

姓名	李惠琳	性别	女	出生年月	1978-10	照片
出生地	长春	婚姻状况	否	政治面貌		
国籍	中国	从事专业	生物质谱			
现工作单位及职位	美国加州大学洛杉矶分校 博士后					
人事关系所在单位						
<p>学习及工作经历： （从大学开始填，内容包括时间、单位、学位、所学专业、从事专业、专业技术职务情况，时间段要连续，准确到月份）</p> <p>学习经历：</p> <p>1998/09—2002/07 山东大学药学专业，学士学位</p> <p>2005/09—2008/12 中国科学院长春应用化学研究所，理学硕士学位</p> <p>2009/10—2012/12 英国华威大学化学专业，理学博士学位</p> <p>开发及建立 Top-Down 高分辨质谱分析方法，对蛋白及蛋白修饰位点进行鉴定分析。</p> <p>2013/01—2016/01 美国加州大学洛杉矶分校生物化学，博士后</p> <p>开发及建立 Top-Down 高分辨质谱分析方法，获取蛋白复合物结构及蛋白质组学等多维信息。</p> <p>工作经历：</p> <p>2002/07—2007/07 中国科学院长春应用化学研究所，研究实习员</p> <p>主要从事中药新药研发，利用质谱手段鉴定和鉴别天然产物，以及承担高分辨质谱的测试任务。</p> <p>2007/07—2009/09 中国科学院长春应用化学研究所，助理研究员</p> <p>建立及利用 LC-MS/MS 方法，针对靶蛋白从天然产物提取物中筛选活性成分。</p>						

如内容较多，本栏目填不下时，可另纸接续（下同）。

主要学术成就、科技成果及创新点:

本人从 2005 年以来, 一直从事生物质谱方法研究开发, 在药物小分子活性成分高通量筛选、top-down 高分辨质谱分析方法进行蛋白质及蛋白修饰位点的确认及鉴定、以及开发和应用 native top-down 质谱技术研究超大分子蛋白复合物等方面具有厚实的学术积累和丰富的工作经验。有六年海外知名大学学习工作经历(三年博士及三年博士后)。作为项目负责人承担国家自然科学基金青年基金、吉林省科技发展计划以及**长春市国际科技合作专项** 3 项课题, 参与国家自然科学基金面上项目, 美国 NIH, 英国 EPSRC, 欧洲 ERC 等 8 项课题的研发。先后在 *Angew. Chem., Anal. Chem., Chem. Eur. J., J. Am. Soc. Mass Spectrom., Prot. Sci., J. Mass Spectrom.*, 等国际期刊发表论文 30 篇, 其中第一作者 10 篇。论文总引次数 374, 其中他引次数 263。多次参加国际会议, 口头报告 8 次, 受邀学术讲座 6 次。Journal of American Society of Mass Spectrometry 及 RSC advances 审稿人。于 2012 年(排名第 7)和 2006 年(排名第 15)分别获得吉林省科技进步一等奖, 2014 年获得美国质谱学会博士后奖。

1. 针对靶蛋白的药物抑制剂筛选

本人基于超滤原理, 建立了以与糖尿病相关酶作为生物靶分子, 从中药中筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂的超滤-液相色谱-质谱(超滤 LC-MS/MS)联用筛选方法, 实现了活性成分筛选及结构表征的同时完成。利用该方法从中药提取物中筛选出超过 30 种具有抑制活性 2 型糖尿病靶蛋白(α -葡萄糖苷酶)活性的天然产物, 对其结构进行了鉴定, 并对活性化合物的构效关系进行了深入研究。

2. 铂类药物与蛋白相互作用研究

铂类药物具有良好的抗癌疗效并且作用机理清楚, 其同时有很强的副作用, 因此极大的影响了铂类药物的开发及应用前景。蛋白与铂类药物的相互作用被认为与铂类药物的副作用相关, 但相关研究甚少其副作用机理不清。本人开发并建立了多种快速精准鉴定铂类抗癌药物与蛋白结合位点的质谱方法, 阐明了铂类药物与蛋白结合导致其副作用的作用机理, 并发现顺铂可以作为与现有交联试剂相互补的质谱交联试剂使用。相关研究内容共发表相关论文 7 篇, 其中第一作者 5 篇。

