

批准立项年份	1993
通过验收年份	1996

## 教育部重点实验室年度报告

(2018年1月——2018年12月)

实验室名称: 生物有机与分子工程教育部重点实验室

实验室主任: 王剑波

实验室联系人/联系电话: 王剑波 62757248

E-mail 地址: wangjb@pku.edu.cn

依托单位名称: 北京大学

依托单位联系人/联系电话: 张琰 62752059

2019年4月3日填报

## 填写说明

一、年度报告中各项指标只统计当年产生的数据，起止时间为1月1日至12月31日。年度报告的表格行数可据实调整，不设附件，请做好相关成果支撑材料的存档工作。年度报告经依托高校考核通过后，于次年3月31日前在实验室网站公开。

二、“研究水平与贡献”栏中，各项统计数据均为本年度由实验室人员在本实验室完成的重大科研成果，以及通过国内外合作研究取得的重要成果。其中：

1.“论文与专著”栏中，成果署名须有实验室。专著指正式出版的学术著作，不包括译著、论文集等。未正式发表的论文、专著不得统计。

2.“奖励”栏中，取奖项排名最靠前的实验室人员，按照其排名计算系数。系数计算方式为： $1/\text{实验室最靠前人员排名}$ 。例如：在某奖项的获奖人员中，排名最靠前的实验室人员为第一完成人，则系数为1；若排名最靠前的为第二完成人，则系数为 $1/2=0.5$ 。实验室在年度内获某项奖励多次的，系数累加计算。部委（省）级奖指部委（省）级对应国家科学技术奖相应系列奖。一个成果若获两级奖励，填报最高级者。未正式批准的奖励不统计。

3.“承担任务研究经费”指本年度内实验室实际到账的研究经费、运行补助费和设备更新费。

4.“发明专利与成果转化”栏中，某些行业批准的具有知识产权意义的国家级证书（如：新医药、新农药、新软件证书等）视同发明专利填报。国内外同内容专利不得重复统计。

5.“标准与规范”指参与制定国家标准、行业/地方标准的数量。

三、“研究队伍建设”栏中：

1.除特别说明统计年度数据外，均统计相关类型人员总数。固定人员指高等学校聘用的聘期2年以上的全职人员；流动人员指访问学者、博士后研究人员等。

2.“40岁以下”是指截至当年年底，不超过40周岁。

3.“科技人才”和“国际学术机构任职”栏，只统计固定人员。

4.“国际学术机构任职”指在国际学术组织和学术刊物任职情况。

四、“开放与运行管理”栏中：

1.“承办学术会议”包括国际学术会议和国内学术会议。其中，国内学术会议是指由主管部门或全国性一级学会批准的学术会议。

2.“国际合作项目”包括实验室承担的自然科学基金委、科技部、外专局等部门主管的国际科技合作项目，参与的国际重大科技合作计划/工程（如：ITER、CERN等）项目研究，以及双方单位之间正式签订协议书的国际合作项目。

## 一、简表

实验室名称		生物有机与分子工程教育部重点实验室				
研究方向 (据实增删)		研究方向 1	化学生物学			
		研究方向 2	天然产物全合成			
		研究方向 3	有机合成方法学			
		研究方向 4	生物分离与分析			
		研究方向 5				
实验室主任	姓名	王剑波	研究方向	有机合成		
	出生日期	1962. 4. 18	职称	教授	任职时间	1999
实验室副主任 (据实增删)	姓名	陈鹏	研究方向	化学生物学		
	出生日期	1979. 6. 27	职称	教授	任职时间	2017
学术委员会主任	姓名	张礼和	研究方向	有机合成、化学生物学、药物化学		
	出生日期	1937. 9	职称	院士	任职时间	2002
研究水平 与贡献	论文与专著	发表论文	SCI	109 篇	EI	篇
		科技专著	国内出版	部	国外出版	部
	奖励	国家自然科学奖	一等奖	项	二等奖	项
		国家技术发明奖	一等奖	项	二等奖	项
		国家科学技术进步奖	一等奖	项	二等奖	项
		省、部级科技奖励	一等奖	项	二等奖	项
	项目到账总经费	3502 万元	纵向经费	3502 万元	横向经费	8 万元
	发明专利与成果转化	发明专利	申请数	18 项	授权数	4 项
		成果转化	转化数	项	转化总经费	万元
标准与规范	国家标准		项	行业/地方标准	项	

研究队伍 建设	科技人才	实验室固定人员	25 人	实验室流动人员	人
		院士	1 人	千人计划	长期 人 短期 人
		长江学者	特聘 6 人 讲座 人	国家杰出青年基金	11 人
		青年长江	1 人	国家优秀青年基金	2 人
		青年千人计划	3 人	其他国家、省部级 人才计划	人
		自然科学基金委创新群体	2 个	科技部重点领域创新团队	个
	国际学术 机构任职 (据实增删)	姓名	任职机构或组织		职务
		陈鹏	Elsevier 杂志社《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》		副主编
		陈兴	美国化学会《ACS Central Science》		顾问编委
		甘良兵	International Symposium on Novel Aromatic Compounds		International Advisory Board
		雷晓光	Elsevier 出版集团《Bioorganic and Medicinal Chemistry》		执行主编
		刘虎威	Wiley-VCH《J. Separation Science》		副主编
		刘虎威	J. Analysis and Testing		副主编
		刘虎威	Springer-Verlag		国际顾问编委
		白玉	Wiley-VCH		国际顾问编委
		裴坚	International Conference on the Science and Technology of Synthetic Metals		International Advisory Board
裴坚	Asian Journal of Organic Chemistry		Editorial Board Chair		
裴坚	Chemistry-An Asian Journal		International Advisory Board		

