

自然科学奖公示：

项目名称	深度覆盖的磷酸化蛋白质组分析新方法研究
提名者	中国科学院沈阳分院
提名意见	<p>三大奖提名意见参考格式（不超过600字）：</p> <p>对科学发现点的原创性、科学价值、国内外自然科学界公认度以及推动学科发展的作用进行概述，并对照辽宁省自然科学奖授奖条件，填写提名等级。</p> <p>项目针对生命科学研究前沿和国家重大需求，立足分离分析化学的学科发展，在磷酸化蛋白质组分析新方法方面，取得了系统性重大创新成果，研究集体已成为国际上具有重要影响力的蛋白质组学分析新方法研究团队。发现了磷酸化肽段和固定钛离子特异性相互新机制，建立了新一代固定化钛离子亲和色谱和基于 SH2 结构域的酪氨酸磷酸化亲和色谱，显著提高了低丰度磷酸化肽段的富集性能；发展了不连续组分交叉混合反相-反相多维色谱和酶辅助反相-反相多维色谱，显著提高了磷酸化蛋白质组规模化分析的能力，已成为极端复杂体系的分离分析的国际通用技术；获得包含 2 万多个磷酸化位点的人肝组织磷酸化蛋白质组数据集。这些新原理、新方法、新数据的建立和应用使我国磷酸化蛋白质组学分析达到国际领先水平，相关创新成果的取得为生命科学、精准医学等重大研究领域提供了关键技术支撑。</p> <p>项目 8 篇代表性论文发表在 Nat. Chem. Biol., Anal. Chem. 等国际著名刊物上，SCI 他引 613 次，单篇 SCI 最高他引 181 次；所建立的人肝磷酸化蛋白质组数据集被各类国际数据库使用 4056 次，为生物医学研究者提供了重要的基础数据；固定化钛离子亲和色谱材料实现商业化，为科研试剂的国产化做出了突出贡献；项目研究成果培养国家自然科学基金杰出青年基金获得者 2 人和辽宁省优青 1 人。</p> <p>该项目在色谱分离新原理、新方法方面取得了原始创新性成果，显著提高了极端复杂体系深度覆盖的分析能力，推动了分析化学、蛋白质组学等学科的发展。提名该项目为辽宁省自然科学奖 1 等奖。</p>
项目简介	<p>按照提名工作手册要求，应包含项目主要研究内容、科学发现点、科学价值、同行引用及评价等。</p> <p>该项目属于“分析化学”领域，根据分析化学的学科特点和国际前沿研究领域的发展趋势，以复杂体系中目标组分的高选择性富集、高效分离和高灵敏度鉴定为立足点，以丰度低、组成复杂的蛋白质组样品分析为切入点，在深度覆盖的磷酸化蛋白质组分析方面开展了深入系统研究工作，并取得了一系列具有原始创新性的重要成果，显著提高了复杂体系中低丰度组分的规模化鉴定的能力。取得的主要代表性成果如下：</p> <p>1) 蛋白质组样品经过酶剪解后会产生数十万条非修饰肽段，严重干扰低丰度磷酸肽段的分析鉴定。针对这一问题，本项目首次发现固定化钛离子与磷酸肽之间的特异性相互作用，基于此发展的亲和色谱材料（Ti-IMAC）可以高选择性的富集</p>