3. 生物大分子复合物的研究领域

蛋白如何结合成为超大分子复合物并发挥功能一直是分子生命学领域的一大疑惑。因此对于复合物中各蛋白成分、蛋白间的相互作用、及复合物的结构鉴定是在分子水平了解其生物学功能的重要前提。本人通过结合 native MS 及高分辨离子回旋共振质谱(FTICR MS)技术, 开发了 native top-down MS 方法, 具有同时实现蛋白成分的鉴定和获取蛋白复合物结构的信息的优点, 并将该方法拓展到未知生物复合物体系研究中。这一工作首次实现了超百万蛋白(1.8 MDa)在 FTICR MS 上的分析, 从而拓展了 FTICR MS 在生物大分子复合物领域的应用; 实现并保持着 FTICR 在超大蛋白复合物的超高分辨率记录(分辨率 600,000 at $m/z \sim 6,000$)。该方法可以获取蛋白复合物表面及结合区域信息等结构信息, 并且可以同时实现蛋白质测序(sequence coverage: 50~80%)、蛋白修饰位点的确定、配体的结合位点、以及 proteoforms 间的相对定量。这一科研成果在同领域处于国际最领先水平。发表第一作者论文 2 篇, 其中 1 篇被选为美国 *Anal. Chem.* 期杂志封面, 并且两篇文章均被在 *The Scientist* 杂志采访(Nov.1, 2015)中着重提到。相关研究内容做国际大会报告 5 次, 学术邀请报告 6 次。目前另有 4 篇第一作者及 2 篇第二作者文章在整理中。

主要论著目录:

(1. 论文作者、题目、期刊名称、年份、卷期、页、总引次数、他引次数、期刊影响因子; 2. 著作: 著者、书名、出版社、年份)

目录列表最后请注明论文总引次数、他引次数、期刊影响因子的查询截止时间和查询数据库。

1. **H Li**, P Wongkongkathep, SL Van Orden, RRO Loo, JA Loo. Revealing Ligand Binding Sites and Quantifying Subunit Variants of Non-Covalent Bound Protein Complexes in a Single Native Top-Down FTICR MS Experiment. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2014. 25, 2060-2068. Total Citation: 8, Self-Citation: 1, IF: 2.945.
2. **H Li**, JJ Wolff, SL Van Orden, JA Loo. Native Top-Down ESI-MS of 158 kDa Protein Complex by High Resolution Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2014, 86, 317-320 (**Paper on the Cover**). Total Citation: 20, Self-Citation: 2, IF: 5.636.
3. **H Li**, TY Lin, SL Van Orden, Y Zhao, MP Barrow, AM Pizarro, Y Qi, PJ Sadler, PB O'Connor. Use of Top-down and Bottom-up Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry for Mapping Calmodulin Sites Modified by Platinum Anticancer Drugs. *Anal. Chem.* 2011, 83, 9507-9515. Total Citation: 24, Self-Citation: 12, IF: 5.636.
4. **H Li**, Y Zhao, HIA Phillips, Y Qi, TY Lin, PJ Sadler, PB O'Connor. Mass Spectrometry Evidence for Cisplatin as a Protein Cross-linking Reagent. *Anal. Chem.* 2011, 83, 5369-5376. Total Citation: 19, Self-Citation: 10, IF: 5.636.
5. **H Li**, SA Wells, JE Jimenez-Roldan, RA Römer, Y Zhao, PJ Sadler, PB O'Connor. Protein Flexibility is Key to Cisplatin Cross-linking in Calmodulin. *Prot. Sci.* 2012. 21, 1269-1279. Total Citation: 19, Self-Citation: 8, IF: 2.854.
6. **H Li**, F Song, J Xing, Z Liu, S Liu. Screening and Structures Characterization of α -Glucosidase Inhibitors from Hawthorn Leaves Flavonoids Extract by Ultrafiltration LC-DAD-MSⁿ and SORI-CID FT ICR MS. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2009, 20, 1496-1503. Total Citation: 71, Self-Citation: 15, IF: 2.945.
7. **H Li**, JR Snelling, MP Barrow, JH Scrivens, PJ Sadler, PB O'Connor. Mass Spectrometric Strategies to Improve the Identification of Pt(II)-modification Sites on Peptides and proteins. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2014. 25, 1217-1227. Total Citation: 3, Self-Citation: 0, IF: 2.945.
8. **H Li**, PB O'Connor. Electron Capture Dissociation of Disulfide, Sulfur-Selenium, and Diselenide Bound Peptides. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2012, 23, 2001-2010. Total Citation: 4, Self-Citation: 0, IF: 2.945.
9. **H Li**, F Song, Z Zheng, Z Liu, S Liu. Characterization of Oligosaccharides and Phenolic Acids in the Chinese Herb Tanshen by ESI-FT ICR MS. *J. Mass Spectrom.* 2008, 43, 1545-1552. Total Citation: 16, Self-Citation: 2, IF: 2.379.
10. **H Li**, J Xing, Z Liu, S Liu. Analysis of Cephalosporins by Electrospray Ionization Multi-Stage Tandem Mass Spectrometry. *J. Chinese Mass Spec. Soc.* 2005, 26, 198-202.

