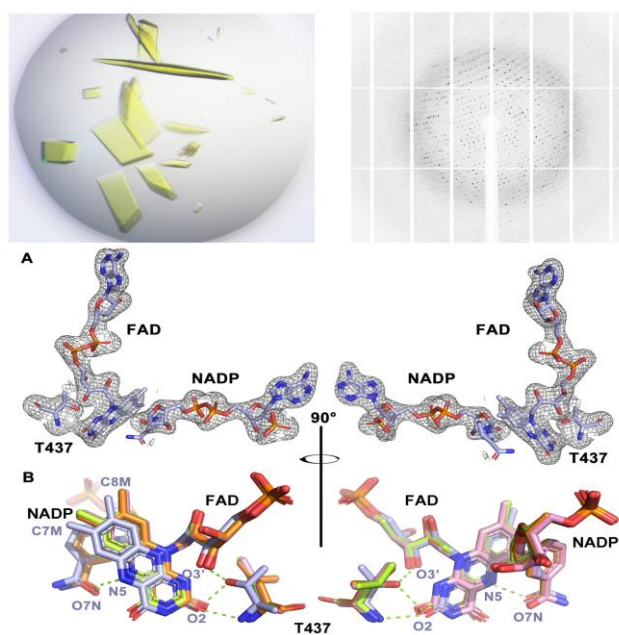


图 1. TmCHMO 突变体的晶体结构解析 (*ACS Catal.* 2022, 12, 6, 3669–3680)

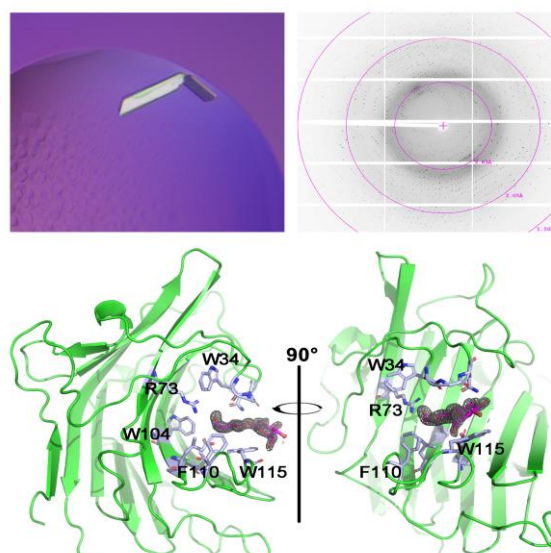


图 2. CcGluE 突变体底物复合物的晶体结构解析及改造 (待发表)

2. 代表性研究工作进展

2.1 基于裂解多糖单加氧酶的光电化学生物反应器的构建

裂解多糖单加氧酶 (LPMO) 是最近发现的用于木质纤维素多糖氧化裂解的关键酶。基于 LPMO 的结构和功能探究是我组重要研究方向之一, 前期我组已经挖掘获得了系列 LPMO 并揭示了底物结合新机制 (Int. J. Biol. Macromol., 2019; J. Phys. Chem. Lett., 2020), 构建了基于 AA10 LPMO 的无机生物混合光电化学平台可用于 α -甲壳素可持续转化 (Appl. Catal. B., 2020)。基于前期的研究基础, 本年度研究团队通过整合提供电子供体的硅光阴极和基于 AA9 LPMO 的酶促系统, 建立了一种基于 AA9 LPMO 的光电化学生物反应器。其利用太阳能可以在以 O_2 或 H_2O_2 为共底物的情况下实现纤维素的可持续解聚。利用该生物反应器证实了在 LPMO 催化中调节还原剂和 H_2O_2 供应的重要性: 在 O_2 驱动的 LPMO 催化中持续需要还原剂, 而只需要在 H_2O_2 驱动的 LPMO 催化中启动还原。此外, 通过合理调节光照射条件, 可以很好地控制还原剂对 LPMO 的供应, 从而实现更高效、更稳定的 LPMO 催化。上述研究内容发表于生物化工领域主流期刊 Biochem Eng J (2022, 187, 108597: 1-6), 所构建的光驱动酶系统在利用太阳能可持续降解纤维素方面具有广泛的应用潜力。

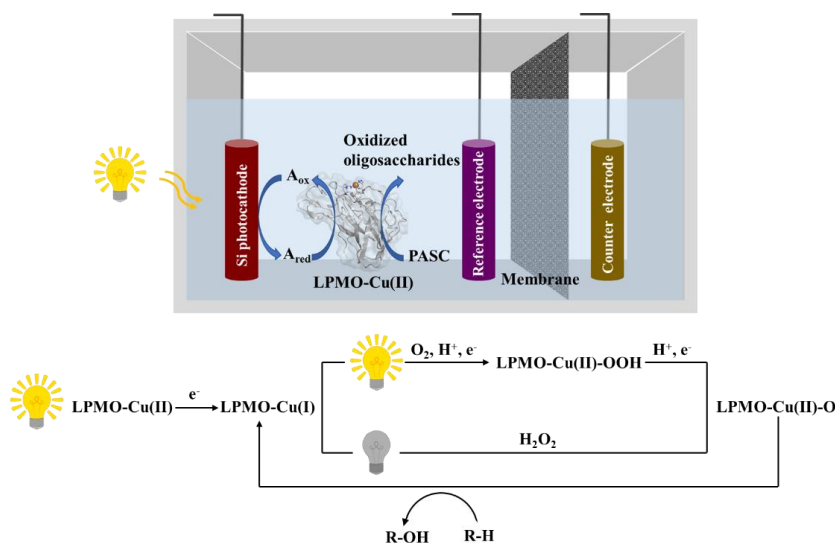


图 3 基于 AA9 LPMO 的光电化学生物反应器 (Biochem Eng J (2022, 187, 108597: 1-6))

2.2 我省特色水果新病害发现及病原菌鉴定

水果是重要经济作物，但由于各种植病造成了严重的经济损失。近年来，结合地方农业发展需求，研究组开展了我省特色水果病害鉴定的系列工作。本年度我们针对危害我省特色水果生产及储藏的重要病害，分别从腐烂的草莓茎基部及腐烂的软枣猕猴桃果实上分离得到了两株新的致病真菌。基于真菌类病原菌的生长及生殖多态性我们对其形态学进行了显微表征，结合分子生物学及系统发育分析，并根据病原菌回接实验，我们鉴定并证明其为软枣猕猴桃贮藏期腐烂真菌 *Neopestalotiopsis clavispora* 及草莓茎基腐烂病菌 *Fusarium luffae*。相关研究内容已经发表于植物病理领域的主流期刊 *Plant Disease* (2022, doi: 10.1094/PDIS-01-22-0240-PDN)。这是这两种果类植病原菌分别在全国范围及世界范围的首次致病报道，为软枣猕猴桃贮藏期及草莓生长期的病害防治提供了重要依据，对于软枣猕猴桃及草莓产业有重要意义。

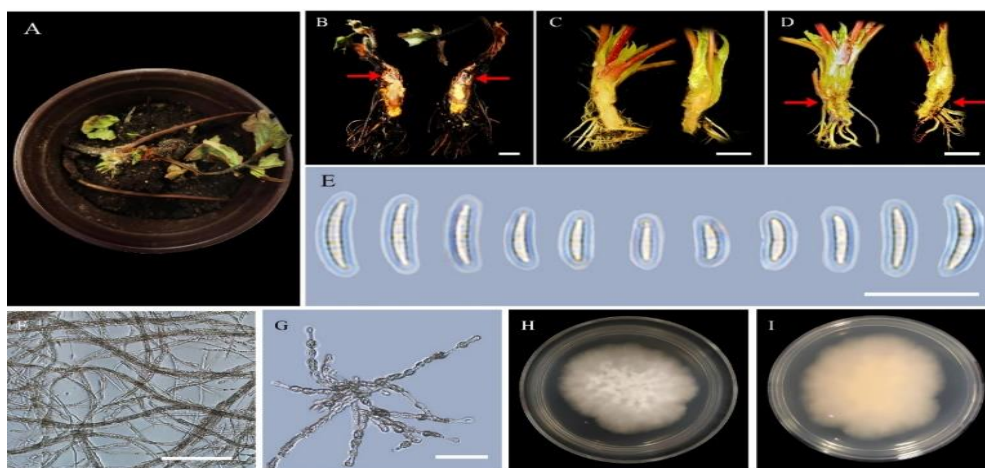


图4. 草莓茎基腐病及其致病菌 *Fusarium luffae* 的形态学表征

(A) 草莓原始发病形态 (B) 茎基发病症状 (C) 对照组无菌水接菌结果 (D) 实验组 *Fusarium luffae* 孢子接菌后发病结果 (E) *Fusarium luffae* 孢子形态 (F) *Fusarium luffae* 菌丝形态 (G) *Fusarium luffae* 分生孢子梗形态 (H, I) *Fusarium luffae* 固体培养形态 (Plant Dis, 2022 及未发表数据)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	优秀学生干部	王宇	中国科学院大学
2	三好学生	李毛龙	中国科学院大学
3	三好学生 (国科大代培)	许正阳	中国科学院大学

六、2022 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	Biocatalytic Baeyer–Villiger Reactions: Uncovering the Source of Regioselectivity at Each Evolutionary Stage of a Mutant with Scrutiny of Fleeting Chiral Intermediates	<i>ACS Catalysis</i> , 2022, 12(6) 3669-3680	Yijie Dong, Tang Li, Shiqing Zhang, Joaquin Sanchis, Heng Yin, Jie Ren, Xiang Sheng, Guangyue Li, Manfred T. Reetz	Xiang Sheng, Guangyue Li, Manfred T.	13.7

				Reetz	
2	Advances in lytic polysaccharide monoxygenases with the cellulose-degrading auxiliary activity family 9 to facilitate cellulose degradation for biorefinery	<i>International Journal of Biological Macromolecules</i> , 2022, 219, 68-83	Lingfeng Long, Yun Hu, Fubao Sun, Wa Gao, Zhikui Hao, Heng Yin	Fubao Sun, Heng Yin	8.025
3	Alteration of Porcine Intestinal Microbiota in Response to Dietary Manno-Oligosaccharide Supplementation	<i>Frontiers in Microbiology</i> , 2022, 811272,1-11	En Yu, Daiwen Chen, Bing Yu, Zhiqing Huang, Xiangbing Mao, Ping Zheng, Yuheng Luo, Heng Yin, Jie Yu, Junqiu Luo, Hui Yan, Jun He	Jun He	6.064
4	Effect of Oligogalacturonides on Seed Germination and Disease Resistance of Sugar Beet Seedling and Root	<i>Journal of Fungi</i> , 2022, 8, 716, 1-13	Can Zhao, Chunyan Wu, Kuikui Li, John F. Kennedy, Michael Wisniewski, Lihong Gao, Chenggui Han, Jia Liu, Heng Yin, Xuehong Wu	Heng Yin, Xuehong Wu	5.724
5	Preparation of Pectin Nanospheres and Its Effect on Wheat (<i>Triticum aestivum</i> L.) Seed Germination and Growth	<i>Journal of Plant Growth Regulation</i> , 2022. 41: 3197-3207	Ruixin Li, Maolong Li, Jinxia He, Hongguo Xie, Wenxia Wang, Meng Zhang, Gustavo Cabrera-Barjas, Pierfrancesco Morganti, Heng Yin	Heng Yin	4.64
6	First Report of <i>Neopestalotiopsis clavispora</i> Causing Postharvest Fruit Rot on <i>Actinidia arguta</i> in Liaoning Province, China	<i>Plant Disease</i> , 2022, doi: 10.1094/PDIS-01-22-0240-PDN	Kuikui Li, Chunlai Zhang, Wenxia Wang, Changzheng Chen, Qishun Liu, Heng Yin	Heng Yin	4.614
7	Mannuronan C-5 Epimerases: Review of Activity Assays, Enzyme Characteristics, Structure, and Mechanism	<i>Catalysts</i> , 2023, 13(1), 28	Zhongbin Xiao, Ming Sun, Tang Li, Miao Zhao, Heng Yin	Heng Yin	4.51
8	Controlled depolymerization of cellulose by photoelectrochemical bioreactor using a lytic polysaccharide monoxygenase	<i>Biochemical Engineering Journal</i> , 2022, 187, 108597 (1-6)	Wa Gao, Hefeng Zhang, Tang Li, Jiu Ju, Haichuan Zhou, Xu Zong, Heng Yin	Xu Zong, Heng Yin	4.446
9	Comparative studies of two AA10 family lytic polysaccharide monoxygenases from <i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Peer J</i> , 2022 DOI 10.7717/peerj.14670	Huiyan Zhang, Haichuan Zhou, Yong Zhao, Tang Li, Heng Yin	Heng Yin	3.061
10	曲霉来源果胶裂解酶 PnIF 的克隆表达及酶学性质分析	<i>食品与发酵工业</i> , 2022. DOI:10.13995/j.cnki.11-1802/ts.031325	宋晓慧, 李悝悝, 赵秒, 李唐, 尹恒	赵秒, 李唐	2.295
11	Binomial effectiveness of chitin nanofibrils on humans and plants	Role of Chitosan and Chitosan-based Nanomaterials in Plant Sciences	Pierfrancesco Morganti, Xiaochen Jia, Heng Yin, Gianluca Morganti	Gianluca Morganti	专著章节

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 HMFO@MOFs 复合物材料及其制备方法和应用	ZL 201910330908.1	2022-03-11	尹恒, 巩凤芹
2	一种甘露糖醛酸 C-5 差向异构酶/海藻酸裂解酶编码基因及酶和制备与应用	ZL 201910340709.9	2022-03-11	尹恒, 孙明
3	一种内切褐藻胶裂解酶、其编码基因及其制备方法和应用	ZL 202010106943.8	2022-05-20	尹恒, 王文霞
4	一种海藻酸钠低聚糖聚合度检测方法	ZL 201910989633.2	2022-06-03	尹恒, 孙明
5	一种高产窄分布果胶寡糖的黑曲霉和果胶酶及其应用	ZL 201810767978.9	2022-06-07	尹恒, 谭海东
6	几丁质脱乙酰酶和编码基因及应用	ZL 201811325613.7	2022-09-20	尹恒, 朱先玉
7	一种葡甘聚糖酶编码基因及酶和制备与应用	ZL 201711379488.3	2022-11-22	尹恒, 李愷愷, 王文霞, 李倩
8	多糖裂解单加氧酶 LPMO9D 编码基因及酶与制备和应用	ZL 201711344717.8	2022-12-13	尹恒, 鞠酒, 于作琛, 周海川, 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	一种化合物及应用和抑制剂与药物	202210678979.2	2022-06-15	李唐, 尹恒
2	双功能 UDP-糖基转移酶及其应用	202210751919.9	2022-06-28	尹恒, 王宇, 朱理平
3	一种 β -1,3-葡聚糖酶及其制备方法和应用	PCT/CN2022/110179	2022-08-04	尹恒, 张晓静
4	一种裂解多糖单加氧酶嵌合突变体 MtLPMO9L-CBM 的构建方法及其应用	202211539990.7	2022-12-02	尹恒, 高娃
5	一种植物病原菌立枯丝核菌所产的胞外多糖及其制备及应用	202211580160.9	2022-12-07	尹恒, 林雨蝶
6	一种植物病原菌胞外多糖及其制备和应用	202211561288.0	2022-12-07	尹恒, 林雨蝶
7	一种去除海藻酸盐寡糖中内毒素的方法及去除内毒素的海藻酸盐寡糖	202211587757.6	2022-12-11	尹恒, 谢红国
8	一种寡糖复配制剂及在玉米叶斑病害防治中的应用	202211587745.3	2022-12-11	尹恒, 王文霞
9	一种利用 L 分子筛制备 3-乙酰氨基-5-乙酰呋喃的方法	202211600375.2	2022-12-12	刘启顺, 尹恒, 褚德育
10	一种钝化 L 分子筛外表面酸性位点的方法及其应用	202211610770.9	2022-12-12	刘启顺, 尹恒, 褚德育

11	一种杂原子掺杂 L 分子筛的无溶剂制备方法	202211600428.0	2022-12-12	刘启顺, 尹恒, 褚德育
12	一种 L 分子筛的无溶剂制备方法	202211600908.7	2022-12-12	刘启顺, 尹恒, 褚德育
13	来源于病原菌细胞壁的多糖 HAF2-1 及其制备与应用	202211602330.9	2022-12-13	尹恒, 谷慧
14	一种防治植物线虫病害并促进植物生长的组合物及其应用	20221160529.2	2022-12-14	代快, 赵小明, 李江舟, 尹恒, 崔永和, 周文兵, 张翠萍, 孙华
15	一种包含奇异酵母菌体溶胞物的组合物的制备与应用	202211628123.0	2022-12-16	尹恒, 刘明辉, 张卉妍, 朱佳佳

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	Development and application of oligosaccharides plant immune activator	尹恒	大会邀请报告	The 3rd Conference on Remote Sensing of Vegetation Pests and Diseases 2022	线上	2022.8.27-28

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 78 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	
5	王鹏	男	1989.02	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	秦建华		赵孟乾	王亚清
	秦建华		曹荣凯	朱丹丹
3	秦建华		甘忠桥	陶婷婷
4	秦建华		谢莹莹	
5	秦建华		吴运松	
6	秦建华		王世全	
7	秦建华		郭玉鑫	
8	秦建华		陈汐玥	
9	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	陶婷婷	博士	秦建华	2022.01
2	崔康莉	博士	秦建华	2022.03
3	陈雯雯	博士	秦建华	2022.04
4	邓鹏伟	博士	秦建华	2022.11

2.3 出站博士后一览表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	王鹏	秦建华	2022.04

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	2

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
2	秦建华	Lab on a chip	副主编	2012 年
3	秦建华	ELECTROPHORESIS	编委	2017 年
4	秦建华	VIEW	顾问编辑	2019 年
5	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	国家重点研发计划	具有组织关联作用的多器官芯片体系建立（2022YFA1104702）	2022.12.1-2027.11.31	张旭
3	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
4	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
5	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
6	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
7	国家自然科学基金青年基金	胰岛-脂肪组织芯片探究巨噬细胞在二型糖尿病炎症反应中的作用（32201184）	2023.01.01-2025.12.31	陶婷婷
8	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
9	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
10	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

11	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
12	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
13	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
15	中科院特别研究助理项目	基于微流控芯片的仿生组织器官模型构筑与应用	2022.1.1-20 23.12.31	王亚清
16	中科院特别研究助理项目	构建肝-胰-脂肪多器官互作芯片体系用于二型糖尿病研究	2023.1.1-20 24.12.31	陶婷婷
17	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
18	博士后基金	基于微流控芯片仿生模型探讨 AQP4 介导脓毒症相关性脑病神经损伤机制研究（2022M713090）	2022.7.18-2 023.12.31	朱丹丹

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）	2022.1.1-2023.12.31	张旭
3	中国烟草总公司郑州烟草研究院	适用于烟气暴露的肺芯片设计开发	2022.3.1-2023.7.31	张敏

四、显示度研究工作和代表性研究工作简介

1.1 利用类器官芯片模拟人体肝-胰互作及其在糖调控中的作用

糖尿病是一种以慢性高血糖为主要特征的复杂性代谢疾病，严重威胁人类健康。肝脏和胰岛在血糖调控过程中存在复杂的功能联系和相互作用，共同参与机体糖稳态调控。胰岛组织分泌的激素通过调控肝糖的合成和分解，维持体内血糖稳态的平衡。当这种调控作用失衡，往往引起体内血糖水平失调及代谢紊乱，导致二型糖尿病（T2DM）的发生。尽管目前已有细胞和动物模型用于糖尿病研究，但仍缺少能够反映人体多种器官间相互作用和反馈调节的研究体系。

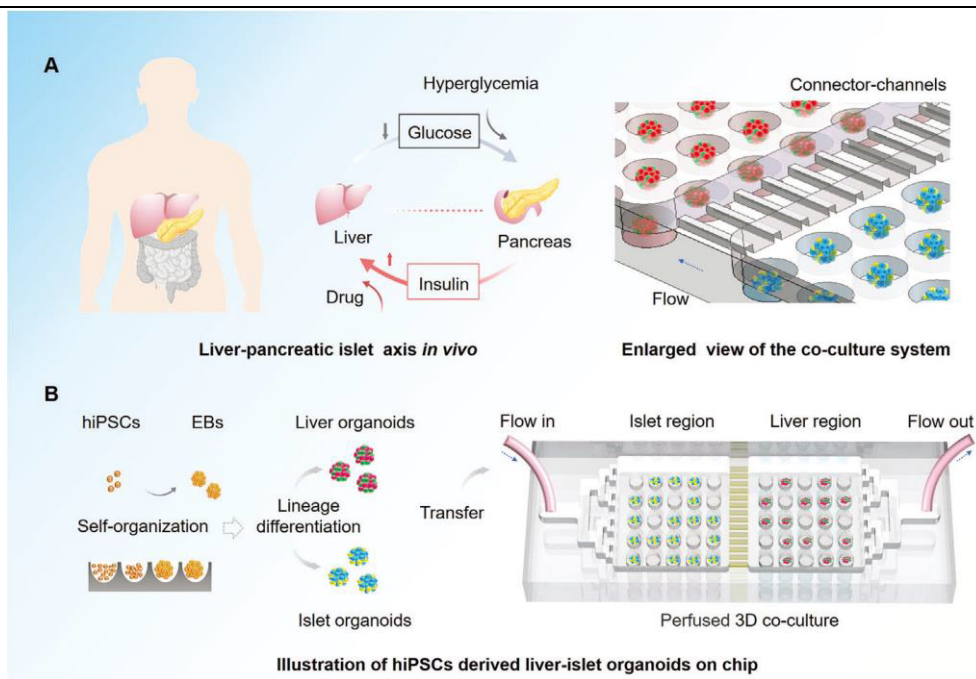


图 1 肝-胰岛类器官互作体系构建示意图
(*Advanced Science*, 2022, 9,2103495)

针对此问题，我们利用前沿类器官芯片技术，特色性构建了一种由人多能干细胞衍生的肝-胰岛类器官互作体系。可在芯片上实现肝、胰岛类器官的动态共培养和相互作用，类器官功能维持可达 1 个月。研究发现，共培养体系有利于维持肝和胰岛类器官的活性，促进肝和胰岛分泌功能增强，提高器官特异性的功能基因和蛋白表达。转录组分析显示，该体系中肝类器官 P450 酶代谢通路和胰岛类器官中的糖酵解/糖异生通路表达升高，提示这种体系有助于提升肝和胰岛类器官的糖调控功能。进一步糖耐受实验（GTT）测试结果显示，该体系中肝脏类器官的糖利用率升高，胰岛类器官的糖刺激胰岛素分泌功能增强，实现了对生理情况下血糖调控反应的仿生模拟。在高糖条件下，肝和胰岛类器官可出现线粒体损伤和葡萄糖转运功能下降等糖尿病相关的病理特征。加入降糖药（二甲双胍）后，可明显改善高糖条件引起的肝和胰岛病理损伤。这种类器官互作芯片体系，首次在体外再现了人体肝-胰互作介导的糖调控及其在生理和病理条件下的响应，突破了现有传统研究手段的局限，为 2 型糖尿病研究和相关药物开发等提供了全新的策略、技术和思路。

2. 代表性研究工作进展

2.1 利用人多能干细胞构建血管化胎盘类器官

胎盘是妊娠期维持母体和胎儿健康的一个重要器官，具有营养物质转运、代谢和分泌等生理功能。人类胎盘主要由多种类型的滋养层细胞和血管内皮细胞等组成。目前，能够用于研究人类胎盘发育和功能的体外模型仍然缺乏，因此，开发建立具有高度生理相关性的胎盘模型对于母胎医学和胎盘相关疾病研究至关重要。

我们优化建立了一种包含特定生长因子和细胞外基质的 3D 培养体系，通过诱导 hiPSC 向滋养层细胞和血管内皮细胞进行多向分化，形成具有血管样结构的胎盘类器官。经过免疫荧光、流式细胞分析、实时定量 PCR 等鉴定，所产生的胎盘类器官具有类似妊娠早期人类胎盘的一些关键特征，其中包含主要的滋养层细胞类型，如细胞滋养层、合体滋养层细胞和浸润型绒毛外滋养层以及内源性血管内皮细胞等。此外，该类器官还具有微绒毛结构，并可分泌胎盘特异性激素（hCG- β ）和血

管内皮生长因子 A (VEGFA) 等。通过单细胞转录组分析证实, 所形成的滋养层类器官与人早孕胎盘组织的表型特征具有高度相似性。

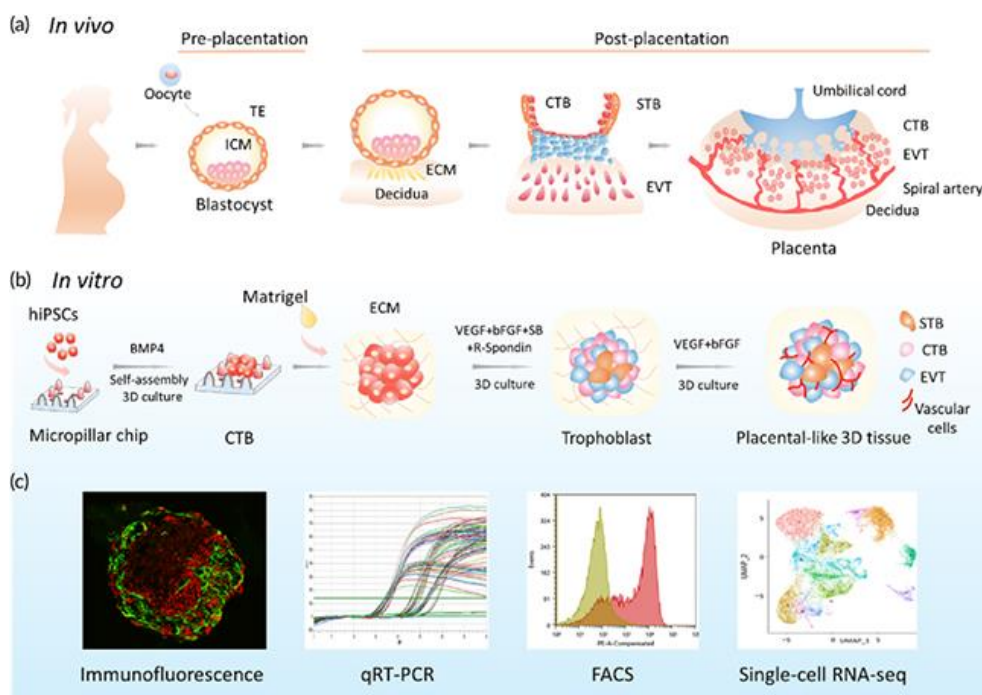


图 2 基于人多能干细胞的血管化胎盘类器官构建
(*Bioengineering & Translational Medicine* 2022;e10390.)

进一步研究发现, 胎盘类器官对炎症因子 (TNF- α) 和 VEGF 受体抑制剂的刺激产生响应, 可模拟体内胎盘组织的生理、病理特征。新构建的胎盘类器官模型包含多种滋养层细胞亚型、血管样结构和组织关键功能特征, 为研究人类早期胎盘发育、先兆子痫和病原体感染等提供了新思路。

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毕业生	刘海涛	中国科学院大学

六、2022 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	Establishment of Trophoblast-Like Tissue Model from Human Pluripotent Stem Cells in Three-Dimensional Culture System	<i>Advanced Science</i> , 9,3, 2100031 (1-11)	Kangli Cui, Yujuan Zhu, Yang Shi, Tingwei Chen, Hui Wang, Yaqiong Guo, Pengwei Deng, Haitao Liu, Xiaoguang Shao, Jianhua Qin	Jianhua Qin	17.521
2	Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes	<i>Advanced Science</i> , 9,5, 2103495 (1-13)	Tingting Tao, Pengwei Deng, Yaqing Wang, Xu Zhang, Yaqiong Guo, Wenwen Chen, Jianhua Qin	Jianhua Qin	17.521

3	Human organoids and organs-on-chips for addressing COVID-19 challenges	<i>Advanced Science</i> , 9,10, 2105187 (1-17)	Yaqing Wang, Peng Wang, Jianhua Qin	Jianhua Qin	17.521
4	Engineering placenta-like organoids containing endogenous vascular cells from human-induced pluripotent stem cells	<i>Bioengineering & Translational Medicine</i> , DOI: 10.1002/btm2.10390	Kangli Cui, Tingwei Chen, Yujuan Zhu, Yang Shi, Yaqiong Guo, Jianhua Qin	Jianhua Qin	10.684
5	One-Step Generation of Porous GelMA Microgels by Droplet-Based Chaotic Advection Effect	<i>Advanced Materials Technologies</i> , Early View, 2201102 (1-10)	Zhongqiao Gan, Haitao Liu, Yaqing Wang, Tingting Tao, Mengqian Zhao, Jianhua Qin	Jianhua Qin	8.856
6	Fluidic Flow Enhances the Differentiation of Placental Trophoblast-Like 3D Tissue from hiPSCs in a Perfused Macrofluidic Device	<i>Frontiers in Bioengineering and Biotechnology</i> , 10, 907104 (1-15)	Pengwei Deng, Kangli Cui, Yang Shi, Yujuan Zhu, Yaqing Wang, Xiaoguang Shao, Jianhua Qin	Jianhua Qin	6.064
7	Malignant Melanoma-Derived Exosomes Induce Endothelial Damage and Glial Activation on a Human BBB Chip Model	<i>Biosensors-Basel</i> , 12,2, 89 (1-15)	Peng Wang, Yunsong Wu, Wenwen Chen, Min Zhang, Jianhua Qin	Jianhua Qin	5.743
8	A Transwell-Based Vascularized Model to Investigate the Effect of Interstitial Flow on Vasculogenesis	<i>Bioengineering-Basel</i> , 9,11, 668 (1-18)	Pengwei Deng, Mengqian Zhao, Xu Zhang, Jianhua Qin	Xu Zhang, Jianhua Qin	5.046
9	Exploration of Exosomal miRNAs from Serum and Synovial Fluid in Arthritis Patients	<i>Diagnostics</i> , 12, 2, 239 (1-12)	Yingying Xie, Wenwen Chen, Mengqian Zhao, Yuhai Xu, Hao Yu, Jianhua Qin, Hongjing Li	Jianhua Qin, Hongjing Li	3.992
10	Brain organoid-on-chip system to study the effects of breast cancer derived exosomes on the neurodevelopment of brain	<i>Cell Regeneration</i> , 11, 1, 7 (1-12)	Kangli Cui, Wenwen Chen, Rongkai Cao, Yingying Xie, Peng Wang, Yunsong Wu, Yaqing Wang, Jianhua Qin	Jianhua Qin	2
11	微流控芯片系统在循环肿瘤细胞分离检测中的应用进展	<i>色谱</i> , 40, 3, 213-223	曹荣凯, 张敏, 于浩, 秦建华	秦建华	1.823
12	类器官芯片	<i>中国科学: 生命科学</i> , DOI: 10.1360/SSV-2022-0027	王亚清, 陶婷婷, 秦建华	秦建华	0.916

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	细胞分区培养的明胶甲基丙烯酰胺核壳微球的制备方法	201711155319.1	2022-12-13	秦建华, 王慧, 刘慧
2	一种基于双水相的多液核水凝胶微囊芯片及其应用	201911190270.2	2022-10-18	秦建华, 王慧, 刘海涛
3	一种基于双水相的双液核水凝胶微囊制备方法	201911190143.2	2022-09-16	秦建华, 王慧, 赵孟乾
4	一种基于器官芯片的人羊膜腔发育模型建立方法	201811040892.2	2022-08-09	秦建华, 王慧, 朱玉娟
5	一种基于正负电荷吸附原理的外泌体分离装置	202111025903.1	2022-07-15	秦建华, 谢莹莹, 陈雯雯
6	一种胰岛囊泡富集装置及其制备方法和应用	201911249929.7	2022-07-15	秦建华, 郭雅琼, 邓鹏伟
7	一种基于微流控技术的多器官芯片及其应用	201811477463.1	2022-07-15	秦建华, 邓鹏伟, 姜雷
8	一种基于器官芯片的胰岛病理模型建立方法	201810977419.0	2022-07-15	秦建华, 王慧, 李中玉
9	一种妊娠期尼古丁暴露对胎儿脑损伤的体外模型构建方法	201710447086.6	2022-05-06	秦建华, 王亚清
10	一种基于微流控芯片的三维类脑发育模型的构建方法	201710448568.3	2022-05-10	秦建华, 王亚清, 王丽
11	一种基于微流控技术的内凹槽微丝的可控制备方法	201911189609.7	2022-05-10	秦建华, 赵孟乾, 刘海涛
12	一种半透明导电胶原蛋白膜的制备方法	201711334831.2	2022-03-18	秦建华, 王丽

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	插件式组织培养芯片	202211617760.8	2022-12-16	秦建华, 郭雅琼, 张旭
2	一种插件式组织培养芯片	202223373822.3	2022-12-16	秦建华, 郭雅琼, 张旭
3	一种气体剪切辅助的全水相液滴微流控芯片	202211600467.0	2022-12-14	秦建华, 甘忠桥, 覃馨园
4	一种基于单细胞芯片的类器官的制备方法	202211600437.X	2022-12-14	秦建华, 刘海涛, 甘忠桥
5	一种微流控共培养芯片及基于微流控芯片的细胞迁移实时监测方法	202211600018.6	2022-12-14	秦建华, 吴运松
6	一种多孔膜插件及高通量类器官原位形成的方法和应用	202211600044.9	2022-12-14	秦建华, 张旭
7	一种基于器官芯片的人源胎盘组织模型及建立方法	202211591895.1	2022-12-13	秦建华, 王亚清
8	一种脓毒症相关性脑病模型及应用	202211589390.1	2022-12-12	秦建华, 朱丹丹

9	一种药物筛选肿瘤类器官芯片以及药物筛选方法	202211584503.9	2022-12-11	秦建华, 刘海涛, 陶婷婷
10	一种基于液滴微流控实现多孔微凝胶的一步制备方法	202211067469.8	2022-09-02	秦建华, 甘忠桥, 刘海涛
11	一种大尺寸自组装血管化模型的构建及其应用	202211060806.0	2022-09-01	秦建华, 邓鹏伟, 张旭, 赵孟乾
12	一种肺-脑 SARS-CoV-2 感染模型与应用	202210625499.X	2022-06-04	秦建华, 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	the 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS 2022)	国际会议	浙江大学	2022 年 10 月 23-27 日	3000 人

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	Organ-on-chip for COVID-19 Research	秦建华	邀请报告	Accounts of Chemical Research Journal Club	线上	2022 年 2 月 23-24 日
2	Vascularized Muscle Tissue on Chip for Disease Modeling	张旭	邀请报告	the 7th International Symposium on Biomedical Engineering (ACB-ISBE) 2022	线上	2022 年 10 月 2-6 日
4	IN VITRO VASCULARIZED MUSCLE ON CHIP FOR MYOSITIS INVESTIGATION	赵孟乾	墙报	the 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS 2022)	the Hangzhou International Expo Center (HIEC)	2022 年 10 月 23-27 日
5	In Situ Preparation of Porous GelMA Microgels Via Droplet Microfluidic Chaotic Advection Effects	甘忠桥	墙报	the 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS 2022)	the Hangzhou International Expo Center (HIEC)	2022 年 10 月 23-27 日

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: 博士生导师, 国家杰出青年基金获得者。1984 年毕业于浙江工业大学化工系分析化学专业, 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, 2016 年起为生物技术部常务副主任, 2017 年起担任中国科学院分离分析化学重点实验室主任。2018 年当选中国化学会理事、中国化学会色谱专业委员会主任、中国抗癌学会肿瘤代谢专业委员会副主任、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、中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会委员。此外, 他还担任国际高效液相色谱会议科学委员会常委、国际毛细管色谱会议科学委员会常委, 也是多届国际代谢组学会议的组织和科学委员会成员。现正在担任 TrAC 的特约编辑, Metabolites 的副主编及 Anal. Chem., Anal. Chim. Acta, J. Proteome Res., Metabolomics, Anal. Bioanal. Chem., J. Chromatogr. B, J. Sep. Sci., JAT, Bull Korean Chem. Soc. 等 10 多个国内外杂志编委。至今为止, 已发表 SCI 文章 510 多篇, 包括 PNAS, Nature Protocols, Nature Methods, Hepatology, Advanced Science, Diabetes Care, Cancer Res., Clin. Chem., Anal. Chem. 等国际著名杂志。H-指数: 71 (Web of Science)、89(Google)。申请发明专利超百件(其中 90 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: 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	贾震（联合培养）	丰迪生	李杭
2	许国旺	陈倩倩（联合培养）	郑福建	耿鹏宇
3	许国旺	姬国钦（联合培养）	郑思佳	林志坤
4	许国旺	王梦蝶（联合培养）	梁雯莹	窦鹏
5	许国旺	侯衍青（联合培养）	由蕾	于迪
6	许国旺		罗圆媛	
7	许国旺		张宇杰	
8	许国旺		管朋维	
9	许国旺		宁涛	
10	许国旺		胡学森	
11	许国旺		郭星隅（联合培养）	
12	许国旺		张雨晴（联合培养）	
13	许国旺		谢小玉（联合培养）	
14	许国旺		李超（联合培养）	