		王剑波	Journal of Physical Organic Chemistry	副主编			
		王剑波	Organic Letters	编委			
		王剑波	Tetrahedron/Tetrahedron Letters	编委			
		王剑波	Journal of Fluorine Chemistry	编委			
		席振峰	美国化学会《Org. Lett.》	副主编			
		杨震	英国皇家化学会期刊 Natural Product Report	编委			
		杨震	美国化学会期刊 ACS Central Science	顾问编委			
		杨震	Oxford University Press《National Science Review》	编委			
		杨震	Wiley-VCH《Advanced Synthesis & Catalysis》	顾问编委			
		杨震	Springer《Natural Products and Bioprospecting》	顾问编委			
		杨震	英国皇家化学会期刊《MedChemComm》	顾问编委			
		杨震	美国化学会期刊《ACS Combinatorial Science》	顾问编委			
		余志祥	Asian J. Org. Chem.	Editorial Board Member			
		赵美萍	Society for Applied Spectroscopy《Applied Spectroscopy》	顾问编委			
访问学者	国内	2人	国外	人			
博士后	本年度进站博士后	9人	本年度出站博士后	7人			
学科发展与人才培养	依托学科(据实增删)	学科1	有机化学	学科2	分析化学	学科3	化学生物学
	研究生培养	在读博士生		190人	在读硕士生		22人
	承担本科课程	1409学时			承担研究生课程		519学时
	大专院校教材	部					

开放与 运行管理	承办学术会议	国际	1 次	国内 (含港澳台)	24 次
	年度新增国际合作项目			1 项	
	实验室面积	2050 M <sup>2</sup>	实验室网址	<a href="http://www.chem.pku.edu.cn/bio/web/">http://www.chem.pku.edu.cn/bio/web/</a>	
	主管部门年度经费投入	(直属高校不填)万元	依托单位年度经费投入	100 万元	

## 二、研究水平与贡献

### 1、主要研究成果与贡献

结合研究方向，简要概述本年度实验室取得的重要研究成果与进展，包括论文和专著、标准和规范、发明专利、仪器研发方法创新、政策咨询、基础性工作等。总结实验室对国家战略需求、地方经济社会发展、行业产业科技创新的贡献，以及产生的社会影响和效益。

实验室目前的研究方向主要包括：1) 化学生物学；2) 天然产物全合成；3) 有机合成方法学；4) 生物分离与分析。2018 年度我们在上述领域积极开展工作，共发表论文 109 篇，包括 Nat. Commun. 2 篇；Proc. Natl. Acad. Sci. 2 篇；J. Am. Chem. Soc. 4 篇；Angew. Chem. Int. Ed. 10 篇；Anal. Chem. 3 篇；Acc. Chem. Res. 1 篇；Chem. Sci. 3 篇；Chem. Eur. J. 4 篇；Chem. Commun. 5 篇；Adv. Mater. 3 篇等。本年度申请中国发明专利 18 项，其中国际发明专利 1 项，共获得 4 项发明专利授权。

代表性成果介绍如下：

#### (1) 陈鹏课题组合作发展肿瘤特异的生物正交前药

虽然化疗药物是目前抗肿瘤治疗的主要手段之一，但其毒副作用极大地限制了给药剂量，并往往导致肿瘤的复发。肿瘤选择性的前药 (Prodrug) 策略能够在肿瘤靶向区域内特异性活化和释放药物，在改善药物理化、生物及药代动力学性质，降低化疗药物毒副作用等方面具有突出优势。相比于以大分子抗体为代表的主动靶向和以纳米粒子为代表的被动靶向策略，利用肿瘤过表达的酶、活性氧、硫化氢等微环境特点，以小分子给药方式在肿瘤原位构建超分子组装体是一种全新的靶向模式，在递送效率、生物安全等方面具有独特的优势。

本实验室陈鹏课题组与国家纳米科学中心高远课题组合作，协同利用酶触发的超分子自组装和生物正交断键反应，在肿瘤细胞内部实现原位、特异的前药激活，不仅极大地降低了抗癌药物的毒副作用，而且增强了靶向活化能力。相关成果以“Synergistic Enzymatic and Bioorthogonal Reactions for Selective Prodrug Activation in Living Systems”为题在 Nature Communications 杂志发表 (Nat. Commun. 2018, DOI: 10.1038/s41467-018-07490-6)。

该工作设计合成了带有前药激活开关 Tetrazine 的酶响应组装前体短肽，利用宫颈癌细胞过表达的磷酸酶，在肿瘤原位构建功能纳米组装体，使前药激活开关获得肿瘤靶向性并且大量富集。后续使用的阿霉素前药 TCO-DOX (其中，TCO 为生物正交脱笼基团) 在正常细胞或组织内没有激活，不产生毒性；而在肿瘤内则能被高效激活，显著提高了癌细胞的杀伤效果 (图 1)。该工作通过酶触发的超分子自组装获得肿瘤靶向性，协同生物正交断键反应实现时空可控的前药激活，构建了安全有效的肿瘤抑制策略，为扩大化疗药物的治疗窗口提供了新思路。

## (2) 何川/贾桂芳课题组发展 RNA 修饰 m6A 单基因单碱基检测新技术

表观转录组学 (epitranscriptomics, 又称“RNA 表观遗传学”) 是近年来兴起的前沿科研领域。RNA 化学修饰 m6A 作为表观转录组学中的明星修饰, 是真核 mRNA 和非编码 RNA 中的主要化学修饰。m6A 可以被修饰酶和去修饰酶进行动态可逆调节, 并被结合蛋白识别调控 RNA 加工代谢, 参与许多重要生物学调节, 如周期节律、干细胞分化、癌症发生发展及 RNA 病毒等。m6A 检测对于其分子生物学功能和相关疾病研究非常重要。目前报道的检测方法中只有 SCARLET 方法能够实现单 mRNA 和 lncRNA 中 m6A 单碱基分辨率的检测, 但该方法操作复杂耗时, 需要较大剂量的放射性同位素标记, 难以广泛应用。