Total Citation: 6, Self-Citation: 0.

11. P Wongkongkathep, **H Li**, X Zhang, RRO Loo, R Julian and JA Loo. Enhancing Disulfide Bond Cleavage by UV Excitation and Electron Capture Dissociation for Top-Down Mass Spectrometry. *Int. J. Mass Spectrom.* 2015, Just Accepted. Total Citation: 0, Self-Citation: 0, IF: 1.972.
12. X Zhang, **H Li**, JA Loo, RR Julian, B Moore, P Wongkongkathep, RRO Loo. Radical directed dissociation of peptides and proteins by IRMPD and SORI-CID with FTICR mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2014. 28, 2729-2734. Total Citation: 2, Self-Citation: 1, IF: 2.253.
13. Y Zhao, NJ Farrer, **H Li**, JS Butler, RJ McQuitty, A Habtemariam, F Wang, PJ Sadler. De novo generation of singlet oxygen and ammine ligands by photoactivation of a platinum anticancer complex. *Angew. Chem.* 2013. 52, 1-6. Total Citation: 7, Self-Citation: 0, IF: 11.261.
14. Y Qi, **H Li**, RH Wills, P Perez-Hurtado, X Yu, DPA Kilgour, MP Barrow, C Lin, PB O'Connor. Absorption-mode Fourier transform mass spectrometry: The effects of apodization and phasing on modified protein spectra. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2013, 24, 828-834. Total Citation: 9, Self-Citation: 6, IF: 2.945.
15. J Wei, **H Li**, MP Barrow, PB O'Connor. Structural Characterization of Chlorophyll a by High Resolution Tandem Mass Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2013. 24, 753-760. Total Citation: 10, Self-Citation: 3, IF: 2.945.
16. Y Qi, Z Liu, **H Li**, PJ Sadler, PB O'Connor. Mapping the Protein-Binding Sites for Novel Iridium(III) Anticancer Complexes Using Electron Capture Dissociation. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2013, 27, 2028-2032. Total Citation: 5, Self-Citation: 4, IF: 2.253.
17. Y Zhao, JA Woods, NJ Farrer, KS Robinson, J Pracharova, J Kasparkova, O Novakova, **H Li**, L Salassa, AM Pizarro, GJ Clarkson, L Song, V Brabec, PJ Sadler. Diazido mixed-amine platinum(IV) anticancer complexes activatable by visible-light form novel DNA adducts. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 9578-9591. Total Citation: 22, Self-Citation: 9, IF: 5.731.
18. Y Qi, MP Barrow, **H Li**, JE Meier, SL Van Orden, CJ Thompson, PB O'Connor. Absorption-mode: The Next Generation of Fourier Transform Mass Spectra. *Anal. Chem.* 2012. 84, 2923-2929. Total Citation: 26, Self-Citation: 13, IF: 5.636.
19. H Zhou, **H Li**, Z Zheng, F Song, J Xing, Z Liu, S Liu. Screening for α -Glucosidase Inhibitors from *Coptidis-rehmanniae* Herb Couple by Using Ultrafiltration Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *J. Liq. Chrom. Rel. Technol.* 2012, 35, 1-14. Total Citation: 4, Self-Citation: 3, IF: 0.606.
20. Y Qi, MP Barrow, SL Van Orden, CJ Thompson, **H Li**, P Perez-Hurtado, PB O'Connor. Variation of the Fourier Transform Mass Spectra Phase Function with Experimental Parameters. *Anal. Chem.* 2011, 83, 8477-8483. Total Citation: 18, Self-Citation: 10, IF: 5.636.
21. W Liu, S Liu, **H Li**, F Song, Z Liu, S Liu. Binding of Alpha 1-acid Glycoprotein with Aconitum Alkaloids: An Investigation by IF-MALDI-FT-MS. *Rapid Commun. Mass*