15	许国旺		李婷（联合培养）	
16	许国旺		马驰（联合培养）	
17	许国旺		穆华（联合培养）	
18	路鑫		孙晓珊	
19	路鑫		欧阳润泽	
20	路鑫		张秀琼	
21	路鑫		徐天润	
22	路鑫		王鑫欣	
23	路鑫		王宇婷	
24	路鑫		陈田田	
25	路鑫		赵金慧	
26	路鑫		王紫萱	
27	刘心昱	李吉（联合培养）		
29	石先哲	许颖（联合培养）		
30	胡春秀	陈瑶		
31	石先哲	包涵		
32	周丽娜	浦斯茗		
33	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	王晴晴	博士	许国旺	2022.11
2	方成男	博士	许国旺	2022.11
3	夏悦怡	博士	路鑫 许国旺	2022.9
4	王砚凤	博士	许国旺	2022.6
5	李在芳	博士	路鑫 许国旺	2022.6
6	吕王洁	博士	路鑫 许国旺	2022.6

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	陆欣	许国旺	2022.10

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	0

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	2007.01.01
2	许国旺	HPLC Permanent Scientific Committee	委员	2007.01.01
3	许国旺	DA-PBA 2022 Scientific Committee	委员	2022.9.11
4	许国旺	中国化学会色谱专业委员会	主任委员	2018.01.01
5	许国旺	中国抗癌协会肿瘤代谢委员会	副主任委员	2018.01.01
6	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	2020.11.01
7	许国旺	中国化学会质谱分析专业委员会	顾问	2019.01.01
8	许国旺	中国物理学会质谱专业委员会	特聘专家	2022.11.01
9	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业委员会	委员	2014.01.01
10	许国旺	中国化学会	理事	2018.01.01
11	刘心昱	中国抗癌协会肿瘤代谢委员会	青年委员	2022.04.26

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	2019.01.01
2	许国旺	Metabolites	编委	2018.01.01-2022.07.11
			副主编	2022.07.11
3	许国旺	Frontiers in Molecular Biosciences	副编辑	2014.01.01
4	许国旺	Analytical Chemistry	编委	2020.01.01
5	许国旺	Analytica Chimica Acta	编委	2014.01.01
6	许国旺	Metabolomics	编委	2005.01.01
7	许国旺	Journal of Proteome Research	编委	2021.01.01
8	许国旺	Analytical and Bioanalytical Chemistry	编委	2014.01.01
9	许国旺	Journal of Separation Science	编委	2006.01.01
10	许国旺	Journal of Chromatography B	编委	2007.01.01-2007.06.30
			编辑	2007.07.01-2014.10.31
			编委	2014.11.01
11	许国旺	Bulletin of the Korean Chemical Society	编委	2020.01.01
12	许国旺	Journal of Analysis and Testing	编委	2020.01.01
13	刘心昱	Metabolites	编委	2022.09.08
14	刘心昱	The Innovation	青年编委	2022.12.04
15	许国旺	色谱（中文）	编委	1998.01.01
16	许国旺	分析化学（中文）	编委	2009.01.01

17	许国旺	分析测试学报 (中文)	编委	2010.01.01
18	许国旺	世界科学技术-中医药现代化 (中文)	编委	2009.01.01
19	许国旺	烟草科技 (中文)	编委	2006.01.01
20	许国旺	分析科学学报 (中文)	编委	2007.01.01
21	许国旺	质谱学报 (中文)	编委	2020.01.01
22	刘心昱	环境卫生学 (中文)	青年编委	2022.10.1

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	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
2	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)	2020.1-.2024.12	许国旺
3	国家自然科学基金面上项目	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)	2019.1-2022.12	路鑫
4	国家自然科学基金面上项目	内源性类固醇激素高覆盖分析策略研究及其应用 (21874130)	2019.1-2022.12	胡春秀
5	国家自然科学基金面上项目	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)	2019.1-.2022.12	许国旺
6	国家自然科学基金面上项目	基于质谱裂解特征的食品化学危害物筛查技术研究 (21974140)	2020.1-2023.12	赵春霞
7	国家自然科学基金青年项目	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)	2020.1-2022.12	陆欣
8	国家自然科学基金面上项目	大规模非靶向 LC-MS 代谢组学分析新策略研究 (21974139)	2020.1-2023.12	赵欣捷
9	国家自然科学基金面上项目	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)	2021.1-2024.12	胡春秀
10	国家自然科学基金面上项目	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)	2021.1-2024.12	路鑫
11	国家自然科学基金面上项目	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)	2022.1-2025.12	赵春霞
12	国家自然科学基金青年项目	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)	2022.1-2024.12	秦望舒
13	科学院先导 B (参加)	多组学数据采集与标准化系统 (XDB38020000)	2020.1-2024.12	许国旺
14	国家级其他项目及省部级项目	院青促会项目	2021.1-2024.12	刘心昱
15	国家级其他项目及省部级项目	高性能 xxx (BM)	2021.1-2022.7	石先哲
16	国家级其他项目及省部级项目	衰老的代谢特征及标志物研究	2022.6-2023.5	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	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)	2021.1-2023.12	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	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
2	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
3	北京大学人民医院	睡眠呼吸障碍的代谢组学研究	2022.05.31-2023.05.31	刘心昱
4	大连医科大学附属第二医院	代谢组 LC-MS 分析、脂肪酸分析	2022.07.15-2022.10.09	赵欣捷
5	福建医科大学	代谢组学和暴露组学研究	2022.03.25-2022.12.31	刘心昱
6	宁夏医科大学总医院	神经节苷脂的脂质分析	2022.10.01-2023.04.30	赵欣捷
7	上海交通大学医学院附属瑞金医院	脂肪酸分析	2022.01.01-2023.11.01	赵欣捷
8	上海交通大学医学院附属新华医院	孕期代谢与不良妊娠和出生结局的相关性研究	2021.12.31-2023.12.31	刘心昱
9	上海市内分泌代谢病研究所	脂肪酸分析	2022.08.15-2023.10.15	赵欣捷
10	中国科学院北京基因组研究所 (国家生物信息中心)	叶酸及同型半胱氨酸代谢靶向分析	2022.11.01-2023.12.31	刘心昱
11	杭州汉库医学检验有限公司	肝癌诊断试剂盒专利权转让	2022.06.06-2034.12.31	刘心昱

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 代谢视角揭示环境暴露与不良健康效应

多溴联苯醚作为阻燃剂, 已广泛应用于电子产品、纺织品、家具和建筑材料等领域。流行病学调查发现, 多溴联苯醚可通过胎盘屏障对新生儿的生长发育造成不利影响。然而, 目前关联分析结果缺乏一致性, 且影响新生儿出生结局的生物机制尚不清楚。

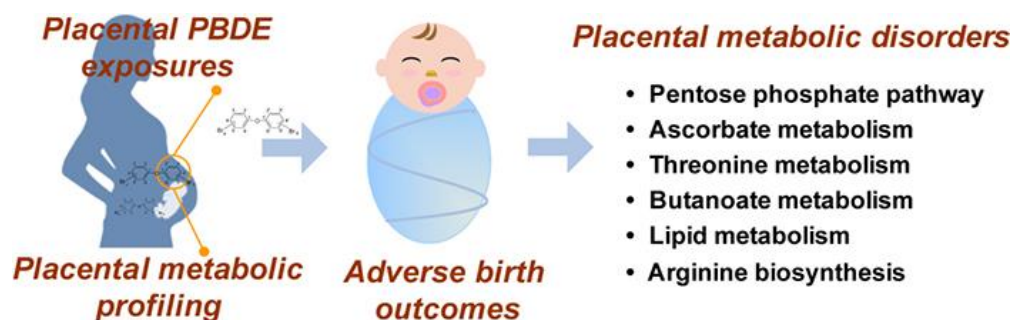


图 1 孕期多溴联苯醚暴露对新生儿出生结局影响

针对上述问题，与暨南大学合作在孕期多溴联苯醚暴露对新生儿出生结局影响的研究方面取得新进展，发现了胎盘中多溴联苯醚水平与新生儿头围及出生后一分钟的阿氏评分结果呈显著负相关，揭示了胎盘中多溴联苯醚残留诱导上述不良出生结局的潜在代谢机制（图 1）。可为孕期风险防控和早期干预提供科学基础。相关研究成果发表在 *Science of the Total Environment*, 2022, 836, 155601。

1.2 肝癌脂代谢异常的关键分子机制

代谢重编程是癌症的重要特征。脂肪酸从头合成增强是癌细胞中常见的代谢紊乱方式，正常细胞主要是通过外源来摄取和获取脂质的，而癌症细胞则更依赖脂肪酸从头合成维持脂质稳态，以此来满足自身增殖和生长的需求。因此，明确靶向癌症细胞脂肪酸合成过程是治疗肝癌的重要方法之一。

通过分析肝癌病理组织中 USP 家族蛋白的表达，并结合代谢组学发现了去泛素化酶 USP22 与肝癌脂质合成具有显著的相关性；通过对细胞分子生物学实验和代谢物的分析，进一步佐证了 PPAR γ 是 USP22 参与肝癌脂质代谢的重要底物分子（图 2）。PPAR γ 是一种配体激活的转录因子，能够激活脂肪酸合成关键酶 ACC、ACLY、FASN 等的表达，进而促进脂质生成。但是，目前对其调控机制的研究并不完善。

进一步通过生物化学实验证实了 USP22 可以通过切除 PPAR γ 多个赖氨酸位点的 K48 泛素链来稳定其表达，并进一步激活其靶基因 ACC、ACLY 的表达，最终促进了脂肪酸从头合成并导致了肝癌的发生。通过对小鼠模型的研究证实了干扰 USP22-PPAR γ -ACC/ACLY 的信号传导途径除了会抑制脂质合成，还会显著抑制裸鼠瘤的生长。临床组织中 USP22 与 PPAR γ 、ACC、ACLY 的表达都具有显著的正相关性，USP22 高表达的肝癌病人预后较差。该工作为靶向肝癌脂肪酸合成的治疗提供了新的科学依据。此工作与本所 1821 组及大连医科大学附属第一医院合作完成，相关研究成果发表在 *Nature Communications*, 2022,13, 2187。

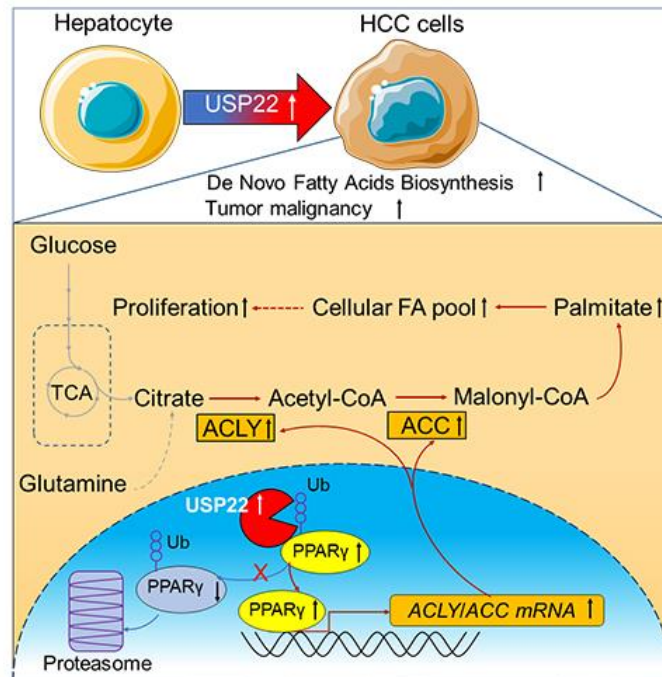


图 2 USP22 通过上调脂肪酸的从头合成促进肝细胞癌肿瘤发生

2. 代表性研究工作进展

2.1 基于芯片流式质谱技术的高通量单细胞分析

由于细胞的异质性和一些代谢物的快速周转，传统的群体细胞的分析会掩盖单个细胞的代谢信息。因此，迫切需要一种高通量的单细胞分析方法，获取单细胞在近生理环境条件下代谢物的信息。

研究团队通过研制非对称蛇形通道的微流控芯片，实现细胞的单个排列聚焦，进一步将蛇形通道微流控装置与脉冲电场诱导电喷雾离子化高分辨率质谱 (pulsed electric field-induced electrospray ionization-high resolution MS, PEF-ESI-HRMS) 相结合，实现了高通量单细胞分析 (图 3)。脉冲方波电场用于在线细胞破碎和诱导电喷雾电离。细胞悬浮在接近生理条件下质谱分析单细胞，通量可达 80 个细胞/分钟，检测到 900 多个代谢特征，定性约 120 个代谢物。而且，单次实验可连续分析 3000 个以上的单细胞。

使用该装置示范性分析两种肿瘤单细胞，实现了很好的区分。为了探索同种细胞的代谢异质性，进一步使用无监督的机器学习算法在 1000 个 HepG2 细胞中发现了 32 个离群值，在 1000 个 MCF7 细胞中发现了 61 个离群值，并获知了各自的代谢差异。此方法也可对有细胞壁的植物细胞 (如酵母细胞) 进行分析。这种基于微流控芯片-PEF-ESI-HRMS 的方法有望在大规模单细胞代谢组学分析中发挥重要作用。相关研究成果发表在 *Anal. Chim. Acta*, 2022, 1221: 340116。

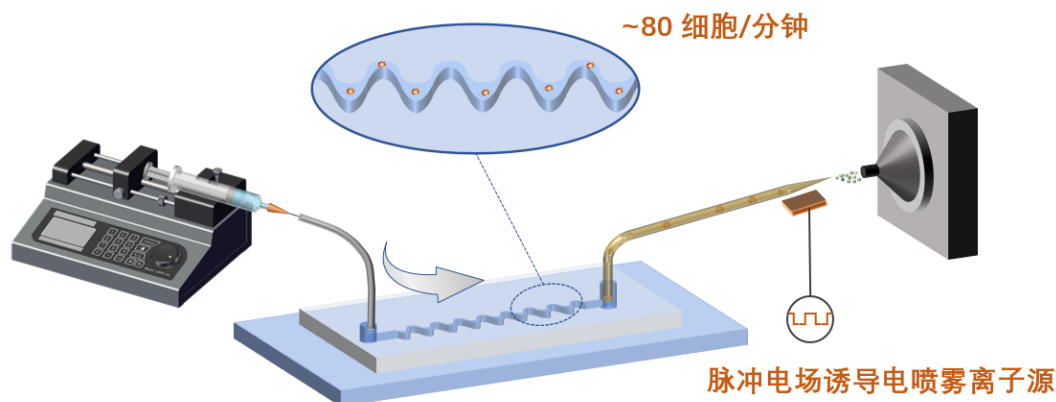


图 3 基于芯片流式质谱技术的高通量单细胞分析装置示意图

2.2 基于数据库的代谢组学规模化定性方法 (MetEx)

非靶向代谢组学数据处理和代谢物鉴定是一个被广泛关注的问题，数据处理质量和代谢物鉴定的准确性和覆盖度直接影响后续分析和利用。经典的非靶向代谢组学数据处理流程常常基于一些峰匹配软件 (XCMS, MS-DIAL, MZmine 2) 获得峰表，然后搜索数据库进行代谢物的鉴定。由于目前常用数据库中保留时间信息很少，并且在峰匹配过程中会丢失一些代谢物的信息，使得代谢物鉴定的准确性和覆盖度亟需改进。

针对上述问题，我们构建了一个包含保留时间、一级质谱、二级质谱信息的代谢物数据库 MetExDB，开发了基于此数据库的非靶向代谢组学数据的代谢物靶向提取和鉴定的软件 MetEx。MetEx 整合了保留时间校正、代谢物靶向提取、自动峰识别、二级质谱相似性计算等模块，实现了从原始数据出发的自动化、高覆盖的代谢物规模化鉴定 (图 4)。将数据库和软件用于人类血浆、尿

液、HepG2 细胞、小鼠肝脏和粪便样本,可鉴定出 900 ~ 1800 种的代谢物。相关研究成果发表在 *Anal. Chem.*, 2022, 94, 8561-8569。

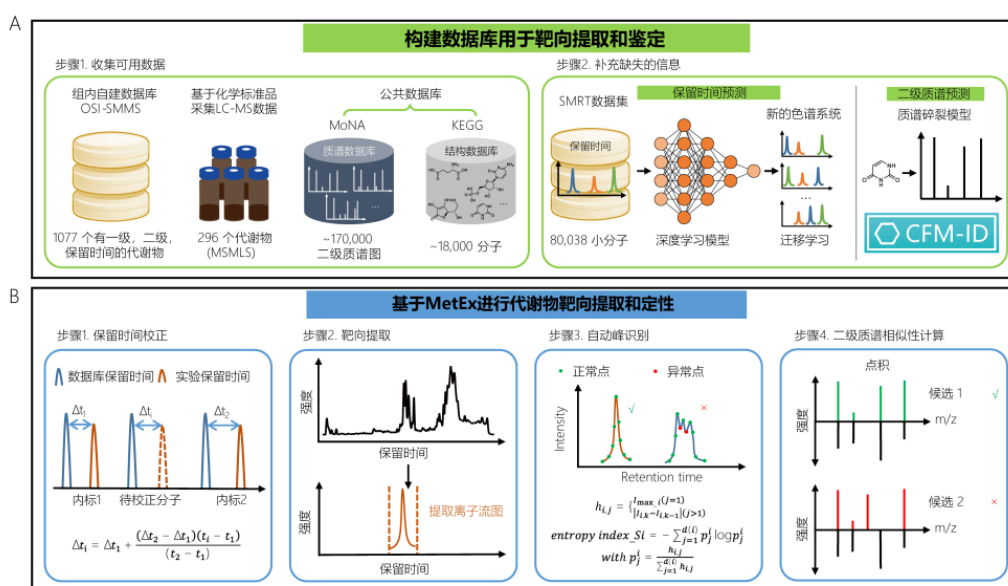


图 4 基于数据库的代谢组学规模化定性方法 (MetEx)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	地奥奖学金二等奖	由蕾	中国科学院大学
2	优秀学生干部	梁雯莹	中国科学院大学
3	三好学生	丰迪生	中国科学院大学
4	三好学生	张秀琼	中国科学院大学
5	三好学生	由蕾	中国科学院大学
6	三好学生	罗圆媛	中国科学院大学
7	三好学生 (国科大代培)	包涵	中国科学院大学
8	三好学生 (国科大代培)	杨军	中国科学院大学
9	国家奖学金 (硕士)	杨军	中国科学院大学

六、2022 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	USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPAR γ in hepatocellular carcinoma	<i>Nature Communications</i> , 2022,13, 2187	Zhen Ning, Xin Guo, Xiaolong Liu, Chang Lu, Aman Wang, Xiaolin Wang, Wen Wang, Huan Chen, Wangshu Qin, Xinyu Liu, Lina Zhou, Chi Ma, Jian Du, Zhikun Lin, Haifeng Luo, Wuxiyar Otkur, Huan Qi, Di Chen, Tian Xia, Jiwei Liu, Guang	Guang Tan*, Guowang Xu*, Hai-long Piao*	17.694

			Tan*, Guowang Xu*, Hai-long Piao*		
2	Amino acids, microbiota-related metabolites, and the risk of incident diabetes among normoglycemic Chinese adults: Findings from the 4C study.	<i>Cell reports. Medicine</i> , 2022, 3, 100727(1-16)	Shuangyuan Wang, Mian Li, Hong Lin, Guixia Wang, Yu Xu, Xinjie Zhao, Chunyan Hu, Yi Zhang, Ruizhi Zheng, Ruying Hu, Lixin Shi, Rui Du, Qing Su, Jiqu Wang, Yuhong Chen, Xuefeng Yu, Li Yan, Tiange Wang, Zhiyun Zhao, Ruixin Liu, Xiaolin Wang, Qi Li, Guijun Qin, Qin Wan, Gang Chen, Min Xu, Meng Dai, Di Zhang, Xulei Tang, Zhengnan Gao, 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, Jiajun Zhao, Shenghan Lai, Yiming Mu, Lulu Chen, Donghui Li, Guowang Xu, Guang Ning*, Weiqing Wang*, Yufang Bi*, Jieli Lu*, for the 4C Study Group	Guang Ning*, Weiqing Wang*, Yufang Bi*, Jieli Lu*	16.988
3	Recent advances and typical applications in mass spectrometry-based technologies for single-cell metabolite analysis	<i>Trac-Trends in Analytical Chemistry</i> , 2022, 157, 116763(1-13)	Tianrun Xu#, Disheng Feng#, Hang Li, Xuesen Hu, Ting Wang, Chunxiu Hu**, Xianzhe Shi***, Guowang Xu*	Chunxiu Hu**, Xianzhe Shi***, Guowang Xu*	14.908
4	Metabolome-wide association study of serum exogenous chemical residues in a cohort with 5 major chronic diseases	<i>Environment International</i> , 2022, 158, 106919(1-13)	Lei You, Fujian Zheng, Chang Su, Limei Wang, Xiang Li, Qianqian Chen, Jing Kou, Xiaolin Wang, Yanfeng Wang, Yuting Wang, Surong Mei, Bing Zhang*, Xinyu Liu*, Guowang Xu*	Bing Zhang*, Xinyu Liu*, Guowang Xu*	13.352
5	AKR1C3-dependent lipid droplet formation confers hepatocellular carcinoma cell adaptability to targeted therapy	<i>Theranostics</i> , 2022, 12, 7681-7698	Changning Wu#, Chaoliu Dai#, Xinyu Li#, Mingju Sun, Hongwei Chu, Qihui Xuan, Yalei Yin, Chengnan Fang, Fan Yang, Zhonghao Jiang, Qing Lv, Keqing He, Yiying Qu, Baofeng Zhao, Ke Cai, Shuijun Zhang, Ran Sun, Guowang Xu, Lihua Zhang, Siyu Sun*, Yang Liu*	Siyu Sun*, Yang Liu*	11.6
6	Metabolome-Wide Association Study of	<i>Environmental Science &</i>	Yuhui Lin, Yu Yuan, Yang Ouyang, Hao Wang, Yang	Gaokun Qiu*	11.357

	Multiple Plasma Metals with Serum Metabolomic Profile among Middle-to-Older-Aged Chinese Adults	<i>Technology</i> , 2022, 56, 16001-16011	Xiao, Xinjie Zhao, Handong Yang, Xiulou Li, Huan Guo, Meian He, Xiaomin Zhang, Guowang Xu, Gaokun Qiu*, Tangchun Wu*	Tangchun Wu*	
7	Metabolomics insights into the prenatal exposure effects of polybrominated diphenyl ethers on neonatal birth outcomes	<i>Science of the Total Environment</i> , 2022, 836, 155601(1-11)	Yanfeng Wang#, Qihua Wang#, Lina Zhou#, Zhijun Zeng#, Chunxia Zhao, Lei You, Xin Lu, Xinyu Liu, Runzeng Ouyang, Yuting Wang, Xijin Xu, Xiwen Tian, Yufeng Guo, Xia Huo*, Guowang Xu*	Xia Huo*, Guowang Xu*	10.754
8	Accumulative levels, temporal and spatial distribution of common chemical pollutants in the blood of Chinese adults	<i>Environmental Pollution</i> , 2022, 311, 119980(1-14)	Jing Kou, Xiang Li, Mingye Zhang, Limei Wang, Liqin Hu, Xinyu Liu, Surong Mei*, Guowang Xu	Surong Mei*	9.988
9	Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study	<i>Gut Microbes</i> , 2022, 14, e2003176(1-21)	Shujie Wang, Huahui Ren, Huanzi Zhong, Xinjie Zhao, Changkun Li, Jing Ma, Xuejiang Gu, Yaoming Xue, Shan Huang, Jialin Yang, Li Chen, Gang Chen, Shen Qu, Jun Liang, Li Qin, Qin Huang, Yongde Peng, Qi Li, Xiaolin Wang, Yuanqiang Zou, Zhun Shi, Xuelin Li, Tingting Li, Huanming Yang, Shenghan Lai, Guowang Xu, Junhua Li*, Yifei Zhang*, Yanyun Gu*, Weiqing Wang*	Junhua Li*, Yifei Zhang*, Yanyun Gu*, Weiqing Wang*	9.434
10	Nontargeted screening method for veterinary drugs and their metabolites based on fragmentation characteristics from ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry	<i>Food Chemistry</i> , 2022, 369, 130928(1-9)	Wenying Liang, Fujian Zheng, Tiantian Chen, Xiuqiong Zhang, Yueyi Xia, Zaifang Li, Xin Lu, Chunxia Zhao*, Guowang Xu*	Chunxia Zhao*, Guowang Xu*	9.231
11	MetEx: A Targeted Extraction Strategy for Improving the Coverage and Accuracy of Metabolite Annotation in Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry Data	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 8561-8569	Fujian Zheng, Lei You, Wangshu Qin, Runzeng Ouyang, Wangjie Lv, Lei Guo, Xin Lu, Enyou Li, Xinjie Zhao*, Guowang Xu*	Xinjie Zhao*, Guowang Xu*	8.008
12	Novel Method for Comprehensive Annotation of Plant	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 16604-16613	Xiuqiong Zhang, Fujian Zheng, Chunxia Zhao, Zaifang Li, Chao Li, Yueyi	Xin Lu*, Guowang Xu*	8.008

	Glycosides Based on Untargeted LC-HRMS/MS Metabolomics		Xia, Sijia Zheng, Xinxin Wang, Xiaoshan Sun, Xinjie Zhao, Xiaohui Lin, Xin Lu*, Guowang Xu*		
13	Medium-chain triglyceride production in <i>Nannochloropsis</i> via a fatty acid chain length iscriminating mechanism	<i>Plant Physiology</i> , 2022, 190, 1658-1672	Yi Xin*, Qintao Wang, Chen Shen, Chunxiu Hu*, Xianzhe Shi, Nana Lv, Xuefeng Du, Guowang Xu, Jian Xu*	Yi Xin*, Chunxiu Hu*, Jian Xu*	8.005
14	Metabolic Reprogramming and Its Relationship to Survival in Hepatocellular Carcinoma	<i>Cells</i> , 2022, 11, 1066(1-15)	Qingqing Wang, Yexiong Tan, Tianyi Jiang, Xiaolin Wang, Qi Li, Yanli Li, Liwei Dong*, Xinyu Liu*, Guowang Xu*	Liwei Dong*, Xinyu Liu*, Guowang Xu*	7.666
15	Interplay between dietary intake, gut microbiota, and metabolic profile in obese adolescents: Sex-dependent differential patterns	<i>Clinical Nutrition</i> , 2022, 41, 2706-2719	Yang Liu, Lei Chen, Lei Liu, Shan-Shan Zhao, Jun-Qiao You, Xinjie Zhao***, Hui-Xin Liu**, Guowang Xu, De-Liang Wen*	Xinjie Zhao***, Hui-Xin Liu**, De-Liang Wen*	7.643
16	Comprehensive metabolite quantitative assay based on alternate metabolomics and lipidomics analyses	<i>Analytica Chimica Acta</i> , 2022, 1215, 339979(1-8)	Wangjie Lv, Zhongda Zeng, Yuqing Zhang, Qingqing Wang, Lichao Wang, Zhaoxuan Zhang, Xianzhe Shi, Xinjie Zhao**, Guowang Xu*	Xinjie Zhao**, Guowang Xu*	6.911
17	High-throughput single cell metabolomics and cellular heterogeneity exploration by inertial microfluidics coupled with pulsed electric field-induced electrospray ionization-high resolution mass spectrometry	<i>Analytica Chimica Acta</i> , 2022, 1221, 340116(1-10)	Disheng Feng, Hang Li, Tianrun Xu, Fujian Zheng, Chunxiu Hu, Xianzhe Shi**, Guowang Xu*	Xianzhe Shi**, Guowang Xu*	6.911
18	Metabolic Reprogramming and Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma Studied by Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry-Based Metabolomics	<i>Cancers</i> , 2022, 14, 231(1-17)	Chengnan Fang, Hui Wang, Zhikun Lin, Xinyu Liu, Liwei Dong, Tianyi Jiang, Yexiong Tan, Zhen Ning Yaorui Ye, Guang Tan*, Guowang Xu*	Guang Tan*, Guowang Xu*	6.575
19	In-depth characterization of nitrogen heterocycles of petroleum by liquid chromatography-energy-resolved high resolution tandem mass spectrometry	<i>Talanta</i> , 2022, 249, 123654(1-9)	Yueyi Xia, Xiaoshan Sun, Xinjie Zhao, Disheng Feng, Xiaoxiao Wang, Zaifang Li, Chenfei Ma, Hua Zhang, Chunxia Zhao, Xiaohui Lin, Xin Lu*, Guowang Xu**	Xin Lu*, Guowang Xu**	6.556
20	In-depth profiling of carboxyl compounds in Chinese Baijiu based on chemical derivatization and ultrahigh-performance	<i>Food Chemistry-X</i> , 2022, 15, 100440(1-7)	Xiaoyu Xie, Xin Lu, Xiuqiong Zhang, Fujian Zheng, Di Yu, Chao Li, Sijia Zheng, Bo Chen, Xinyu Liu, Ming Ma*, Guowang Xu*	Ming Ma*, Guowang Xu*	6.443

	liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry				
21	Identification and Validation of TRIM25 as a Glucose Metabolism Regulator in Prostate Cancer	<i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, 23, 9325(1-15)	Chao Li#, Peng Dou#, Xin Lu, Pengwei Guan, Zhikun Lin, Yanyan Zhou, Xin Lu*, Xiaohui Li, Guowang Xu*	Xin Lu*, Guowang Xu*	6.208
22	Serum Metabonomics Reveals Risk Factors in Different Periods of Cerebral Infarction in Humans	<i>Frontiers in Molecular Biosciences</i> , 2022, 8, 784288(1-20)	Guoyou Chen#, Li Guo#, Xinjie Zhao#, Yachao Ren, Hongyang Chen, Jincheng Liu, Jiaqi Jiang, Peijia Liu, Xiaoying Liu, Bo Hu, Na Wang, Haisheng Peng*, Guowang Xu*	Haisheng Peng*, Guowang Xu*	6.113
23	Genetic manipulation of the interconversion between diacylglycerols and triacylglycerols in <i>Rhodospiridium toruloides</i>	<i>Frontiers in Bioengineering and Biotechnology</i> , 2022, 10, 1034972(1-13)	Yue Zhang, Sufang Zhang, Yadong Chu, Qi Zhang, Renhui Zhou, Di Yu, Shuang Wang, Liting Lyu, Guowang Xu, Zongbao Kent Zhao*	Zongbao Kent Zhao*	6.064
24	Diagnostic Performance of Sex-Specific Modified Metabolite Patterns in Urine for Screening of Prediabetes	<i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2022, 13, 935016(1-12)	Zaifang Li#, Yanhui Zhang#, Miriam Hoene, Louise Fritsche, Sijia Zheng, Andreas Birkenfeld, Andreas Fritsche, Andreas Peter, Xinyu Liu, Xinjie Zhao, Lina Zhou, Ping Luo, Cora Weigert, Xiaohui Lin*, Guowang Xu*, Rainer Lehmann*	Xiaohui Lin*, Guowang Xu*, Rainer Lehmann*	6.055
25	Serum lipidomics profiles reveal potential lipid markers for prediabetes and type 2 diabetes in patients from multiple communities	<i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2022, 13, 966823(1-13)	Qihui Xuan, Chunxiu Hu, Yinan Zhang, Qingqing Wang, Xinjie Zhao, Xinyu Liu, Congrong Wang*, Weiping Jia*, Guowang Xu*	Congrong Wang*, Weiping Jia*, Guowang Xu*	6.055
26	Plasma Metabolomic and Lipidomic Profiling of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Humans Using an Untargeted Multiplatform Approach	<i>Metabolites</i> , 2022, 12, 1081(1-18)	Xiangping Lin#, Xinyu Liu, Mohamed N. Triba, Nadia Bouchemal, Zhicheng Liu, Douglas I. Walker, Tony Palama, Laurence Le Moyec, Marianne Zioli, Nada Helmy, Corinne Vons, Guowang Xu*, Carina Prip-Buus*, Philippe Savarin*	Guowang Xu*, Carina Prip-Buus*, Philippe Savarin*	5.581
27	Effect of Breastmilk Microbiota and Sialylated Oligosaccharides on the Colonization of Infant Gut Microbial Community and Fecal Metabolome	<i>Metabolites</i> , 2022, 12, 1136(1-15)	Juan Ding#, Runze Ouyang#, Sijia Zheng#, Yanfeng Wang, Yan Huang, Xiao Ma, Yuxin Zou, Rong Chen, Zhihong Zhuo, Zhen Li, Qi Xin, Lina Zhou, Surong Mei, Jingyu Yan, Xin Lu, Zhigang Ren*, Xinyu Liu*, Guowang Xu	Zhigang Ren*, Xinyu Liu*	5.581

28	Glycolytic potential enhanced by blockade of pyruvate influx into mitochondria sensitizes prostate cancer to detection and radiotherapy	<i>Cancer Biology & Medicine</i> , 2022, 1-19	Huan Xu#, Junyi Chen#, Zhi Cao, Xi Chen, Caihong Huang, Jin Ji, Yalong Xu, Junfeng Jiang, Yue Wang, Guowang Xu, Lina Zhou, Jingyi He, Xuedong Wei, Jason Boyang Wu, Zhong Wang, Shancheng Ren*, Fubo Wang*	Shancheng Ren*, Fubo Wang*	5.347
29	A data processing pipeline for petroleomics based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry	<i>Journal of Chromatography . A</i> , 2022, 1673, 463194(1-9)	Yueyi Xia, Xiaoxiao Wang, Chenfei Ma, Xinxin Wang, Chunxia Zhao, Xinjie Zhao, Zhanquan Zhang, Yinglong Yue, Xiaohui Lin*, Xin Lu**, Guowang Xu**	Xiaohui Lin*, Xin Lu*, Guowang Xu**	4.601
30	Data analysis methods for defining biomarkers from omics data	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i> , 2022, 414, 235-250	Chao Li, Zhenbo Gao, Benzhe Su, Guowang Xu, Xiaohui Lin*	Xiaohui Lin	4.478
31	Effect of roxadustat on serum metabolome and lipidome in patients with end-stage renal disease and erythropoiesis-stimulating agent resistance	<i>Annals of Translational Medicine</i> , 2022, 10, 1069(1-11)	Lichao Wang#, Yulin Wu#, Yongjiang Li, Lianlian You, Xinyu Liu, Zhihong Wang, Jia Xiao, Shuang Zhang, Tianrun Xu, Xiaolin Wang, Qi Li, Chunxiu Hu*, Guowang Xu*, Shuxin Liu*	Chunxiu Hu*, Guowang Xu*, Shuxin Liu*	3.616
32	Nontargeted screening of veterinary drugs and their metabolites in milk based on mass defect filtering using liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry	<i>Electrophoresis</i> , 2022, 43, 1822-1831	Tiantian Chen, Wenyong Liang, Xiuqiong Zhang, Xin Lu, Chunxia Zhao*, Guowang Xu*	Chunxia Zhao*, Guowang Xu*	3.595
33	Defect in Ser312 phosphorylation of Tp53 dysregulates lipid metabolism for fatty accumulation and fatty liver susceptibility: Revealed by lipidomics	<i>Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in The Biomedical and Life Sciences</i> , 2022, 1211, 123491(1-11)	Min He*, Elizabeth A. Slee, Mengmeng Sun, Chunxiu Hu, Wen-Te Chang, Guowang Xu, Xin Lu, Mei Wan*	Min He*, Mei Wan*	3.318
34	FluxomicsExplorer: Differential visual analysis of Flux Sampling based on Metabolomics	<i>Computers & Graphics-Uk</i> , 2022, 108, 11-21	Constantin Holzapfel, Miriam Hoene, Xinjie Zhao, Chunxiu Hu, Cora Weigert, Andreas Niess f, Guowang Xu, Rainer Lehmann, Andreas Dräger, Michael Krone*	Michael Krone*	1.821
35	2.03 - Early Life Microbiota-Impact of Delivery Mode and Infant Feeding	<i>Comprehensive Gut Microbiota</i>	Runze Ouyang, Katri Korpela, Xinyu Liu, Guowang Xu, Willem M de Vos, Petia Kovatcheva-Datcharye*	Petia Kovatcheva-Datcharye*	专著章节

36	基于修饰组和探针分子的重要途径代谢物筛选和注释新方法	色谱, 2022, 40, 788 - 796	李在芳#, 郑福建#, 夏悦怡, 张秀琼, 王鑫欣, 赵春霞, 赵欣捷, 路鑫*, 许国旺	路鑫*	1.823
37	基于质谱数据的计算代谢组学方法学研究进展	中国科学: 化学, 2022, 52, 1580-1591	杨军, 刘心昱*, 许国旺	刘心昱*	0.616