本实验室何川/贾桂芳课题组开发了 SELECT 方法, 该方法简单快捷, 用时只需三小时, 能够实现低丰度转录本中 m6A 单碱基分辨率的检测。该方法基于 m6A 修饰的两点特性: (i) 能够阻碍 DNA 聚合酶在反转录过程的单碱基延伸; (ii) 能够降低缺口连接酶的连接效率。SELECT 方法采用荧光定量 PCR 的方法进行定量。结合方法优化, 发展了 SELECT 方法的 3 个应用实例: (i) 在生物学样本总 RNA 或总 mRNA 中检测 mRNA 或 lncRNA 上单位点是否含有 m6A 修饰; (ii) 检测生物学样本中特定 m6A 位点的修饰比例; (iii) 鉴定 m6A 甲基转移酶或去甲基酶的生理作用靶点。SELECT 方法不仅简化了生物学样品中 m6A 修饰的检测过程, 实现低丰度 RNA 中 m6A 单碱基分辨率的检测, 还能够应用于其他 RNA 化学修饰的检测中, 例如 N1-甲基腺嘌呤 (N1-methyladenosine, m1A) 和 2'-O-甲基化修饰 (2'-O-methylation, Nm) 等 (Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 15995-16000)。

## (3) 王剑波课题组在非重氮卡宾前体的偶联反应研究中取得系列进展

近年来, 本实验室王剑波课题组将金属卡宾化学与过渡金属催化的交叉偶联相结合, 发展了一系列构建碳碳键的新方法 (Transition-Metal-Catalyzed Cross-Couplings through Carbene Migratory Insertion. Ying Xia, Di Qiu and Jianbo Wang, Chem. Rev. 2017, 117, 13810)。在该类新型的交叉偶联反应中, 作为最常用的金属卡宾前体, 重氮化合物的应用得到了深入而细致的研究。进一步拓展基于卡宾的偶联反应, 该课题组探索了重氮化合物以外的金属卡宾前体在交叉偶联反应中的应用。他们首次发现一系列非重氮卡宾前体均可以参与到偶联反应中, 包括共轭烯炔酮、共轭联烯酮、高度张力的环丙烯以及 Fischer 铬卡宾。

例如, 他们通过分子间亲核进攻将碳碳三键转化为金属卡宾的过程应用于交叉偶联反应。应用结构简单的炔酰胺用作钯卡宾前体, 通过有序分子间氧化与卡宾转移插入的串联过程, 实现了钯催化下炔酰胺与苄基溴化物的加氧偶联反应 (Palladium-Catalyzed Oxygenative Cross-Coupling of Ynamides and Benzyl Bromides via Carbene Migratory Insertion. Yunpeng Gao, Guojiao Wu,



Qi Zhou and Jianbo Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 2716)。

Fischer 卡宾是经典的稳定金属卡宾络合物，自 1964 年 Fischer 等首次报道以来经过几十年的发展已经成为一类非常重要的有机金属化合物。利用卡宾配体在不同金属之间的转移，课题组发展了一系列钯催化的 Fischer 铬卡宾交叉偶联反应。例如，他们发展了钯催化的芳基铬卡宾与芳基碘化物的还原偶联反应，通过一系列机理验证实验和 DFT 理论计算，对该反应的机理进行了深入的探讨，验证了卡宾转移以及钯卡宾的迁移插入为催化循环中的关键步骤 ( Palladium-Catalyzed Reductive Cross-Coupling Reaction of Aryl Chromium(0) Fischer Carbene Complexes with Aryl Iodides. Kang Wang, Yu Lu, Fangdong Hu, Jinghui Yang, Yan Zhang, Zhi-Xiang Wang, and Jianbo Wang, *Organometallics* 2018, 37, 1) (封面论文)。通过上述基于非重氮卡宾前体的交叉偶联可以实现一系列新颖的碳碳键构建。同时，这些系统的研究也进一步展示基于金属卡宾迁移插入的交叉偶联是一大类具有普遍性的化学转化。

#### (4) 王初课题组在揭示中药活性成分黄芩苷抗脂机制方面取得重要进展

相对于现代医学，传统中医药凝聚着中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验，在很多慢性疾病的治疗中具有较明显的优势。尽管中医药的确切疗效越来越被国际社会所认同，但在分子层面对其药效机制的创新研究却相对薄弱。在中医药现代化的大背景下，王初课题组开发了一系列基于生物质谱的化学蛋白质组学技术，以期对中药药效机制的深入研究提供新的思路。现今全球约三分之一成年人体重超标，这部分人群伴随着较高的肥胖相关的代谢性疾病风险，包括非酒精性脂肪性肝病、2型糖尿病和心血管疾病等。虽然肥胖的病因和发病机制复杂，但是脂质积聚被认为是罪魁祸首。因此，减少脂质积聚可能是改善肥胖症和相关代谢紊乱的有效解决方案。黄芩是一种被广泛使用的中药材，现代药理学发现其具有抗脂、抗炎以及抗癌等活性，特别是其最主要的活性成分黄芩苷被报道可以改善肥胖及其相关的代谢性疾病，然而其作用机制并不清楚。

本实验室王初课题组及其合作者针对这一重要科学问题，通过对黄芩苷分子进行化学衍生化从而获得了与天然黄芩苷具有相似生物活性的光交联分子探针，并利用定量化学蛋白质组学技术来寻找黄芩苷在细胞内的直接药效靶点。他们发现与黄芩苷相互作用的靶标蛋白在脂肪代谢通路中高度富集，尤其线粒体脂肪酸 $\beta$ -氧化的限速酶 CPT1A (Carnitine O-palmitoyltransferase 1, liver isoform) 引起了他们的格外关注。通过 RNA 干扰敲低 CPTA 的表达水平后，细胞丧失了对黄芩苷降脂活性的响应，暗示这个蛋白是黄芩苷作用机制通路中的一个关键蛋白。接下来，他们通过定量小分子质谱建立了 CPT1A 的酶活检测体系，结果惊奇地发现黄芩苷可以明显激活 CPT1A 的活性，从而达到加速脂肪酸降解的过程。

为了进一步确认黄芩苷与CPT1A的直接相互作用，他们利用计算机辅助的分子对接技术预测了黄芩苷-CPT1A复合物的模型，并通过对结合口袋位点的关键残基进行突变进一步确认了黄芩苷的确是CPT1A别构激活剂。最后，他们在动物水平上证明了黄芩苷不仅有明显的降脂活性，而且可以有效的减轻高脂饮食引起的肥胖和一系列代谢综合征的问题，更为关键的是这些效应是依赖于黄芩苷与CPT1A的直接相互作用。相关工作在《美国科学院院刊》杂志上以长文形式发表“Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis” [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1801745115]。