- Spectrom.* 2011, 25, 973-978. Total Citation: 4, Self-Citation: 0, IF: 2.253.
22. S Liu, J Yan, **H Li**, F Song, Z Liu, Z Liu, S Liu. Studies on Chemical Constituents of Compound Indigowoad Root Granule by Mass Spectrometry. *Chem. J. Chinese U.* 2010, 31, 1137-1142. Total Citation: 7, Self-Citation: 1, IF: 0.799.
23. X Meng, **H Li**, F Song, C Liu, Z Liu, S Liu. Studies on Triterpenoids and Flavones in *Glycyrrhiza uralensis Fisch.* by HPLC-ESI-MSⁿ and FT-ICR-MSⁿ. *Chinese J. Chem.* 2009, 27, 299-305. Total Citation: 8, Self-Citation: 0, IF: 2.945.
24. H Yue, Z Pi, **H Li**, F Song, Z Liu, S Liu. Studies on the Stability of Diester-diterpenoid Alkaloids from the *Genus Aconitum L.* by High Performance Liquid Chromatography Combined with Electrospray Ionisation Tandem Mass Spectrometry (HPLC/ESI/MSⁿ). *Phytochem. Anal.* 2008, 19, 141-147. Total Citation: 28, Self-Citation: 6, IF: 2.547.
25. Y Liu, Z Liu, **H Li**, F Song, S Liu. Studies on Diterpenoids Constituents from Euphorbia Kansui by Electrospray Ionization Multi-Stage Tandem Mass Spectrometry. *Chem. J. Chinese U.* 2008, 29, 1727-1735. Total Citation: 6, Self-Citation: 2, IF: 0.799.
26. X Qiu, M Cui, **H Li**, Z Liu, S Liu. Prompt Disulfide Fragmentations of Disulfide-containing Proteins in a Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization Source. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007, 21, 3520-3525. Total Citation: 10, Self-Citation: 1, IF: 2.253.
27. Y Zhao, F Song, H Yue, X Guo, **H Li**, Z Liu, S Liu. Deoxyaconitine of Metabolite of Aconitine by Human Intestinal Bacteria and Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Chem. J. Chinese U.* 2007, 28, 2051-2055. Total Citation: 6, Self-Citation: 0, IF: 0.799.
28. H Dong, Z Liu, F Song, Z Yu, **H Li**, S Liu. Structural Analysis of Monoterpene Glycosides Extracted from *Paeonia lactiflora Pall.* using Electrospray Ionization Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry and High-performance Liquid Chromatography/ Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007, 21, 3193-3199. Total Citation: 27, Self-Citation: 2, IF: 2.253.
29. H Dong, Z Liu, F Song, Z Yu, **H Li**, S Liu. Studies on Paeoniflorin by Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Chem. J. Chinese U.* 2006, 27, 2066-2069. Total Citation: 3, Self-Citation: 0, IF: 0.799.
30. S Wang, **H Li**, Z Liu, S Liu, B Cui. Studies on the Contents of Catechin and Epicatechin in Catechu by HPLC, *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research.* 2006, 17, 490-491.

论文总引次数 374、他引次数 263、期刊影响因子的查询截止时间 2016-1-27, 查询数据库 Scopus (<http://www.scopus.com/>)。

主持(参与)科研项目及申请专利:

(项目来源、项目名称、经费、个人在其中的作用)

主持项目:

1. **2 型糖尿病治疗药物 α -葡萄糖苷酶抑制剂筛选及活性评价研究, 吉林省科技厅国际合作项目 (20080736), 2008.5-2010.6. RMB: 60,000 元**
项目负责人及主要完成人: 负责整个项目中超滤液相质谱串联方法的设计, 开发及应用, 并针对 2 型糖尿病靶蛋白 α -葡萄糖苷酶从中药提取物中筛选及鉴定活性化合物成分。
2. **抗家族性肌萎缩侧索硬化症药物筛选及作用机理研究, 长春市国际科技合作专项项目 (2007GH27), 2007.1-2009.12. RMB: 20,000 元**
项目负责人及主要完成人: 负责整个项目中质谱方法的设计, 开发及应用, 并从天然产物中筛选及鉴定对肌萎缩侧索硬化症靶蛋白 (SOD1) 具有抑制活性的化合物。
3. **2 型糖尿病治疗药物 α -葡萄糖苷酶抑制剂筛选及活性评价研究, 国家自然科学基金青年基金 (20905067), 2009.1-2011.12. RMB: 200,000 元**
项目负责人: 负责项目初期中质谱方法的设计及开发。