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	一种与肾病相关的肠道菌群代谢物的检测方法	ZL201810065041.7	2022.02.01	王晓琳, 许国旺, 周丽娜, 尹沛源
2	一种血清代谢标志物的用途及检测试剂盒	ZL201911004348.7	2022.03.08	许国旺, 轩秋慧, 欧阳瑒, 王砚凤, 赵欣捷, 胡春秀
3	一种组合物及应用和诊断试剂盒	ZL201911074550.7	2022.03.22	许国旺, 由蕾, 刘心昱
4	一种用于快速鉴别质谱样本聚乙二醇污染的方法	ZL201911165038.3	2022.02.11	陆欣, 许国旺, 胡春秀, 张秀琼, 由蕾, 孙晓珊
5	联合型代谢标志物的试剂在制备用于诊断食管上皮非典型增生疾病的试剂盒中的用途	ZL201900090717.6	2022.04.12	陆欣, 李艳丽, 路鑫, 胡春秀, 王砚凤, 许国旺
6	基于液质联用的石油馏分中含氮化合物分子表征方法	ZL201911198914.2	2022.03.08	许国旺, 夏悦怡, 马晨菲, 史得军, 路鑫, 王春燕, 赵春霞, 陈菲, 李在芳, 曹青, 孙晓珊, 肖占敏 (联合申请)
7	血清脂质代谢物组合物及试剂盒和应用	ZL202010066810.2	2022.05.06	许国旺, Hamada, 刘心昱
8	一种筛查糖尿病的联合型代谢标志物的应用及其试剂盒	ZL201911218594.2	2022.05.06	许国旺, 王利超, 赵欣捷, 刘心昱, 路鑫
9	一种核酸适配体修饰的磁性复合材料及制备与应用	ZL201911187940.5	2022.05.06	许国旺, 常蒙蒙, 石先哲
10	一种利用超高分辨质谱筛选链霉菌农药活性菌株的方法	ZL201811411867.0	2022.06.07	许国旺, 孙晓珊, 胡春秀, 路鑫
11	一种用于细胞实验的多维度精调节分析平台	ZL201911089277.5	2022.08.30	李杭, 许国旺, 石先哲, 丰迪生, 胡春秀
12	一种组合物和应用及肺癌患者诊断试剂盒	ZL202010064504.5	2022.11.29	许国旺, 由蕾, 刘心昱, 路鑫
13	一种植物中病虫害街道的植物抗性相关次生代谢物的鉴定方法	ZL202011442543.0	2022.11.08	许国旺, 李在芳, 夏悦怡, 张秀琼, 路鑫, 赵春霞, 赵欣捷
14	基于液相色谱-高分辨质谱的石油分子表征数据处理方法	ZL202011447562.2	2022.11.22	许国旺, 夏悦怡, 王肖肖, 马晨菲, 林晓惠, 路鑫, 赵春霞, 赵欣捷, 肖占敏 (联合申请)

15	一种基于芯片纳升电喷雾质谱的稳定同位素标记代谢流的分析方法	ZL202011387929.6	2022.12.09	许国旺, 于迪, 周丽娜, 郑福建
----	-------------------------------	------------------	------------	-------------------

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种小鼠粪便中羰基代谢物的检测方法	202210435080.8	2022.04.24	王晓琳, 李琦, 许国旺, 赵欣捷, 于迪, 赵莹, 李艳丽, 叶耀睿, 张华, 王婷
2	蒿本内酯和顺铂组合物及其应用	202210643474.2	2022.06.09	许国旺, 耿鹏宇, 王婷
3	一种针对食品中真菌毒素的非靶向筛查方法	202210932643.4	2022.08.04	许国旺, 张宇杰, 赵春霞, 陈田田, 梁雯莹, 路鑫
4	双羟基修饰的 UiO-66 基金属有机框架材料及其应用	202211363500.2	2022.11.02	许国旺, 李婷, 石先哲
5	一种抑制 SLC38A6 基因表达的 shRNA 及应用	202211501483.4	2022.11.28	秦望舒, 许国旺, 罗圆媛, 林志坤, 李杭, 徐天润
6	一种高表达重组 SLC38A6 表达载体及其构建方法和应用	202211501264.6	2022.11.28	秦望舒, 许国旺, 罗圆媛
7	一种针对食品中多类别未知化学危害物的智能筛查方法	202211482319.3	2022.11.24	许国旺, 陈田田, 赵春霞, 张宇杰, 梁雯莹, 路鑫
8	基于深度学习整合多组学数据的疾病关键分子及模块筛查方法	202211581614.4	2022.12.08	许国旺, 赵金慧, 李超, 王鑫欣, 赵欣捷, 路鑫
9	一种基于直接进样质谱的代谢物定性方法	2022115464272	2022.12.05	许国旺, 孙晓珊, 贾震, 王利超, 赵欣捷, 路鑫
10	一种基于非靶向代谢组学的重要差异途径识别新方法	202211582602.3	2022.12.09	许国旺, 张秀琼, 李在芳, 陈田田, 孙晓珊, 王鑫欣, 赵春霞, 路鑫
11	一种磁性修饰的氟化共价有机框架材料及应用	202211585221.0	2022.12.10	许国旺, 宁涛, 石先哲, 李婷
12	一种甜菊糖苷糖链识别方法	202211582627.3	2022.12.09	许国旺, 张秀琼, 陈田田, 李在芳, 孙晓珊, 王鑫欣, 赵春霞, 路鑫
13	一种单细胞高通量在线计数装置	202211612542.5	2022.12.14	许国旺, 李杭, 丰迪生, 徐天润, 陈瑶, 刘心昱
14	一种用于单细胞阻抗测量的在线分析装置	202211612541.0	2022.12.14	许国旺, 李杭, 石先哲, 王紫萱, 窦鹏, 秦望舒
15	一种双喷雾微量样品检测电离源	202211612523.2	2022.12.14	许国旺, 李杭, 胡学森, 石先哲, 陆欣, 王婷
16	一种单细胞在线化学衍生质谱分析装置	202211625959.5	2022.12.14	许国旺, 李杭, 徐天润, 胡春秀, 贾震, 周丽娜
17	一种单细胞多参数在线表征系统	202211612524.7	2022.12.14	许国旺, 李杭, 胡春秀, 丰迪生, 石先哲, 林志坤

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	2022 年生物技术研究部科研及管理交流会	内部	中国科学院大连化学物理研究所	2022.7.18-20	158
2	组学时代暴露与健康前沿论坛	线上线下结合	中国科学院大连化学物理研究所	2022.8.3	100 (线下部分)

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	Metabolite annotation in liquid chromatography-high resolution mass spectrometry data by using a targeted extraction strategy	许国旺	邀请报告	The 2nd CASMS Conference: Advancing Biological and Pharmaceutical Mass Spectrometry	美国(线上)	2022.10.17-21

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	朱正江	中国科学院上海有机化学研究所	基于 LC-MS 的非靶向代谢组学数据处理 (线上)	2022.4.8
2	陈阳	中国医学科学院基础医学研究所	生物时空组学技术开发与应用-从染色质空间结构到组织代谢微环境 (线上)	2022.6.2
3	谢鑫友	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	价值医疗背景下检验学科 (行业) 的发展	2022.7.15

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.*, *PNAS*, *Nat. Commun.*, *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、药物靶标鉴定新技术、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：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（2015）	
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	马淑娟	女	1977.07		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	叶明亮	叶玉莹	李柯佳	张晓磊
2	叶明亮	王佳怡	朱赫	刘畅
3	叶明亮	刘蕾	刘璐瑶	
4	叶明亮	赵长瑞（联合培养）	王钟毓	
5	叶明亮	刘晨阳（联合培养）	苗恩铭	
6	叶明亮	司洪艳华（联合培养）	马燕妮	
7	叶明亮	郭欣（联合培养）	于婷	
8	叶明亮	王琦（联合培养）	朱海洋	
9	叶明亮		吴邯（联合培养）	
13	秦洪强	张酌（联合培养）	周家华	
14	秦洪强	许昊（联合培养）	苗恩铭	
15	秦洪强		岳旭阳	
16	秦洪强		刘莉	

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	陈尧	博士	秦洪强	2022-5
2	阮成飞	博士	叶明亮	2022-5
3	方正	博士	叶明亮	2022-11
4	李晓维	博士	欧俊杰	2022-5

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	8	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	叶明亮	中国物理学会质谱专业委员会	常务理事	2018 年-今
2	叶明亮	中国生物化学与分子生物学会蛋白质组学专业委员会	理事	2018 年-今
3	叶明亮	中国分析测试协会	理事	2018 年-今
4	叶明亮	中国生物物理学会现代生物物理技术与方法专业委员会	委员	2022 年-今
5	叶明亮	全国卫生产业企业管理协会精准医疗分会	常务理事	2022 年-今
6	叶明亮	中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会	委员	2022 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	叶明亮	色谱	编委	2015 年-今
2	叶明亮	质谱学报	编委	2018 年-今
3	叶明亮	分析化学	编委	2019 年-今
4	叶明亮	Journal of Proteome Research	编委	2022 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	国家重点研发计划	蛋白质组与生物大分子互作的时空分析新方法（2021YFA1302600）	2022.04-2027.03	叶明亮
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
3	国家自然科学基金优青项目	蛋白质糖基化分析（22222409）	2023.01-2025.12	秦洪强
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

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
6	国家自然科学基金青年基金	基于蛋白质变性的非修饰药物靶标鉴定的蛋白质组学新方法研究（22207107）	2023.01-2025.12	张晓磊
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

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	深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司	化学发光免疫检测抗干扰技术开发	2022.08-2024-.07	叶明亮
2	大连医科大学	与小分子化合物相互作用靶标蛋白的筛选和鉴定	2022.03-2022.09	叶明亮
3	大连润生康泰医学检验实验室有限公司	内膜样癌及透明细胞癌组织样本的定量蛋白质组学研究	2022.02-2023.02	叶明亮
4	大连医科大学附属第二医院	奥西替尼敏感和耐药的 H1975 细胞系耐药靶点筛选方法开发	2022.09-2023.3	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

1.1 基于位阻效应的化学蛋白质组精氨酸甲基化分析新方法

蛋白质精氨酸甲基化是一种调控蛋白质功能的重要翻译后修饰，会影响一些神经退行性疾病相关蛋白的液-液相分离以及相分离所驱动的无膜细胞器的产生。然而，受限于目前精氨酸二甲甲基化蛋白质组分析技术可鉴定位点的覆盖率不足，这类研究目前只聚焦于少数几个蛋白，尚未有文章系统性研究过精氨酸甲基化对蛋白质相分离的影响。

本研究发现，精氨酸残基上的甲基化修饰会影响其与环己二酮的反应，无甲基化以及单甲基化修饰的精氨酸残基可以完全被环己二酮封闭，而二甲甲基化精氨酸残基则完全不参与反应。在此基础上，进一步发现被环己二酮封闭的精氨酸残基难以进一步与丙酮醛反应；而相比之下，未被封闭的二甲基化精氨酸则可以与之进一步反应形成顺式邻二羟基。据此，我们设计了一种基于位阻效应的精氨酸二甲甲基化肽段富集方法：先利用环己二酮选择性的封闭无修饰精氨酸残基，随后利用丙酮醛选择性的在二甲甲基化精氨酸残基上修饰顺式邻二羟基，从而使硼酸材料可以选择性的富集精氨酸二甲甲基化肽段。相比传统的免疫亲和富集方法，本方法在单次质谱分析中所鉴定到的精氨酸二甲甲基化位点数量提高了 24%，所鉴定到的 RG 和 RGG 序列上的精氨酸二甲甲基化位点数分别提高了 97%和 118%。

RG/RGG 序列与蛋白质液-液相分离以及无膜细胞器的调控密切相关，我们利用该方法分析了应激颗粒形成过程中精氨酸二甲甲基化的变化情况。结果表明，显著变化的精氨酸二甲甲基化位点主要发生在包括 G3BP1, FUS, hnRNPA1、KHDRBS1 在内的一些存在于应激颗粒中的蛋白上。而体外实验则进一步表明这些变化的精氨酸二甲甲基化位点可能是通过降低对应蛋白质的分相能力来影响应激

颗粒的发生发展。此外,本工作分析了无膜细胞器形成过程中精氨酸二甲基化的动态变化情况,揭示了精氨酸二甲基化可能通过影响蛋白质液-液相分离来影响无膜细胞器的形成。

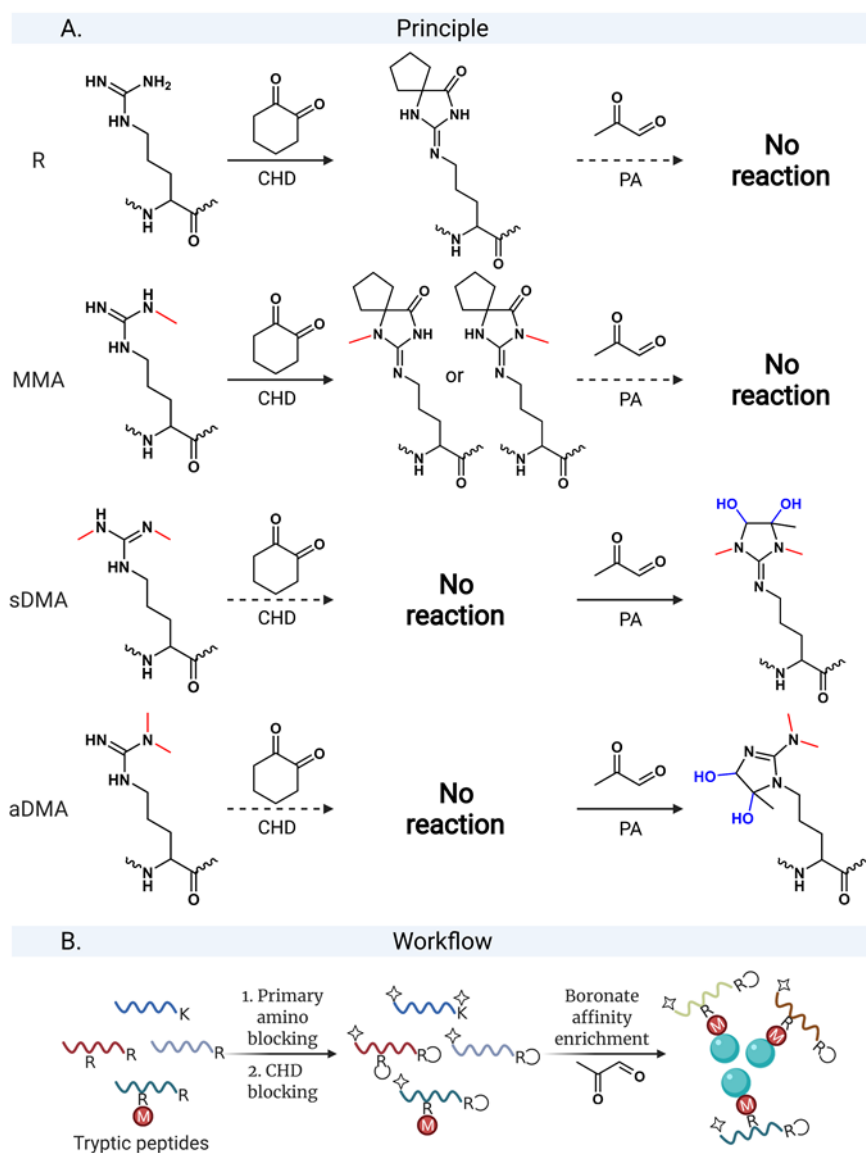


图 1 精氨酸二甲基化富集法原理与流程
(*PNAS*, 2022, 119, 43, e2205255119, 1-12)

2. 代表性研究工作进展

2.1 可逆化学酶促标记与亲水色谱法相结合的 O-GlcNAc 糖肽富集策略

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,是一种重要的蛋白质翻译后修饰(PTM),参与细胞代谢、信号转导、免疫应答等生理过程。但 O-GlcNAc 修饰丰度低,且处于高度动态变化中,极大地增加了其富集与分析的难度;现有的非共价作用富集法的亲和力和特异性通常较低,以化学酶促标记法为代表的共价作用富集在提升特异性的同时又容易引入大质量的标签,影响糖肽的鉴定效率。为此,我们开发了一种兼具效率和通用性的新方法,使用失去水解活性但具有糖基转移活性的糖苷内切酶突变体 Endo-M N175Q 特异性地向肽段的 O-GlcNAc 基团上转移寡糖基,随后以亲水作用色谱法进行捕捉,最后通过联用野生型糖苷内切酶 Endo-M 和 Endo-S 切除

所转移的寡糖基, 实现 O-GlcNAc 糖肽的无痕富集, 避免了 O-GalNAc 糖肽以及引入的大尺寸化学标签对质谱鉴定的干扰

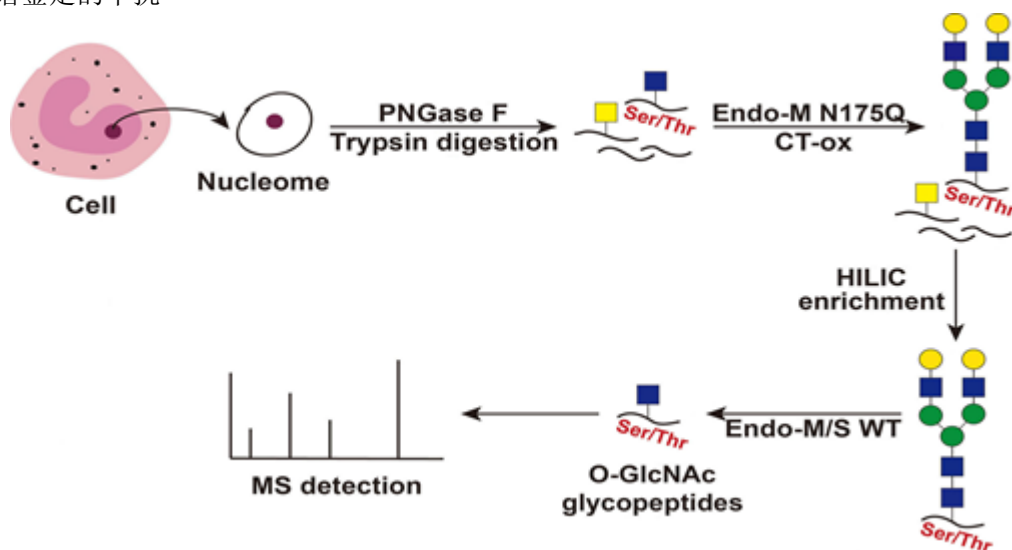


图 2 可逆化学酶促标记法用于富集细胞样品 O-GlcNAc 糖肽流程
(*Angewandte Chemie-International Edition*, 2022, e202117849, 1-9)

将上述富集方法与预分级法联用, 从 Thiamet-G 处理 HeLa 细胞核蛋白样品中共鉴定到 836 条独特糖肽上的 1414 处潜在 O-GlcNAc 修饰位点, 其中 777 处 (约 55%) 被 1985-2020 年的人类 O-GlcNAc 蛋白质数据总集所覆盖, 296 处 (约 30%) 出现在 HeLa 细胞专属 O-GlcNAc 数据集, 另有 637 处未被覆盖。该方法是首例基于寡糖基的整体转移和切除以富集 O-GlcNAc 肽段的报道, 为生物样品蛋白质 O-GlcNAc 修饰的规模化分析和相关生理调节机制的研究提供了一种简便有效的全新手段。

2.2 N-糖肽质谱数据解析软件 Glyco-Decipher 的发展

作为一类分布广泛的翻译后修饰, 蛋白质的糖基化在许多生命过程中都扮演着不可或缺的角色。对糖基化进行分析鉴定有利于确定其功能机制以及发展新型的疾病标志物。然而糖基化修饰具有高度的异质性, 主要表现在两个方面: 蛋白上可具有多个糖基化位点, 以及糖基化位点可以被修饰多达上百种不同组成的糖链。这些复杂性严重阻碍了糖基化修饰的深入研究。

为解决上述问题, 本工作重点关注 N-连接类型的糖基化, 发展谱图拓展和单糖步进策略, 实现了肽段骨架碎裂不完全以及新型修饰糖链对应的完整糖肽谱图的解析, 并且将以上策略集成在一款用户友好的数据处理软件 Glyco-Decipher 中。在发展的谱图拓展策略中同时利用了谱图中肽段碎片离子的 m/z 和强度两个维度的信息, 实现肽段碎裂特征的模式识别, 将不同完整糖肽的谱图联系起来辅助鉴定碎裂不佳的完整糖肽。和完整糖肽谱图的蛋白库检索相比, 该方法在小鼠组织的测试中额外鉴定了超过 50% (53.3%) 的谱图, 同时带来了 31.2% 的完整糖肽鉴定提升。该软件可实现解析谱图的过程中不依赖糖库, 利用不同糖肽的同一肽段骨架具有相似碎裂规律的特点, 发展出基于“模式识别”的肽段序列鉴定新方法, 实现谱图拓展, 从而提高完整糖肽的鉴定灵敏度, 并且可发现未知的糖链及糖链修饰。本方法具有更小的检索空间, 同时展示出更高的鉴定灵敏度与可信度。Glyco-Decipher 为深度解析位点特异性糖型, 揭示糖基化修饰的微观不均一性, 以及研究糖生物学功能等提供了新工具。

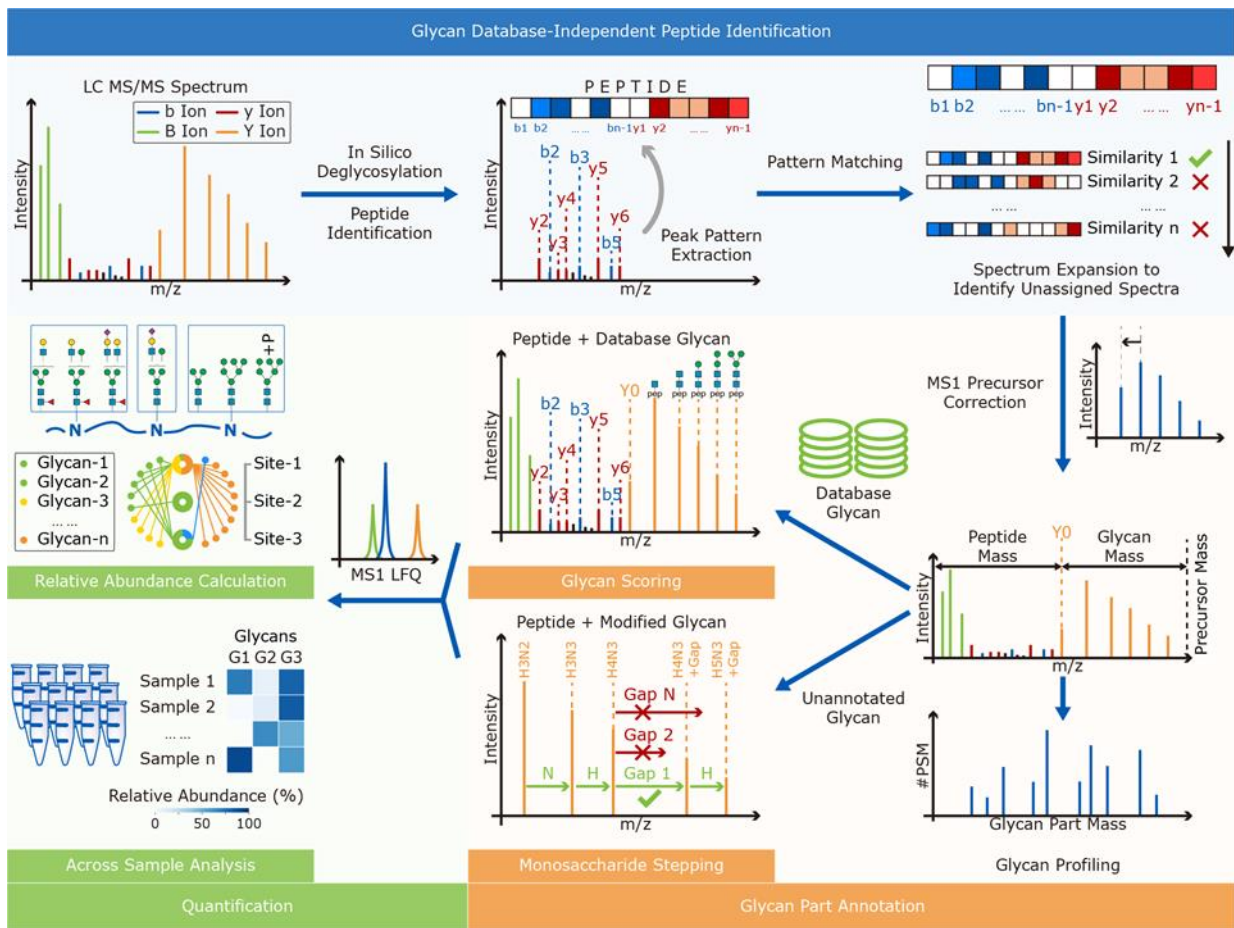


图 3 Glyco-Decipher 解析完整糖肽谱图流程图
(*Nature Communications*, 2022, 13:1900, 1-15)

2.3 基于 pH 依赖蛋白质沉淀的药物靶标鉴定新方法的发展及其应用 (pHDPP)

靶标蛋白的发现对药物作用机制的研究和药物的重新定位提供理论指导。传统的基于活性探针和亲和色谱的靶标鉴定方法，都需要对小分子或药物进行共价修饰，经常会改变药物的特异性和亲和力，从而导致药物蛋白靶标的假阳性鉴定。因此，需要发展一种无需对药物进行任何化学修饰，且不依赖亲和力大小的药物靶标蛋白质鉴定方法。

本工作中，合作团队利用药物结合蛋白比未结合蛋白具有更高的稳定性，因此对酸性试剂引起的蛋白变性沉淀具有更高的耐受性的原理，发展了一种非修饰药物靶标蛋白质组学鉴定新方法——pH 依赖蛋白沉淀法 (pH-dependent protein precipitation, pHDPP)。科研人员利用该方法筛选到了叶酸衍生物、ATP 类似物、细胞周期蛋白抑制剂和免疫抑制剂的已知靶标蛋白，验证了该方法的可行性和稳健性；利用广谱激酶抑制剂作为模型药物，验证了该方法的高灵敏度和与热变性等其他方法的互补性；应用该方法筛选了 45 个双氢青蒿素的潜在靶标蛋白，主要参与代谢和凋亡途径。此外，科研人员通过结构对接和基于 AI 的靶向预测方法，验证两个与癌症相关的候选靶标蛋白 ALDH7A1 和 HMGB1，进一步利用细胞热偏移方法确定了他们之间具有较强的亲和力。pHDPP 具有特异性高、通量高、成本低、操作简单等优势，解决了传统基于药物修饰的化学蛋白质组学方法需要对配体修饰的难题。pHDPP 可构建靶标蛋白空间，对于揭示药物作用机理具有重要意义。

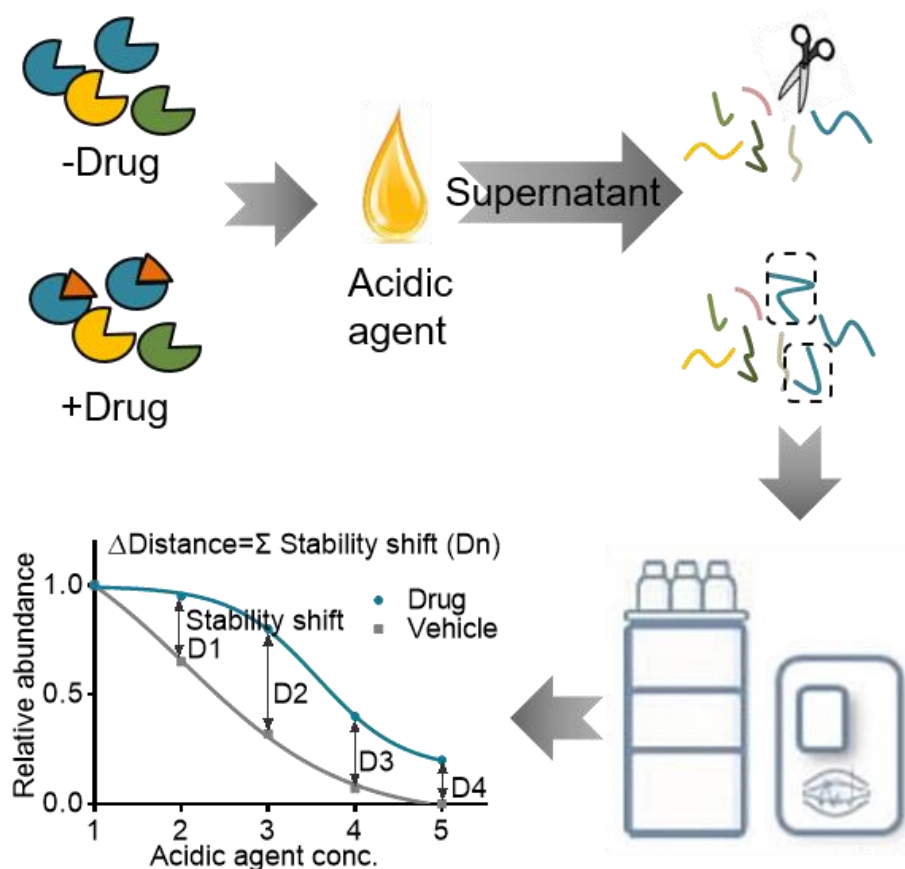


图 4 基于 pHDP 的药物靶标签鉴定流程图
(*CHEMICAL SCIENCE*, 2022, 13(42), 12403-12418)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2022 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	Characterization of a small-molecule inhibitor targeting NEMO/IKK β to suppress colorectal cancer growth	<i>Signal Transduction and Targeted Therapy</i> , 1-13	Zhenlong Yu, Jian Gao, Xiaolei Zhang, Yulin Peng, Wenlong Wei, Jianrong Xu, Zhenwei Li, Chao Wang, Meirong Zhou, Xiangge Tian, Lei Feng, Xiaokui Huo, Min Liu, Mingliang Ye, De-an Guo, Xiaochi Ma	Mingliang Ye, De-an Guo, Xiaochi Ma	38.104
2	Antibiotic-Like Activity of Atomic Layer Boron Nitride for Combating Resistant Bacteria	<i>ACS Nano</i> , 16, (7674–7688)	Yanxia Pan, Huizhen Zheng, Guanna Li, Yanan Li, Jie Jiang, Jie Chen, Qianqian Xie, Di Wu, Ronglin Ma, Xi Liu, Shujuan Xu, Jun Jiang, Xiaoming Cai, Meng Gao, Weili Wang, Han Zuilhof,	Mingliang Ye, Ruibin Li	18.027

			Mingliang Ye, Ruibin Li		
3	Glyco-Decipher enables glycan database independent peptide matching and in-depth characterization of site-specific N-glycosylation	<i>Nature Communications</i> , 13:1900, (1-15)	Zheng Fang, Hongqiang Qin, Jiawei Mao, Zhongyu Wang, Na Zhang, Yan Wang, Luyao Liu, Yongzhan Nie, Mingming Dong, Mingliang Ye	Mingming Dong, Mingliang Ye	17.694
4	Endo-M Mediated Chemoenzymatic Approach Enables Reversible Glycopeptide Labeling for O-GlcNAcylation Analysis	<i>Angewandte Chemie-International Edition</i> , e202117849, (1-9)	Yao Chen, Feng Tang, Hongqiang Qin, Xuyang Yue, Yongzhan Nie, Wei Huang, Mingliang Ye	Hongqiang Qin, Wei Huang, Mingliang Ye	16.823
5	Global profiling of arginine dimethylation in regulating protein phase separation by a steric effect - based chemical-enrichment method	<i>PNAS</i> , 119,43, e2205255119, (1-12)	Qi Wang, Zhouxian Li, Shenqing Zhang, Yichen Li, Yan Wang, Zheng Fang, Yanni Ma, Zhen Liu, Weibing Zhang, Dan Li, Cong Liu, Mingliang Ye	Cong Liu, Mingliang Ye	12.779
6	Methylene-bridge tryptophan fatty acylation regulates PI3K-AKT signaling and glucose uptake	<i>Cell Reports</i> , 38, 110509	Songhua Hu, Xiadi He, Ji Nie, Junli Hou, Jiang Wu, Xiaoyan Liu, Yun Wei, Huiru Tang, Wenxing Sun, Shuxian Zhou, Yiyuan Yuan, Yanpeng An, Guoquan Yan, Yan Lin, Pengcheng Lin, Jean J. Zhao, Mingliang Ye, Jianyuan Zhao, Wei Xu, Shimin Zhao	Ming-Liang Ye, Jian-Yuan Zhao, Wei Xu, Shi-Min Zhao	9.995
7	Highly effective identification of drug targets at the proteome level by pH-dependent protein precipitation	<i>Chemical Science</i> , 13,42, (12403-12418)	Xiaolei Zhang, Keyun Wang, Sijin Wu, Chengfei Ruan, Kejia Li, Yan Wang, He Zhu, Xiaoyan Liu, Zhen Liu, Guohui Li, Lianghai Hu, Mingliang Ye	Guohui Li, Lianghai Hu, Mingliang Ye	9.969
8	Proteome-Wide Deconvolution of Drug Targets and Binding Sites by Lysine Reactivity Profiling	<i>Analytical Chemistry</i> , 94, (3352-3359)	Chengfei Ruan, Jiahua Zhou, Zhouxian Li, Kejia Li, Zheng Fang, Xiaolei Zhang, Mingliang Ye	Mingliang Ye	8.008
9	Matrix Thermal Shift Assay for Fast Construction of Multidimensional Ligand-Target Space	<i>Analytical Chemistry</i> , 94, 17, (6482-6490)	Chengfei Ruan, Yan Wang, Xiaolei Zhang, Jiawen Lyu, Na Zhang, Yanni Ma, Chunzhen Shi, Guangbo Qu, Mingliang Ye	Mingliang Ye	8.008
10	A Tyrosine Phosphoproteome Analysis Approach Enabled by Selective Dephosphorylation with Protein Tyrosine	<i>Analytical Chemistry</i> , 94, (4155-4164)	Xiaoyan Liu, Mingming Dong, Yating Yao, Yan Wang, Jiawei Mao, Lianghai Hu, Lishan Yao, Mingliang Ye	Lianghai Hu, Mingliang Ye	8.008

	Phosphatase				
11	Inhibition of PP2A by LB100 sensitizes bladder cancer cells to chemotherapy by inducing p21 degradation	<i>Cellular Oncology</i> , 1-13	Song Gao, Liping Shan, Mo Zhang, Yan Wang, Xi Zhan, Yalei Yin, Zhonghao Jiang, Xinyi Tao, Xinyu Li, Mingliang Ye, Yang Liu	Xinyu Li, Mingliang Ye, Yang Liu	7.051
12	MS-Decipher: a user-friendly proteome database search software with an emphasis on deciphering the spectra of O-linked glycopeptides	<i>Bioinformatics</i> , 38, 7, (1911-1919)	Jiawei Mao, He Zhu, Luyao Liu, Zheng Fang, Mingming Dong, Hongqiang Qin, Mingliang Ye	Mingliang Ye	6.931
13	An antibody-free enrichment approach enabled by reductive glutaraldehydation for monomethyllysine proteome analysis	<i>Proteomics</i> , 2100378, (1-10)	Zhouxian Li, Qi Wang, Keyun Wang, Weibing Zhang, Mingliang Ye	Weibing Zhang, Mingliang Ye	5.393
14	Precipitate-Supported Thermal Proteome Profiling Coupled with Deep Learning for Comprehensive Screening of Drug Target Proteins	<i>ACS Chemical Biology</i> , 17, (252-262)	Chengfei Ruan, Wanshan Ning, Zhen Liu, Xiaolei Zhang, Zheng Fang, Yanan Li, Yongjun Dang, Yu Xue, Mingliang Ye	Yu Xue, Mingliang Ye	4.634
15	A MALDI-TOF MS based method for the fast screening of recombinant protein high-yield strains	<i>International Journal of Mass Spectrometry</i> , 482, 116938, (1-8)	Xiaoyan Liu, He Zhu, Yanan Li, Hongqiang Qin, Mingliang Ye	Mingliang Ye	1.934

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	基于溶剂诱导蛋白沉淀探测配体与蛋白相互作用或亲和力的方法	ZL 202011301244.5	2022-6-7	叶明亮, 张晓磊, 胡良海
2	基于超滤辅助酶解提高样品中 D-二聚体质谱检测灵敏度的方法	ZL 202010143523.7	2022-9-27	叶明亮, 张娜, 秦洪强
3	一种过氧化物酶催化的细胞表面蛋白质标记方法	ZL 202010439094.8	2022-8-16	叶明亮, 李亚楠
4	一种上清和沉淀协同定量的蛋白质热稳定性分析方法	ZL 201911240774.0	2022-9-27	叶明亮, 阮成飞

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	基于溶剂诱导蛋白沉淀探测配体与蛋白相互作用或亲和力的方法	PCT/CN2020/130079	2022-5-20	叶明亮, 张晓磊, 胡良海
2	探测能量状态发生变化的蛋白或配体与蛋白亲和力的方法	202211030145.7	2022-8-26	叶明亮, 李柯佳
3	一种基于硼亲和色谱的精氨酸二甲基化肽段富集方法	202210430713.6	2022-4-22	叶明亮, 王麒, 李宙显
4	亲水色谱偶联微升流速质谱联用的糖蛋白质分析方法	202210429967.6	2022-4-22	叶明亮, 刘璐瑶
5	一种基于可逆化学酶促标记的 O-GlcNAc 糖肽富集方法	202210210278.6	2022-3-4	叶明亮, 秦洪强, 陈尧
6	一种鉴定配体分子结合靶蛋白和结合位点的方法	202210105010.6	2022-1-28	叶明亮, 阮成飞