## 2、承担科研任务

概述实验室本年度科研任务总体情况。

2018年度共承担科研项目69项，总经费17511.5万元。其中，新增科研项目20项，新增科研经费6246.8万元。新增项目包括科技部重大、重点研发计划各1项，国家自然科学基金委重大、重点项目6项，杰青1项，面上项目6项等。

请选择本年度内主要重点任务填写以下信息：

序号	项目/课题名称	编号	负责人	起止时间	经费(万元)	类别
1	信号转导过程中蛋白质机器的活细胞标记与在体调控	2016YFA0501500	陈鹏	2016.07-2021.06	1015	国家重点研发计划
2	表观遗传信息建立与解读的分子基础	2015CB856200	雷晓光	2015.1-2019.12	210	科技部973重大研究计划
3	利用小分子化合物诱导体细胞重编程及其机制研究*	2017YFA0104000	罗佗平	2017.7-2021.12	900	科技部重大研究计划
4	蛋白质糖基化的化学标记与功能调控	2018YFA0507600	陈兴	2018/5-2023/4	2671	国家重点研发计划
5	信号转导过程中蛋白质机器的活细胞标记与载体调控*	2016YFA0501500	王初	2016.07-2021.6	270	国家重点研发计划
6	蛋白质糖基化的化学标记与功能调控*	2018YFA0507600	邹鹏	2018.7-2023.6	240	国家重点研发计划
7	细胞命运调控的化学生物学研究	21521003	陈鹏	2016.01-2021.12	1200	基金委创新群体项目
8	蛋白质O-GlcNAc糖基化修饰在胚胎干细胞中的功能研究*	91753206	陈兴	2018/1-2021/12	300	国家自然科学基金委重大项目

9	聚集体激发态可调控的新颖杂稠环功能分子体系的精准构建	21790360	裴坚	2018.1-2022.12	1695.8	国家自然科学基金委重大项目
10	具有连续桥头双季碳的活性天然产物的合成和生物活性的研究	21632002	杨震	2017.1-2021.12	300	国家自然科学基金委重点项目
11	新型双/多金属试剂(物种)*	21690061	席振峰	2017.01-2021.12	473.60	国家自然科学基金委员会重大项目
12	金属有机化学	21725201	张文雄	2018.01-2022.12	350	国家杰出青年科学基金
13	小分子探针导向的化学生物学	21625201	雷晓光	2017.1-2021.12	400	国家杰出青年科学基金
14	金属有机化学	21725201	张文雄	2018.01-2022.12	350	国家杰出青年科学基金
15	有机 $\pi$ 共轭功能材料化学	21722201	王婕妤	2018.1-2020.12	150	优秀青年科学基金

注：请依次以国家重大科技专项、“973”计划（973）、“863”计划（863）、国家自然科学基金（面上、重点和重大、创新研究群体计划、杰出青年基金、重大科研计划）、国家科技（攻关）、国防重大、国际合作、省部重大科技计划、重大横向合作等为序填写，并在类别栏中注明。只统计项目/课题负责人是实验室人员的任务信息。只填写所牵头负责的项目或课题。若该项目或课题为某项目的子课题或子任务，请在名称后加\*号标注。

### 三、研究队伍建设

#### 1、各研究方向及研究队伍

研究方向	学术带头人	主要骨干
1 化学生物学	陈鹏、陈兴、何川、雷晓光、王初、邹鹏	贾桂芳
2 天然产物全合成	杨震、罗佗平	陈家华
3 有机合成方法学	席振峰、王剑波、余志祥、朱戎	张文雄
4 有机材料化学	裴坚、甘良兵	王婕妤
5 生物分离与分析	刘虎威、刘锋、李娜、赵美萍、张新祥	白玉、周颖琳

#### 2.本年度固定人员情况

序号	姓名	类型	性别	学位	职称	年龄	在实验室工作年限
1	白玉	在编人员	女	博士	副教授	43	2009-
2	陈家华	在编人员	女	博士	教授	61	1996-
3	陈鹏	在编人员	男	博士	教授	40	2014-

序号	姓名	类型	性别	学位	职称	年龄	在实验室工作年限
4	陈兴	在编人员	男	博士	研究员	39	2014-
5	甘良兵	在编人员	男	博士	教授	56	2001-
6	贾桂芳	在编人员	女	博士	副教授	41	2014-
7	雷晓光	在编人员	男	博士	研究员	40	2014-
8	李娜	在编人员	女	博士	教授	54	2001-
9	刘锋	在编人员	女	硕士	教授	64	2001-
10	刘虎威	在编人员	男	博士	教授	64	2001-
11	罗佗平	在编人员	男	博士	研究员	36	2013-
12	裴坚	在编人员	男	博士	教授	52	2002-
13	邹鹏	在编人员	男	博士	研究员	36	2015-
14	王初	在编人员	男	博士	研究员	43	2014-
15	王剑波	在编人员	男	博士	教授	57	1998-
16	王婕妤	在编人员	女	博士	副教授	38	2009-
17	王能东	在编人员	男	博士	高级工程师	53	1996-
18	席振峰	在编人员	男	博士	院士	56	1998-
19	杨震	在编人员	男	博士	教授	60	2002-
20	余志祥	在编人员	男	博士	教授	50	2003-
21	张文雄	在编人员	男	博士	教授	47	2007-
22	张新祥	在编人员	男	博士	教授	53	2001-
23	赵美萍	在编人员	女	博士	教授	50	2001-
24	周颖琳	在编人员	女	博士	副教授	38	2011-
25	朱戎	在编人员	男	博士	研究员	31	2018-

注：（1）固定人员包括研究人员、技术人员、管理人员三种类型，应为所在高等学校聘用的聘期2年以上的全职人员。（2）“在实验室工作年限”栏中填写实验室工作的聘期。

### 3、本年度流动人员情况

序号	姓名	类型	性别	年龄	职称	国别	工作单位	在实验室工作期限
1	RABIA RAZA	博士后	女	35	--	巴基斯坦	--	2017-2019
2	李子宁	博士后	男	30	--	中国	--	2016-2019