参与项目:

4. **Mass spectrometry of protein assemblies. National Institutes of Health (NIH), (R01 GM103479 and S10 RR028893), 2014.7-2018.7, USD ~1,500,000**
项目第一完成人: 负责系统的开发及建立研究蛋白非共价复合物的 native top-down 质谱方法, 可以同时获取蛋白组学及结构等多发面的信息。发表 2 篇一作, 其中一篇被选为美国分析化学期刊杂志封面, 并且两篇文章均被在 The Scientist 杂志采访 (Nov.1, 2015) 中着重提到。目前另有 4 篇一作及 2 篇二作文章在整理中。
5. **Determination of a Mass Spectrometry Based Methodology for High Resolution Gas Phase Protein Structure Determination. National Institutes of Health (NIH—R21GM103531), 2012.8-2015.8, USD ~750,000**
项目合作方第一完成人: 负责紫外激光器 (UVPD) 与傅里叶变换离子回旋共振质谱 (FTICR) 的对接, 以及所有 UVPD-FTICR 串联应用程序与方法的建立, 及在蛋白体系中的具体应用。共发表论文 2 篇, 均为第二作者。
6. **Bioinorganic Chemistry for the Design of New Medicines. European Research Council (ERC—247450), 2010.7-2015.12, EUR ~1,300,000**
项目主要完成人之一: 主要负责开发建立蛋白与铂类抗癌药物相互作用的 top-down 质谱研究方法, 共发表相关论文 7 篇, 5 篇为第一作者。
7. **Photoactivation Strategies for Delivery of Platinum Prodrugs; Oxygen Independent Photodynamic Therapy (PDT). The Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC—G006792), UK. 2008.7-2011.10, GBP ~400,000**
项目完成人之一: 负责铂类药物研究质谱方法的开发。
8. **“麻黄附子甘草汤”化学物质基础及其质谱方法学研究, 国家自然科学基金面上项目(30472134), 2005.1-2007.12; RMB 220,000**
项目完成人之一: 负责针对靶蛋白药物筛选方法的建立。
9. **中药标准组分、活性筛选及炮制、配伍研究中的质谱分析平台, 中国科学院知识创新工程重要方向项目 (KG CX2-SW-213-06), 2004.1-2006.12; RMB 5500,000**
项目完成人之一: 负责建立中药化学成分鉴定的质谱方法。

10. 甘参康心胶囊, 吉林省科技发展计划(20000331), 2000.1--2004.10; RMB 150,000
项目主要完成人: 主要负责新药工艺的设计及研发全过程。授权发明专利 3 项, 并取得中药 6 类新药批号。
11. 刺五加冻干粉针研制, 吉林省科技发展计划 (19990310-2), 1999.1-2005.12; RMB 200,000
项目完成人之一: 参与研发过程中部分药理工作。

专利

1. 刘志强,李惠琳,刘淑莹,宋凤瑞,金东明. 甘参胶囊的成分检测方法, 发明专利, CN 200510017276
2. 刘志强,李惠琳,刘淑莹,宋凤瑞,金东明. 一种治疗心律失常的中药组合物的制备方法, 发明专利, CN 200510017275
3. 金东明,刘志强,李惠琳,刘淑莹,宋凤瑞. 一种治疗心律失常的中药组合物, 发明专利, CN 200510017274

获科技奖情况:

(项目名称、奖项、获奖时间、本人在其中的作用及排名、获奖总人数)

1. 《中药活性筛选、结构表征及质量控制的应用基础研究》, 吉林省科技进步一等奖, 2012年, 本人主要负责中药活性成分筛选质谱方法的设计、建立及应用, 本人在获奖人名单中排名 7/15。
2. 《基于质谱学技术的中药复杂体系的分析方法学及物质基础研究》, 吉林省科技进步一等奖, 2006年, 本人主要负责建立鉴定中药化学成分的质谱方法, 本人在获奖人名单中排名 15/15。