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	张鑫	西湖大学	蛋白质聚集的化学生物学	2022.06.23
2	刘震	南京大学	糖的仿生识别及生物医学应用	2022.07.21

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: 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.	赵 群	女	1985.02	研究员	博士	否	否	
9.	梁 玉	女	1982.07	项目研究员	博士	否	否	
10.	单亦初	男	1975.10	副研究员	博士	否	否	
11.	随志刚	男	1979.03	副研究员	博士	否	否	
12.	刘 丹	女	1980.03	副研究员	博士	否	否	
13.	江 波	男	1984.11	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.	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		陈宇文	
2.	张玉奎、张丽华		贺映云	
3.	张玉奎、张丽华		王超	
4.	张玉奎、张丽华		张玮杰	
5.	张玉奎、张丽华		陈玉宛	
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		侯瑞	
9.	张玉奎、张丽华		张蓓蓉	
10.	张玉奎、张丽华		侯国山	
11.	张玉奎、张丽华		乔子淳	
12.	张玉奎、张丽华		孙悦	
13.	张玉奎、张丽华		王鹤	
14.	张玉奎、张丽华		蒋倩倩	
15.	张玉奎、张丽华			陈渝杰
16.	张玉奎、张丽华	李瑞莹		
17.	张玉奎		李欣蔚	
18.	张玉奎		吴玉洁	
19.	张丽华		陈静	
20.	张晓哲		王翼	
21.	赵宝锋		马宝福	
22.	赵宝锋		郑诗颖	
23.	赵宝锋		潘慧	
24.	杨开广		周雯	
25.	张丽华	曲博新 (联合培养)		
26.	张丽华	侯宇桐 (联合培养)		
27.	张丽华	高博 (联合培养)		
28.	赵晓哲	王佳琦 (联合培养)		
29.	赵晓哲	寇雨晨 (联合培养)		
30.	赵宝锋	崔旭莲 (联合培养)		
31.	赵宝锋	张堃 (联合培养)		
32.	赵群	周艳艳 (联合培养)		
33.	赵群	李志颖 (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.	李一岚	博士	张玉奎、张丽华	2022.5
2.	赵丽丽	博士	张玉奎、张丽华	2022.5
3.	褚宏伟	博士	张玉奎、钟世钧	2022.7
4.	安雨馨	博士	张玉奎、张丽华	2022.11
5.	高航	博士	张玉奎、张丽华	2022.11

6.	何枚羲	博士	张晓哲	2022.11
7.	黄帅	博士	张晓哲	2022.11
8.	杨晓萌（联合培养）	硕士	张晓哲	2022.11

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1.	刘健慧	张玉奎、张丽华、赵宗保	2022.12

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.	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-今
2.	张玉奎	中国分析测试协会标准化委员会	主任委员	2014 年-今
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-今
4.	张玉奎	中国化学会色谱专业委员会	委员	2018 年-今
5.	张丽华	中国化学会质谱分析专业委员会	理事	2014 年-今
6.	杨开广	中国蛋白质组学专业委员会	理事	2016 年-今
7.	赵宝锋	中国蛋白质组学会青年委员会	委员	2016 年-今
8.	杨开广	中国蛋白质组学会青年委员会	委员	2016 年-今
9.	张丽华	全国仪器分析测试标准化技术委员会	委员	2014 年-今
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-今
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-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.	张玉奎	色谱	主编	2005 年-今
2.	张玉奎	分析仪器	主编	2011 年-今

3.	张丽华	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i>	编委	2012 年-今
4.	张丽华	<i>Proteomics</i>	编委	2012 年-今
5.	张丽华	<i>Sicence China Chemistry</i>	青年编委	2018 年-今
6.	张玉奎	<i>Sicence China Chemistry</i>	编委	2002 年-今
7.	江 波	<i>Research and Application of Materials Science</i>	编委	2019年-今
8.	江 波	<i>Exploration</i>	青年编委	2022年-今
9.	杨开广	<i>Smart Mat</i>	青年编委	2022年-今
10.	张丽华	色谱	编委	2005 年-今
11.	杨开广	色谱	编委	2019 年-今
12.	张玉奎	分析化学	编委	2006 年-今
13.	张玉奎	分析测试学报	编委	2004 年-今
14.	梁 振	分析测试学报	青年编委	2016 年-今
15.	张玉奎	分析科学学报	顾问	2003 年-今
16.	张玉奎	质谱学报	编委	2018 年-今
17.	张玉奎	化学学报	编委	2011 年-今
18.	张丽华	高等学校化学学报	编委	2019年-今
19.	张玉奎	分析实验室	编委	2006 年-今
20.	袁辉明	分析实验室	编委	2019年-今
21.	张玉奎	中国无机分析化学	编委	2003 年-今
22.	张玉奎	生命科学仪器	编委	2004 年-今
23.	张玉奎	现代科学仪器	编委	2003 年-今
24.	张玉奎	现代仪器	编委	2007 年-今
25.	张玉奎	中国仪器仪表	编委	2008 年-今
26.	张玉奎	应用化学	编委	2005 年-今
27.	张玉奎	应用化工	编委	2009 年-今
28.	张玉奎	食品安全质量检测技术	顾问	2006 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.	国家重点研发计划	深度覆盖蛋白组学及变体/修饰体鉴定技术研究及应用 (2022YFC3401204)	2022.11-2027.10	梁振 (课题负责)
2.	国家重点研发计划	细胞内蛋白质变体及复合物的动态表征技术 (2021YFA1302602)	2022.04-2027.03	赵宝锋 (课题负责)
3.	国家重点研发计划	蛋白质组与核酸原位相互作用位点的动态表征技术 (2021YFA1302604)	2022.04-2027.03	梁玉 (参与)
4.	国家重点研发计划	高分辨率原位结构解析技术 (2021YFA1301501)	2021.12-2026.12	赵群 (参与)
5.	国家重点研发计划	人类蛋白质组计划 2.0-蛋白质组学驱动精准医学计划 (2020YFE0202200)	2020.12-2023.11	张玉奎 (参与)
6.	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)
7.	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)
8.	国家自然科学基金委科学中心	多维蛋白质组系统研究 (32088101)	2021.01-2025.12	张玉奎 (参与)
9.	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)
10.	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)
11.	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
12.	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
13.	国家自然科学基金面上基金	内源性响应的化学交联剂载体研制及其在活体内蛋白质相互作用解析中的应用 (22274152)	2023.01-2026.12	杨开广
14.	国家自然科学基金面上基金	亚细胞器 RNA 结合蛋白质及结合位点规模化精准分析新方法研究 (22274150)	2023.01-2026.12	梁振
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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

19.	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
20.	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
21.	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
22.	中国科学院项目	中国科学院青年创新促进会优秀会员	2022.01-2025.12	杨开广
23.	中国科学院项目	青年创新促进会	2020.01-2023.12	赵群
24.	辽宁省应用基础研究计划	鹿茸干细胞中促皮肤创伤愈合活性蛋白质的发现研究 (2022JH2/101300106)	2022.08-2024.12	随志刚
25.	大连化物所医工联合创新基金	临床级脐带间充质肝细胞来源细胞囊泡标准化技术评价体系的建立 (DMU-1&DICP UN202204)	2023.01-2024.12	赵宝锋
26.	大连化物所科研创新基金合作项目	聚集态蛋白质成像与组分一体化分析技术及在应激条件下修复机制研究 (DICP1202245)	2023.01-2024.12	赵群
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-苯乙醇与吡啶-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

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

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 基于固相烷基化的临床蛋白质组样品制备方法

临床蛋白质组样品数量多，基体成分复杂，制备过程繁琐，周期长，回收率低以及批间重复性差。针对这些问题，本实验室研制了固相烷基化试剂，并建立了基于固相烷基化的临床微量样品制备方法(SPA, 图 1)。利用该方法，对 10-1000 个 HeLa 细胞蛋白质组进行分析，与文献报道的 SP3 方法相比，蛋白质组鉴定覆盖度提高 1.4-6.4 倍。将该方法用于 PEG 沉降尿液外泌体蛋白质组分析，与 FASP 技术相比，尿液外泌体蛋白质组鉴定覆盖度提高 1.5 倍以上，且外泌体标志蛋白的丰度提高 1 个数量级。此外，还将该方法用于微量血浆低丰度蛋白质的富集和处理，采用固相烷基化材料可以直接富集 RPLC 分级的低丰度蛋白馏分（紫外检测信号<10mV）。与传统自由溶液处理方法相比，低丰度蛋白质鉴定覆盖度提高了 3 倍。进一步与 96 孔板结合，可在 3h 内平行实现多个蛋白质组样品的高通量制备。将该方法用于临床微量尿液蛋白质组分析，12 次重复处理和分析，Pearson 相关系数可达 0.961–0.994，显示出良好的处理重现性。最终将该方法用于 IgA 肾病患者、膜性肾病患者和健康人尿液样品蛋白质组差异分析，实现了不同疾病患者之间，疾病患者与健康人之间的准确区分，显示出在临床样品方面良好应用潜力，为疾病的诊疗、发病机制以及预后评价奠定了基础。

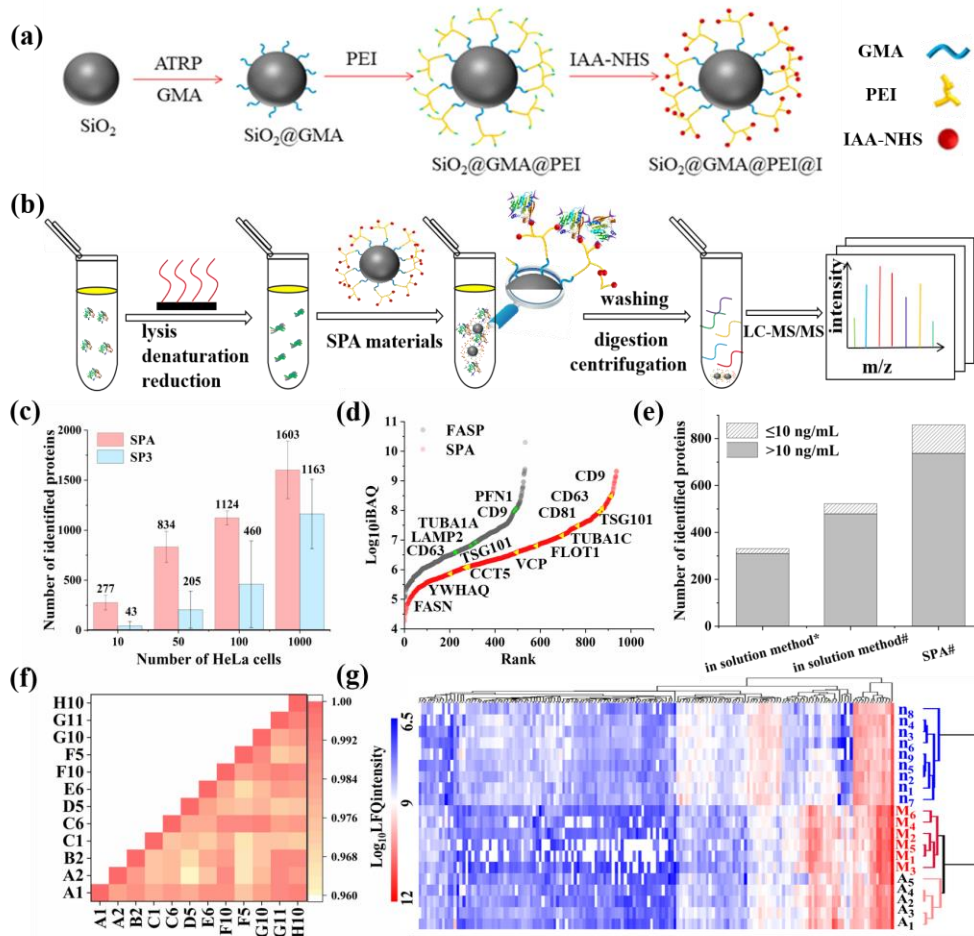


图 1 基于固相烷基化的临床蛋白质组样品制备方法

(*Science Bulletin*, 2022, 67: 1628-1631)

2. 代表性研究工作进展

2.1 光氧化驱动的邻近标记方法用于线粒体蛋白质组富集技术

蛋白质功能与亚细胞定位密切相关，其时空变化反映了亚细胞结构的生物学状态。线粒体作为细胞能量产生与代谢的场所，参与细胞死亡、自噬、炎症、免疫响应等多种生命活动，了解线粒体蛋白组成、分布以及捕获蛋白质动态变化是至关重要的。现有方法受到遗传靶向或反应缓慢且易产生假阳性等限制，具有适用样本有限、空间分辨率不高等局限性。针对该问题，发展了一种更可控的光氧化驱动的邻近标记方法用于线粒体蛋白质的原位标记和富集（图 2），该方法利用具有线粒体靶向功能的光活化试剂（二溴荧光素作为光敏基团，三苯基磷作为靶向基团），在绿色可见光下激发产生单线态氧，同时在亲核捕获试剂（炔丙胺）存在下，被氧化的氨基酸与捕获试剂发生共价连接（主要为组氨酸），从而给周围的蛋白加上炔基标签。经 CuAAC 点击反应连接上生物素后，利用链霉亲和素琼脂糖球进行富集，进而通过液质联用分析对线粒体蛋白质组进行鉴定。从 HeLa 细胞中鉴定到 488 个蛋白，其中 310 个蛋白注释定位在线粒体，特异性高达 64%。针对难以实现基因转染的人小胶质细胞细胞系 HMC3，对其在脂多糖（LPS）刺激下的线粒体动态蛋白质组学进行了研究。经标记、富集后质谱定量分析，鉴定到 744 个蛋白，并对 383 个线粒体蛋白进行了定量分析。在脂多糖（LPS）刺激不同阶段，发现了 SNAP29、PON2、PCK2、CHCHD2 等差异表达蛋白，其主要参与的自噬、氧化应激、代谢调节等生物过程与炎症微环境的形成密切相关。相关工作发表在 *Chemical Science*, 2022, 13: 11943-11950。

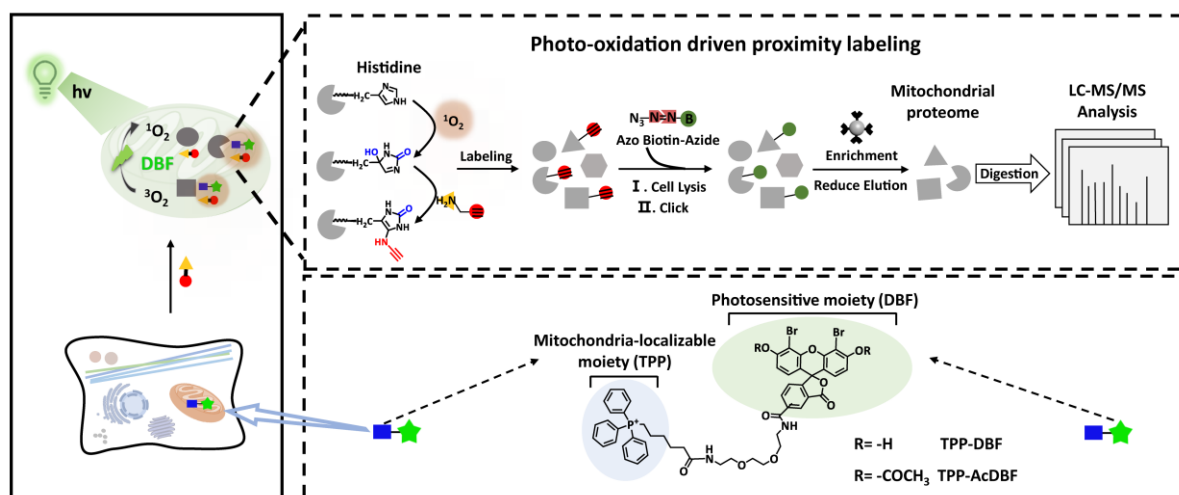


图 2 光氧化驱动的邻近标记方法用于线粒体蛋白质组富集分析示意图
(*Chemical Science*, 2022, 13: 11943-11950)

2.2 活细胞原位蛋白质复合物深度覆盖分析方法

生命体中蛋白质相互作用形成蛋白质复合物，通过改变自身构象及其相互作用，精确有序地调控各种生命过程。细胞中蛋白质处于高度黏性、高度拥挤的环境，并具有独特的细胞空间定位。因此，在细胞水平表征蛋白质-蛋白质相互作用（PPIs）和蛋白质复合物的动态构象变化对理解生命过程中蛋白的功能至关重要。化学交联质谱技术（CXMS）在细胞原位水平进行蛋白相互作用和蛋白质复合物的构象变化研究方面发挥着越来越重要的作用。然而现有交联剂生物相容性差、交联反应时间长以及交联反应活性低，从而导致交联肽段分析覆盖度低以及假阳性高的问题，针对该问题，设计并合成了一种炔基富集型透膜交联剂 BSP。该交联剂具有生物相容性好、透膜性好、反应效率

高以及可富集等特点,能够在 5 min 内实现细胞内蛋白质复合物的原位交联。在此基础上,建立了基于肽段水平点击化学的交联肽段富集方法,大大降低常规肽段的背景干扰,同蛋白质水平点击化学富集方法相比,交联肽段的鉴定数目提高了近 1.5 倍。将发展的技术用于人源肝癌 Bel-7402 细胞原位蛋白质复合物的深度覆盖分析(图 3),经三次质谱重复采集,控制 $FDR \leq 1\%$, $PSMs \geq 2$,共鉴定到 13098 条交联肽段,对应 3567 个蛋白质的 26191 对交联位点信息,具体包括 13350 对蛋白分子内的交联位点(涉及 2873 个蛋白质)以及 12841 对蛋白分子间的交联位点(涉及 1519 个蛋白质的 2913 对相互作用),是目前人源细胞相互作用分析的最大数据集。通过鉴定到的 12841 对高可信度的蛋白间交联位点,绘制了由 1519 个蛋白质组成的 2913 对蛋白质相互作用网络(图 12A),这些蛋白广泛参与 rRNA 加工、细胞粘附、蛋白翻译等生物学过程(图 12B),具有 DNA 或 RNA 结合、ATP 结合、蛋白结合、金属离子结合等分子功能(图 12C)。与 STRING 数据库中 PPIs 的得分值相比, BSP 应用细胞原位交联鉴定到的 PPIs 具有更高的可信度(图 12D);为进一步阐释细胞内蛋白质发挥其生物功能提供了重要的技术支持。相关工作发表在 *Analytical Chemistry*, 2022, 94, 7551-7558。

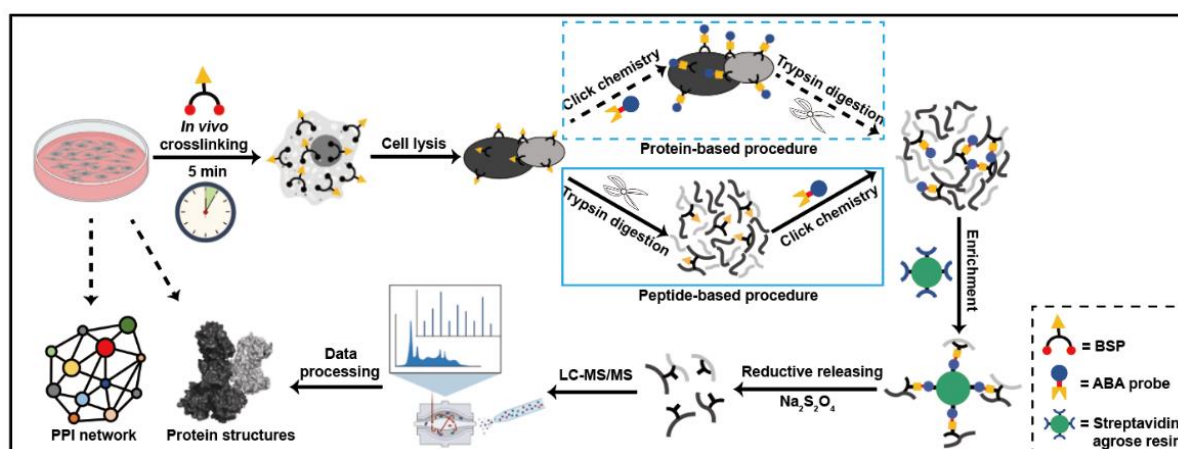


图 3 细胞原位蛋白质复合物的深度覆盖分析流程

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1.	岛津奖学金一等奖	褚宏伟	中国科学院大连化学物理研究所
2.	中国科学院大学三好学生	贺映云	中国科学院大学
3.	中国科学院大学三好学生	王芷婷	中国科学院大学
4.	中国科学院大学三好学生	陈宇文	中国科学院大学
5.	中国科学院大学优秀学生干部	乔子淳	中国科学院大学

六、2022 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.	Solid-Phase Alkylation based Particles for All-in-one Proteome Sample Preparation	<i>Science Bulletin</i> , 2022, 67, 1628-1631	Yilan Li, Huiming Yuan, Mengchun Cheng, Xudong Zhu, Kaiguang Yang, Weijie Zhang, Zhigang Sui, Chunyu Zhang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Huiming Yuan, Chunyu Zhang, Lihua Zhang	20.577
2.	Enabling Photo-Crosslinking and Photo-Sensitizing Properties for Synthetic Fluorescent Protein Chromophores	<i>Angewandte Chemie-International Edition</i> , 2022, e202215215(1-11)	Huan Feng, Qun Zhao, Beirong Zhang, Hang Hu, Meng Liu, Kaifeng Wu, Xiaosong Li, Xin Zhang, Lihua Zhang, Yu Liu	Xin Zhang, Lihua Zhang, Yu Liu	16.823
3.	Multi-Omics Analysis to Reveal Disorders of Cell Metabolism and Integrin Signaling Pathways Induced by PM2.5	<i>Journal of Hazardous Materials</i> , 2022, 424, 127573(1-10)	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	14.224
4.	Spotlink Enables Sensitive and Precise Identification of Site Nonspecific Cross-Links at the Proteome Scale	<i>Briefings in Bioinformatics</i> , 2022, 23, bbac316(1-11)	Weijie Zhang, Pengyun Gong, Yichu Shan, Lili Zhao, Hongke Hu, Qiushi Wei, Zhen Liang, Chao Liu, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Chao Liu, Lihua Zhang	13.994
5.	A Photo-Oxidation Driven Proximity Labeling	<i>Chemical Science</i> , 2022, 13, 11943-11950	He Wang, Zhiting Wang, Hang Gao, Jianhui Liu, Zichun Qiao, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Bo Jiang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Bo Jiang, Lihua Zhang	9.969
6.	Alkynyl-Enrichable Carboxyl-Selective Crosslinkers to Increase Thecrosslinking Coverage for Deciphering Protein Structures	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 12398-12406	Hang Gao, Qun Zhao, Zhou Gong, Bowen Zhong, Jing Chen, Zhigang Sui, Xiao Li, Zhen Liang, Yukui Zhang, Lihua Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	8.008
7.	Ionic Liquid-based Extraction System for in-Depth Analysis of Membrane Protein Complexes	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 758-767	Hongwei Chu, Qun Zhao, Ju Liu, Kaiguang Yang, Yanlei Wang, Jianhui Liu, Kun Zhang, Baofeng Zhao, Hongyan He, Yong Zheng, Shijun Zhong, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Baofeng Zhao, Hongyan He, Lihua Zhang	8.008
8.	Surface-charged Hybrid Monolithic Column for MS-Compatible	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 9525-9529	Chao Wang, Yu Liang, Xue Yang, Bowen Zhong, Xiaodan Zhang, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yu Liang, Lihua Zhang	8.008

9.	A1 Ions: Peptide-specific and Intensity-enhanced Fragment Ions for Accurate and Multiplexed Proteome Quantitation	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 7637-7646	Jianhui Liu, Yuan Zhou, Xinhang Hou, Chao Liu, Baofeng Zhao, Yichu Shan, Zhigang Sui, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Lihua Zhang	8.008
10.	All-ion Monitoring-directed Low-abundance Protein Quantification reveals CALB2 as A Key Promoter in Hepatocellular Carcinomametastasis	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 6102-6111	Hongwei Chu, Qun Zhao, Yichu Shan, Shen Zhang, Zhigang Sui, Xiao Li, Fei Fang, Baofeng Zhao, Shijun Zhong, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Qun Zhao, Baofeng Zhao, Lihua Zhang	8.008
11.	C18-Functionalized Amine-Bridged Hybrid Monoliths for Mass Spectrometry-friendly Peptide Separation and Highly Sensitive Proteomic Analysis	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 6084-6088	Yu Liang, Chao Wang, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Lihua Zhang	8.008
12.	Ethane-bridged Hybrid Monolithic Column with Large Mesopores for Boosting Top-down Proteomic Analysis	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 6172-6179	Chao Wang, Yu Liang, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yu Liang, Lihua Zhang	8.008
13.	Covalent Solvatochromic Proteome Stress Sensor based on the Schiff Base Reaction	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 14143-14150	Di Shen, Wenhan Jin, Qun Zhao, Mengdie Wang, Beirong Zhang, Huan Feng, Wang Wan, Yulong Bai, Haochen Lyu, Jialu Sun, Lihua Zhang, Yu Liu	Lihua Zhang, Yu Liu	8.008
14.	Suborganelle-specific Protein Complex Analysis Enabled by in Vivo	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 12051-12059	Yuxin An, Qun Zhao, Zhou Gong, Lili Zhao, Yi Li, Zhen Liang, Peng Zou, Yukui Zhang, Lihua Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	8.008
15.	Selective Removal of Unhydrolyzed Monolinked Peptides from Enriched Crosslinked Peptides to Improve the Coverage of Protein Complex Analysis	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 3904-3913	Yuxin An, Qun Zhao, Hang Gao, Lili Zhao, Xiao Li, Xiaodan Zhang, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	8.008
16.	In-depth in Vivo Crosslinking in Minutes by A Compact, Membrane- Permeable, and Alkynyl-enrichable Crosslinker	<i>Analytical Chemistry</i> , 2022, 94, 7551-7558	Hang Gao, Lili Zhao, Bowen Zhong, Beirong Zhang, Zhou Gong, Baofeng Zhao, Yi Liu, Qun Zhao, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	8.008
17.	Targeted Killing of Tumor Cells based on Isoelectric Point Suitable Nanoceria-rod with High Oxygen Vacancies	<i>Journal of Materials Chemistry B</i> , 2022, 10, 1410-1417	Baofu Ma, Jianyu Han, Kun Zhang, Qike Jiang, Zhigang Sui, Zhixin Zhang, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Zhixin Zhang, Baofeng Zhao	7.571

18.	An Artificial Antibody for Exosome Capture by Dull	<i>Journal of Materials Chemistry B</i> , 2022, 10, 6655-6663	Lukuan Liu, Jianhui Liu, Wen Zhou, Zhigang Sui, Jing Liu, Kaiguang Yang, Lihua Zhang, Zhen Liang, Yukui Zhang	Kaiguang Yang, Lihua Zhang	7.571
19.	Highly Selective Enrichment of Surface Proteins from Living Cells by Photo-crosslinking Probe Enabled in-Depth Analysis of Surfaceome	<i>Analytica Chimica Acta</i> , 2022, 1203, 339694(1-10)	Yuwen Chen, Yuxin An, Zhongpeng Dai, Yi Liu, Zhen Liang, Qun Zhao, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	6.911
20.	Segmented MS/MS Acquisition of A1 Ion-based Strategy for in-depth	<i>Analytica Chimica Acta</i> , 2022, 1232, 340491(1-8)	Zhiting Wang, Chao Liu, Songduo Wang, Xinhang Hou, Pengyun Gong, Xiao Li, Zhen Liang, Jianhui Liu, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Jianhui Liu, Lihua Zhang	6.911
21.	Zn(II)-DPA Functionalized Graphene Oxide Two-dimensional Nanocomposites for N-Phosphoproteins Enrichment	<i>Talanta</i> , 2022, 243, 123384(1-9)	Yechen Hu, Bo Jiang, Jianhui Liu, He Wang, Zhigang Sui, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Bo Jiang, Lihua Zhang	6.556
22.	Accurate Discrimination of Leucine and Isoleucine Residues by Combining Continuous Digestion with Multiple MS3 Spectra Integration in Protein Sequence	<i>Talanta</i> , 2022, 249, 123666(1-5)	Weijie Zhang, Chao Yang, Jianhui Liu, Zhen Liang, Yichu Shan, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yichu Shan, Lihua Zhang	6.556
23.	Selective Enrichment Tandem B-Elimination Assisted Strategy for N-Phosphorylation Analysis	<i>Talanta</i> , 2022, 247, 123580(1-9)	Yechen Hu, Bo Jiang, Jianhui Liu, He Wang, Zhigang Sui, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Bo Jiang, Lihua Zhang	6.556
24.	Enhanced Protein-protein Interaction Network Construction Promoted by in Vivo Cross-linking with Acid-cleavable Click-chemistry Enrichment	<i>Frontiers in Chemistry</i> , 2022, 10, 994572(1-10)	Lili Zhao, Bowen Zhong, Yuxin An, Weijie Zhang, Hang Gao, Xiaodan Zhang, Zhen Liang, Yukui Zhang, Qun Zhao, Lihua Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	5.545
25.	Protein Phosphatase 2A Regulates Cytotoxicity and Drug Resistance by Dephosphorylating AHR and MDR1	<i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2022, 298, 101918(1-16)	Liping Chen, Ping Guo, Wenxue Li, Xinhang Jiang, Qun Zhao, Daochuan Li, Qing Wang, Yongmei Xiao, Xiumei Xing, Yaqin Pang, Michael Aschner, Lihua Zhang, Wen Chen	Lihua Zhang, Wen Chen	5.486
26.	Screening and Identification of Anti-Acetylcholinesterase Ingredients from Tianzhi Granule Based on Ultrafiltration Combined with Ultra-Performance	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2022, 298, 115641(1-10)	Nan Zhao, Dan Liu, Yi Wang, Xiaozhe Zhang, Lihua Zhang	Xiaozhe Zhang	5.195

	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry and in Silico Analysis				
27.	The Cytotoxicity of PM2.5 And Its Effect on The Secretome of Normal Human Bronchial Epithelial Cells	<i>Environmental Science and Pollution Research</i> , 2022, 29, 75966-75977	Zhigang Sui, Xiaoyao Song, Yujie Wu, Rui Hou, Jianhui Liu, Baofeng Zhao, Zhen Liang, Jiping Chen, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Lihua Zhang	5.19
28.	Comparative Proteomics Analysis of <i>Pichia Pastoris</i> Cultivating in Glucose and Methanol	<i>Synthetic and Systems Biotechnology</i> , 2022, 7, 862-868	Rui Hou, Linhui Gao, Jianhui Liu, Zhen Liang, Yongjin J. Zhou, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yongjin J. Zhou, Lihua Zhang	4.692
29.	Deep Coverage Proteome Analysis of Hair Shaft for Forensic Individual Identification	<i>Forensic Science International-Genetics</i> , 2022, 60, 102742(1-7)	Jialei Wu, Jianhui Liu, Anquan Ji, Dongsheng Ding, Guiqiang Wang, Yao Liu, Lihua Zhang, Lei Feng, Jian Ye	Lihua Zhang, Lei Feng, Jian Ye	4.453
30.	Deciphering In-Vivo Cross-Linking Mass Spectrometry Data for Dynamic Protein Structure Analysis	<i>Chemical Research in Chinese Universities</i> , 2022, 38, 758-762	Lili Zhao, Zhou Gong, Qun Zhao, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Qun Zhao, Lihua Zhang	2.726
31.	Discovery of A Cysteine-Rich Peptide with Glycation Modification from <i>Achyranthes Bidentata</i> Blume	<i>Fitoterapia</i> , 2022, 163, 105338(1-8)	Meixi He, Yingang Feng, Yi Wang, Mengchun Cheng, Xiaozhe Zhang, Lihua Zhang	Xiaozhe Zhang	3.204
32.	Pyrylium-based Derivatization for Rapid Labeling and Enhanced Detection of Cholesterol in Mass Spectrometry Imaging	<i>Journal of the American Society for Mass Spectrometry</i> , 2022, 33, 2310-2318	Shuai Huang, Xinxin Liu, Dan Liu, Xiaozhe Zhang, Lihua Zhang, Weidong Le, and Yukui Zhang, Pyrylium-Based Derivatization for Rapid Labeling and Enhanced Detection of Cholesterol in Mass Spectrometry Imaging	Dan Liu, Xiaozhe Zhang	3.262
33.	基于液质联用技术的蛋白质-蛋白质相互作用研究进展	<i>化学学报</i> , 2022, 80, 817-826	陈玉宛, 周雯, 李欣蔚, 杨开广, 梁振, 张丽华, 张玉奎	杨开广, 张丽华	2.789
34.	基于成簇的规则间隔短回文重复序列的严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 检测的最新进展	<i>色谱</i> , 2022, 40, 773-781	周雯, 杨开广, 张丽华, 梁振, 张玉奎	杨开广, 张丽华	1.823
35.	基于镜像酶正交酶切的蛋白质复合物规模化精准分析新方法	<i>色谱</i> , 2022, 40, 224-233	韩若楠, 赵丽丽, 安雨馨, 梁振, 赵群, 张丽华, 张玉奎	赵群	1.823
36.	SUMO 化蛋白质组的富集策略研究进展	<i>分析测试学报</i> , 2022, 41, 58-62	李洋, 单亦初, 梁振, 张丽华, 张玉奎	梁振	1.189
37.	膜蛋白质复合物提取方法研究进展	<i>分析测试学报</i> , 2022, 41, 1387-1394	褚宏伟, 郑诗颖, 赵群, 赵宝锋, 梁振, 张丽华, 张玉奎	张丽华	1.189

38.	单细胞蛋白质组学分析 技术研究进展	分析实验室, 2022, 41, 1365-1378	贺映云, 袁辉明, 梁振, 张丽华, 张玉奎	袁辉明, 张丽华	1.018
-----	----------------------	-------------------------------	---------------------------	-------------	-------

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.	一种蛋白质吸附材料及其制备及应用	201811407017.3	2022-11-29	张丽华, 李一岚, 袁辉明, 杨开广, 张玉奎
2.	基于质谱的光交联肽段鉴定系统	2021R11L3408114	2022-10-25	张丽华, 张玮杰, 单亦初, 张玉奎
3.	基于结构与相互作用网络的规模化交联质谱信息验证系统	2021R11L3407851	2022-10-25	张丽华, 张玮杰, 单亦初, 张玉奎
4.	一种利用滤膜实现外泌体富集的装置和外泌体富集方法	201911226412.6	2022-9-27	张丽华, 李一岚, 戴忠鹏, 袁辉明, 杨开广, 张玉奎
5.	抑郁症生物标志物和包括其的诊断试剂盒	201911236160.5	2022-9-13	张晓哲, 王翼, 刘欣欣, 刘丹, 程孟春, 赵楠
6.	基于肽段两末端准等重双标记用于氨基酸序列测定方法	201911212260.4	2022-8-30	张丽华, 杨超, 单亦初, 杨开广, 张玉奎, 梁振
7.	一种稳定同位素标记试剂及其制备方法和应用	201811390000.1	2022-8-30	张丽华, 单亦初, 杨开广, 张玉奎
8.	一种糖苷键质谱碎裂型化学交联剂及其制备方法	201711290341.7	2022-8-23	张丽华, 高航, 赵群, 赵丽丽, 江波, 张玉奎
9.	基于去 SUMO 化酶和 SAX 的 SUMO 化肽段富集方法	201911212642.7	2022-8-9	张丽华, 李洋, 单亦初, 杨开广, 梁振, 张玉奎
10.	基于化学交联质谱解析的质膜蛋白质相互作用的鉴定方法	201811406739.7	2022-8-2	张丽华, 赵丽丽, 赵群, 李潇, 杨开广, 梁振, 张玉奎
11.	用于区分抑郁症和非抑郁症的生物标志物和包括其的诊断试剂盒	201911236135.7	2022-7-29	张晓哲, 王翼, 刘欣欣, 刘丹, 程孟春, 赵楠
12.	表面阳离子功能化氧化石墨烯材料及制备和应用	201811390362.0	2022-7-26	张丽华, 江波, 胡晔晨, 杨开广, 梁振, 张玉奎
13.	一种离子交换色谱固定相及其制备和应用	201911240415.5	2022-7-19	张丽华, 孙悦, 邵文亚, 梁玉, 王超, 杨开广, 赵宝锋, 梁振, 张玉奎
14.	新型吡啶类有机小分子化合物修饰肉桂酸衍生物的制备及应用	201711282263.6	2022-7-19	张丽华, 韩国斌, 江波, 胡晔晨, 杨开广, 张玉奎
15.	一种离体体液中蛋白质的预处理方法	PCT/CN2017/092553	2022-6-21	张丽华, 袁辉明, 随志刚, 杨开广, 张玉奎
16.	一种离体体液中蛋白质的预处理方法	PCT/CN2017/092553	2022-6-21	张丽华, 袁辉明, 随志刚, 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	202122546452.8	2022-6-3	张丽华, 陈宇文, 戴忠鹏, 赵群, 杨开广, 张玉奎