序号	姓名	类型	性别	年龄	职称	国别	工作单位	在实验室工作期限
3	Yuichiro Kadonaga	博士后	男	29	--	日本		2016-2018
4	刘亚萍	博士后	女	35	--	中国	--	2016-2018
5	王伟霞	博士后	女	30	--	中国	--	2016-2018
6	罗惠鑫	博士后	男	31		中国	--	2017-2019
7	张功	博士后	男	26		中国	--	2017-2019
8	喻琼	博士后	女	30		中国	--	2016-2018
9	芦强	博士后	男	30		中国	--	2017-2019
10	王春玲	博士后	女	32		中国	--	2017-2019
11	段洪超	博士后	男	30		中国		2017-2019
12	Ittipon Siridechakorn	博士后	男	30		泰国	--	2016-2019
13	杨荣文	博士后	男	31		中国		2017-2019
14	赵天湖	博士后	女	30		中国		2017-2019
15	向海波	博士后	男	32		中国		2015-2018
16	朱银华	博士后	男	31		中国		2017-2019
17	张鹏飞	博士后	男	34		中国		2017-2019
18	戴建业	博士后	男	32		中国		2014-2019
19	刘源	博士后	男	34		中国		2015-2019
20	成波	博士后	男	29		中国		2016-2018
21	李嘉鹏	博士后	男	33		中国		2017-2019
22	王利娟	博士后	女	37		中国		2017-2019
23	李泽繁	博士后	男	27		中国		2017-2019
24	吕成伟	访问学者	男	36	--	中国		2017-2019
25	李楠	博士后	女	36	--	中国		2018-2019
26	郑煜	博士后	男	36	--	中国		2018-2019
27	钟明东	博士后	男	35	--	中国		2018-2020
28	李九龙	博士后	男	35	--	中国		2018-2020
29	陈自胜	访问学者	男	35	副教授	中国	西北农林科技大学	2018-2019

注：（1）流动人员包括“博士后研究人员、访问学者、其他”三种类型，请按照以上三种类型进行人员排序。（2）在“实验室工作期限”在实验室工作的协议起止时间。

## 四、学科发展与人才培养

### 1、学科发展

简述实验室所依托学科的年度发展情况，包括科学研究对学科建设的支撑作用，以及推动学科交叉与新兴学科建设的情况。

本实验室依托的学科是化学学院的有机化学学科、分析化学学科以及化学生物学学科。在人才队伍建设方面，2018年度本实验室取得了一定成果，实验室成员朱戎特聘研究员入选中组部青年千人计划。

2017年度本实验室成员获得一系列重要的科研奖励。杨震教授获得深圳市市长奖；余志祥教授获得药明康德生命化学奖学者奖以及拜尔研究者奖；王初教授获得 ICBS Young Chemical Biologist Award；雷晓光教授获得 David Ginsburg Award 等。

本实验室高水平的人才队伍为北京大学化学学院的有机化学学科、分析化学学科以及化学生物学学科的建设和发展起到重要作用。此外，通过教育部重点实验室这个平台，学科交叉，特别是生命科学相关的学科交叉得到了很大程度的促进。

### 2、科教融合推动教学发展

简要介绍实验室人员承担依托单位教学任务情况，主要包括开设主讲课程、编写教材、教改项目、教学成果等，以及将本领域前沿研究情况、实验室科研成果转化为教学资源的情况。

实验室成员共计承担本科生课程，1409 学时；承担研究生课程，总学时 519 学时。以下是本实验室成员承担的课程：

陈鹏研究员承担化学学院研究生《化学生物学导论》限选课程，合计 36 学时。

陈兴研究员承担化学学院研究生必修《化学生物学 Seminar》和《化学生物学基础 I》课程，合计 80 学时。

甘良兵教授承担医学部本科生《有机化学 B》必修课程，合计 64 学时。

贾桂芳副教授承担本科生《综合化学实验-化生单元实验》必修课程，合计 32 学时。

雷晓光教授承担本科生元培学院《有机化学》选修课程，合计 32 学时。

李娜教授承担化学学院本科生《定量化学分析》必修，本科生《定量化学分析阅读小班课》必修课程，承担本科生《中级分析化学阅读小班课》必修课程，研究生《分子光谱分析》必修课程，合计 160 学时。

刘虎威教授承担化学学院研究生《高等色谱分析》、《现代分析化学》、本科生《色谱分析》必修课程，合计 60 学时。

白玉副教授承担本科生《定量化学分析阅读小班课》必修课程，承担本科生《中级分析化学阅读小班课》必修课程，合计 90 学时。

罗佗平研究员承担本科生《立体化学》《今日化学》、研究生《有机化学》等必修课程，合计 192 学时。

裴坚教授承担化学学院本科生《有机化学》《中级有机化学》必修课程，合计 64 学时。

王初研究员承担研究生《化学生物学基础》必修，本科生《化学综合实验》必修课程，合计 80 学时。

王剑波教授承担化学学院本科生《有机化学（一）》必修课程，合计 48 学时。

席振峰院士承担医学部本科生《有机化学》必修课程，合计 64 学时。

张文雄教授承担研究生《合成化学-有机合成》限选课程，合计 60 学时。

杨震教授承担研究生《有机合成化学》必修课，合计 32 学时。

陈家华副教授承担本科生《生命化学基础》必修课程，合计 48 学时。

余志祥教授承担化学学院研究生《计算化学》《理论有机化学》必修课程，合计 64 学时。

赵美萍教授承担环境学院、地空学院本科生《定量分析化学》必修课程和化学学院本科生《环境化学》选修课程，合计 72 学时。

周颖琳副教授承担《仪器分析实验》本科生必修课，合计 64 学时。

邹鹏研究员承担《生命化学基础》和《今日化学》本科生必修课程，合计 64 学时。

### 3、人才培养

#### (1) 人才培养总体情况

简述实验室人才培养的代表性举措和效果，包括跨学科、跨院系的人才交流和培养，与国内、国际科研机构或企业联合培养创新人才等。

在研究生培养方面，2018 年度本实验室共有 40 名研究生获得博士学位。目前实验室在读博士研究生 190 人，在读硕士研究生 22 人。本年度出站博士后 7 人，在站博士后 35 人。本科生教学方面，本实验室教师除了认真高效地完成学校学院安排的课堂教学任务之外，秉承以往的教学传统，积极吸纳大批优秀的本科生参与科研工作，极大地促进了本科生的教育水平。