获各类荣誉奖情况:

2014 American Society of Mass Spectrometry Postdoctoral Award

2009-2012 Warwick Postgraduate Research Scholarship (WPRS)

2009-2012 University of Warwick Departmental Studentships

2012 Travel Award for the 25th Lake Louise Tandem Mass Spectrometry Workshop

2012 IMSF Travel Grant for the 19th International Mass Spectrometry Conference

2011 BMSS Travel Award for the 59th ASMS Conference on Mass Spectrometry

2011 Travel Award for the 8th Uppsala Conference on Electron Capture and Transfer Dissociation

受聘后拟开展研究工作的计划和思路（包括研究方向、内容和目标）：

一、质谱中心的平台建设

信息化管理——为了更有效的满足 DCIP 各科研组及所外用户对中心仪器的需求及更大化发挥仪器的使用效率，我们将实行中心仪器的信息化管理。其中包括网上预约仪器时间、记录仪器使用率、跟踪用户满意度、记录仪器维修及维护情况等措施。针对用户需求及科研需要，我们也将根据实际情况进行设备升级。

团队建设——组建高水平团队是高分辨质谱技术研究组可持续、稳定发展的关键因素。我们将通过 1~2 年左右的时间，对中心的实验技术人员及博士后，进行切实有效的培训，提高整体分析测试及科研工作的效率和水平，使他们熟知质谱仪器的使用、管理及维护。同时通过参加学术会议及邀请国内外质谱及生物等领域同行及专家进行学术交流，从而增强他们对最新质谱技术的了解以及并熟悉各领域对质谱的需求，培养一批质谱新技术、新方法开发应用方面的骨干。

资源共享——对于常规分析测试可以满足其需求的客户，根据用户需求及具体仪器情况，我们也将提供仪器培训，提升用户对质谱仪器的了解及掌握操作能力。对于常规分析测试难于满足其需求的用户，特别是对于开展前沿领域研究的课题组，我们将与国际化先进管理接轨，通过科研合作的方式，针对各科研组课题的需求帮助其开发相应质谱方法来解决实际问题，从而实现资源共享最大化以及各学科领域之间的强强联合与双赢。

二、研究内容与方向

针对于高分辨质谱技术研究组现有的仪器设备优势及本人在应用高分辨质谱进行生物领域研究的专长，未来的研究方向将集中在 top-down 质谱在生物领域的应用及新技术新方法的开发。

#1: 癌症表观遗传抑制剂的筛选及作用机理的质谱研究

过去二十几年来对于染色质状态表观遗传调控的研究表明，癌症中表观遗传的失调（例如组蛋白的修饰，histone modifications）对于癌细胞的生长和存活起着重要作用。因此，人们逐渐意识到与染色质相关的蛋白可以作为干预癌症治疗的潜在靶点。近年来的研究表明，组蛋白脱乙酰酶（histone deacetylases, HDACs）抑制剂对于逆转与癌症相关的表观遗传调控具有重要意义。但是我们对于这些蛋白抑制剂的作用机理及位点仍然知之甚少。此外，药物副作用等原因要求我们研究开发新型及更加有效的抑制剂。

我的研究方向将涵盖两个方面：（1）利用 SEC-LC-MS/MS 手段针对 HDACs 靶点从海洋次级代谢产物中高通量筛选活性抑制剂，（2）结合 Native Top-Down MS 及 Hydroxyl Radical Footprinting 等质谱技术确定抑制剂作用位点及抑制机理。海洋细菌可以制造结构丰富并具有良好生物活性的次级代谢产物，是一个寻找新型药物的重要资源。SEC-LC-MS/MS 技术具有可靠、快速、高通量的优势，可以同时实现活性小分子抑制剂的筛选及鉴定。Native MS 可以用来有效的研究蛋白-配体之间的非共价相互作用，从而获取蛋白-配体结合数目，结合常数等系列结构信息。我目前开发的 Native Top-Down MS 技术在蛋白非共价复合物研究中取得重要进展，除获取传统 Native MS 可以提供的结构信息，同时还可以获取复合物中蛋白相互结合的作用界面、复合物表面、及配体结合位点和蛋白序列等多方位信息。Hydroxyl Radical Footprinting 则可以提供在溶液状态下的蛋白复合物的结构、折叠、配体结合等方位与 Native Top-Down MS 互补的信息。二者的结合将有助于我们对于药物抑制剂与靶蛋白的作用机理的深入研究。将抑制剂的筛选以及作用机理研究相结合有利于加深对抑制机理的了解及寻找和设计更加有效的抑制剂。从长远的目标来讲，我的课题组将进一步结合生物物理学以及蛋白结构生物学等方