18.	用于特异性识别外泌体的替代模板印迹聚合物及其应用	201911228901.5	2022-5-31	张丽华, 刘路宽, 杨开广, 李欣蔚, 高航, 梁振, 张玉奎
19.	一种生物样品溶液中外泌体富集方法	201911226414.5	2022-5-31	张丽华, 李一岚, 袁辉明, 杨开广, 张玉奎
20.	可被羧肽酶酶解的双亲和功能团化合物的合成方法	201911229427.8	2022-5-31	张丽华, 单亦初, 高航, 杨开广, 张玉奎
21.	具有神经保护活性的多二硫键长链肽及药物组合物和应用	201811411698.0	2022-5-31	张晓哲, 丁斐, 程琼, 顾晓松, 梁鑫淼, 白云鹏, 姚登兵, 袁颖, 王彩萍, 杨建, 于舒
22.	一种基于阴离子交换色谱柱的 SUMO 化肽段的富集方法	201811390002.0	2022-5-17	张丽华, 李洋, 孙明伟, 单亦初, 杨开广, 张玉奎
23.	一种基于肽段 C 末端选择性酶标记的质谱从头测序方法	201711282055.6	2022-5-17	张丽华, 吴琼, 单亦初, 杨超, 杨开广, 张玉奎
24.	一种单端交联肽去除方法及其在蛋白质复合物交联位点分析中的应用	201911212235.6	2022-5-6	张丽华, 安雨馨, 赵群, 高航, 张玉奎
25.	一种用于细胞内蛋白质复合物原位分析的载体及其制备方法和应用	201910505367.1	2022-3-29	张丽华, 陈玉宛, 杨开广, 周雯, 裴家琪, 梁振, 张玉奎
26.	一种使用多肽标志物区分西洋参和人参的方法	201811459867.8	2022-2-15	张晓哲, 赵强
27.	一种细胞内蛋白质复合物原位分析方法及其应用	201910505153.4	2022-2-8	张丽华, 周雯, 杨开广, 陈玉宛, 裴家琪, 梁振, 张玉奎
28.	一种基于镜像酶正交原理的蛋白质甲基化修饰反向富集新方法及应用	201910670329.1	2022-2-1	张丽华, 孙明伟, 梁振, 单亦初, 李洋, 赵宝锋, 杨开广, 张玉奎

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1.	一种肝癌药物的辅助治疗药物及应用和治疗肝癌药物混合物	202211615210.2	2022-12-15	张丽华, 张堃, 马宝福, 潘慧, 崔旭莲, 赵宝锋, 梁振, 杨开广, 张玉奎
2.	基于自上而下策略和化学交联技术的蛋白质变体复合物分析方法	202211625982.4	2022-12-15	张丽华, 杨雪, 梁玉, 王超, 孙悦, 赵宝锋, 杨开广, 梁振, 张玉奎
3.	一种基于可变选择离子监控的质谱分析方法	202211615369.4	2022-12-15	张丽华, 王翼, 张晓哲, 赵楠, 杨开广
4.	一种交联剂载体制备仪及应用	202211612806.7	2022-12-15	张丽华, 李欣蔚, 戴忠鹏, 陈玉宛, 周雯, 杨开广, 梁振, 张玉奎
5.	一种集成化单细胞蛋白质组在线分析平台及其应用	202211626007.5	2022-12-15	张丽华, 贺映云, 袁辉明, 杨开广, 张玉奎
6.	一种交联剂转运载体在蛋白质复合物分析中的应用	202211614600.8	2022-12-15	张丽华, 陈玉宛, 杨开广, 马宝福, 周雯, 李欣蔚, 赵宝锋, 梁振, 张玉奎

7.	一种基于吡咯烷基离子液体提取膜蛋白质复合体分析方法	202211612913.X	2022-12-15	张丽华, 郑诗颖, 赵群, 赵宝锋, 杨开广, 张玉奎
8.	细胞原位交联与亲和纯化质谱结合的蛋白组学方法	202211614642.1	2022-12-15	张丽华, 钟博文, 赵群, 安雨馨, 杨开广, 张玉奎
9.	一种在组织水平富集 N-磷酸化肽段的方法及应用	202211625846.5	2022-12-14	张丽华, 潘慧, 崔旭莲, 赵宝锋, 江波, 梁振, 杨开广, 张玉奎
10.	一种用于液相色谱柱的超声制备方法	202211599280.3	2022-12-12	张丽华, 王超, 梁玉, 戴忠鹏, 杨开广, 张玉奎
11.	基于 MRM 技术的单萜前体关键合成酶及其突变体的快速检测方法	202211596912.0	2022-12-12	张丽华, 侯瑞, 随志刚, 梁玉, 张晓丹, 吴玉洁, 杨开广, 张玉奎
12.	一种磷酸富集型化学交联剂及其制备和应用	2022115968664.0	2022-12-12	张丽华, 侯国姗, 随志刚, 高航, 江波, 陈静, 杨开广, 张玉奎
13.	一种快速临床蛋白质组样品处理方法	202211587832.9	2022-12-11	张丽华, 曲博新, 袁辉明, 王立明, 杨开广, 赵楠, 张玉奎
14.	一种基于三维立体网络材料的高通量蛋白质样品预处理方法	202211587838.6	2022-12-11	张丽华, 吴玉洁, 随志刚, 江波, 刘欣欣, 杨开广, 张玉奎
15.	一种蛋白质变体空间分布可视化的方法	202211587521.2	2022-12-11	张丽华, 孙悦, 梁玉, 刘丹, 刘欣欣, 赵宝锋, 杨开广, 梁振, 张玉奎
16.	基于主客体相互作用和无标定量的细胞表面蛋白质组原位分析方法	202211602865.6	2022-12-11	张丽华, 乔子淳, 侯宇桐, 蒋倩倩, 江波, 梁振, 随志刚, 张玉奎
17.	体液蛋白质标志物及其应用	202211584986.2	2022-12-10	张丽华, 王芷婷, 刘健慧, 杨开广, 梁振, 张玉奎
18.	一种用于蛋白质聚集体分离纯化的方法	202211586434.5	2022-12-10	张丽华, 陈宇文, 赵群, 杨开广, 赵楠, 张玉奎
19.	一种中药复方质量标志物筛选方法	202211584936.4	2022-12-10	张丽华, 赵楠, 刘丹, 王翼, 张晓哲, 杨开广, 张玉奎
20.	质谱非依赖采集数据肽段信号高通量提取软件: DIAMineExtract	2022R11L2258211	2022-12-7	张丽华, 张玮杰, 刘健慧, 单亦初, 张玉奎
21.	一种组织样品原位交联分析方法及应用	202211581517.5	2022-12-7	张丽华, 陈静, 赵群, 高航, 杨开广, 张玉奎
22.	一种基于光敏酶激活的靶向标记 RNA 结合蛋白质的分析方法	202211540253.9	2022-12-2	张丽华, 张蓓蓉, 赵群, 梁振, 杨开广, 张玉奎
23.	一种升级水样微生物蛋白质组样品预处理方法	202211541469.7	2022-12-2	张丽华, 王松朵, 刘健慧, 杨开广, 梁振, 张玉奎, 张玉奎
24.	一种菌株细胞叶酸代谢物检测试剂盒及检测方法	202211541164.6	2022-12-2	张丽华, 刘欣欣, 刘丹, 杨开广, 张玉奎
25.	一种全自动临床体液外泌体蛋白质组样品的制备方法	202211532541.X	2022-12-1	张丽华, 侯国姗, 袁辉明, 张玉奎
26.	单原子贵金属/氧化铈-二氧化硅纳米酶的制备及应用	202211474584.7	2022-11-23	张丽华, 马宝福, 张志鑫, 赵宝锋, 王峰, 张玉奎

27.	磷脂酰丝氨酸微区域蛋白质组鉴定新方法	202211615338.9	2022-11-1	张丽华, 王鹤, 江波, 蒋倩倩, 赵宝锋, 杨开广, 张玉奎
28.	一种基于胆固醇膜锚定基团的细胞表面蛋白靶向富集方法	202211616164.8	2022-11-1	张丽华, 蒋倩倩, 江波, 王鹤, 赵宝锋, 杨开广, 张玉奎
29.	一种化学交联剂以及制备方法和应用	202210836646.8	2022-7-15	张丽华, 周雯, 苏俊琪, 赵剑楠, 高航, 赵群, 杨开广, 张玉奎
30.	组织切片中胆固醇的原位衍生化和 MALDI 质谱成像方法及其应用	202210774982.4	2022-7-1	张丽华, 黄帅, 张晓哲, 刘丹, 刘欣欣, 赵楠, 杨开广, 张玉奎
31.	一种组织中巯基化合物的质谱成像检测方法	202210761469.1	2022-6-29	张丽华, 黄帅, 张晓哲, 刘丹, 刘欣欣, 赵楠, 杨开广, 张玉奎
32.	组织中含邻二酚羟基官能团化合物的质谱成像检测方法	2022104298279.0	2022-4-22	张丽华, 刘丹, 刘欣欣, 乔子淳, 赵楠, 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.	New Methods for Deep Coverage Proteome Analysis	张丽华	大会报告	The Royal Society of Chemistry Tokyo International Conference 2022	日本, (线上)	2022.12.5-6

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 280 余篇。授权发明专利 60 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：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	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）	
2	王雪颖	女	1988.08	副研究员	博士	否	否	
3	陆洪斌	男	1968.08	高级工程师	学士	否	否	
4	宁思阳	女	1982.02	高级工程师	硕士	否	否	
5	王倩	女	1982.01	高级工程师	硕士	否	否	
6	黄其田	女	1987.04	工程师	硕士	否	否	
7	刘朵绒	女	1968.07	工程师	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	赵宗保	付凯璇	张月	于迪
2	赵宗保	张凌云	王俊婷	吕力婷
3	赵宗保	徐扬扬	薛海翌	郭潇佳
4	赵宗保	张珺璐（联合培养）	Chuks Kenneth Odoh	Kamal Rasool
5	赵宗保	来守萍（联合培养）	王爽	
6	赵宗保		胡英菡	
7	赵宗保		陈琼琼	
8	赵宗保		赵慧	
9	赵宗保		黄彦喆	
10	赵宗保		Mustafa Sumayya	
11	王雪颖	刘焯瑀（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	万里	工学硕士	赵宗保	2022.03
2	梁世玉	工程硕士	赵宗保	2022.05
3	宋竞毅	工程硕士	赵宗保	2022.11

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	刘健慧	赵宗保、张玉奎、张丽华	2022.12

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	0

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
7	赵宗保	可再生能源	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	国家重点研发计划-课题	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）
2	国家重点研发计划-子课题	特殊酵母底盘细胞的染色体工程（2021YFA0910600）	2022.01-2026.12	赵宗保（参与）
3	国家重点研发计划-子课题	糖水氢电系统 - 体外多酶高效产氢及氢电装置的基础及工程研究（2022YFA0912000）	2022.11-2027.10	王雪颖（参与）
4	国家重点研发计划-子课题	先进航空燃料生物制造技术（2021YFC2103700）	2021.12-2024.11	黄其田（参与）

5	国家重点研发计划-子课题	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）
6	国家重点研发计划-子课题	高版本模式微生物底盘细胞（2018YFA0900300）	2019.07-2024.06	张素芳（参与）
7	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）
8	国家自然科学基金重点项目	生物质转化制油脂的化工基础研究（22238010）	2023.01-2027.12	赵宗保
9	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
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	国家自然科学基金青年项目	圆红冬孢酵母表面构建纤维小体的研究（22208340）	2023.01-2025.12	黄其田
15	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
16	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
17	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
18	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

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。将秸秆等廉价生物质资源转化为微生物油脂，可提供不依赖油料植物的油脂生产新技术（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)。建立了**常温干碱法预处理结合酶解**的秸秆制糖技术,完成百公斤规模放大测试;成功利用圆红冬孢酵母高效将秸秆糖转化为油脂,在 1000-L 发酵罐规模验证了发酵、菌体采收和油脂提取等工艺流程,初步完成了玉米秸秆制油脂技术的全流程物质平衡分析(*J. Environ. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 108858)。上述成果为微生物油脂技术的规模化应用提供了重要参考。

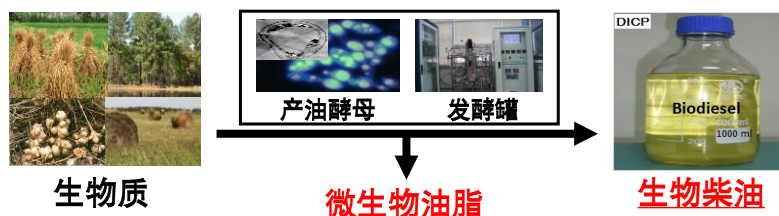


图 1. 生物质制油脂和生物柴油技术示意图

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 是胞内化学能传递最重要的辅酶,但由于它们还参与其他生物学过程,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、1,3-丙二醇氧化还原酶等,成功构建了甲醇驱动丙酮酸还原合成 D-乳酸的新体系,并验证了其在大肠杆菌胞内运行的可行性。利用此前创制的 NCD 合酶,建立了酶催化 NCD 及相关非天然辅酶的克级制备技术,为化学生物学研究提供了小分子工具(*Tetrahedron Lett.* **2022**, *88*, 153368)。改造细胞色素 P450 BM3 的辅酶结合区,筛选获得 NCD 偏好型突变体,成功构建了甲酸脱氢酶-P450 BM3 融合蛋白,实现**甲酸驱动 NCD-介导的长链脂肪酸羟化**(下图, *J. Energy Chem.* **2023**, doi: 10.1016/j.jechem.2022.12.021)。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。

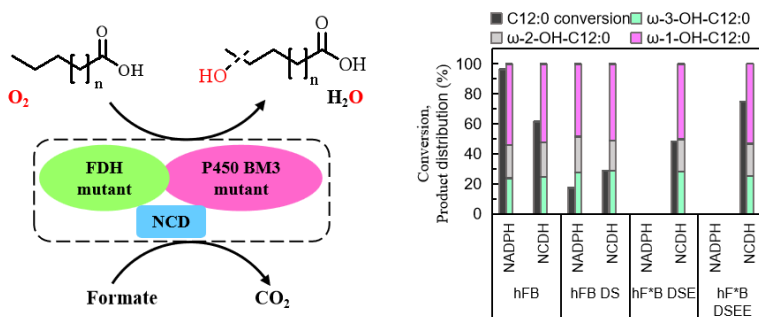


图 2. 甲酸驱动不同辅酶介导的 P450 BM3 催化月桂酸羟化

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。挖掘 *R. toruloides* NP11

基因组中甘油三酯TAG代谢关键基因*DGAI*、*LRO1*、*ARE1*和*TGL5*，构建了系列基因表达下调及基因过表达工程菌株，实现甘油二酯DAG和自由脂肪酸FFA过量积累，为设计先进脂质合成细胞工厂了重要材料（下图，*Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, 10, 1034972）；通过表达葡萄*Vitis vinifera*来源的松油醇合酶基因，成功在 NP11 中合成单萜 α -松油醇，并通过弱化竞争途径、增加前体供应及切断下游合成途径提高产量，其中弱化竞争途径并增加前体供应所得菌株的 α -松油醇产量可达1.5 mg/L，相比仅表达松油醇合酶时提高10倍以上。

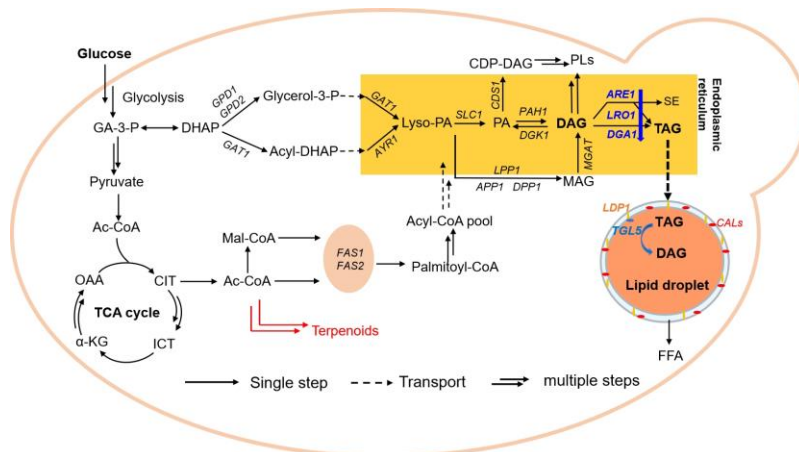


图 3. 圆红冬孢酵母脂肪酸合成及 TAG 代谢相关基因及途径

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	辽宁省自然科学学术成果二等奖	赵宗保	辽宁省科学技术协会

六、2022 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	Transition-metal-free synthesis of pyrimidines from lignin β -O-4 segments via a one-pot multi-component reaction	<i>Nature Communications</i> , 13, 3365(1-11)	Bo Zhang, Tenglong Guo, Zhewei Li, Fritz E. Kühn, Ming Lei, Zongbao K. Zhao, Jianliang Xiao, Jian Zhang, Dezhu Xu, Tao Zhang, Changzhi Li	Changzhi Li	17.694
2	Pilot-scale conversion of corn stover into lipids by the red yeast <i>Rhodospiridium toruloides</i>	<i>Journal of Environmental Chemical Engineering</i> , 10, 108858(1-9)	Qitian Huang, Rasool Kamal, Hongwei Shen, Hongbin Lu, Jingyi Song, Yadong Chu, Chuang Xue, Zongbao K. Zhao	Chuang Xue, Zongbao K. Zhao	7.968
3	Oxidative coupling of Kraft lignin mediated with hypervalent iodine reagent (III) for enhanced removal of dye in water	<i>Industrial Crops & Products</i> , 175(1), 114234(1-11)	Qin Chen, Chang Peng, Wujun Liu, Siyang Ning, Gang Hu, Zongbao K. Zhao, Haibo Xie	Haibo Xie	6.449
4	Metabolic engineering of <i>Rhodotorula toruloides</i> for resveratrol production	<i>Microbial Cell Factories</i> , 21(1), 270	Mengyao Zhang, Qidou Gao, Yijuan Liu, Zhumei Fang, Zhiwei Gong, Zongbao K. Zhao, Xiaobing Yang	Xiaobing Yang	6.352

5	Genetic manipulation of the interconversion between diacylglycerols and triacylglycerols in <i>Rhodospiridium toruloides</i>	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology , 10, 1034972(1-13)	Yue Zhang, Sufang Zhang, Yadong Chu, Qi Zhang, Renhui Zhou, Di Yu, Shuang Wang, Liting Lyu, Guowang Xu, Zongbao Kent Zhao	Zongbao Kent Zhao	6.064
6	Co-utilization of amino acid-rich wastes and glycerol for microbial lipid production	Biofuels Bioproducts & Biorefining , 16(1), 142–154	Rasool Kamal, Qitian Huang, Qian Wang, Xue Yu, Jingyi Song, Savitree Limtong, Zongbao K. Zhao	Rasool Kamal, Zongbao K. Zhao	5.239
7	Fatty acid compositional profiles of <i>Rhodotorula toruloides</i> haploid and diploid strains under various storage conditions	Fermentation , 8, 467(1-11)	Yue Zhang, Rasool Kamal, Qing Li, Xue Yu, Qian Wang, Zongbao Kent Zhao	Qian Wang	5.123
8	A phosphite-based screening platform for identification of enzymes favoring nonnatural cofactors	Scientific Reports , 12, 12484(1-14)	Yuxue Liu, Zhuoya Li, Xiaojia Guo, Xueying Wang, Zongbao K. Zhao	Yuxue Liu	4.997
9	Dissecting the essential role of N-glycosylation in catalytic performance of xanthan lyase	Bioresources and Bioprocessing , 9, 129(1-12)	Jingjing Zhao, Qian Wang, Xin Ni, Shaonian Shen, Chenchen Nan, Xianzhen Li, Xiaoyi Chen, Fan Yang	Xiaoyi Chen, Fan Yang	4.983
10	The role of NAD and NAD precursors on longevity and lifespan modulation in the budding yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Biogerontology , 23(2), 169–199	Chuks Kenneth Odoh, Xiaojia Guo, James T. Arnone, Xueying Wang, Zongbao K. Zhao	Chuks Kenneth Odoh, Zongbao K. Zhao	4.284
11	Engineering formaldehyde dehydrogenase from <i>Pseudomonas putida</i> to favor nicotinamide cytosine dinucleotide	ChemBioChem , 23(7), e202100697(1-6)	Junting Wang, Xiaojia Guo, Li Wan, Yuxue Liu, Haizhao Xue, Zongbao K. Zhao	Xiaojia Guo, Zongbao K. Zhao	3.461
12	Gram-scale biocatalytic preparation of the non-natural cofactor nicotinamide cytosine dinucleotide	Tetrahedron Letters , 88, 153368(1-5)	Li Wan, Xueying Wang, Yinghan Hu, Qing Li, Zongbao K. Zhao	Xueying Wang	2.032
13	构建可合成非天然辅酶的圆红冬孢酵母工程菌	中国生物工程杂志 , 42(5), 58–68	梁世玉, 万里, 郭潇佳, 王雪颖, 吕力婷, 胡英菡, 赵宗保*	赵宗保	0.723
14	小型集成化自动移液工作站系统及应用	合成生物学 , 3(1), 195–208	褚亚东*, 赵宗保*	褚亚东, 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	一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸类似物及其合成方法与应用	ZL2017112234583	2022-04-29	赵宗保, 李青, 刘武军
2	一种生物催化甘油产 1,3-丙二醇的方法	ZL201811154814.5	2022-05-17	赵宗保, 刘武军, 郭潇佳, 刘玉雪
3	一种工程菌株及其构建方法和应用	ZL201911285329.6	2022-06-03	赵宗保, 吕力婷, 焦翔, 张素芳
4	一种圆红冬孢酵母 RNA 聚合酶 III 型启动子及其应用	ZL201910004795.6	2022-06-07	赵宗保, 焦翔, 张素芳
5	一种非天然辅酶二氢烟酰胺胞嘧啶二核苷酸依赖型 P450 还原酶及其应用	ZL201811416373.1	2022-06-14	赵宗保, 李青, 刘武军
6	圆红冬孢酵母 RNA 聚合酶 III 型启动子及其应用	ZL201910005293.5	2022-06-28	赵宗保, 焦翔, 张素芳
7	一种工程菌株、其构建方法和应用	ZL201911285363.3	2022-09-23	赵宗保, 张月, 张素芳, 焦翔
8	一种生物催化还原丙酮酸产 D-乳酸的方法	ZL201910303767.4	2022-09-27	赵宗保, 刘玉雪, 王雪颖
9	酶促合成烟酰胺胞嘧啶二核苷酸的方法及其应用	ZL201911004591.9	2022-10-04	赵宗保、王雪颖
10	一种利用甲醇还原 NAD 类似物的方法	ZL201811154784.8	2022-10-25	赵宗保, 郭潇佳, 刘武军
11	一种利用甲醛还原 NAD 类似物的方法	ZL2018111548056	2022-11-29	赵宗保, 郭潇佳, 刘武军

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种细胞壁缺陷酵母工程菌及其构建方法与应用	202210093537.1	2022-01-27	赵宗保, 梁世玉, 张月, 吕力婷
2	一类 NAD(H) 类似物依赖型 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶突变体及其应用	202211626844.8	2022-12-20	赵宗保, 薛海墨, 王雪颖, 胡英菡
3	一类合成烟酰胺胞嘧啶二核苷酸的酵母工程菌株及构建方法与应用	202211626796.2	2022-12-20	赵宗保, 薛海墨, 王雪颖, 郭潇佳

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	非天然氧化还原辅酶介导生物催化	赵宗保	Keynote	第十四届全球华人化工学者研讨会	广州	2022.08.12-15
2	Conversion of Corn Stover into Lipids	赵宗保	Invited	第 74 回日本生物工程学会大会	线上	2022.10.19

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

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。

徐兆超研究员研究聚焦在发展新型生物功能荧光染料与化学生物学研究, 包括新型荧光染料设计和发光构效关系研究, 蛋白标记和识别, 超分辨荧光成像, 和荧光成像在化工过程和医学引导手术应用等。发表论文 130 余篇, 被引用 11000 多次, h 指数 48。获得国家基金委杰出青年基金、国家万人计划领军人才、创新人才推进计划中青年科技创新领军人才、基金委优秀青年基金、中科院百人计划等项目资助。2015-2021 年连续入选爱思唯尔中国高被引学者榜单, 获得 MSMLG Czarnik Emerging Investigator Awards。学术兼职包括: Coord. Chem. Rev. 编委, Chin. Chem. Lett. 副主编, 华东理工大学学报执行编委, 中国分析测试协会青年学术委员会委员, 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会常务理事。

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: 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	是否“院百人”	项目聘用人员或返聘人员请备注
1	徐兆超	男	1979.1	研究员	博士	是	是	是	否
2	苗露	女	1985.01	副研究员	博士	否	否	否	否
3	乔庆龙	男	1988.12	副研究员	博士	否	否	否	否
4	尹文婷	女	1983.1	工程师	博士	否	否	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	李志锋 (联合培养)	李锦	杨祎文
2	徐兆超	张越 (联合培养)	王光英	
3	徐兆超	陈樱珠 (联合培养)	周伟 (联合培养)	
4	徐兆超	段承恩 (联合培养)	许宁 (联合培养)	
5	徐兆超	包芳 (联合培养)	江文鈔	
6	徐兆超	梁月 (联合培养)	安凯	
7	徐兆超	阮奕琰	周雪莲 (联合培养)	
8	徐兆超	贾文豪	焉春雨 (联合培养)	
9	徐兆超	陈永慧	房香凝	
10	徐兆超		吴绍维	
11	徐兆超		张银婵	
12	徐兆超		陶奕	
13	苗露	宋澳旋	鲍鹏骏	

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	陈婕	博士	徐兆超	2022.5
	刘文娟	博士	徐兆超	2022.5

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	王超	徐兆超	2021.2

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	辽宁省细胞生物学会肿瘤细胞与分子生物学分会	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	<i>Chinese Chemical Letters</i>	副主编	2017 年
2	徐兆超	<i>Coordination Chemistry Reviews</i>	编委	2020 年
3	徐兆超	<i>Scientific Reports</i>	编委	2015 年
4	徐兆超	<i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i>	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	国家自然科学基金杰青项目	过程动态超分辨成像荧光染 (22225806)	2023.1-2027.12	徐兆超
2	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
3	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
4	国家自然科学基金面上项目	电位响应分子开关用于线粒体膜电位动态超分辨荧光成像 (22278394)	2023.01-2026.12	乔庆龙
5	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)	2019.1.1-2022.12.31	乔庆龙
6	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)	2021.1-2023.12	熊康明
7	辽宁省科学技术计划项目省自然科学基金资助计划	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)	2019.10.1-2022.9.30	苗露
8	中央引导地方发展	电位响应荧光分子开关用于线粒体膜电位长时间动态超分辨成像与疾病机制研究	2022.1-2022.12	乔庆龙

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

发展时空超分辨四维荧光成像解析全细胞溶酶体

长时间超分辨荧光成像对于揭示纳米尺度的细胞器动力学和功能越来越重要，但由于缺乏高度光稳定和环境敏感的荧光探针为研究工具，一直以来我们对细胞器互作网络的功能和调节机制，尤其是细胞器纳米级全景分布和时空过程所知尚少。分子探针与荧光成像 (1818) 研究组徐兆超研究员团队发展了酸性下自闪烁的单分子定位超分辨成像荧光探针 LysoSR-549，在 12 nm/ 20 ms 时空分辨率下长达 40 分钟解析全细胞溶酶体。

溶酶体是多功能细胞器，在降解生物分子、介导细胞代谢和细胞信号传导中发挥作用。溶酶体功能障碍在溶酶体贮积症、神经退行性疾病和癌症中的作用也已得到证实，使得溶酶体成为疾病治疗靶点之一。溶酶体多重功能是通过溶酶体与其他细胞器的融合或接触来实现，并由溶酶体动力学介导，包括溶酶体的运动、溶酶体数量、大小、形态和腔内酸性变化等。越来越多的证据表明，每个具有不同位置、运动轨迹和化学成分的溶酶体都具有特定的功能；但溶酶体又同时受到系统水平上的调节，以溶酶体簇等集体行为在整个细胞内发挥功能。破译全细胞溶酶体的空间分布、化学成分和动力学可以了解和发现溶酶体的多功能和作用网络，解析溶酶体个体功能与系统调控之间的关系。但溶酶体腔内 pH 4.5-5 的酸性环境使得荧光探针还无法在此条件下实现长时间的时空超分辨和对溶酶体酸性的动态识别。

研究团队将邻甲基吡啶引入到罗丹明螺酰胺中，开发了自闪烁探针 LysoSR-549。吡啶与异吲哚啉酮处于平面结构，并且吡啶 N 与羰基处于反式构型。由于吡啶的碱性大于羰基，因此在弱酸性下，质子优先与吡啶 N 结合而远离羰基。随着酸度的增加，吡啶环旋转，质子同时与羰基结合，使 pH 4.5-5 范围内的少量染料发生开环反应，形成荧光两性离子。随后又与咕吨环 10 号位-C 发生亲核加成反应，迅速恢复为不发荧光的螺内酰胺，从而完成一次闪烁过程。

基于这样的反应机理，LysoSR-549 自闪烁参数 pK_{cycl} 被降低到 3.2，使其能够在溶酶体 pH 下进行单分子定位超分辨成像(SMLM)，并达到了 12 nm/ 20 ms 时空分辨率，这是目前所报道的溶酶体超分辨成像中最高的定位精度。同时溶酶体内负载了大量的探针，由于只有少数探针处于闪烁发光状态，这就赋予了探针缓冲能力来抵抗光漂白，使得 LysoSR-549 呈现出杰出的光稳定性，实现了 40 分钟的长时间超分辨率成像，从而在单个溶酶体分辨的水平上解析了全细胞内所有溶酶体的运动轨迹，包括观察到最长运动距离可达 50 μm，最快运动速度可达 0.31 μm/s。该探针的单分子光子数与 pH 值呈线性关系，从而可以在单分子成像过程中识别每个溶酶体 pH 值。最终实现了单个溶酶体

解析水平上同时分辨整个细胞中所有溶酶体的动态和腔内 pH，并根据溶酶体分布、大小和腔内 pH 值来分辨出全细胞溶酶体亚群。

在论文中，我们还对不同外界刺激下的全细胞溶酶体进行了分析，发现不同条件下溶酶体的大小、数量、分布、动力学和腔内 pH 值均有显著差异，这可望对溶酶体相关疾病诊断提供新的方法。相关研究成果以“An Acid-regulated Self-blinking Fluorescent Prober for Resolving Whole-cell Lysosomes with Long-term Nanoscopy”为题发表在《德国应用化学》(Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61, e202202961.) 上。

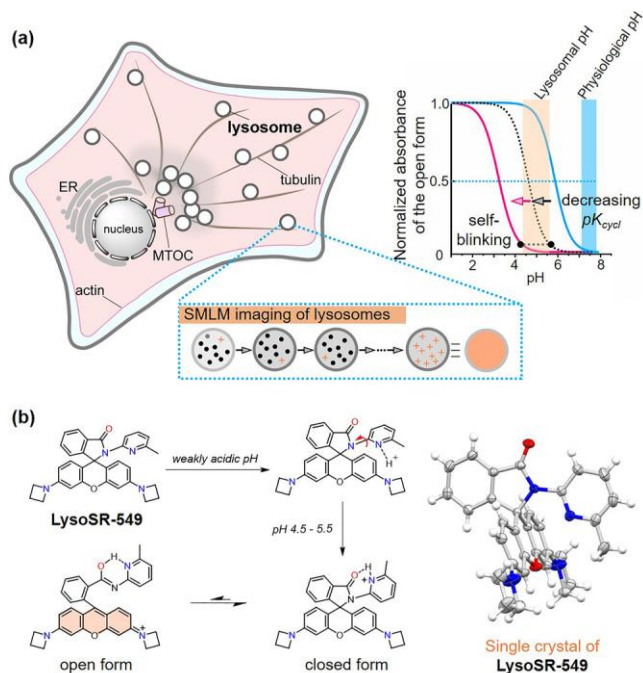


图 1 溶酶体分布及超分辨成像策略

(Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61, e202202961.)

2. 代表性研究工作进展

2.1 发现荧光自组装体纳米尺度结构演变和生长动态

徐兆超研究员团队实现了对荧光分子自组装体在 2 nm 尺度的超分辨荧光成像，发现了基于分子间弱相互作用的结构演变和动态组装过程，为超分辨成像空间分辨率逼近 1 nm、聚集发光材料的发光机理研究、组装体结构—功能的解析提供了新思路。

分子自组装是物质世界功能衍生和生命力发挥的重要手段。通过自组装，结构单元（原子/分子、分子集团、纳米尺度聚集体、纳米材料等）借助分子间弱相互作用，可以自发形成稳定的、具有特定结构和功能的、主要以非共价键结合的聚集体系。然而，由于自组装体内分子间相互作用的高度动态性和介尺度分辨难题，分子组装体的原位组装过程揭示和动态结构解析一直是一个挑战。

本工作中，我们发现单一荧光染料分子自发形成组装体，由于分子间弱相互作用在时空尺度上存在差异性和动态属性，组装体内部分子表现出时空依赖的发光特性，这种组装单元的发光异质性使得组装体在介尺度上表现出独特的纳米尺度结构演变过程。团队通过单分子定位显微镜 (SMLM) 荧光成像，对荧光自组装体内部结构中的最小发光单元定位，分辨率最高可达 2.8 nm；通过三维成像，发现了组装体内部所形成的发光单元的空间分布具有异质和动态属性；进一步，通过长时间超

分辨动态成像, 监测了受染料分子结构调控的不同形态组装体原位生长过程, 计算出不同组装体在不同阶段的生长速率。

相关研究成果以“In Situ Real-time Nanoscale Resolution of Structural Evolution and Dynamics of Fluorescent Self-assemblies by Super-Resolution Imaging”为题, 发表在《德国应用化学》(Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61, e202208678.) 上。

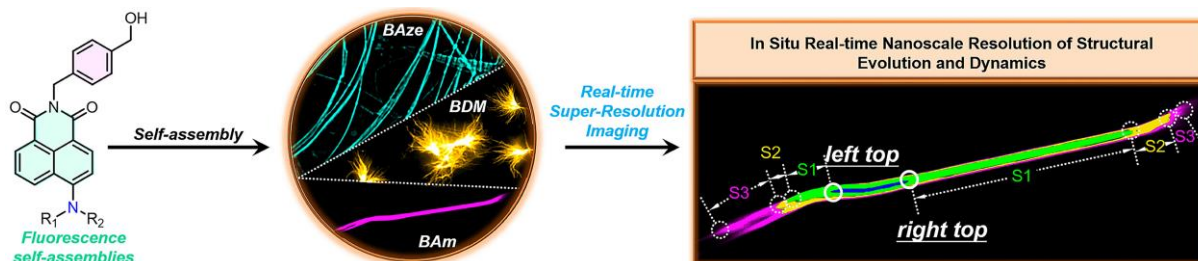


图 2 荧光自组装体的形态和实时超分辨成像
(Angew. Chem. Int. Ed., 2022, 61, e202208678.)