## (2) 研究生代表性成果（列举不超过 3 项）

简述研究生在实验室平台的锻炼中，取得的代表性科研成果，包括高水平论文发表、国际学术会议大会发言、挑战杯获奖、国际竞赛获奖等。

本实验室 2018 年度在化学生物学、有机合成等领域积极开展工作，共发表论文 100 余篇，研究生是这些研究工作的主体，大部分论文的第一作者为本实验室研究生。代表性成果列举如下：

### (1) 王初课题组四年级博士研究生、校长奖学金获得者陈影在蛋白质羰基化修饰的标记和组学鉴定中取得新的进展

当细胞内发生脂质过氧化时，细胞膜、线粒体膜、内质网膜等结构中的多不饱和脂肪酸（PUFA）会发生降解生成脂源性亲电小分子（lipid-derived electrophiles, 简称 LDEs）。这些小分子大多具有  $\alpha, \beta$ -不饱和醛或酮的结构，可以与蛋白的亲核性残基 Cys, His 和 Lys 发生 Michael 加成反应形成羰基化修饰，从而影响蛋白的结构和活性。到目前为止，羰基化修饰已被报道与神经退行性疾病、糖尿病、心血管疾病等多种病理条件密切相关，因此羰基化修饰蛋白和位点的鉴定对于理解相关疾病的发生具有重大意义。

王初课题组博士研究生陈影等利用苯胺探针，并结合还原性二甲甲基化标记策略，鉴定出超过 400 个在铁死亡中发生羰基化修饰的蛋白靶标。功能性分析显示这些蛋白主要定位在内质网、高尔基体、线粒体等富含多不饱和脂肪酸的细胞器中，并且富集到肺癌、肾损伤和 HIV 等疾病中。作者们进一步利用可切割的富集标签，成功地在发生铁死亡的细胞中鉴定到 20 余个被不同亲电脂质分子进行内源羰基化修饰的位点，并对其中的一个线粒体通道蛋白上的修饰位点进行了生化实验功能验证。本工作这是首次对细胞铁死亡过程中的羰基化修饰靶标蛋白的组学的研究，同时也是第一例被报道的在活细胞内鉴定到内源羰基化修饰位点的化学蛋白质组学研究，这些数据成果为后续深入的研究细胞铁死亡和氧化应激诱导的退行性疾病机理奠定了坚实基础。

该项工作以长文的形式在 Journal of American Chemical Society 杂志在线发表，题目为“Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe”，并被选为当周的 ACS Editor's choice 作为重点推荐文章。陈影为该论文的第一作者。陈影同学还参加美国的 Gordon Research Conference，并做墙展。

### (2) 裴坚-王婕妤课题组博士研究生杨驰远在聚合物热电材料取得研究进展

热电器件是利用半导体的热电效应实现热能和电能之间直接转换的半导体器件，其在极端条件下的热能发电、微区域局部温度调控等领域具有重要的应用。有机聚合物热电材料因其低热导率、可溶液加工、以及轻薄柔性等特点在下一代热电器件中有巨大的应用价值。然而，聚合物热电器件中不可或缺的另一半 — n 型聚合物热电材料，其研究进展较为缓慢，热电性能普遍低于 p 型热电材料。如何通过 n 型聚合物分子结构的改进来提高热电性能是聚合物热电材料领域研究的关键。

裴坚-王婕妤课题组通过对聚合物在掺杂状态下的电子顺磁共振谱、紫外光电子能谱和 X 射线光电子能谱的表征证明了氟原子的引入提高了聚合物的 n



掺杂能力。场效应晶体管器件结果则表明氟原子的引入提高了聚合物在 n 掺杂状态下的电子迁移率。这两者的协同作用使得该聚合物的电导率相比没有引入氟原子的聚合物提高了 1000 倍。此外，掠入射 X 射线衍射、原子力显微镜以及导电原子力显微镜实验证明了氟原子的引入改变了聚合物的分子排列，提高了聚合物与掺杂剂的混溶性，使聚合物从“局部掺杂”的状态转变为“均匀掺杂”状态，从而维持了掺杂聚合物较高的 n 型塞贝克系数。

这些最新研究进展表明，相比本征状态下的性质，聚合物在掺杂状态下的电学性能和微纳结构对其热电性能的影响更加重要。而给体片段上的氟原子修饰在有效提高聚合物的 n 掺杂效率的前提下，可以提高掺杂聚合物的电子迁移率、改进聚合物与掺杂剂的混溶性，从而大幅度提高聚合物的 n 型热电性能。此“给体修饰”的设计策略较为简单，可以拓展到数量众多的其他 n 型给受体聚合物的热电性质研究当中，有望极大地拓展 n 型热电聚合物家族。该研究工作发表在材料与工程科学领域顶级期刊《Advanced Materials》上，杨驰远同学为该论文第一作者。杨驰远同学还参加 2018 年度 International Conference on Organic and Hybrid Thermoelectrics 并做口头报告。

### (3) 本实验室研究生秦为和覃珂合作发现糖代谢标记中的副反应

非天然糖代谢标记技术在过去二十年得到了大力的发展和广泛的应用，是糖化学标记的有力工具之一。所谓非天然糖，即对天然单糖进行化学修饰，连接叠氮、炔基等生物正交基团。非天然糖能够被细胞摄取，通过天然糖代谢通路整合到糖链里。接着，通过生物正交反应对聚糖进行标记、成像或组学分析。在使用时，非天然糖的羟基通常被全乙酰化保护，以增加其通过细胞膜的能力。