	<p>磷酸肽，特异性可达 99%，有效避免了非修饰肽段的干扰，提高了磷酸化蛋白质组的分析能力；目前 Ti-IMAC 材料成功实现商业化，为高端科研试剂的国产化做出了贡献。</p> <p>2) 磷酸化肽段经过富集后仍然非常复杂，需要使用多维色谱分离手段才能实现规模化分析鉴定，但是现有多维色谱方法正交性低、与质谱分析的兼容性差。针对这一问题，本项目首次提出了基于不连续组份混合的高低 pH 值反相-反相多维色谱模式和酶辅助的反相-反相多维色谱模式，具有高峰容量、正交性好、与质谱高度兼容的特点，已经成为国际上蛋白质组规模化分离分析的通用技术，在人类蛋白质组草图绘制等重要项目中发挥了关键作用；利用这一技术，项目从人肝组织中鉴定到 6526 个蛋白质中的 22446 个磷酸化位点，被各类国际数据库使用 4056 次，为国际人肝蛋白质磷酸化提供了重要数据支撑。</p> <p>3) 酪氨酸磷酸化仅占蛋白质总体磷酸化水平的 0.05%，是一种丰度极其低但具有重要生物学调控功能的关键磷酸化修饰；长期以来主要依赖抗体富集，富集效率低、重现性差。针对这一问题，项目首次将经过基因改造的 SH2 超亲体结构域与 Ti-IMAC 联用，建立了酪氨酸磷酸化肽段的高特异富集分析新方法，显著提高了酪氨酸磷酸化分析的覆盖率，实现了 9 个细胞系 10,030 个酪氨酸磷酸化位点的鉴定，使酪氨酸磷酸化蛋白质组学的研究达到了一个前所未有的广度和深度。</p> <p>本项目8篇代表性论文发表在<i>Nat. Chem. Biol.</i>, <i>Anal. Chem.</i> 等国际著名刊物上, SCI 他引613 次, 单篇 SCI 最高他引181 次; 产生的人肝组织磷酸化蛋白质组数据被各类数据库引用4056次, 为生物医学研究者提供了重要的基础数据; 固定化钛离子亲和色谱材料实现商业化, 为高端科研试剂的国产化做出了贡献; 项目研究成果培养国家自然科学基金杰出青年基金获得者2人、辽宁省优青1人。该项目在色谱分离新原理、新方法方面取得了原始创新性成果, 显著提高了极端复杂体系深度覆盖的分析能力, 推动了分析化学、蛋白质组学等学科的发展。</p>								
<p>主要完成人（完成单位）</p>	<p>完成人按照排名顺序填写（不超过 5 人）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 叶明亮（中国科学院大连化学物理研究所） 2. 张丽华（中国科学院大连化学物理研究所） 3. 王方军（中国科学院大连化学物理研究所） 4. 邹汉法（中国科学院大连化学物理研究所） 5. 张玉奎（中国科学院大连化学物理研究所） 								
<p>代表性论文（专著）目录（不超过 8 篇）</p>									
<p>序号</p>	<p>论文（专著）</p>	<p>年卷页码</p>	<p>发表时</p>	<p>通讯作</p>	<p>第一作</p>	<p>国内作</p>	<p>他</p>	<p>检</p>	<p>论文署</p>

	名称/刊名 /作者	(xx年xx 卷xx页)	间(年月 日)	者(含 共同)	者(含 共同)	者	引 总 次 数	索 数 据 库	名单位 是否包 含国外 单位
1	Specific phosphopeptide enrichment with immobilized titanium ion affinity chromatography adsorbent for phosphoproteome analysis, <i>Journal of Proteome Research</i> , Houjiang Zhou, Mingliang Ye, Jing Dong, Guanghui Han, Xinning Jiang, Renan Wu, Hanfa Zou	2008, 7, 3 957-3967	2008-03 -25	Hanfa Zou	Houjiang Zhou, Mingliang Ye	周厚江, 叶明亮, 董靖, 韩广辉, 江新宁, 吴仁安, 邹汉法	181	Web of Science 核心合集	不包括
2	Preparation of monodisperse immobilized Ti ⁴⁺ affinity chromatography microspheres for specific enrichment of phosphopeptides, <i>Analytica Chimica Acta</i> , Zhiyuan Yu, Guanghui Han, Shutao Sun, Xinning Jiang, Rui Chen, FangjunWang,	2009, 636, 34 - 41	2009-01 -22	Mingliang Ye, Hanfa Zou	Zhiyuan Yu, Guanghui Han	于志远, 韩广辉, 孙树涛, 江新宁, 陈锐, 王方军, 吴仁安, 叶明亮, 邹汉法	79	同上	不包括