2.2 发展了活细胞实时、快速筛选新冠病毒抑制剂的方法

分子探针与荧光成像研究组 (1818 组) 徐兆超研究员团队发展了在活细胞中实时、快速地筛选新冠病毒感染抑制剂的方法。与大连理工大学药学院李悦青教授以及我所李国辉研究员团队合作, 从 2056 个化合物中筛选出有效的小分子抑制剂, 并通过分子动力学模拟解析出小分子与病毒 RBD 蛋白的作用方式。

SARS-COV-2 刺突蛋白的受体结构域 (RBD) 与宿主细胞外膜蛋白 ACE2 的相互作用是病毒感染的第一步。在活细胞中筛选可以显著提高抑制剂的有效性, 其中活病毒或假病毒筛选法是目前普遍被接受的药物评价方法。然而, 活病毒受到 3 级生物安全设施的限制, 而假病毒检测法存在操作步骤繁琐, 耗时长 (24-48h) 的缺点。因此, 发展基于活细胞的新颖快速的筛选技术是发现有效病毒进入抑制剂的迫切需要。

本工作中, 该团队利用蛋白标签法将有机荧光染料定点的标记于新冠病毒的 RBD 及其受体 ACE2 蛋白, 通过活细胞的实时荧光成像, 观察到 RBD 与 ACE2 共定位于细胞的外膜。基于蛋白的单位点的专一标记与有机染料的光稳定特性, 利用抑制剂与靶标蛋白的竞争结合, 通过实时成像细胞膜上 RBD 与 ACE2 的比率荧光变化, 能够在 1 小时内定量检测被分析物的抑制作用。通过对中和抗体和野生型蛋白的检测证明了该方法的有效性。

合作团队前期构建的药效团模型对 2056 个分子进行了虚拟筛选, 利用我们的方法进一步筛选, 最终得到 3 个有效的抑制病毒进入的小分子抑制剂, 其中化合物 3 抑制效果最优, 检测其 IC50 值为 7.1 μM , 活病毒和假病毒方法均证实了这一抑制剂的有效性。研究发现化合物 3 能够特异性的与 RBD 结合并促使 RBD 沉淀。进一步的分子动力学模拟解析出化合物 3 与 RBD S469-S477 氨基酸之间存在广泛的氢键相互作用, 这将抑制该区域的构象变化, 从而阻断 RBD 与 ACE2 的结合。

相关研究成果以“Rapid Screening of SARS-COV-2 Inhibitors via Ratiometric Fluorescence of RBD-ACE2 Complexes in Living Cells by Competitive Binding”为题, 发表于《药学报》(Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12, 3739- 3742)上。

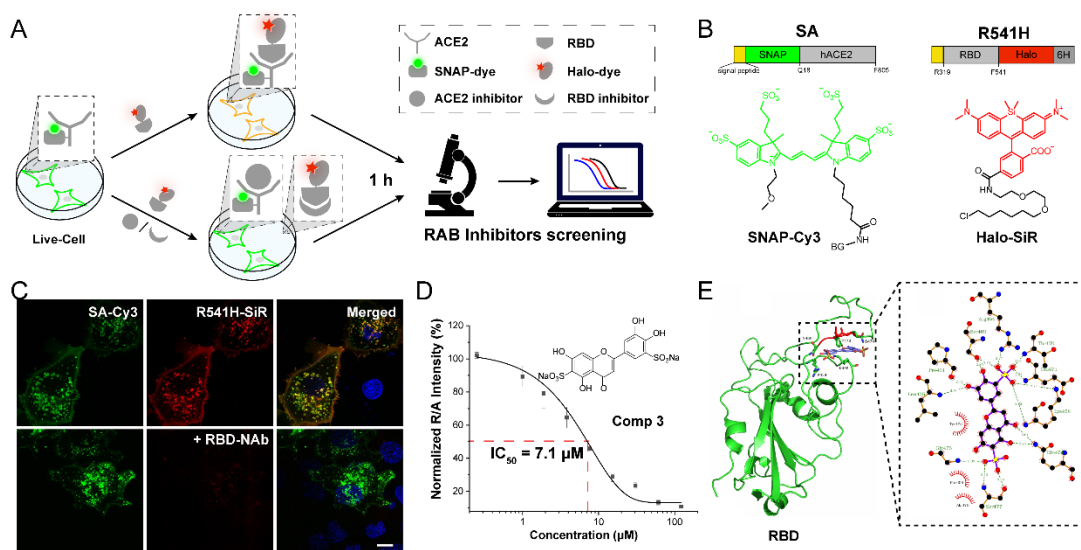


图 3 通过比例荧光成像快速筛选活细胞中的 SARS-CoV-2 RAB 抑制剂
(*Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12, 3739- 3742)

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	中国科学院朱李月华优秀博士生奖	陈婕	中科院
2	延长石油二等奖学金	陈婕	延长石油

六、2022 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	In situ real-time nanoscale resolution of structural evolution and dynamics of fluorescent self-assemblies by super-resolution imaging	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> , 61/e202208678	Qinglong Qiao, Wenjuan Liu, Yinchan Zhang, Jie Chen, Guangying Wang, Yi Tao, Lu Miao, Wenchao Jiang, Kai An, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	16.823
2	An acid-regulated self-blinking fluorescent probe for resolving whole-cell lysosomes with long-term nanoscopy	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> , 61/e202202961	Qinglong Qiao, Wenjuan Liu, Jie Chen, Xia Wu, Fei Deng, Xiangning Fang, Ning Xu, Wei Zhou, Shaowei Wu, Wenting Yin, Xiaogang Liu, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	16.823
3	A descriptor for accurate predictions of host molecules enabling ultralong room-temperature phosphorescence in guest emitters	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> , 61/e202200546	Supphachok Chanmungkalakul#, Chao Wang#, Rong Miao, Weijie Chi, Davin Tan, Qinglong Qiao, Cai Xia Ang, Choon-Hong Tan, Yu Fang, Zhaochao Xu*, Xiaogang Liu*	Zhaochao Xu and Xiaogang Liu	16.823
4	Rapid screening of Sars-Cov-2 inhibitors via ratiometric fluorescence of rbd- ace2	<i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i> ,	Lu Miao, Wei Zhou, Chunyu Yan, Yuebin Zhang, Qinglong Qiao,	Guohui Li, Yueqing	14.903

	complexes in living cells by competitive binding	12/3739- 3742	Xuelian Zhou, Yingzhu Chen, Guangying Wang, Zhendong Guo, Jun Liu, Hailong Piao, Xia Pan, Mengxue Yan, Weijie Zhao, Guohui Li*, Yueqing Li*, Zhaochao Xu*	Li, Zhaochao Xu	
5	Comment on “Acid-induced tunable white light emission based on triphenylamine derivatives”	<i>Chinese Chemical Letters</i> , 33/573- 574	Hongyu Lin* and Zhaochao Xu*	Hongyu Lin and Zhaochao Xu	8.455
6	A TICS-fluorophore based probe for dual-color GSH imaging	<i>Chinese Chemical Letters</i> , 33/4943- 4947	Wenjuan Liu, Jie Chen, Qinglong Qiao, Xiaogang Liu, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	8.455
7	BODIPY 493 acts as a bright buffering fluorogenic probe for super-resolution imaging of lipid droplet dynamics	<i>Chinese Chemical Letters</i> , 33/5042- 5046	Jie Chen, Wenjuan Liu, Xiangning Fang, Qinglong Qiao, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	8.455
8	Diagnosis Biomarkers of Cholangiocarcinoma in Human Bile: An Evidence-Based Study	<i>Cancers</i> , 14/3921	Liu Yang, Chang Wang, Lina Fang Bao, Jiayue Liu, Haiyang Chen, Lu Miao, Zhaochao Xu* and Guixin Zhang*	Zhaochao Xu and Guixin Zhang	6.575
9	Comparison of Rhodamine 6G, Rhodamine B and Rhodamine 101 spirolactam based fluorescent probes: a case of pH detection	<i>Spectrochimica Acta Part A</i> , 268/120662	Fei Deng*, Dongsheng Sun, Shixu Yang, Wei Huang, Chunfang Huang, Zhaochao Xu*, Limin Liu*	Fei Deng, Zhaochao Xu, Limin Liu	4.831
10	Molecular origins of the multi-donor strategy in inducing bathochromic shifts and enlarging stokes shifts of fluorescent proteins	<i>Physical Chemistry Chemical Physics</i> , 24/15937- 15944	Xia Wu, Davin Tan, Qinglong Qiao, Wenting Yin, Zhaochao Xu* and Xiaogang Liu*	Zhaochao Xu and Xiaogang Liu	3.945
11	基于抑制扭转的分子内电荷转移(TICT)提升有机小分子荧光染料亮度及光稳定性	<i>化学学报</i> , 4/553-562	许宁, 乔庆龙, 刘晓刚, 徐兆超	乔庆龙, 刘晓刚, 徐兆超	2.463
12	Modulation of dynamic aggregation in fluorogenic SNAP-tag probes for long-term super-resolution imaging	<i>Aggregate</i> , 2022/ e258	Qinglong Qiao, Wenjuan Liu, Weijie Chi, Jie Chen, Wei Zhou, Ning Xu, Jin Li, Xiangning Fang, Yi Tao, Yinchuan Zhang, Yingzhu Chen, Lu Miao, Xiaogang Liu, Zhaochao Xu*	Zhaochao Xu	0
13	Multi-scale dynamical cross-talk in zeolite-catalyzed methanol and dimethyl ether conversions	<i>National Science Review</i> , 9/nwac151	Shanfan Lin, Yuchun Zhi, Zhiqiang Liu, Jiamin Yuan, Wenjuan Liu, Wenna Zhang, Zhaochao Xu, Anmin Zheng, Yingxu Wei*, Zhongmin Liu*	Yingxu Wei, Zhongmin Liu	23.178
14	Dynamic confinement of SAPO-17 cage on the selectivity control of syngas conversion	<i>National Science Review</i> , 9/nwac 146	Haodi Wang, Feng Jiao*, Yi Ding, Wenjuan Liu, Zhaochao Xu, Xiulian Pan*, Xinhe Bao*	Xiulian Pan, Xinhe Bao	23.178

15	Directional construction of active naphthalenic species within SAPO-34 crystals toward more efficient methanol-to-olefin conversion	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 144/21408–21416	Chang Wang, Liu Yang, Mingbin Gao, Xue Shao, Weili Dai*, Guangjun Wu, Naijia Guan, Zhaochao Xu, Mao Ye, and Landong Li*	Weili Dai and Landong Li	16.383
16	Reaction rate enhancement by reducing surface diffusion barriers of guest molecules over ZSM-5 zeolites: A structured illumination microscopy study	<i>Chemical Engineering Journal</i> , 430/13276	Shichao Peng, Hua Li*, Wenjuan Liu, Junyi Yu, Zhaochao Xu, Mao Ye*, Zhongmin Liu	Hua Li and Mao Ye	16.744
17	Exploring the influence of inter- and intra-crystal diversity of surface barriers in zeolites on mass transport by using super-resolution microimaging of time-resolved guest profiles	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> , 61/e202203903	Shichao Peng, Yiwei Xie, Linying Wang, Wenjuan Liu, Hua Li*, Zhaochao Xu, Mao Ye*, Zhongmin Liu	Hua Li, Mao Ye	16.823
18	Construction of a one-dimensional Al-rich ZSM-48 zeolite with a hollow structure	<i>ACS Applied Materials & Interfaces</i> , 14/52025–52034	Wen Liu, Junjie Li, Qiang Yu, Huihui Chen, Wenjuan Liu, Zhiqiang Yang, Xuebin Liu, Zhaochao Xu, Shutao Xu, Xiangxue Zhu*, Xiujie Li*	Xiangxue Zhu, and Xiujie Li	10.383

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	一种对膜电荷响应的比率荧光探针及其在细菌检测的应用	2018104919827	2022.7.15	徐兆超, 苗露, 龙双双
2	一类高亮度碳酸酐酶荧光寿命成像探针及其合成和应用	2018115507252	2022.6.3	徐兆超; 陈婕; 乔庆龙
3	一类高亮度、高光稳定性的碳酸酐酶检测荧光探针	201811549621X	2022.6.3	徐兆超; 陈婕; 乔庆龙
4	一类含亚砷桥连的罗丹明荧光团及其合成方法和应用	2018115510240	2022.1.6	徐兆超; 邓霏
5	一类近红外孔雀绿染料及其合成方法和应用	2018115509188	2022.9.16	徐兆超; 邓霏
6	一种全光谱的光开关分子及其合成和应用	2018115549876	2022.11.15	徐兆超; 刘晓刚; 乔庆龙; 李锦
7	一种用于四嗪类生物正交标记的增强型荧光探针及其合成	2018115498906	2022.5.13	徐兆超; 乔庆龙
8	一类高稳定性的免洗 Halo-tag 探针及其合成方法和生物应用	2018115509718	2022.8.9	徐兆超; 乔庆龙
9	一种 488 nm 激发的高亮度、高稳定性荧光染料及其合成方法	2018115509864	2022.5.6	徐兆超; 乔庆龙
10	一类 680 nm 激发的高亮度荧光染料及其合成方法	2018115510005	2022.11.9	徐兆超; 乔庆龙

11	一类 710 nm 激发的高亮度荧光染料及其合成方法	2018115515155	2022.3.8	徐兆超; 乔庆龙
12	含活性酯的高亮度、高稳定性荧光染料及其合成和应用	201811554891X	2022.8.9	徐兆超; 乔庆龙
13	一类用于脂滴标记的荧光染料及其合成方法和应用	2018115500959	2022.6.3	徐兆超; 乔庆龙
14	一种 488 nm 激发的免洗 SNAP-tag 探针及其制备方法	2018115508560	2022.3.18	徐兆超; 乔庆龙
15	一种快速特异性标记 SNAP-tag 的荧光探针及其制备和生物应用	2018115498747	2022.6.3	徐兆超; 乔庆龙
16	一种高稳定性的免洗 SNAP-tag 探针及其制备方法和应用	2018115624379	2022.3.18	徐兆超; 乔庆龙
17	一种高亮度、高稳定性免洗 SNAP-tag 探针及其制备方法及应用	2018115591591	2022.3.18	徐兆超; 乔庆龙
18	一种 488 nm 激发的免洗 Halo-tag 探针及其合成和生物应用	2018115546030	2022.3.18	徐兆超; 乔庆龙
19	一种高稳定性 Halo-tag 探针及其合成和生物应用	2018115496597	2022.9.17	徐兆超; 乔庆龙
20	一类高亮度、高稳定性的活性荧光染料及其合成和应用	2018115509008	2022.3.18	徐兆超; 乔庆龙
21	一种近红外线粒体荧光探针及其合成方法	2018115507093	2022.6.3	徐兆超; 周伟
22	一类 532 nm 激发的罗丹明类荧光染料及其制备方法	2018115509883	2022.11.9	徐兆超; 周伟; 乔庆龙
23	一类 550 nm 激发的罗丹明类染料及其制备方法	2018115551151	2022.3.18	徐兆超; 周伟; 乔庆龙
24	一种高亮度、高稳定性的细胞膜碳酸酐酶 IX 荧光探针	2018115506688	2022.7.15	徐兆超; 周伟; 乔庆龙
25	一种基于 SNAP-tag 技术的细胞膜荧光探针及其制备和应用	2018115543668	2022.6.3	徐兆超; 周伟; 乔庆龙
26	一种高亮度的免洗 SNAP-tag 探针及其合成方法和应用	2018115228926	2022.7.15	徐兆超; 郑加柱; 乔庆龙
27	一种高荧光量子产率的免洗 Halo-tag 探针	2019112578119	2022.11.15	徐兆超, 许宁, 乔庆龙
28	一类 Halo-tag 蛋白靶向的双光子荧光探针的合成及应用	2019112578975	2022.11.15	徐兆超, 王光英, 乔庆龙
29	一类双光子溶酶体靶向荧光探针的制备及细胞成像研究	2019112579304	2022.11.15	徐兆超, 王光英, 乔庆龙
30	羰基氮杂环丁烷取代的萘酰亚胺类荧光染料	2019112587739	2022.11.15	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	一种用于细菌膜实时免洗的双光子成像的方法	2022113095678	2022.10.25	徐兆超, 苗露
2	一种溶致变色脂滴探针及其合成与应用	2022115114739	2022.11.30	徐兆超, 王光英, 乔庆龙

3	一种用于靶向脂滴的荧光探针及其合成方法与细胞成像应用	2022115207269	2022.12.1	徐兆超, 王光英, 乔庆龙
4	一种用于脂滴标记的高亮度荧光染料及其合成方法和应用	2022115116096	2022.11.30	徐兆超, 王光英, 乔庆龙
5	一种用于脂滴标记的环境敏感荧光染料及其合成方法和应用	202211520876X	2022.12.1	徐兆超, 王光英, 乔庆龙
6	一类具有大斯托克斯位移的长波长脂滴荧光探针	2022116022908	2022.12.14	徐兆超, 安凯, 乔庆龙
7	一类具有开关环结构的五甲川菁染料的合成及应用	2022115874309	2022.12.12	徐兆超, 安凯
8	一种适用于长时间细胞膜动态超分辨成像的 五甲川菁染料荧光探	2022115874949	2022.12.12	徐兆超, 安凯, 乔庆龙
9	一类用于脂滴免洗成像的高稳定性荧光染料及其合成和应用	2022115983645	2022.12.14	徐兆超, 江文钊
10	一类用于细胞核标记的荧光染料及其合成和应用	202211598372X	2022.12.14	徐兆超, 江文钊
11	一种自闪烁荧光染料及其合成和应用	2022115874667	2022.12.12	徐兆超, 周伟, 宋澳旋, 乔庆龙
12	一类基于 Halo-tag 识别的 ON-OFF 荧光探针及其合成方法与应用	2022115874277	2022.12.12	徐兆超, 鲍鹏骏, 乔庆龙
13	一种可用于 405 nm 激发的 SNAP-tag 探针的制备方法及应用	2022115463956	2022.12.5	徐兆超, 陶奕, 乔庆龙
14	基于 SNAP-tag 技术的细胞膜超分辨荧光染料及其合成方法和应用	2022115875142	2022.12.12	徐兆超, 阮奕琰

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，张大煜青年学者，中科院青促会优秀会员。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从事博士后研究。发展了一种高通量、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，致力于微流控芯片单细胞分泌分析、筛选技术研究。研究相关工作以责任作者发表于 PNAS, National Science Review, Science Signaling, Analytical Chemistry 等国际期刊（单篇最高他引 460 余次）。国际、国内学术会议邀请报告、口头报告多次，获 2017 年国际分析科学大会青年报告奖。

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发展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：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	是	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	工程师	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	邓九
2	陆瑶	李斌		徐双凤
3	陆瑶	叶海月（联合培养）		
4	陆瑶	贾翠云（联合培养）		
5	陆瑶	方昱涵（联合培养）		
6	陆瑶	侯悦（联合培养）		
7	陆瑶	赵梦元（联合培养）		
8	陆瑶	赵亚婷（联合培养）		
9	陆瑶	龙阳阳（联合培养）		
10	陆瑶	薛韩晓（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	李慧冰（联合培养）	硕士研究生	刘显明	2022.06.30

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	李林梅	陆瑶	2022.02.25

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	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 年至今
2	陆瑶	Bioengineering	编委	2022 年至今
3	陆瑶	Journal of Analysis and Testing	青年编委	2020 年至今
4	林炳承	Electrophoresis	名誉编委	2016 年至今

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	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
3	国家自然科学基金委面上项目	基于仿生芯片的肝小叶空间异质性单细胞分析研究（22274154）	2023.01-2026.12	陆瑶
4	国家自然科学基金委青年科学基金项目	单细胞分泌组分析技术解析神经-免疫细胞相互作用研究（82201638）	2023.01-2025.12	邓九
5	国家自然科学基金委青年科学基金项目	高通量单细胞分辨率的肿瘤微球追踪分析平台及药物评价研究（82203220）	2023.01-2025.12	冀雅慧
6	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	李林梅（参与）
7	大连化物所创新研究基金探索基金	数字微流控芯片智能化大规模单细胞多组学分析用样本前处理平台的构建（DICP I202208）	2023.01-2024.12	刘显明
8	大医附一-大连化物所医工联合创新基金	基于仿生心脏芯片的高尿酸房颤机制研究及临床药物筛选（DMU-1&DICP UN202201）	2022.07-2024.06	陆瑶
9	中央引导地方科技发展资金	免疫单细胞分泌蛋白动态分析技术研究（2022JH6/100100004）	2022.01-2022.12	陆瑶
10	中央引导地方科技发展资金	基于数字液滴微流控芯片的微量生物样本多指标、快速免疫检测技术研究	2022.07-2024.06	刘显明
11	辽宁省“揭榜挂帅”科技攻关项目	衰老多器官损伤重大疾病早诊早防早治技术/基于单细胞分析方法筛选衰老标记物研究	2022.04-2024.12	陆瑶（骨干）

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

1.1 利用单细胞分泌分析技术解析神经—免疫细胞互作网络

随着全球人口逐步进入老龄化阶段，神经退行性疾病正成为威胁人类健康的重大疾病之一。与神经退行性疾病直接相关的是神经细胞，但神经细胞并不是孤立存在的，神经细胞需要通过物理接触、生物分子的信号交换等诸多手段与其他细胞进行信息传递、相互作用，以协同完成生物学功能。

近年来的研究表明，神经系统和免疫系统之间存在密切的相互作用，大脑内免疫细胞在塑造、调控神经细胞神经功能中起到关键作用。尽管已有研究利用质谱、PCR、单细胞/单核核酸测序（sc-RNAseq/snRNA-seq）等技术，在群体细胞水平或在单细胞水平上致力于解析神经—免疫细胞间的互作关系，然而神经—免疫细胞在生理和病理状态下如何通过多种分泌因子信号介导相互作用尚不清楚。解析神经—免疫细胞间互作网络，不仅可以更清晰深入认识神经—免疫细胞通讯这一基础生物学过程，也有望为理解神经退行性疾病的发展及其疾病诊断标志物的发现提供重要前期基础。

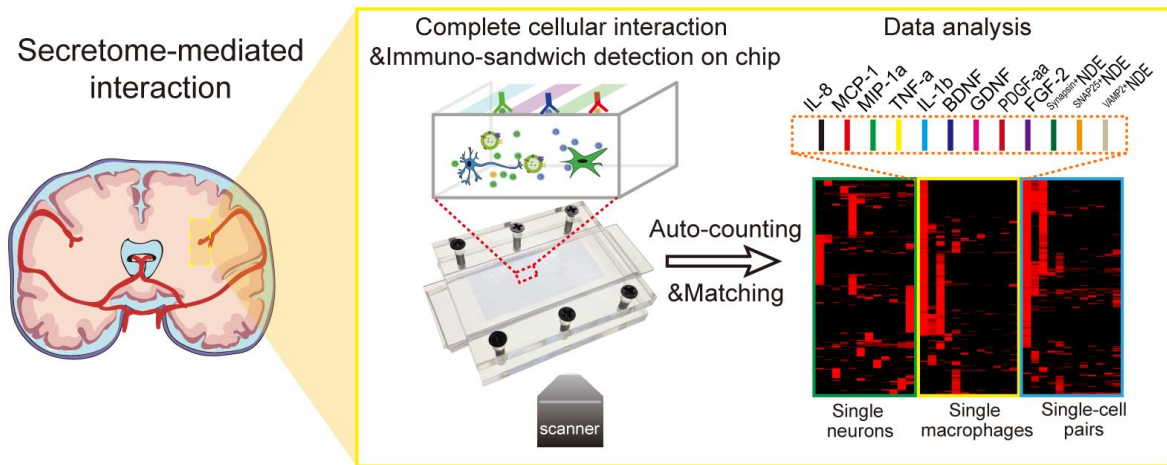


图 1 单细胞分泌分析技术下的神经-免疫细胞互作网络研究示意图

(*PNAS*, 2022,119(44):e2200944119.)

本工作中，团队利用前期发展的单细胞多种类分泌因子检测技术(*PNAS*, 2019)，实现了单个神经细胞 12 种分泌因子的同时检测，包括细胞因子、神经营养因子和神经源性外泌体，揭示了神经细胞多种类分泌因子的异质性和相关性；将其应用于神经—免疫配对单细胞互作研究，发现浸润性巨噬细胞与常驻巨噬细胞（小胶质细胞）对神经细胞的分泌功能调控上具有不同的效果，如浸润性巨

噬细胞一般倾向于抑制神经细胞分泌外泌体，而小胶质细胞则会促进神经细胞分泌外泌体。进一步地，研究人员发现阿尔茨海默疾病 (Alzheimer disease) 模型下的神经细胞与巨噬细胞或小胶质细胞的相互作用，均会导致促炎细胞因子的分泌增加。该研究为深入认识大脑微环境提供了新技术支持，并有望为神经退行性疾病发生、发展标志物的发现提供数据参考。相关文章发表于《美国国家科学院院刊》(*Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS*)。

2. 代表性研究工作进展

2.1 自主研发数字微流控设备实现微量样本多靶标免疫分析

基于抗体-抗原特异性识别的免疫检测技术是生物医学研究、临床诊断及药物开发等领域中应用最广泛的靶向、高灵敏蛋白检测方法。传统的基于 96 孔板的免疫检测技术存在样品/试剂消耗量大、检测指标单一等缺点。而数字微流控 (即 Digital Microfluidics, 简称 DMF) 芯片可通过电场驱动实现在二维平面对微升-纳升级液体样本进行精准、自动操控，具有实现微量生物样本自动化检测并升级传统分析平台的潜力。然而由于光谱重叠等技术限制，目前文献报道的 DMF 免疫检测平台一般仅能实现 2-3 种靶向蛋白的同时分析，难以满足研究、应用需求。

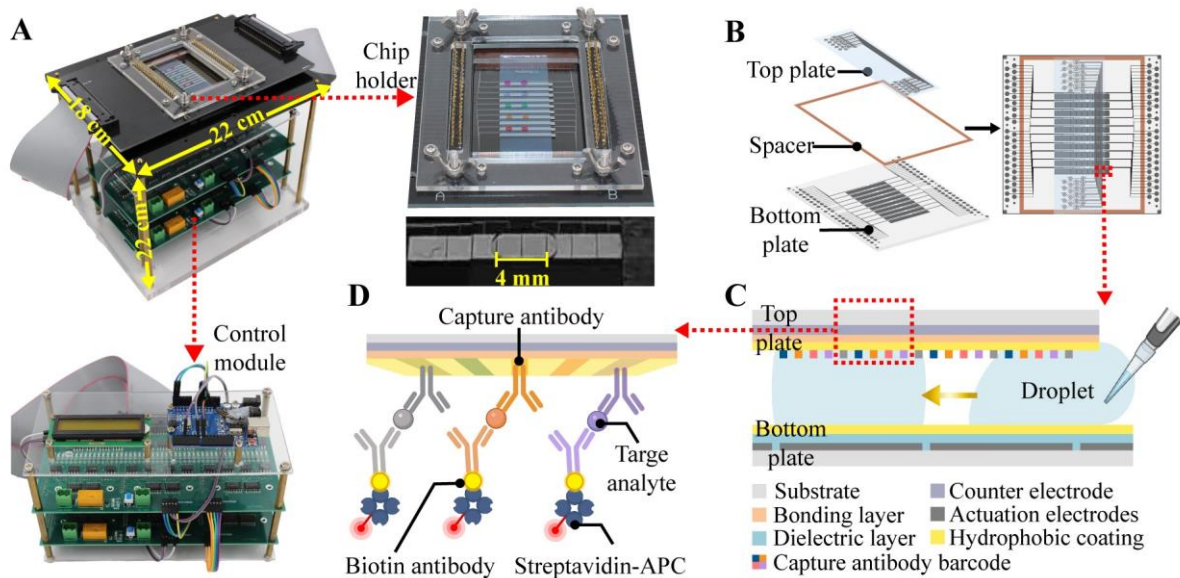


图 2 数字微流控设备结构及免疫分析应用示意图

(*Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 215: 114557.)

针对上述问题，研究团队通过在 DMF 平台集成条形码芯片技术，利用位置分辨突破光谱重叠限制成功实现多指标免疫检测：在 DMF 芯片上极板的疏水层表面构建位置分辨的抗体条形码阵列用于多指标蛋白检测，在 DMF 芯片的底板上建立独立驱动电极阵列实现微量样品、检测试剂等的输运以完成反应、染色等免疫检测过程。研究者最终在同一芯片上利用单色荧光检测成功实现了十个样本以及每个样本十种靶向蛋白的同时分析，为目前文献报道的 DMF 平台免疫检测的最高通量及最多指标，样品消耗量仅为 4 微升。值得一提的是，本研究中所用的数字微流控设备、分析芯片及驱动软件均为我所自主研发，前期入选 2022 年度《中国科学院自主研制科学仪器》名录。数字微流控多指标免疫分析技术及相关设备的建立有望进一步提升我国在生物医学相关领域的研究和制造能力。相关文章发表于《生物传感器与生物电子》(*Biosensors and Bioelectronics*)。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2022 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	Mapping secretome-mediated interaction between paired neuron-macrophage single-cells	<i>PNAS</i> , 2022,119(44): e2200944119	Jiu Deng, Yahui Ji, Fengjiao Zhu, Lina Liu, Linmei Li, Xue Bai, Huibing Li, Xianming Liu, Yong Luo, Bingcheng Lin, and Yao Lu*	Yao Lu	12.779
2	Spatial barcoding-enabled highly multiplexed immunoassay with digital microfluidics	<i>Biosensors and Bioelectronics</i> , 2022, 215: 114557	Huibing Li#, Xianming Liu##*, Fengjiao Zhu, Dachuan Ma, Chunyue Miao, Haoran Su, Jiu Deng, Haiyue Ye, Hongyu Dong, Xue Bai, Yong Luo, Bingcheng Lin, Tingjiao Liu*, Yao Lu*	Xianming Liu, Tingjiao Liu, Yao Lu	12.545
3	Microfluidics-based technologies for the analysis of extracellular vesicles at the single-cell level and single-vesicle level	<i>Chinese Chemical Letters</i> , 2022,33(6): 2893-2900	Fengjiao Zhu, Yahui Ji, Jiu Deng, Linmei Li, Xue Bai, Xianming Liu, Bingcheng Lin, Yao Lu*	Yao Lu	8.455
4	Point-of-care multiplexed single-cell protein secretion analysis based on tyramide signal amplification	<i>View</i> , 2022, 3(6): 20220033	Fengjiao Zhu, Songnan Liu, Xue Bai, Xianming Liu, Bingcheng Lin, Yao Lu*	Yao Lu	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	一种便携高通量单细胞外囊泡检测装置及可视化检测方法	ZL2019 11158961.4	2022-06-03	陆瑶, 朱凤佼, 冀雅慧, 白雪

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种基于数字液滴微流控的多样本通量多指标检测装置及其应用	202210233890.5	2022-03-10	陆瑶、刘显明、李慧冰、马大川、林炳承

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-based single-cell secretion analysis	陆瑶	分会邀请	The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	线上	2022.10.23-2022.10.27

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	施奇惠	复旦大学	单细胞分析视野下的临床液体活检	2022.1.11

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：0411-39787236
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、“兴辽英才计划”科技创新领军人才、大连市应用基础等项目。已在 *Cell Metabolism*、*Gut*、*Nature*、*Nature Communications*、*Advanced Science*、*Cancer Communications*、*Theranostics*、*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	夏天	男	1985.01	副研究员	博士	否	否	
3	陈迪	女	1988.03	副研究员	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

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	李奕蓉	凌婷	吾夏尔·吾提克尔
2	朴海龙	包文俊	杨人钰	李思怿
3	朴海龙	王宇晗	张怡然	陆珊珊
4	朴海龙	徐筱涵（联合培养）	裴劲君	王稳
5	朴海龙	丁宁枫（联合培养）		
6	朴海龙	梁昆明（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	陈欢	博士	朴海龙	2022.12
2	房磊（联合培养）	博士	朴海龙	2022.06

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	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	辽宁省“兴辽英才计划”科技创新领军人才项目	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
4	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）
5	大连化物所青年基金项目	基于多层次转录组学深度整合挖掘的关键癌症机制研究（DICP I202129）	2022.01-2023.12	陈迪
6	中国博士后科学基金面上项目	基于 SHH 通路调控谷氨酸转运体 EAAT2 在脑胶质瘤中的作用及分子机制研究（2022M713089）	2023.01-2024.12	陆珊珊
7	高层次人才创新支持计划（青年科技之星项目）	基于代谢重编程-免疫系统相互作用的肝癌免疫治疗靶标识别研究（2021RQ009）	2022.01-2023.12	陈迪
8	高层次人才创新支持计划（青年科技之星项目）	基于活性蛋白质组学的可利霉素抗肿瘤作用靶标的发现及确证（2021RQ005）	2022.01-2023.12	齐欢
9	国家自然科学基金青年基金	MTDH 棕榈酰化调控脂质代谢稳态失衡促进乳腺癌发生发展的机制研究（32201217）	2023.01-2025.12	王稳
10	国家重点研发计划	营养及代谢物感应与器官稳态的调控机制（2022YFA0806500）	2022.12-2027.11	朴海龙（骨干）
11	大连化物所探索基金项目	基于单细胞和空间多组学整合的肺癌多原发及淋巴结转移标志物研究（DICP I202209）	2023.01-2024.12	朴海龙

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	无锡臻和生物科技有限公司	肺癌和食管癌易感基因检测及大数据算法开发	2022.07-2023.12	朴海龙

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 发现蛋氨酸代谢在抗肿瘤免疫中的重要作用

目前，免疫检查点阻断（ICB）疗法在治疗黑色素瘤和其他恶性肿瘤方面已显示出非常好的临床疗效。然而，由于免疫逃避和治疗抵抗的存在，只有 15% 至 20% 的患者表现出积极的临床反应。因此，发展 ICB 和疗效预测标志物的新型联合疗法，阐明免疫检查点的潜在调控机制对于制定有效的肿瘤免疫治疗策略至关重要。同时，越来越多的证据表明，特定必需氨基酸的饮食限制可以改变癌症的发展和与治疗结果。

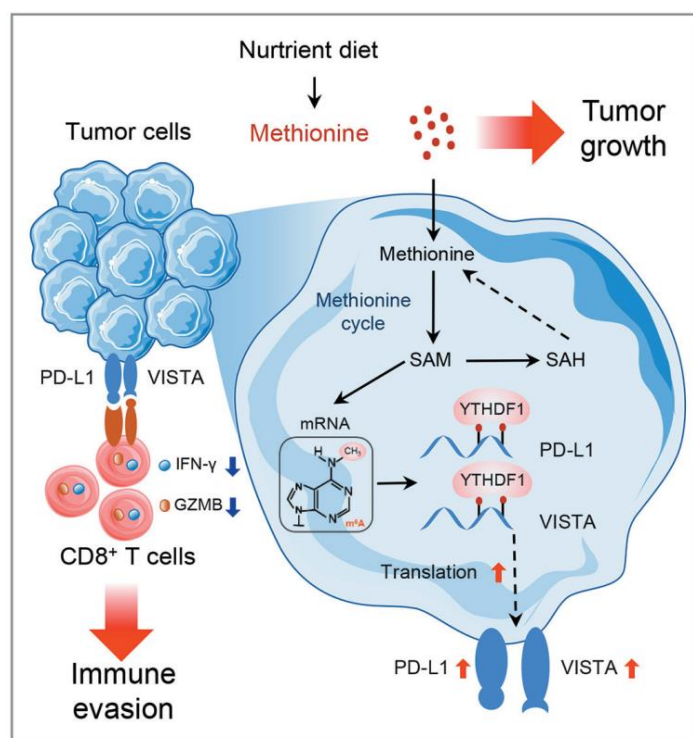


图 1 蛋氨酸代谢在抗肿瘤免疫中作用机制
(*Gut*, 2022, 0, 1-11)

我组与中山大学鞠怀强研究员、徐瑞华教授团队合作，发现饮食中的蛋氨酸限制能通过增加不同小鼠模型中肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞的数量和细胞毒性来减少肿瘤生长并增强抗肿瘤免疫力。本工作中，研究人员发现，来源于甲硫氨酸代谢的 S-腺苷甲硫氨酸可以促进肿瘤细胞中的 N6-甲基腺苷

(m⁶A) 甲基化和免疫检查点的翻译, 包括 PD-L1 和 T 细胞活化的 V 域 Ig 抑制因子 (VISTA)。此外, MRD 或 m⁶A 特异性结合蛋白 YTHDF1 消耗通过恢复 CD8⁺ T 细胞的浸润来抑制肿瘤生长, 并与 PD-1 阻断协同作用以更好地控制肿瘤。该研究揭示了蛋氨酸代谢、m⁶A 甲基化和抗肿瘤免疫在肿瘤进展中的新机制联系, 并表明蛋氨酸饮食干预或靶向 YTHDF1 是抗肿瘤免疫治疗的潜在治疗方法。

1.2 揭示药物二甲双胍的作用靶点及分子机制

二甲双胍, 作为治疗二型糖尿病的一线药物, 可降低糖尿病人的体重、缓解脂肪肝, 同时, 也被发现具有能潜在地抵抗由于糖尿病所引起的多种癌症的效果。然而, 它的分子靶点却一直不清楚, 这极大地限制了我们对二甲双胍的理解和应用。

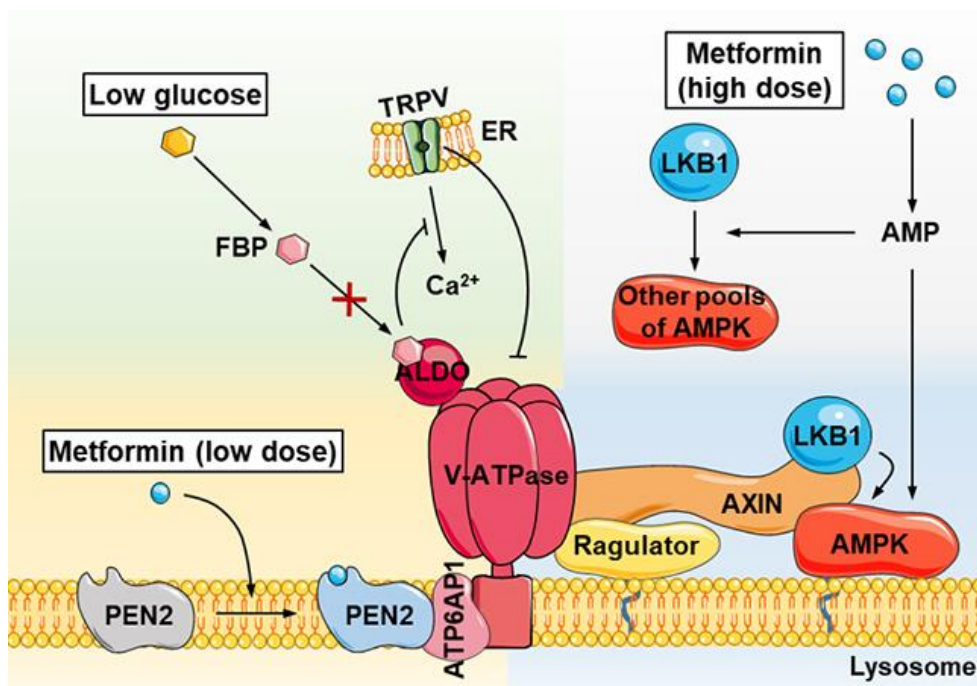


图 2 二甲双胍激活 AMPK 机制
(*Nature*, 2022, 603, 159–165)