本实验室陈兴与王初课题组在活细胞中进行糖代谢标记研究时，发现了一种一直以来被大家所忽略的副反应。本工作的起点来自于意外的发现，在利用叠氮非天然糖 Ac4ManNAz 对细胞进行唾液酸化标记时，作者们发现质谱数据中出现了胞质蛋白。而正常情况下，胞质蛋白是不具有唾液酸修饰的。为了解释这一现象，作者利用基于位点的化学蛋白质学技术手段鉴定到这些蛋白中的半胱氨酸残基被非天然糖所修饰，并且产生了带有不同乙酰基数目的修饰情况。为了进一步排除这些修饰是通过代谢途径产生的可能性，作者们将全乙酰化的非天然糖直接与细胞裂解液或纯蛋白孵育，也都能发现蛋白质上的半胱氨酸可以被修饰，这个实验结果证明半胱氨酸上糖基化是一种无酶催化反应的产物。随后，作者们又尝试了多种的全乙酰化非天然糖分子，发现它们均能对半胱氨酸进行无酶催化的糖基化修饰。

O-GlcNAc 修饰是一种发生在胞内蛋白丝氨酸和苏氨酸上的糖基化修饰，此前利用非天然糖代谢标记策略已经鉴定到上千个被定义为 O-GlcNAc 修饰的蛋白。但是，关于这些蛋白的鉴定一直缺乏具体的修饰位点信息，因此这些 O-GlcNAc 修饰蛋白中的一些蛋白极有可能是由于在半胱氨酸上的糖基化所导致的。为了克服这一潜在的“污染”问题，作者发现使用没有乙酰基保护的非天然糖 GalNAz 可以有效地避免在半胱氨酸上糖基化的副反应，这一改进同时可以实现 O-GlcNAc 修饰蛋白和位点的大规模鉴定。

这一副反应的发现对糖代谢标记具有重要的意义。首先，对于许多基于糖代谢标记的蛋白质组学数据需要进行进一步的分析和确认。其次，需要进

一步开发没有副反应且具有高标记效率的非天然糖探针。最后，这一反应可能为研究 S-糖基化提供新的思路。

该项工作发表于德国应化杂志 (Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 1817-1820), 获得 Very Important Paper 和封底图片的推荐。北京大学化学与分子工程学院陈兴教授和王初特聘研究员本文共同通讯作者, 本文共同第一作者为他们共同指导的生命联合中心四年级研究生秦为以及陈兴课题组化学学院三年级研究生覃珂。

### (3) 研究生参加国际会议情况 (列举 5 项以内)

序号	参加会议形式	学生姓名	硕士/博士	参加会议名称及会议主办方	导师
1	墙报	孟丽莹	博士	ASM Microbe 2018 Symposium	陈兴
2	墙报	周子硕	博士	英国牛津大学 Curo-pi3	甘良兵
3	墙报	徐姝婷	硕士	22nd International Congress of Mass Spectrometry	刘虎威、白玉
4	口头及墙报报告	杨驰远	博士	International Conference on Organic and Hybrid Thermoelectrics 2018	裴坚、王婕妤
5	墙报	陈影	博士	Gordon Research Conference	王初

注: 请依次以参加会议形式为大会发言、口头报告、发表会议论文、其他为序分别填报。所有研究生的导师必须是实验室固定研究人员。

## 五、开放交流与运行管理

### 1、开放交流

#### (1) 开放课题设置情况

简述实验室在本年度内设置开放课题概况。

2018 年度本实验室共有 7 项开放课题, 其中 3 项开放课题由北京分子科学国家研究中心资助, 4 项课题由重点实验室经费资助, 具体课题目录如下所示。开放课题进展顺利。

序号	课题名称	经费额度	承担人	职称	承担人单位	课题起止时间
1	过渡金属催化的联苯酚及吡啶的去芳构螺环化反应研究	4 万元	陈树峰	教授	内蒙古大学	2018-2019
2	APE1 激活的 DNA 纳米探针构建及肿瘤细胞内 ATP 特异性检测	3 万元	李乐乐	副研究员	国家纳米科学中心	2018-2019
3	炔-羰复分解反应	2 万元	樊晓辉	副教授	兰州交通	2018-2019

	研究				大学	
4	基于可控特异性内切酶的超低丰度基因突变富集检测平台的构建与应用	2万元	肖先金	副教授	华中科技大学	2018-2019
5	苯并异吡喃鎓盐参与反应的机理研究及反应拓展	2万元	吕成伟	副教授	辽宁师范大学	2018-2019
6	Tp-TMB-COF 的制备、表征及应用研究	2万元	王利娟	副教授	河北大学	2018-2019
7	基于无机硫盐的碳氢官能团化反应合成硫杂环化合物的研究	2万元	梁云	副教授	湖南师范大学	2018-2019

注：职称一栏，请在职人员填写职称，学生填写博士/硕士。

### (2) 主办或承办大型学术会议情况

序号	会议名称	主办单位名称	会议主席	召开时间	参加人数	类别
1	第二届国际金属卡宾学术研讨会	北京大学化学学院	王剑波	2018.67-9	300	全球性

注：请按全球性、地区性、双边性、全国性等类别排序，并在类别栏中注明。

### (3) 国内外学术交流与合作情况

请列出实验室在本年度内参加国内外学术交流与合作的概况，包括与国外研究机构共建实验室、承担重大国际合作项目或机构建设、参与国际重大科研计划、在国际重要学术会议做特邀报告的情况。请按国内合作与国际合作分类填写。

2018年度实验室组织开展了一系列学术交流活动，邀请到了一大批国内外著名学者前来讲学交流，包括：沈其龙研究员，Kazuaki Ishihara教授、陈应春教授、高栓虎教授、Keary Engle教授、John F. Hartwig教授、Laszlo Kurti教授、Jerome Lacour教授、Huw M. L. Davies教授、Ben Shen教授、Larry Overman教授、Ilan Marek教授、Eric Meggers教授、Samir Z. Zard教授、Besset Tatiana教授、邓亮研究员、Christof Sparr教授、Christian Bruneau教授、杨财广研究员等人。此外，2018年度实验室还组织开展了“第三届北京大学-药明康德有机化学报告会”，本次会议邀请到了：Prof. Justin Du Bois, Prof. Li-Zhu Wu, Prof. William J. Evans, Prof. Andrzej Rajca, Prof. Yasujiro Murata等人参会并做学术报告。