	Ren' anWu, Mingliang Ye, Hanfa Zou								
3	Organic-Inorganic Hybrid Silica Monolith Based Immobilized Titanium Ion Affinity Chromatography Column for Analysis of Mitochondrial Phosphoproteome, <i>Journal of Proteome Research</i> , Chunyan Hou, Junfeng Ma, Dingyin Tao, Yichu Shan, Zhen Liang, Lihua Zhang, Yukui Zhang	2010, 9, 4093-4101	2010-06-22	Lihua Zhang	Chunyan Hou, Junfeng Ma	侯春彦, 马俊锋, 陶定银, 单亦初, 梁振, 张丽华, 张玉奎	36	同上	不包括
4	Synthesis of adenosine functionalized metal immobilized magnetic nanoparticles for highly selective and sensitive enrichment of phosphopeptides, <i>Chemical Communication</i> , Liyuan Zhang, Qun Zhao, Zhen Liang, Kaiguang Yang, Liangliang	2012, 48, 6274-6276	2012-05-01	Lihua Zhang	Liyuan Zhang	张丽媛, 赵群, 梁振, 杨开广, 孙亮亮, 张丽华, 张玉奎	51	同上	不包括

	Sun, Lihua Zhang Yukui Zhang								
5	Reversed-Phase -Reversed-Phase Liquid Chromatography Approach with High Orthogonality for Multidimensional Separation of Phosphopeptides, <i>Analytical Chemistry</i> , Chunxia Song, Mingliang Ye, Guanghui Han, Xinning Jiang, Fangjun Wang, Zhiyuan Yu, Rui Chen, Hanfa Zou	2010, 82, 53-56	2009-11 -15	Mingliang Ye, Hanfa Zou	Chunxia Song	宋 春 侠, 叶 明亮, 韩 广 辉, 江 新宁, 王 方 军, 于 志远, 陈锐, 邹汉法	86	同 上	不 包 括
6	An enzyme assisted RP-RPLC approach for in-depth analysis of human liver phosphoproteome, <i>Journal of proteomics</i> , Yangyang Bian, Chunxia Song, Kai Cheng, Mingming Dong, Fangjun Wang, Junfeng Huang, Deguang Sun, Liming Wang, Mingliang Ye, Hanfa Zou	2014, 96, 253-262	2013-11 -01	Mingliang Ye, Hanfa Zou	Yangyang Bian	边阳 阳, 宋 春侠, 程凯, 董铭 铭, 王 方军, 黄俊 峰, 孙 德光, 王立 明, 叶 明亮, 邹汉法	94	同 上	不 包 括

7	<p>Large-scale phosphoproteomic analysis of human liver tissue by enrichment and fractionation of phosphopeptides with strong anion exchange chromatography, <i>Proteomics</i>, Guanghui Han, Mingliang Ye, Houjiang Zhou, Xinning Jiang, Shun Feng, Xiaogang Jiang, Ruijun Tian, Dafangwan, Hanfa Zou, Jianren Gu</p>	2008, 8, 1346-1361	2007-12-06	Hanfa Zou	Guanghui Han, Mingliang Ye	<p>韩广辉, 叶明亮, 周厚江, 江新宁, 封顺, 蒋小岗, 田瑞军, 邹汉法, 顾建人</p>	138	同上	不包括
8	<p>Ultra-deep tyrosine phosphoproteomics enabled by a phosphotyrosine superbinder, <i>Nature Chemical Biology</i>, Yangyang Bian, Lei Li, Mingming Dong, Xuguang Liu, Tomonori Kaneko, Kai Cheng, Huadong Liu, Courtney Voss, Xuan Cao, Yan Wang, David</p>	2016, 12, 959-968	2016-09-19	Mingliang Ye, Shawn S-C Li, Hanfa Zou	Yangyang Bian, Lei Li, Mingming Dong	<p>边阳, 李磊, 董铭铭, 程凯, 王葵, 叶明亮, 邹汉法</p>	37	同上	包括

	Litchfield, Mingliang Ye, Shawn S-C Li, Hanfa Zou								
--	------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

承诺：①本项目所列知识产权符合提名要求且无争议。②已明确告之上述论文（专著）所有作者：所列论文（专著）用于提名 2020 年辽宁省自然科学奖，项目如获奖后，所列论文（专著）不得再次参评省部级科技奖，如未获奖，所列论文（专著）再次参评须间隔一年。③未列入项目主要完成人的第一作者、通讯作者（含共同第一作者、共同通讯作者）已出具知情同意书面签字意见，与其他作者的有关知情证明材料均存档备查。④如因上述事项引发争议，将积极配合调查处理并承担相应责任。