我组与厦门大学林圣彩院士团队和邓贤明教授团队合作, 鉴定到二甲双胍直接作用的分子靶点为 PEN2 (γ -secretase 的亚基), 并进一步揭示了这一分子间的相互作用介导的溶酶体途径, 激活 AMPK 的具体方式, 阐释了 AMPK 相关途径在二甲双胍所介导的降糖、延长寿命和延缓衰老等功能上发挥的重要作用。

本工作中, 研究人员通过合成二甲双胍的化学探针, 从细胞中“钓”出了多种可能和二甲双胍结合的蛋白, 并通过后续大量的分子生物学实验, 最终找到了一个名为 PEN2 的蛋白, 能够介导二甲双胍对 AMPK 的激活。进一步研究表明, PEN2 就是二甲双胍通过启动溶酶体途径激活 AMPK, 达到降低脂肪肝、缓解高血糖、延长寿命等诸多效果的关键所在。近年来, 我组与林圣彩团队密切合作, 围绕细胞对营养物质与能量的感知机制以及相关疾病的代谢紊乱机制等研究取得了一系列成果, 发现和鉴定了细胞感应葡萄糖缺乏的溶酶体途径和所在的“葡萄糖感受器”, 及其激活 AMPK 的方式, 并打破了传统的“AMPK 的激活仅依赖于 AMP 浓度的变化”的认知。基于合作团队发现的溶酶体 AMPK 通路, 他们揭示了 AMPK 依赖于不同应激的状态的时空调控, 揭示了钙离子通道 TRPV 介导了缩醛酶感知葡萄糖到 AMPK 激活的过程, 让葡萄糖感知的通路全线贯通。

2. 代表性研究工作进展

2.1 生长因子 Midkine 通过非经典途径调控 LKB1-AMPK 通路的新机制

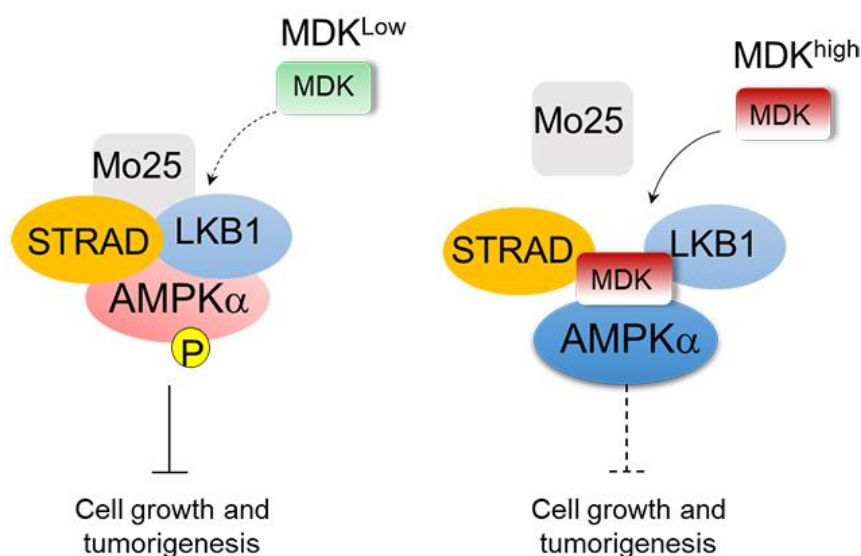


图 2 Midkine 通过蛋白互作的方式抑制 LKB1-AMPK 通路活性
(*Cell Death & Disease*, 2022, 13, 414)

生长因子对生理活动具有着重要的调节作用，分泌到细胞外是其最常见的作用方式。生长因子作为配体，可以通过结合细胞膜上的特异受体来激活细胞内的信号通路。而 Midkine 是生长因子的重要种类之一，在发育、损伤修复、血压调控、炎症免疫反应等过程中发挥着重要作用，并在多种癌症中具备高表达的特性。细胞外的 Midkine 可与多种细胞膜上的受体蛋白相结合，但是由于其亲和性较低，不足以解释 Midkine 的全部功能。目前，虽然有研究证明细胞外的 Midkine 蛋白可以通过胞吞作用进入细胞内部并进入细胞核，但对 Midkine 在细胞内的功能研究鲜有报道。

本工作中，研究人员发现细胞外的 Midkine 蛋白可以高效地转运进入细胞内，并定位于细胞质中，暗示了 Midkine 在细胞质中发挥着重要的作用。通过基于大数据的通路富集分析，研究人员首次发现 Midkine 与 AMPK 通路具有密切的相关性。随后，通过生物化学和细胞生物学实验证明 Midkine 抑制了 AMPK 的磷酸化激活。值得注意的是，阻止 Midkine 进入细胞可以解除其对 AMPK 的抑制作用。这一发现证明了 Midkine 对 AMPK 的抑制作用是发生于细胞内部的，证实了 Midkine 蛋白具有重要的胞内功能。

此外，我组进一步探索了 Midkine 抑制 AMPK 的分子机制，确认了 Midkine 可以通过 AMPK 的上游激酶 LKB1 来调控 AMPK 的活性。一般情况下，LKB1 通过与 STRAD 和 Mo25 形成异源三聚体，从而发生多位点自磷酸化并进行激活。而本工作中，研究人员发现 Midkine 可以直接结合 LKB1 和 STRAD 蛋白，从而抑制 LKB1-STRAD-Mo25 蛋白复合体的形成，进而抑制了 AMPK 的激活。研究人员进一步通过基因编辑手段及细胞生物学实验发现，通过 Midkine 调控 LKB1-AMPK 通路后能够促进癌症细胞增殖。临床数据分析显示，Midkine 表达水平与 AMPK 的活性及病人生存率呈现负相关，证明了 Midkine 通过抑制 LKB1-AMPK 通路促进癌症的发展。本工作为全面解析 Midkine 的功能提供了新方向，也为 Midkine 的临床转化应用提供了新思路。

2.2 揭示肝癌脂代谢异常的关键分子机制

代谢重编程是癌症的重要特征。脂肪酸从头合成增强是癌细胞中常见的代谢紊乱方式，正常细

胞主要是通过外源来摄取和获取脂质的，而癌症细胞则更依赖脂肪酸从头合成维持脂质稳态，以此来满足自身增殖和生长的需求。因此，明确靶向癌症细胞脂肪酸合成过程是治疗肝癌的重要方法之一。

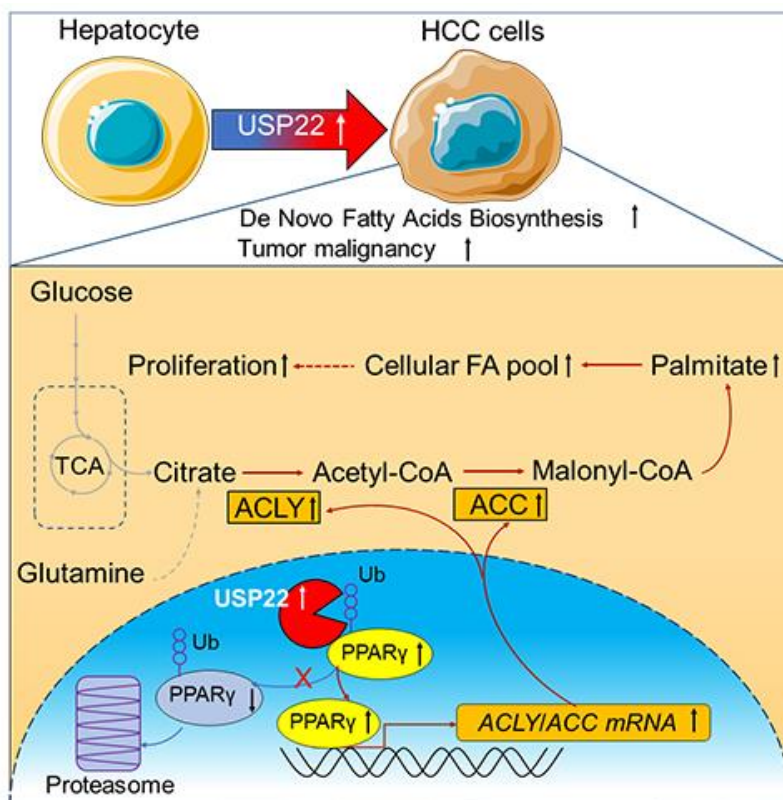


图 3 HCC 中脂肪酸从头合成关键酶 ACLY 及 ACC 转录调控机制
(*Nature Communications*, 2022, 13, 2187)

我组与生物分子高分辨分离分析及代谢组学研究组 (1808 组) 许国旺研究员团队，以及大连医科大学附属第一医院谭广教授团队合作，在前期对蛋白质泛素化及去泛素化相互作用的研究基础上，进一步发现了去泛素化酶 USP22 可调控肝癌脂代谢的合成过程，并揭示了 USP22 可通过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 促进肝癌脂肪酸合成的新机制，为靶向肝癌脂质合成途径的药物开发提供了新思路。

本工作中，研究人员首先通过分析肝癌病理组织中 USP 家族蛋白的表达情况，并结合代谢组学发现了去泛素化酶 USP22 与肝癌脂质合成具有显著的相关性；后续通过对细胞分子生物学实验和代谢物的分析，进一步佐证了 PPAR γ 是 USP22 参与肝癌脂质代谢的重要底物分子。PPAR γ 是一种配体激活的转录因子，能够激活脂肪酸合成关键酶 ACC、ACLY、FASN 等的表达，进而促进脂质生成。但是，目前对其调控机制的研究并不完善。研究人员通过生物化学实验证实了 USP22 可以通过切除 PPAR γ 多个赖氨酸位点的 K48 泛素链来稳定其表达，稳定表达的 PPAR γ 会进一步激活其靶基因 ACC、ACLY 的表达，最终促进了脂肪酸从头合成并导致了肝癌的发生。此外，研究团队通过对小鼠模型的研究证实了干扰 USP22-PPAR γ -ACC/ACLY 的信号传导途径除了会抑制脂质合成，还会显著抑制裸鼠瘤的生长。临床组织中 USP22 与 PPAR γ 、ACC、ACLY 的表达都具有显著的正相关性，USP22 高表达的肝癌病人预后较差。该工作为靶向肝癌脂肪酸合成的治疗提供了新的科学依据。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	2021-2022 学年国科大优秀学生干部	李奕蓉	中国科学院大学
2	2022 年硕士研究生国家奖学金	李奕蓉	国家教育部
3	2021-2022 学年国科大三好学生	包文俊	中国科学院大学
4	2021-2022 学年国科大三好学生	杨人钰	中国科学院大学

六、2022 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	Methionine deficiency facilitates antitumour immunity by altering m ⁶ A methylation of immune checkpoint transcripts	<i>Gut</i> , 2022, 0, 1-11	Ting Li, Yue-Tao Tan, Yan-Xing Chen, Xiao-Jun Zheng, Wen Wang, Kun Liao, Hai-Yu Mo, Junzhong Lin, Wei Yang, Hai-Long Piao, Rui-Hua Xu, Huai-Qiang Ju	Hai-Long Piao, Rui-Hua Xu, Huai-Qiang Ju	31.793
2	USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPAR γ in hepatocellular carcinoma	<i>Nature Communications</i> , 2022, 13, 2187	Zhen Ning, Xin Guo, Xiaolong Liu, Chang Lu, Aman Wang, Xiaolin Wang, Wen Wang, Huan Chen, Wangshu Qin, Xinyu Liu, Lina Zhou, Chi Ma, Jian Du, Zhikun Lin, Haifeng Luo, Wuxiyar Otkur, Huan Qi, Di Chen, Tian Xia, Jiwei Liu, Guang Tan, Guowang Xu & Hai-long Piao	Guang Tan, Guowang Xu & Hai-long Piao	17.694
3	Midkine noncanonically suppresses AMPK activation through disrupting the LKB1-STRAD-Mo25 complex	<i>Cell Death & Disease</i> , 2022, 13, 414	Tian Xia, Di Chen, Xiaolong Liu, Huan Qi, Wen Wang, Huan Chen, Ting Ling, Wuxiyar Otkur, Chen-Song Zhang, Jongchan Kim, Sheng-Cai Lin & Hai-long Piao	Hai-long Piao	9.685
4	Norcantharidin overcomes vemurafenib resistance in melanoma by inhibiting pentose phosphate pathway and lipogenesis via downregulating the mTOR pathway	<i>Frontiers in Pharmacology</i> , 2022, 13, 906043	Lei Wang, Wuxiyar Otkur, Aman Wang, Wen Wang, Yitong Lyu, Lei Fang, Xiu Shan, Mingzhou Song, Yan Feng, Yi Zhao, Hai-Long Piao, Huan Qi and Ji-Wei Liu	Hai-Long Piao, Huan Qi and Ji-Wei Liu	5.988
5	UPF1 increases amino acid levels and promotes cell proliferation in lung adenocarcinoma via the eIF2 α -ATF4 axis	<i>Journal of Zhejiang University-SCIENCE B</i> , 2022, 23(10), 863-875	Lei Fang, Huan Qi, Peng Wang, Shiqing Wang, Tianjiao Li, Tian Xia, Hailong Piao, Chundong Gu	Hailong Piao, Chundong Gu	5.552

6	PLIN2 promotes HCC cells proliferation by inhibiting the degradation of HIF1 α	<i>Experimental Cell Research</i> , 2022, 418(1), 113244	Wuguang Liu, Xiaolong Liu, Ying Liu, Ting Ling, Di Chen, Wuxiyar Otkur, Hailong Zhao, Ming Ma, Kexin Ma, Bing Dong, Zexuan Yang, Hai-long Piao, Rui Liang, Chengyong Dong	Hai-long Piao, Rui Liang, Chengyong Dong	4.145
7	Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2	<i>Nature</i> , 2022, 603, 159–165	Teng Ma, Xiao Tian, Baoding Zhang, Mengqi Li, Yu Wang, Chunyan Yang, Jianfeng Wu, Xiaoyan Wei, Qi Qu, Yaxin Yu, Shating Long, Jin-Wei Feng, Chun Li, Cixiong Zhang, Changchuan Xie, Yaying Wu, Zheni Xu, Junjie Chen, Yong Yu, Xi Huang, Ying He, Luming Yao, Lei Zhang, Mingxia Zhu, Wen Wang, Zhi-Chao Wang, Mingliang Zhang, Yuqian Bao, Weiping Jia, Shu-Yong Lin, Zhiyun Ye, Hai-Long Piao, Xianming Deng, Chen-Song Zhang & Sheng-Cai Lin	Xianming Deng, Chen-Song Zhang & Sheng-Cai Lin	69.504
8	The aldolase inhibitor alogliptin mimics glucose starvation to activate lysosomal AMPK	<i>Nature Metabolism</i> , 2022, 4, 1369–1401	Chen-Song Zhang, Mengqi Li, Yu Wang, Xiaoyang Li, Yue Zong, Shating Long, Mingliang Zhang, Jin-Wei Feng, Xiaoyan Wei, Yan-Hui Liu, Baoding Zhang, Jianfeng Wu, Cixiong Zhang, Wenhua Lian, Teng Ma, Xiao Tian, Qi Qu, Yaxin Yu, Jinye Xiong, Dong-Tai Liu, Zhenhua Wu, Mingxia Zhu, Changchuan Xie, Yaying Wu, Zheni Xu, Chunyan Yang, Junjie Chen, Guohong Huang, Qingxia He, Xi Huang, Lei Zhang, Xiufeng Sun, Qingfeng Liu, Abdul Ghafoor, Fu Gui, Kaili Zheng, Wen Wang, Zhi-Chao Wang, Yong Yu, Qingliang Zhao, Shu-Yong Lin, Zhi-Xin Wang, Hai-Long Piao, Xianming Deng & Sheng-Cai Lin	Xianming Deng & Sheng-Cai Lin	19.865
9	Long non-coding	<i>Nature Metabolism</i> ,	Fangzhou Liu, Tian Tian,	Tianhua	19.865

	RNA SNHG6 couples cholesterol sensing with mTORC1 activation in hepatocellular carcinoma	2022, 4, 1022–1040	Zhen Zhang, Shanshan Xie, Jiecheng Yang, Linyu Zhu, Wen Wang, Chengyu Shi, Lingjie Sang, Kaiqiang Guo, Zuozhen Yang, Lei Qu, Xiangrui Liu, Jian Liu, Qingfeng Yan, Huai-qiang Ju, Wenqi Wang, Hai-long Piao, Jianzhong Shao, Tianhua Zhou & Aifu Lin	Zhou & Aifu Lin	
10	Hepatic MDM2 Causes Metabolic Associated Fatty Liver Disease by Blocking Triglyceride-VLDL Secretion via ApoB Degradation	<i>Advanced Science</i> , 2022, 9(20), 2200742	Huige Lin, Lin Wang, Zhuohao Liu, Kekao Long, Mengjie Kong, Dewei Ye, Xi Chen, Kai Wang, Kelvin KL Wu, Mengqi Fan, Erfei Song, Cunchuan Wang, Ruby LC Hoo, Xiaoyan Hui, Philip Hallenborg, Hailong Piao, Aimin Xu, Kenneth KY Cheng	Aimin Xu, Kenneth KY Cheng	17.521
11	Mitochondrial proteostasis stress in muscle drives a long-range protective response to alleviate dietary obesity independently of ATF4	<i>Science Advances</i> , 2022, 8(30), eabo0340	Qiqi Guo, Zhengsheng Xu, Danxia Zhou, Tingting Fu, Wen Wang, Wangping Sun, Liwei Xiao, Lin Liu, Chenyun Ding, Yujing Yin, Zheng Zhou, Zongchao Sun, Yuangang Zhu, Wenjing Zhou, Yuhuan Jia, Jiachen Xue, Yuncong Chen, Xiao-Wei Chen, Hai-Long Piao, Bin Lu, Zhenji Gan	Zhenji Gan	14.957
12	Rapid screening of SARS-CoV-2 inhibitors via ratiometric fluorescence of RBD-ACE2 complexes in living cells by competitive binding	<i>Acta Pharmaceutica Sinica B</i> , 2022, 12(9), 3739–3742	Lu Miao, Wei Zhou, Chunyu Yan, Yuebin Zhang, Qinglong Qiao, Xuelian Zhou, Yingzhu Chen, Guangying Wang, Zhendong Guo, Jun Liu, Hailong Piao, Xia Pan, Mengxue Yan, Weijie Zhao, Guohui Li, Yueqing Li and Zhaochao Xu	Guohui Li, Yueqing Li and Zhaochao Xu	14.903
13	Identification of serum metabolites enhancing inflammatory responses in COVID-19	<i>Science China Life Sciences</i> , 2022, 65, 1971–1984	Chen-Song Zhang, Bingchang Zhang, Mengqi Li, Xiaoyan Wei, Kai Gong, Zhiyong Li, Xiangyang Yao, Jianfeng Wu, Cixiong Zhang, Mingxia Zhu, Lei Zhang, Xiufeng Sun, Yi-Hong Zhan, Zhengye Jiang, Wenpeng Zhao, Wei Zhong, Xinguo Zhuang, Dawang Zhou, Hai-Long Piao, Sheng-Cai Lin & Zhanxiang Wang	Sheng-Cai Lin & Zhanxiang Wang	10.372

14	Downregulation of hepatic ceruloplasmin ameliorates NAFLD via SCO1-AMPK-LKB1 complex	<i>Cell Reports</i> , 2022, 41(3), 111498	Liping Xie, Yanmei Yuan, Simiao Xu, Sijia Lu, Jinyang Gu, Yanping Wang, Yibing Wang, Xianjing Zhang, Suzhen Chen, Jian Li, Junxi Lu, Honglin Sun, Ruixiang Hu, Hailong Piao, Wen Wang, Cunchuan Wang, JingWang, Na Li, Morris F. White, Liu Han, Weiping Jia, Ji Miao, Junli Liu	Ji Miao, Junli Liu	9.995
----	--	---	--	--------------------	-------

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	降低 LKB1-STRAD-Mo25 蛋白复合体稳定性的方法	ZL201911275064.1	2022-07-05	夏天, 朴海龙
2	低表达 GFPT1 的 DU145 稳定细胞株及构建与应用	ZL201711314666.4	2022-08-02	朴海龙, 刘静
3	midkine 蛋白稳定高表达肿瘤细胞系的构建和鉴定方法	ZL201711214570.8	2022-11-08	朴海龙, 夏天

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	mTOR 激酶抑制剂与 PDKs 抑制剂的应用及药物	202211127552.X	2022-09-16	陈欢, 朴海龙, 梁昆明
2	一种鉴别诊断多原发性肺癌的标志物及其鉴别方法	202211585691.7	2022-12-10	朴海龙, 刘宏旭, 陈迪, 王雅玮, 吾夏尔·吾提克尔
3	一种改进的基于点击化学的蛋白质棕榈酰化修饰检测方法	202211602350.6	2022-12-13	裴劭君, 朴海龙
4	一种基于 Taqman 探针法检测人类 CD82 基因表达水平的方法	202211626019.8	2022-12-15	朴海龙, 刘宏旭, 陈迪, 夏天
5	一种基于 Taqman 探针法检测人类 G1TR 基因表达水平的方法	202211615228.2	2022-12-15	朴海龙, 刘宏旭, 陈迪, 夏天
6	一种基于 Taqman 探针法检测人类 RGS1 基因表达水平的方法	202211615227.8	2022-12-15	朴海龙, 刘宏旭, 陈迪, 夏天
7	去甲斑蝥素在治疗维罗非尼耐药的黑色素瘤中的应用	202211612895.5	2022-12-15	齐欢, 朴海龙, 王雷, 刘基巍

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, 生物分子结构表征新方法研究组负责人。

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; 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), 大连市领军人才 (2019 年), 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) 负责人, 国家重大科学研究计划课题“整体蛋白质多种修饰的分析方法研究” (2013CB911203) 负责人。担任 *Frontiers in Genetics* Topic Editor、*Chinese Chemical Letter* 编委和《色谱》青年编委, 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等。

研究工作依托极紫外自由电子激光大科学设施, 搭建了极紫外激光超快解离-质谱和蛋白质原位光化学氧化标记等创新仪器装置, 系统开展了蛋白质组成及精细结构变化分析新原理、新方法及在生物医药领域的应用研究。共授权中国发明专利 11 件, 在 *J. Am. Chem. Soc.*, *CCS Chem.*, *Cell Chem. Biol.*, *Sci. Bull.*, *Sci. China Chem.*, *Chem. Sci.*, *Anal. Chem.*, *ACS Nano* 等学术期刊发表 SCI 论文 120 余篇; SCI 他引 4600 余次, H-index 41 (Google Scholar)。

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	1982.8	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	研究助理	硕士	否	否	项目聘用
6	赵娜	女	1992.6	研究助理	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	王方军	刘诗文 (联合培养)	赖灿	
2	王方军	张慧艳 (联合培养)	张婷婷	
3	王方军	周伶强 (联合培养)	马垚璐	
4	王方军	孟宪卓 (联合培养)	靳智雄 (联合培养)	
5	王方军	白玉 (联合培养)	杨诗蕊	
6	王方军	范孟辰 (联合培养)		
7	王方军	范慧艺 (联合培养)		
8	王方军	岳如玉 (联合培养)		
9	王方军	慕宇 (联合培养)		
10	王方军	刘家良 (联合培养)		
11	王方军	张代 (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	陈津	博士	王方军	2018.06
2	周焯	博士	王方军	2019.06
3	孙彬文	博士	王方军	2021.06
4	罗盼	博士	王方军	2021.06
5	贺敏	博士	王方军	2021.09

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	12	4

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
3	王方军	中国化学会色谱专业委员会	委员	2022-12-01
4	王方军	中国化学会质谱分析专业委员会	委员	2022-12-01

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	Chinese Chemical Letter	编委	2022-06-01
2	王方军	色谱	青年编委	2022-01-01

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	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	从 0 到 1 原始创新计划	基于极紫外自由电子激光的生命物质基础分析 (ZDBS-LY-SLH032)	2019.09-2024.09	王方军
3	中科院仪器团队项目	极紫外光源技术及其在能源基础科学研究中的应用团队 (GJJSTD20220001)	2022.01-2024.12	王方军
4	临港杰出青年基金	基于紫外激光解离质谱和分子动力学模拟的药物研究新方法 (LG-QS-202206-07)	2022.01-2024.12	刘哲益
5	青年基金	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

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

1.1 利用高能紫外激光解离质谱实现蛋白质识别机制解析

与常规毫秒级碰撞诱导质谱解离 (CID) 相比, 5 ns 单脉冲 193 nm 紫外激光解离 (UVPD) 可直接激发非变性蛋白质骨架共价键至高能态引发高效解离, 激发解离速率提升 6 个数量级, 位点解离效率和碎片离子产率与其局部非共价作用和微观结构密切相关; 通过碎片离子和解离产率分析可同时获得蛋白质序列和结构信息。目前 193 nm 紫外激光解离质谱尚未商品化设备, 仅有少数实验室自主搭建。免疫共受体 CD28 是癌症免疫治疗的重要靶点, 其胞质端酪氨酸磷酸化激活引起的下游蛋白识别结合机制尚不清楚。

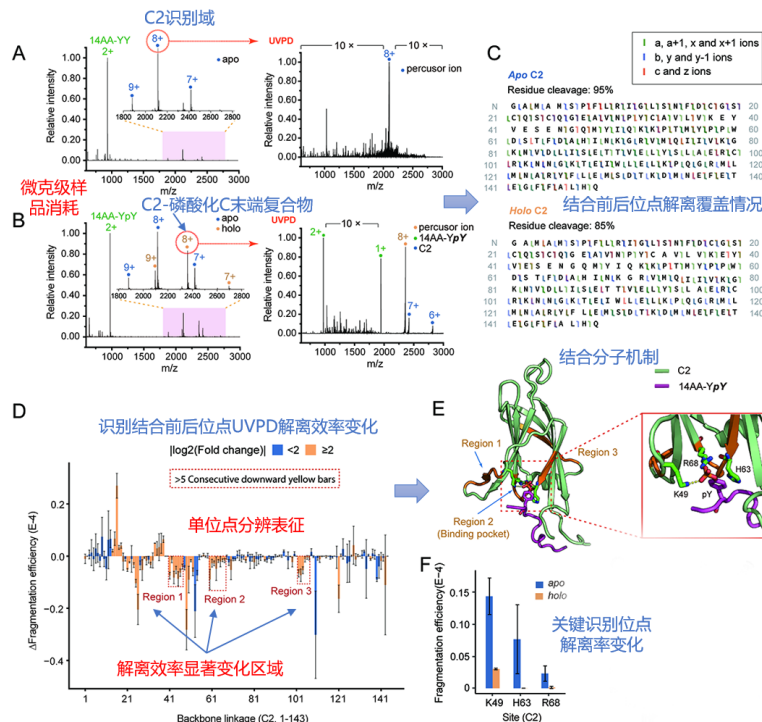


图 1 高能紫外激光解离质谱实现蛋白质识别机制解析
(*Cell Chemical Biology*, 2022, 29,6,1024-1036)

我组王方军研究院和 1111 组肖春雷研究员通过交叉学科联合攻关在大连相干光源搭建了 193 nm 紫外激光解离-高分辨质谱装置。在前期工作中通过高能光子对多肽分子的高效激发解离实现了多磷酸化肽修饰位点精确定位 (*Chinese Chem Lett.* 2018) 和蛋白质组学规模化序列鉴定 (*Anal. Chim. Acta.* 2021)。本工作采用光亲和质谱法发现 CD28 磷酸化胞质端与激酶 PKC θ 的 C2 结构域特异性结合; 利用 193nm 紫外激光解离质谱对 C2 结合前后进行了全序列覆盖位点光解离效率的差异分析, 发现了光解离效率显著下降的三个关键结合区域和核心识别位点 K49、H63、R68; 证明了高能紫外激光解离策略在蛋白质动态识别结构变化分析中的高灵敏度和单位点分辨高精度优势。

1.2 赖氨酸反应性分析质谱法表征和优化光系统蛋白 II (PSII)-催化半导体纳米材料杂合体相互作用机制

植物光合作用通过包埋在类囊体膜中的 PSII 膜蛋白复合物进行太阳能转换。PSII 蛋白能够捕捉太阳光并催化 H₂O 裂解生成 O₂ 和电子。近年来, 半人工光合杂合体整合了天然 PSII 蛋白复合物和人工合成催化材料, 能够在光照下直接实现将 H₂O 裂解生成 H₂ 和 O₂。以前的研究认为, PSII 蛋白

复合物基质侧通过静电相互作用直接与材料表面结合，并直接进行电子传递产生放氧和放氢活性。由于目前缺乏蛋白质-材料相互作用分子机制表征手段，半人工光合杂合体的具体构效关系仍然不清楚，其活性有效调控面临极大挑战。

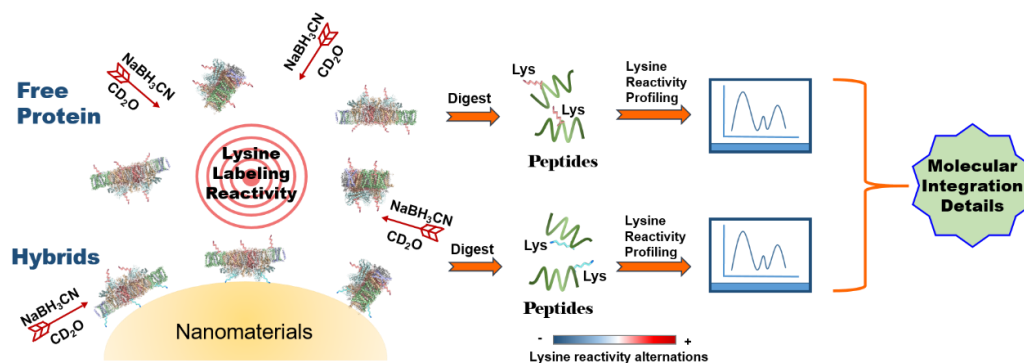


图 2 赖氨酸反应性分析质谱法研究纳米材料与蛋白质相互作用流程
(*Journal of Energy Chemistry*, 2022, 70,437-443)

在本工作中，我们构建了两种半人工光合杂合体 PSII-Ru/SrTiO₃:Rh 和 PSII-Ru₂S₃/CdS。其中，Ru/SrTiO₃:Rh 和 Ru₂S₃/CdS 具有相似的电负性，Ru/SrTiO₃:Rh 比 Ru₂S₃/CdS 更亲水。通过 LRP-MS 策略表征发现：在活性较强的 PSII-Ru/SrTiO₃:Rh 杂合体中，PSII 蛋白复合物以腔内侧通过亲水相互作用与 Ru/SrTiO₃:Rh 纳米材料紧密结合，且关键蛋白亚基功能结构未发生显著变化。而在活性较低的 PSII-Ru₂S₃/CdS 杂合体中，PSII 蛋白复合物与 Ru₂S₃/CdS 结合较弱且无统一的结合取向，无定向的随机结合引发了关键蛋白亚基 LHC、CP26、CP47 和 PsbP 中功能结构的严重无序变化，从而影响了该体系的放氧活性。通过将相对疏水的 Ru₂S₃/CdS 表面修饰生物兼容亲水性蛋白 Protamine，可显著改善 PSII 蛋白复合物与 Ru₂S₃/CdS 的相互作用，杂合体放氧活性提高 83.3%。

2. 代表性研究工作进展

2.1 发展紫外激光解离生成金纳米团簇及原位质谱表征新方法

金属纳米团簇具有离散电子结构和类分子性质，被广泛认为是金属原子和金属材料之间的过渡相。近年来，外周有机配体保护的金纳米团簇材料的合成方法发展迅速，并在光化学、催化、化学传感、药物输送和生物成像等跨学科研究领域广泛应用。金属团簇的化学性质取决于其尺寸、组成及几何和电子结构，无法通过已知团簇性质进行理论推测。制备具有不同尺寸、结构的金属纳米团簇并对其化学性质进行高通量表征仍然面临极大挑战。

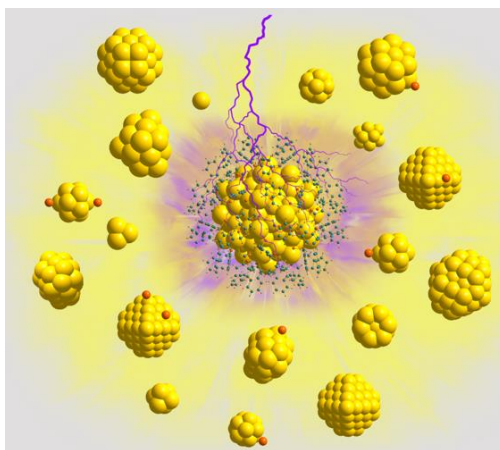


图 3 紫外激光解离生成金纳米团簇示意图
(*Science China Chemistry*, 2022,65, 1196-1203)

本工作采用 193 nm 脉冲紫外激光解离-质谱装置实现了有机配体保护金团簇前体的高效气相解离;发现 193 nm 激光可以在单脉冲 5 ns 内实现外周保护配体的有效剥离并诱导内部金属团簇核发生充分碎裂,从而生成 400 多个 Au 纳米团簇,包括不同尺寸(1-142 个 Au 原子),多种电荷(1+, 2+, 3+)、S/P 掺杂和 Ag 合金团簇。本工作进一步采用 Orbitrap 高分辨质谱检测器对不同 Au 团簇的稳定性、相对丰度、对 CO 和 C₂H₂ 化学吸附性质等进行了高通量同时原位质谱表征,相关结果为新型功能性金属纳米团簇的发现和活性研究提供了全新平台。

2.2 发展蛋白质原位光化学氧化标记新方法 PPOP

原位化学标记是研究生物分子及其复合物的结构功能的重要手段,是化学生物学和生命分析化学等领域的研究热点。通过 248/266nm 紫外激光光解 H₂O₂ 产生的羟基自由基(•OH)对活性蛋白质进行原位光化学氧化标记是研究蛋白质-蛋白质、蛋白质-配体作用界面以及配体结合、突变和聚集引起的蛋白质结构/构象变化的一种广泛应用的足迹法结构质谱分析策略。然而,双氧水对蛋白质结构的氧化损伤不可避免,影响质谱分析的准确性。

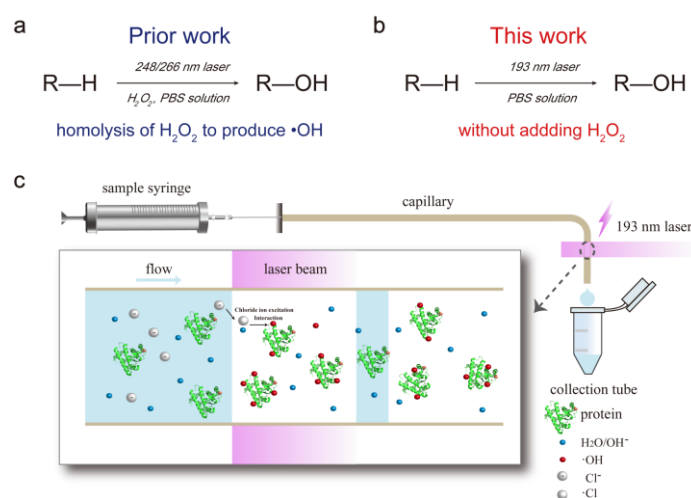


图 4 原位光化学氧化标记分析流程
(*Analytical Chemistry*, 2022, 94, 2, 1135-1142)

在本研究工作中,我们发现了一种氯离子(Cl⁻)介导的蛋白质原位光化学氧化全新策略,通过 193nm 紫外激光照射生物兼容性磷酸盐缓冲液(PBS)实现肽段和蛋白质的原位快速光化学氧化标记(Peroxide-Free Photochemical Oxidation of Proteins, PPOP)。PPOP 策略氧化氨基酸残基类型与传统基于 H₂O₂ 光解的羟基自由基氧化策略 FPOP(Fast Photochemical Oxidation of Proteins)类似,但不需要添加双氧水等过氧化物,消除了标记溶液对天然蛋白结构产生影响。