于 2018 年 6 月 7 日 - 9 日举办了一次国际会议“北京论坛：金属卡宾化学（暨第二届国际金属卡宾学术研讨会）”，本次国际会议邀请到来自美国、法国、意大利、德国、巴西、日本、韩国、瑞典、加拿大、西班牙、荷兰以及中国大陆、台湾和香港等 14 个国家和地区的 70 余名金属卡宾领域相关的学者参加了本次会议。其中包括中国科学院支志明院士，周其林院士，冯小明院士，法国科学院 Guy Bertrand 院士，Janine Cossy 院士，瑞典皇家科学院 Kalman J. Szabo 院士，以及俄罗斯科学院外籍院士 Michael P. Doyle 教授。会议吸引了来自国内 20 余所高校或科研机构的一批年轻学者的参与。论坛的主题包括：

(1) 金属卡宾相关的新反应、新方法；(2) 金属卡宾反应中的不对称催化；(3) 金属卡宾反应在天然产物以及药物分子合成中的应用；(4) 金属卡宾的结构、反应机理；(5) 金属卡宾在化学生物学、材料科学等领域的应用。会议共计有 6 个大会报告，34 个邀请报告以及 22 个口头报告。与会学者们围绕金属卡宾的结构、反应性以及催化反应等领域中的应用展开了广泛深入的讨论。本次论坛促进了金属卡宾领域国际同行间的学术交流，展示了我国学者在相关领域取得的一系列原创性、引领性的研究成果，进一步扩大了我国在该重要学术研究领域的国际影响。

#### (4) 科学传播

简述实验室本年度在科学传播方面的举措和效果。

- (1) “王初课题组”微信公众号每周从国际顶级期刊中 Nature 系列、Science 系列、Cell 系列、J. Am. Chem. Soc. 和 Angewandte Chemie 等杂志中选取化学生物学领域的最新研究文章，通过组内的成员进行阅读、理解与撰写，再由组内学生编辑们设计排版后发布，让读者们能直观快速的了解化学生物学领域的最新动态。截止到 2018 年 12 月 10 日，“王初课题组”公众号总关注数已经达到了 6978 人。在 2018 年 1 月 1 日到 11 月 15 日这一段时间内，据不完全统计，“王初课题组”公众号大概发布了 450 篇原创的图文信息，总阅读数为 277730 次，总阅读人数为 157511 人次，为宣传和科普化学生物学研究贡献了力量。
- (2) 2018 年 7 月 19 日，实验室接待了北京大学 2018 青少年高校科学营两组共计 50 人参观。
- (3) 2018 年 8 月 12 日，接待云南中学生“第二课堂”青少年夏令营参观。
- (4) 2018 年 12 月 9 号应邀给北京青少年科技俱乐部做“科学名家讲座”。

## 2、运行管理

### (1) 学术委员会成员

序号	姓名	性别	职称	年龄	所在单位	是否外籍
----	----	----	----	----	------	------

1	张礼和	男	院士	80	北京大学药学院	否
2	邓宏魁	男	教授	56	北京大学	否
3	马大为	男	教授	56	中科院上海有机所	否
4	王剑波	男	教授	57	北京大学	否
5	王梅祥	男	教授	59	清华大学	否
6	周其林	男	院士	62	南开大学	否
7	周翔	男	教授	54	武汉大学	否
8	席真	男	教授	56	南开大学	否
9	俞飏	男	研究员	53	中科院上海有机所	否
10	杨震	男	教授	60	北京大学	否

## (2) 学术委员会工作情况

请简要介绍本年度召开的学术委员会情况，包括召开时间、地点、出席人员、缺席人员，以及会议纪要。

2018 年度没有召开学术委员会会议，计划于 2019 年 4 月召开相关会议。

## (3) 主管部门和依托单位支持情况

简述主管部门和依托单位本年度为实验室提供实验室建设和基本运行经费、相对集中的科研场所和仪器设备等条件保障的情况，在学科建设、人才引进、团队建设、研究生培养指标、自主选题研究等方面给予优先支持的情况。

依托单位北京大学本年度为实验室提供基本运行经费 100 万元。此外北京大学化学学院在科研场所和仪器设备等方面给予了充分支持和保障。在北京大学和化学学院的支持下，本实验室 2018 年从美国 MIT 引进朱戎博士，加强了团队建设。北京分子科学国家研究中心对本实验室的部分开放课题给予了支持。

## 3、仪器设备

简述本年度实验室大型仪器设备的使用、开放共享情况，研制新设备和升级改造旧设备等方面的情况。

实验室目前具有先进的研究条件和研究环境，大型仪器设备主要有 300 兆、400、500 兆超导核磁共振仪、HPLC 手性柱系统、旋光仪、圆二色光谱仪 (CD 仪)、气质联用仪 (GC-MS)、液质联用仪 (LC-MS)、荧光分析仪、4200 真空探针台、基因扩增仪 (PCR 仪)、电化学工作站 (Autolab)、毛细管电泳色谱仪 (Beckman CE)、制备 GPC、高效液相系统等。各类仪器运行高效，有力地支持了本实验室的科研和教学。

## 六、审核意见

### 1、实验室负责人意见

实验室承诺所填内容属实，数据准确可靠。

数据审核人：陈洪培

实验室主任：王剑波

(单位公章)

2019年4月16日

### 2、依托高校意见

依托单位年度考核意见：

(需明确是否通过本年度考核，并提及下一步对实验室的支持。)

经考核，生物有机与分子工程教育部重点实验室通过 2018 年度考核。  
学校将按照教育部重点实验室的管理要求进一步支持实验室的发展。

依托单位负责人签字：

(单位公章)

年 月 日

郝平