向的方法，建立一个完整的抗癌药物筛选及作用机理研究平台。

#2: 蛋白翻译后修饰 (Posttranslational Modifications, PTMs) 的深入Top-Down 质谱研究——从蛋白修饰位点的鉴定到结构及功能的确认

蛋白翻译后修饰对于蛋白结构及动态具有重要意义，影响多种细胞生物功能。Rad53是细胞周期循环过程中必不可少的检查蛋白激酶，DNA损伤后，该酶被磷酸化并激活从而响应DNA的损伤修复。研究表明Rad53具有多个磷酸化位点，其激活及磷酸化需要其它蛋白酶的参与，然而其它蛋白酶如何选择特定的磷酸化位点磷酸化从而激活Rad53的机理并不清楚。了解和建立蛋白修饰诱导的不同功能以及所导致的构型变化之间的关联，需要我们能够首先确认蛋白修饰位点和类型，并找出蛋白修饰诱导的结构变化区域。尽管bottom-up MS技术目前仍然被广泛应用于蛋白质组学中蛋白修饰位点的确认，其主要缺点在于不能获取完整序列信息同时很难建立蛋白修饰位点之间的相互作用关系。

我的研究目标是结合多种top-down MS技术从蛋白及蛋白复合物水平深入研究了解蛋白修饰。(1) **利用Top-Down MS技术鉴定及确认蛋白修饰。** Top-Down MS技术可以从蛋白水平对于蛋白上同时存在的蛋白修饰进行研究，提供蛋白质量数，序列及蛋白修饰位点及类型等信息。(2) **利用Native Top-Down MS技术同时获取修饰蛋白的蛋白质组学以及结构信息。** 目前研究推测有在Rad53自动激活的过程中有两种中间体的存在，我将利用Native Top-Down MS技术研究可能的复合物中间体，获取和复合物蛋白组成、蛋白序列以及蛋白结构等多方面的信息。同时串联质谱给出的蛋白裂解模式也可以反映蛋白磷酸化导致的蛋白构型变化。(3) **结合离子淌度质谱 (IMS) 及分子动力学模拟 (MD simulations) 来获取互补信息。** 离子淌度质谱可以反映结构的大小及形状信息，MD模拟则可以蛋白修饰对蛋白结构及蛋白相互作用的影响。将以上方面结合并应用到蛋白修饰的研究中，可以有助于我们了解蛋白修饰在生理及病理过程中的作用，从而指导疾病的预防、监控及治疗。

#3: Top-Down MS 质谱新方法 & 数据处理软件的开发

研究表明人类蛋白质组的复杂程度要远远超过人类基因组，大约两万三千个基因则对应于超过一百万个蛋白。这个结果显示每一个单个基因都对应于多个proteoforms (基因突变、RNA剪接、以及无数的蛋白修饰及组合而形成)。每一个有特定蛋白修饰组合的proteoform具有其特异的生物学功能并与疾病密切相关。尽管Top-Down MS是目前研究蛋白修饰的最有效手段，但是大的蛋白很难在质谱中被完全裂解，因此在有多个蛋白修饰存在的复杂体系中，精准地确定蛋白修饰的位点仍然是目前研究的主要瓶颈。

我将从增强仪器灵敏度、提高串联质谱裂解效率、开发top-down质谱数据分析处理软件等多方面入手解决这一瓶颈问题，从而显著提升我们确认和鉴定proteoforms的水平，更有效的了解其在生理及病理过程中的功能及进化。

在未来 5 年内，将高分辨质谱技术研究组带领成为国际一流的高分辨生物质谱实验室，培养优秀的高分辨质谱技术及科研人才。

所需科研条件：

（包括科研经费、实验室面积、仪器设备、人员等，并简要说明所需条件的必要性和预算依据）

1. 提供科研启动经费额度： 100 万元

2. 提供办公和实验用房 100 m²

3. 人员配备情况：

固定人员： 2-3 名； 博士后： 1-2 名；

4. 提供生活住房情况： 实物住房 100 m² 或货币补贴 60 万元