PPOP 策略充分利用了 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,可实现水溶液中光惰性物质 Cl⁻的高效激发生成氯自由基(•Cl),•Cl 与 H₂O/OH⁻进一步反应生成•OH 从而诱发蛋白质原位氧化反应。PPOP 分析中蛋白质残基的氧化标记效率与其结构密切相关,能够探测 HSA 蛋白上的药物结合界面,是一种研究蛋白质结构以及蛋白-药物相互作用的原创性新技术,有望应用于创新药物研发等领域。本团队拥有 PPOP 装置及方法应用的完全知识产权。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2022 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	Characterization and manipulation of the photosystem II-semiconductor interfacial molecular interactions in solar-to-chemical energy conversion	<i>Journal of Energy Chemistry</i> 70, (437-443)	Min He, Wangyin Wang, Zheyi Liu, Wenxiang Zhang, Jinan Li, Wenming Tian, Ye Zhou, Yan Jin, Fangjun Wang, Can Li	Fangjun Wang, Can Li	13.599
2	In-situ generation and global property profiling of metal nanoclusters by ultraviolet laser dissociation-mass spectrometry	<i>Science China Chemistry</i> ,65, (1196-1203)	Zheyi Liu, Zhaoxian Qin, Chaonan Cui, Zhixun Luo, Bing Yang, You Jiang, Can Lai, Zhipeng Wang, Xiaolei Wang, Xiang Fang, Gao Li, Chunlei Xiao, Fangjun Wang, Xueming Yang	Gao Li, Chunlei Xiao, Fangjun Wang	10.138
3	Emerging investigator series: long-term exposure of amorphous silica nanoparticles disrupts the lysosomal and cholesterol homeostasis in macrophages	<i>Environmental Science Nano</i> , 9, (105-117)	Ronglin Ma, Xiaoming Ca, Ye Zhou, Xi Liu, Di Wu, Huizhen Zheng, Yanxia Pan, Jun Jiang, Shujuan Xu, Qianqian Xie, Jie Jiang, Weili Wang, Nikolai Tarasenko, Fangjun Wang, Ruibin Li	Weili Wang, Fangjun Wang, Ruibin Li	9.473
4	Motif-dependent immune co-receptor interactome profiling by photoaffinity chemical proteomics	<i>Cell Chemical Biology</i> , 29,6, (1024-1036)	Xiong Chen, Shanping Ji, Zheyi Liu, Xiao Yuan, Congsheng Xu, Ruxi Qi, An He, Heng Zhao, Haiping Song, Chunlei Xiao, Weina Gao, Peng R Chen, Ray Luo, Pengfei Li, Fangjun Wang, Xueming Yang, Ruijun Tian	Pengfei Li, Fangjun Wang, Ruijun Tian	9.039
5	High-performance micro/nanoplastics characterization by MALDI-FTICR mass spectrometry	<i>Chemosphere</i> , 307, (135601)	Shiwen Liu, Heng Zhao, Zheyi Liu, Wenxiang Zhang, Can Lai, Shan Zhao, Xiaoming Cai, Yanxia Qi, Qiancheng Zhao, Ruibin Li, Fangjun Wang	Yanxia Qi, Ruibin Li, Fangjun Wang	8.943
6	Chloride-Mediated Peroxide-Free Photochemical Oxidation of Proteins (PPOP) in Mass Spectrometry-Based Structural Analysis	<i>Analytical Chemistry</i> ,94, 2, (1135-1142)	Pan Luo, Zheyi Liu, Tingting Zhang, Xiaolei Wang, Jing Liu, Yiqiang Liu, Xiaohu Zhou, Yang Chen, Wenrui Dong, Chunlei Xiao, Yan Jin, Xueming Yang, and Fangjun Wang	Fangjun Wang	8.008
7	Renal transporter OAT1 and PPAR- α pathway co-contribute to icaritin-induced nephrotoxicity	<i>Phytotherapy Research</i> , (1-14)	Dalong Wang, Jing Liu, Xiaodong Chen, Jing Chen, Tingting Zhao, Jie Du, Changyuan Wang, Qiang Meng, Huijun Sun, Fangjun Wang, Kexin Liu, Jingjing Wu	Fangjun Wang, Jingjing Wu	6.388

8	6-Shogaol Inhibits Oxidative Stress-Induced Rat Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis by Regulating OXR1-p53 Axis	<i>Frontiers in Molecular Biosciences</i> 9, (808162)	Jing Liu, Bin Li, Wenlian Li, Taowen Pan, Yunpeng Diao, Fangjun Wang	Fangjun Wang	6.113
9	The utility of proteases in proteomics, from sequence profiling to structure and function analysis	<i>Proteomics</i>	Binwen Sun, Zheyi Liu, Jin Liu, Shan Zhao, Liming Wang, Fangjun Wang	Liming Wang, Fangjun Wang	5.393
10	The interfacial interactions of nanomaterials with human serum albumin	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i> , 11, 414, (4677-4684)	Min He, Wenxiang Zhang, Zheyi Liu, Lingqiang Zhou, Xiaoming Cai, Ruibin Li, Yuanjiang Pan, Fangjun Wang	Fangjun Wang	4.478
11	Ion-pair Reversed-phase×Low-pH Reversed-phase Two-dimensional Liquid Chromatography for In-depth Proteomic Profiling	<i>Chemical Research in Chinese Universities</i>	Wenxue Niu, Zheyi Liu, Jing Liu, Can Lai, Tingting Zhang, Heng Zhao, Guosheng Wang, Fangjun Wang	Fangjun Wang	2.726
12	超电荷试剂在蛋白质紫外激光解离质谱表征中的应用研究	<i>质谱学报</i> , 43, 6, 707-716	赵恒, 刘哲益, 郭永杰, 杨诗蕊, 王方军	王方军	1.524

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	一种基于光化学的蛋白质标记方法	ZL201911196728.5	2022-9-30	王方军, 罗盘, 刘哲益, 肖春雷

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种静态微喷离子源	202211361891.4	2022-11-03	王方军、郭永杰、刘哲益、肖春雷

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）、中科院引进人才（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，2021 年 12 月研究组转成正式序列，组建为合成微生物学研究组，受聘为研究组组长。曾在 Cell、Nature Energy、Nature Metabolism、Nature Chemical Biology、Nature Communications、JACS、PNAS 等期刊发表论文 80 余篇，被引用 4000 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 Synthetic and Systems Biotechnology、BioDesign Research 副主编，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	高级工程师	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	副研究员	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	张梦瑶	女	1999.09		硕士	否	否	项目聘用
10	单琳	男	1986.02		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	任毓瑶	杨珊	张昆
2	周雍进		高琳惠	李净净
3	周雍进		吴晓燕	白帆
4	周雍进		孔思佳	蔡鹏
5	周雍进		叶敏	
6	周雍进		申益维	
7	周雍进		王浩宇	
8	周雍进		解林峰	
9	姚伦	乔淑静		

2.2 毕业研究生

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	曹春阳（联合培养）	博士研究生	周雍进	2022.06
2	蔡鹏（联合培养）	博士研究生	周雍进	2022.08
3	禹伟	博士研究生	周雍进	2022.12
4	闫春晓（联合培养）	硕士研究生	周雍进	2022.06

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	曹选	周雍进	2022.05

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	3

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 年-今
2	周雍进	中国化工学会生物化工专业委员会	委员	2021 年-今
3	周雍进	中国微生物学会普通微生物学专业委员会	委员	2021 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	周雍进	Synthetic and Systems Biotechnology	副主编	2022 年-今
2	周雍进	BioDesign Research	副主编	2021 年-今
3	周雍进	Bioresources and Bioprocessing	编委	2020 年-今
4	周雍进	FEMS Yeast Research	编委	2019 年-今
5	周雍进	Systems Microbiology and Biomanufacturing	编委	2021 年-今
6	周雍进	Environmental Science & Ecotechnology	编委	2022 年-今
7	周雍进	生物加工过程	编委	2019 年-今
8	周雍进	合成生物学	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	国家重点研发计划	高效微生物细胞工厂的设计原理与构建方法 (2021YFC2100500)	2021.07-2024.06	周雍进、 栾宏伟 (参与)
4	国家重点研发计划	一碳化合物生物转化制备燃料与化学品技术 (2021YFC2103500)	2021.12-2024.11	姚伦、栾 宏伟 (参与)
5	国家重点研发计划	离子酶-细胞耦合转化 CO ₂ 制备脂肪酸 (2021YFC2104200)	2021.12-2024.11	高教琪
6	国家重点研发计划	基于化学品合成的工业生物固碳新技术及过程强化 (2022YFC2105900)	2022.10-2025.10	李云霞、 翟晓鑫 (参与)

7	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
8	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
9	国家自然科学基金 面上项目	苕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 (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	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
1	XXX	香紫苏醇生物合成技术	2022.10-2025.10	周雍进

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

甲醇生物转化

脂肪酸衍生物被广泛用于生产表面活性剂和润滑油等化工产品。为了拓展脂肪酸生物炼制原料来源，我们提出以甲醇生物转化合成脂肪酸衍生物路线。我们首先以毕赤酵母为宿主，进行了全局优化改造，增加了前体与还原性辅酶的供应，并强化了甲醇同化过程，脂肪酸和脂肪醇产量分别达到23.4 和2.0 g/L，为目前甲醇制备脂肪酸衍生物最高产量 (*PNAS*, 2022, 119, e2201711119)。同时，发现多形汉逊酵母脂肪酸合成 *LPL1* 与 *IZH3* 基因失活维持磷脂稳态，有利于强化甲醇耐受性，实现脂肪酸高效合成，产量达15.9 g/L，为理论转化率的35% (*Nat. Metab.*, 2022, 4, 932-943)。工作获得韩国庆熙大学 Eun-Yeol Lee 教授在《自然-代谢》发表评述文章，强调本研究强化甲醇耐受性并揭示甲醇毒性机制。中国工程院院士谭天伟指出，该研究将推动CO₂的转化利用。中国科学院院士元英进指出，本研究将生物炼制底物从糖类拓展到可再生原料甲醇，是合成生物学使能技术的成功应用。

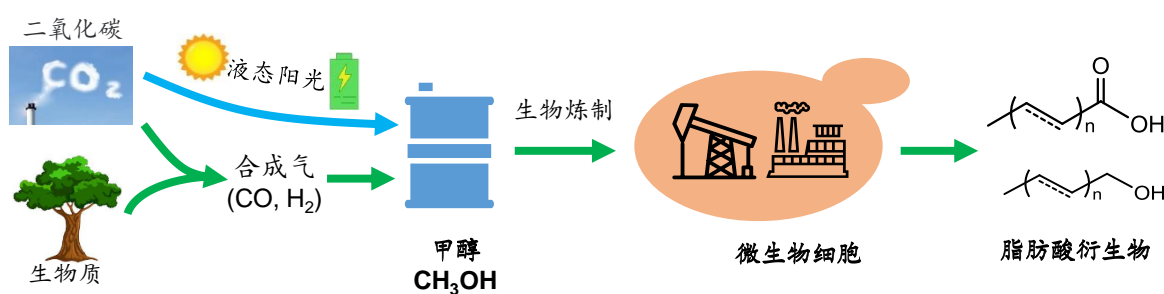


图 1. 甲醇生物转化合成脂肪酸和脂肪醇

2. 代表性研究工作进展

1) 辅因子工程强化酚酸生物合成

细胞内辅因子参与的相关催化酶活性既由酶表达量决定, 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, 造成辅因子和酶定位不匹配, 从而影响催化效率。我们系统强化了胞内辅因子 FAD(H₂)、NADPH、SAM 的供应与循环, 显著提高了酚酸和萜类生物合成效率, 其中咖啡酸和阿魏酸产量分别达到 5.7 和 3.8 g/L, 远高于报道产量 (图 2)。该工作揭示了酵母中不同辅因子调控规律, 特别是细胞内不同细胞器之间的辅因子分配规律, 为辅因子调控提供了理论指导 (*Nat. Chem. Biol.*, 2022, 18(5), 520-529; PCT/CN2021/138510; PCT/CN2021/138511)。

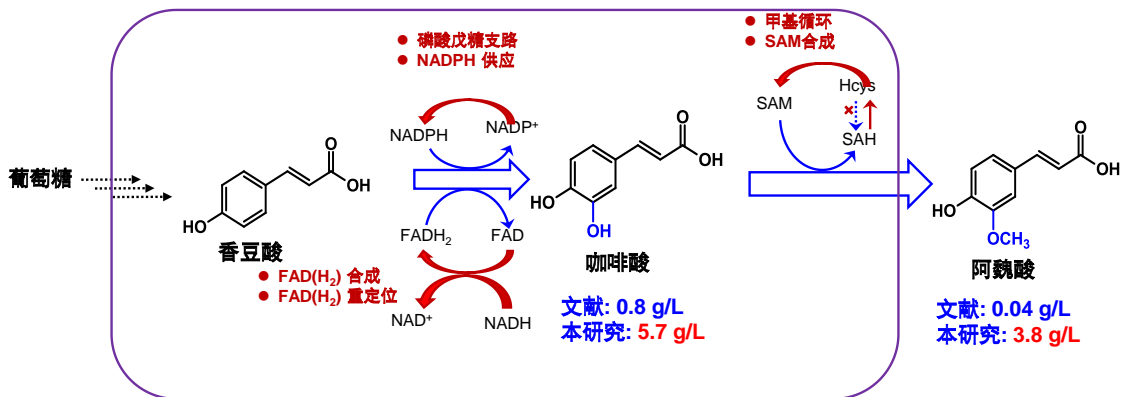


图 2. 酵母中 FAD(H₂)和 SAM 工程显著提高了咖啡酸和阿魏酸生物合成效率

2) 香紫苏醇高效生物合成

龙涎香是重要名贵高级香料, 价格昂贵差不多与黄金等价, 主要来自于抹香鲸, 而目前抹香鲸濒临灭绝使得龙涎香获取面临挑战。近年来, 研究发现以植物香紫苏中二萜化合物香紫苏醇为原料合成龙涎香醚有望实现龙涎香的可持续供应。同时, 香紫苏醇本身是一种天然植物香料, 在医药和农药上也具有重要的生物活性。本研究以酿酒酵母为细胞工厂, 系统改造其中心代谢, 实现了以葡萄糖为原料高效合成香紫苏醇, 产量达到 11.4 g/L, 为目前已有报道的二萜类最高产量, 有望实现龙涎香的可持续生物制造 (*Metab. Eng.*, 2023, 75, 19-28; PCT/CN2021/138506)。

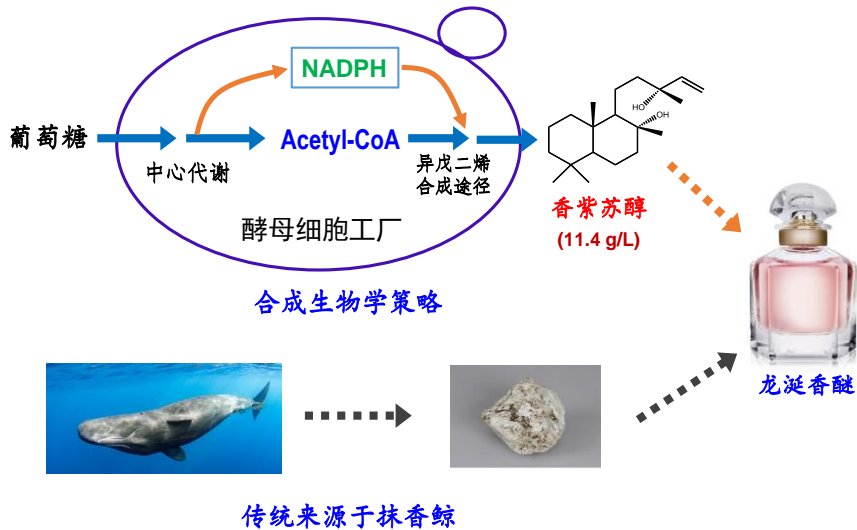


图 3. 构建酿酒酵母实现香紫苏醇高效生物合成

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位
1	十七届思政研讨会论文二等奖	周雍进	中国科学院大连化学物理研究所
2	三好学生标兵	蔡鹏	中国科学院大学
3	渤海化工企业奖学金	蔡鹏	中国科学院大连化学物理研究所
4	优秀学生报告奖	蔡鹏	中国化工学会
5	青年论坛优秀报告奖二等奖	解林峰	中国微生物学会

六、2022 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	Rescuing yeast from cell death enables overproduction of fatty acids from sole methanol	<i>Nature Metabolism</i> , 4, 932-943	Jiaoqi Gao, Yunxia Li, Wei Yu, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	19.865
2	Engineering cofactor supply and recycling to drive phenolic acid biosynthesis in yeast	<i>Nature Chemical Biology</i> , 18, 520-529	Ruibing Chen, Jiaoqi Gao, Wei Yu, Xianghui Chen, Xiaoxin Zhai, Yu Chen, Lei Zhang, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou, Lei Zhang	16.174
3	Methanol biotransformation toward high-level production of fatty acid derivatives by engineering the industrial yeast <i>Pichia pastoris</i>	<i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 119(29), e2201711119 (1-9)	Peng Cai, Xiaoyan Wu, Jun Deng, Linhui Gao, Yiwei Shen, Lun Yao, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	12.779
4	Overproduction of 3-hydroxypropionate in a super yeast chassis	<i>Bioresource Technology</i> , 361, 127690(1-6)	Wei Yu, Xuan Cao, Jiaoqi Gao, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	11.889
5	Spatial-temporal regulation of fatty alcohol biosynthesis in yeast	<i>Biotechnology for Biofuels and Bioproducts</i> , 15, 141(1-12)	Ning Gao, Jiaoqi Gao, Wei Yu, Sijia Kong, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	7.670
6	Fusing an exonuclease with Cas9 enhances homologous recombination in <i>Pichia pastoris</i>	<i>Microbial Cell Factories</i> , 21, 182(1-9)	Kun Zhang, Xingpeng Duan, Peng Cai, Linhui Gao, Xiaoyan Wu, Lun Yao, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	6.352
7	Global metabolic rewiring of yeast enables overproduction of sesquiterpene (+)-valencene	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 70(23), 7180-7187	Chunyang Cao, Xuan Cao, Wei Yu, Yingxi Chen, Xiping Lin, Beiwei Zhu, Yongjin J. Zhou	Yongjin J. Zhou, Beiwei Zhu	5.895
8	Expanding the promoter toolbox for metabolic engineering	<i>Applied Microbiology and</i>	Chunxiao Yan, Wei Yu, Lun Yao, Xiaoyu Guo, Yongjin Zhou, Jiaoqi Gao	Jiaoqi Gao	5.560

	of methylotrophic yeasts	<i>Biotechnology</i> , 106(9-10), 3449-3464			
9	Production of free fatty acids from various carbon sources by <i>Ogataea polymorpha</i>	<i>Bioresources and Bioprocessing</i> , 9, 78(1-9)	Yunxia Li, Xiaoxin Zhai, Wei Yu, Dao Feng, Aamer Ali Shah, Jiaoqi Gao, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou, Jiaoqi Gao	4.983
10	Microbial synthesis of long-chain α -alkenes from methanol by engineering <i>Pichia pastoris</i>	<i>Bioresources and Bioprocessing</i> , 9, 58(1-8)	Peng Cai, Yunxia Li, Xiaoxin Zhai, Lun Yao, Xiaojun Ma, Lingyun Jia, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	4.983
11	Construction of microbial chassis for terpenoid discovery	<i>Synthetic and Systems Biotechnology</i> , 7, 1181-1182	Xiaoxin Zhai, Lun Yao, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	4.692
12	Characterizing and engineering promoters for metabolic engineering of <i>Ogataea polymorpha</i>	<i>Synthetic and Systems Biotechnology</i> , 7, 498-505	Chunxiao Yan, Wei Yu, Xiaoxin Zhai, Lun Yao, Xiaoyu Guo, Jiaoqi Gao, Yongjin J. Zhou	Jiaoqi Gao, Xiaoyu Guo	4.692
13	Comparative proteomics analysis of <i>Pichia pastoris</i> cultivating in glucose and methanol	<i>Synthetic and Systems Biotechnology</i> , 7, 862-868	Rui Hou, Linhui Gao, Jianhui Liu, Zhen Liang, Yongjin Zhou, Lihua Zhang, Yukui Zhang	Yongjin Zhou, Lihua Zhang	4.692
14	Expanding the neutral sites for integrated gene expression in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>FEMS Microbiology Letters</i> , 369, 1-5	Sijia Kong, Wei Yu, Ning Gao, Xiaoxin Zhai, Yongjin Zhou	Yongjin Zhou	2.820
15	Skeleton-Reorganizing coupling reactions of cycloheptatriene and cycloalkenones with amines	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> , e202213074(1-9)	Dingwei Ji, Yancheng Hu, Xiangting Min, Heng Liu, Weisong Zhang, Ying Li, Yongjin J. Zhou, Qingan Chen	Qingan Chen	16.823
16	多形汉逊酵母代谢改造生产脂肪酸及发酵条件优化	<i>生物工程学报</i> , 38(2), 760-771	冯叨, 高教琪, 龚志伟, 周雍进	周雍进, 龚志伟	0.830
17	多形汉逊酵母启动子挖掘	<i>生物加工过程</i> , 20(1), 20-28	纪璐璐, 马小军, 高教琪, 周雍进	高教琪	0.705

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	多形汉逊酵母基因编辑系统、其应用以及基因编辑方法	ZL202010628649.3	2022-05-11	周雍进, 高教琪, 高宁
2	一种基因突变表达盒及其应用	ZL202010428088.2	2022-05-31	周雍进, 杨珊, 曹选

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	能够以甲醇为唯一碳源产脂肪酸工程菌的构建方法及其应用	202210044897.2	2022-01-14	周雍进, 高教琪, 李云霞
2	一种产倍半萜瓦伦烯工程菌及其构建方法与应用	202210178374.7	2022-02-25	周雍进, 曹春阳, 林心萍, 曹选
3	基于酵母的合成倍半萜瓦伦烯的方法	202210843819.9	2022-07-21	周雍进, 曹春阳, 林心萍, 张素芳, 朱蓓薇
4	一种毕赤酵母高同源重组效率的基因编辑系统及应用	202211103030.6	2022-09-09	周雍进, 张昆
5	一种合成倍半萜类化合物的汉逊酵母底盘细胞的构建方法及其应用	202211395782.4	2022-11-08	周雍进, 叶敏, 高教琪
6	一种利用甲醇产脂肪醇的毕赤酵母菌株及应用	202211501302.8	2022-11-28	周雍进, 申益维, 蔡鹏
7	一种利用甲醇产 3-羟基丙酸的重组菌株及其构建方法和应用	202211550061.6	2022-12-05	周雍进, 吴晓燕, 蔡鹏
8	一种利用脱水四环素诱导型启动子的方法与应用	202211549400.9	2022-12-05	周雍进, 白帆, 乔淑静, 姚伦
9	一种高效合成脂肪醇的菌株及其构建方法	202211580749.9	2022-12-07	周雍进, 翟晓鑫, 高教琪, 李云霞
10	一种高产脂肪醇的工程菌构建方法及其应用	202211627511.7	2022-12-16	周雍进, 高宁, 高教琪

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	Sino-German MegaSyn Symposium 2022 "Metabolic and megaenzyme engineering for the biosynthesis of lipids and natural compounds"	双边会议	中国科学院大连化学物理研究所, 德国法兰克福大学	2022.10.10-12	60 人 (现场) 40 人 (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

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

生物分离分析与界面分子机制 研究组 (1824 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分析与界面分子机制研究组，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：生物分离分析、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	
3	王东东	女	1992.11	助理工程师	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	卿光焱	李岩(联合培养)	逯文启	熊雨婷
2	卿光焱	孙悦(联合培养)	常永新	李晓佩
3	卿光焱	张欣(联合培养)	宋梦圆	施振强
4	卿光焱	贾智棋(联合培养)	李琼雅	张福生
5	卿光焱	秦玥(联合培养)	杨航	张晓雨
6	卿光焱	陈君君(联合培养)	孙文静(联合培养)	李闵闵
7	卿光焱	彭浪(联合培养)	王存利(联合培养)	
8	卿光焱	毕策(联合培养)	李明阳(联合培养)	
9	卿光焱	刘懿(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	张福生	博士	卿光焱	2022.07
2	王雪(联合培养)	博士	卿光焱	2022.07
3	王冬冬(联合培养)	硕士	卿光焱	2022.07
	肖杰(联合培养)	硕士	卿光焱	2022.07

2.3 出站博士后

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	张亚会	卿光焱	2022.04

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	12	3

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	卿光焱	色谱	编委	2021.01

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
2	辽宁省中央引导地方科技发展专项项目	面向蛋白磷酸化的先进富集材料与技术 (220501143)	2022.01-2022.12	卿光焱
3	四川省重点研发项目	基于噬菌体展示技术筛选特异性多肽制备磁性石墨烯内毒素精准捕获材料的研究(220502783)	2022.01-2024.12	施振强

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

多模式、可转换的手性光学防伪薄膜

创新的防伪技术对于市场稳定、医疗健康和社会可持续发展具有重要意义。目前的防伪标签主要集中在使用发光或结构色材料，如荧光染料、量子点、钙钛矿、室温磷光和纳米印迹光子阵列，通过物理化学刺激、多色组合或复杂图案实现编码安全。然而，由于自身的空间结构限制，这些防伪编码仅仅停留在一维或者二维的信息传递。

相比之下，偏振衍生的手性发光材料将大量有关视觉特征和空间结构的信息整合到一种复合材料中。那么每种信息都可以进行编码或集成，从而大大提高防伪水平。为此，研究组将强手性的纤维素纳米晶体（CNC）系统和强发光的稀土配合物进行结合，制备出携带四种光学信息的手性光子复合膜。所获得的材料展现出可调节的结构色、明亮的荧光、手性光学变异行为和右旋圆偏振发光（CPL）特性。基于这些多级光学状态、湿度响应荧光或结构颜色、柔韧性和耐用性的综合特性，该光学系统在钞票防伪中表现出先进的应用潜力。同时，该材料还具有强 CPL 发射（不对称因子高达-0.36）、高绝对量子产率（67%）和偏振敏感的手性光学特性，这些研究将推动 CNC 光子材料在手性光学器件、光学探测器、视觉保护和手性传感等方面的应用。

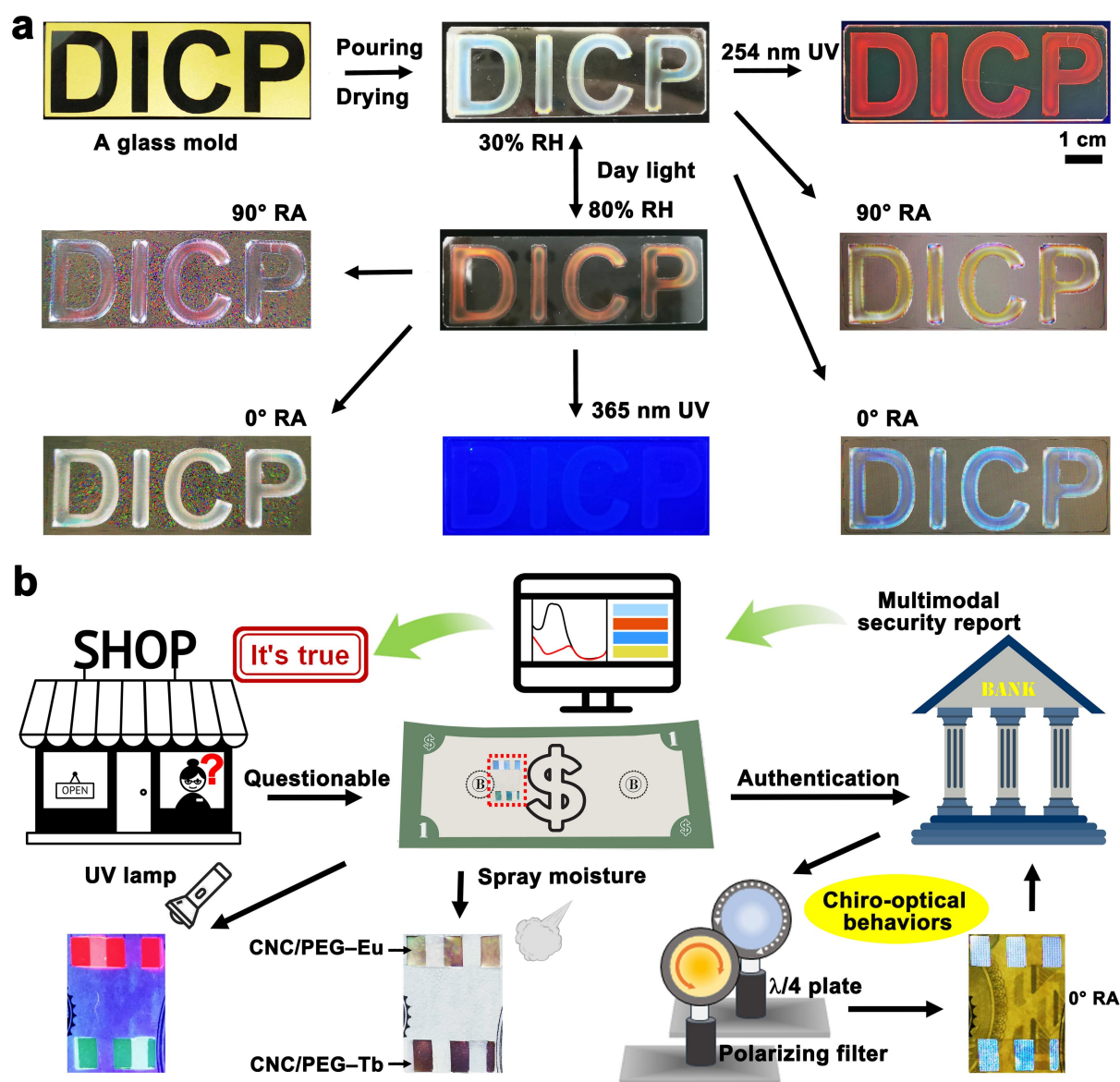


图 1. 手性光学薄膜作为安全标签的防伪应用

2. 代表性研究工作进展

1) 唾液酸化聚糖调控的仿生离子纳米通道

离子通道在调节细胞内外的离子环境中起着关键作用。电压门控离子通道（VGICs）末端的唾液酸型糖链（SGs）非常丰富，直接控制 VGICs 的开关，而细胞表面的 SGs 也与病毒感染、肿瘤生长和转移密切相关。在此，我们报告了一种可由 SG 精确调节的仿生物离子纳米通道装置。该纳米

通道装置由化学蚀刻的聚对苯二甲酸乙二醇酯薄膜组成, 具有锥形纳米通道和聚乙烯亚胺-g-麦芽糖 (缩写为 Mal-PEI)。Mal-PEI 中的核心结合单元麦芽糖与 SG 形成多种氢键相互作用, 从而引发聚合物链从球状到卷状的转变, 并阻断跨膜离子传输, 导致纳米通道的离子电流显著下降。根据离子电流的变化, 该装置可以精确地分辨出 α 2,3 和 α 2,6 连接的唾液酸型糖链, 以及 SG 和中性糖类。重要的是, 该纳米通道装置可以实时监测由 α 2,6-唾液酸转移酶催化的乳糖的唾液酸糖基化过程, 显示其在酶活性测定和体外酶鉴定方面的良好潜力。这项工作构建了一个具有选择性和智能离子门控行为的 SG 调制纳米通道, 在 SG 响应性和酶活性监测方面表现出独特的优势。

五、获奖情况

序号	获奖名称	获奖个人或集体	授奖单位

六、2022 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	Multimodal, convertible, and chiral optical films for anti-counterfeiting labels	<i>Advanced Functional Materials</i> , 32, 1-10	Fusheng Zhang, Qiongya Li, Cunli Wang, Dongdong Wang, Mengyuan Song, Zan Li, Xingya Xue, Gang Zhang, Guangyan Qing	Guangyan Qing	19.924
2	Biomimetic Ion Nanochannels for Sensing Umami Substances	<i>Biomaterials</i> , 282	MingyangLi, NinglongZhang, ZhiyongCui, WenliWang, CunliWang, DongdongWang, MinminLi, WenqiLu, GuangyanQing, YuanLiu	Guangyan Qing, YuanLiu	15.304
3	Highly Tough, Stretchable, and Solvent-Resistant Cellulose Nanocrystal Photonic Films for Mechanochromism and Actuator Properties	<i>Small</i> , 18	Wenna Ge, Fusheng Zhang, Dongdong Wang, Quanmao Wei, Qiongya Li, Zhixin Feng, Shile Feng, Xingya Xue, Guangyan Qing, Yahua Liu	Guangyan Qing, Yahua Liu	15.153
4	Phage display derived peptides for Alzheimer's disease therapy and diagnosis	<i>Theranostics</i> , 12	Xiancheng Zhang, Xiaoyu Zhang, Huiling Gao, Guangyan Qing	Guangyan Qing	11.6
5	Sialylated glycan-modulated biomimetic ion nanochannels driven by carbohydrate-carbohydrate interactions	<i>NPG Asia Materials</i> , 14	Jie Xiao, Wenqi Lu, Yahui Zhang, Minmin Li, Mingyang Li, Yuting Xiong, Mingliang Tang, Haijuan Qin, Zhichao Zhu, Guangyan Qing	Guangyan Qing	10.761
6	Remarkable difference of phospholipid molecular chirality in regulating PrP aggregation and cell responses	<i>Chinese Chemical Letters</i> , 34	CunliWang, XueWang, DongdongWang, ShengxuQian, FushengZhang, MingyangLi, MinminLi, WenqiLu, BoLiu, GuangyanQing	Guangyan Qing	8.455
7	Enrichment of IgG and HRP glycoprotein by	<i>Talanta</i> , 241	XintongZheng, FushengZhang, YanyanZhao,	Guangyan Qing	6.556

	dipeptide-based polymeric material		YutingXiong, XiaoyuZhang, ZhenqiangShi, ShengxuQian, HaijuanQin, GuangyanQing		
8	Bioinspired sialic acid regulated ion nanochannel	<i>Chemistry-Asian Journal</i> , 9	Wenqi Lu, Minmin Li, Yuting Xiong, Wenjing Sun, Hang Yang, Haijuan Qin, Jie Xiao, Fusheng Zhang, Mengyuan Song, Xue Wang, Guangyan Qing	Guangyan Qing	6.389
9	Sensitive chemoselectivity of cellulose nanocrystal films	<i>Cellulose</i> , 29, 4097-4107	Wenna Ge, Quanmao Wei, Fusheng Zhang, Zhixin Feng, Xiangge Bai, Shile Feng, Guangyan Qing, Yahua Liu	Guangyan Qing, Yahua Liu	6.123
10	Aspartic acid-modified phospholipids regulate cell response and rescue memory deficits in APP/PS1 transgenic mice	<i>ACS Chemical Neuroscience</i> , 13	Xue Wang, Huiling Gao, Xiaoyu Zhang, Shengxu Qian, Cunli Wang, Lijing Deng, Manli Zhong, Guangyan Qing	Guangyan Qing	5.78
11	Recent Advances in the Modification and Characterization of Solid-State Nanopores	<i>Advanced Materials Interfaces</i> , 17	Wenqi Lu, Yuchen Cao, Guangyan Qing	Guangyan Qing	4.839
12	High-efficiency two-dimensional separation of natural products based on β -cyclodextrin stationary phase working in both hydrophilic and reversed hydrophobic modes	<i>Journal of Chromatography A</i> , 1673	QianyingSheng, LingWang, LeyuanZhang, XueWang, ShengxuQian, MinboLan, GuangyanQing, XinmiaoLiang	Guangyan Qing, XinmiaoLiang	4.601
13	Unique three-component co-assembly among AIEgen, L-GSH, and Ag ⁺ for the formation of helical nanowires	<i>Aggregate</i> , 1-14	Xiaohuan Huang, Junrong Li, Hong Tang, Miao Guo, Xue Wang, Xiaorong Wang, Xu Wang, Mingliang Tang, Fusheng Zhang, Yahui Zhang, Xiaopei Li, Guangyan Qing	Guangyan Qing	-
14	Label-free, versatile, real-time, and high-throughput monitoring of tyrosine phosphorylation based on reversible configuration freeze	<i>CCS chemistry</i> , 1-19	Yongxin Chang, Miao Guo, Mengyuan Song, Wenjing Sun, Dongdong Wang, Minmin Li, Jixia Wang, Yahui Zhang, Haijuan Qin, Guangyan Qing	Guangyan Qing	-

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	2-氨基苯硼酸在二氧化碳含量检测中的应用	ZL20211092888 28	2022.08.09	卿光焱、李晓佩

2. 申请专利

序号	专利名称	申请号	申请日期	发明人
1	一种手性圆偏振荧光复合膜及其制备和应用	202210355642.8	2022.04.06	卿光焱、李琼雅、张福生、王东东
2	一种光控转换 MOF 单层膜的制备及应用	202211052713.3	2022.04.06	卿光焱、肖洁、王东东
3	小胶质细胞分泌的微囊泡的应用及作为阿兹海默疾病的药物	202211196136.5	2022.09.29	卿光焱、王存利
4	一种基于 Aerolysin 纳米孔道的糖链单分子检测方法	2022113357740	2022.10.28	卿光焱、李闵闵、熊雨婷
5	基于二苯胺的聚集诱导发光分子及制备与应用	202211540240.1	2022.12.02	卿光焱、常永新
6	一种通过共组装效应检测磷酸化肽的方法	202211587728.X	2022.12.11	卿光焱、杨航、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



锐意创新 协力攻坚
严谨治学 追求一流

中国科学院大连化学物理研究所
生物技术研究部

地址：大连市中山路457号 中国科学院大连化学物理研究所十八室

邮编：116023

E-mail: xugw@dicp.ac.cn, zhaozb@dicp.ac.cn