

# 项目情况简介（省自然科学奖）

## 1、项目名称

高精度糖蛋白质组学新技术及生物医学应用

## 2、主要完成人

孙士生，贾丽，党刘毅，李俊，李鹏飞，刘迪迪

## 3、提名单位

陕西省教育厅

## 4、提名意见

该项目围绕糖蛋白质组学分析方法创新及在生命医学研究中的应用展开系统性研究，从技术突破、机制解析到资源数据库的建立形成系统创新链，具备明确的科学价值和技术转化前景，符合省自然科学奖的学术原创性、技术先进性和学科影响力要求，推荐其参与评奖。其研究亮点有以下三方面：

**方法学创新：**攻克糖链结构解析的技术瓶颈：该项目针对糖蛋白质组学分析中糖基化的微不均一性和糖链结构的复杂性等关键瓶颈，开发了基于模块化策略的位点特异性糖链结果从头测序的方法，配套自主研发的高通量解析软件-StrucGP，实现了位点特异性糖基化修饰的糖链类型、核心结构及分支结构的同步、高通量及自动化解析，显著提高了糖蛋白质鉴定的覆盖度、准确性和重现性，为该研究领域提供了有力的技术支撑。

**机制发现：**揭示糖基化修饰在疾病检测、分子分型、致病机理方面的重要性：项目团队将所建立的新方法成功应用于应用 StrucGP 解析 HCC、肿瘤相关巨噬细胞分型等多种重要疾病模型的研究中，通过对疾病状态下糖蛋白动态变化的高通量、精准解析，发现了若干与疾病发生发展密切相关的关键糖蛋白及糖基化修饰位点，为理解疾病分子机制提供了新视角，也为后续生物标志物发掘和药物靶点验证奠定了坚实基础。

该项目成果得到了国内外同行的广泛认可，多项研究方法被多个研究组采纳和应用，相关学术论文发表在领域内有重要影响力的高水平期刊上。项目推进了糖蛋白质组学这一前沿领域的技术进步，同时也展现了良好的转化应用潜力，对促进生命医学基础研究发展具有积极意义。我单位认真审阅了该推荐材料及完成人资格，成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省科学技术奖提名条件。

提名该项目为陕西省自然科学奖二等奖。

## 5、项目简介

糖基化是最普遍和最重要的蛋白质翻译后修饰之一。但由于蛋白糖基化的微不均一性和糖链结构的复杂性等特征，实现蛋白糖基化的高通量组学分析依然是生命科学研究的难点之一。申报团队长期从事糖蛋白质组学方法学及其应用研究，并且在近五年来取得多项代表性研究成果：① 糖蛋白质组学新方法和新软

件：开发了基于模块化策略从头测序位点特异性糖链精细结构的新方法及配套软件-StrucGP，实现了对每个糖基化位点上糖链精细结构的高通量自动化解析(*Nat Methods*, 2021)，并建立了完整糖肽上平分型糖链鉴定方法 (*Anal Chem*, 2019)；② 应用研究：将上述组学方法应用于肝细胞癌、肿瘤相关巨噬细胞等重要生物医学样本中的特征性糖基化分析研究中，从蛋白糖基化层面推动疾病检测、分子分型、致病机理和糖基化功能等方面的研究 (*Theranostics*, 2021; *Front Immunol*, 2021 等)；③数据库建设：对基于质谱鉴定的人类糖蛋白质组学数据进行了系统的收集、分析和整理 (TRAC, 2019)，并基于上述分析构建了首个人类 N-糖蛋白和糖基化位点数据库，为后续糖蛋白质组学和糖生物学研究提供了重要的数据库资源。上述成果已达到国内或国际领先水平。

6、客观评价

1) 特邀访谈：StrucGP 软件的论文发表后，在领域内引起热烈反响。申报人作为文章通讯作者接受了 *Nature Methods* 专栏编辑 Vivien Marx 的特邀访谈。在访谈中，Dr. Marx 特别感兴趣该原创性工作灵感的来源，而申报人也以更加易懂的描述详细介绍了 StrucGP 软件开发的始末、科普性原理、意义及应用范围等。该访谈内容于同一年发表在 *Nature Methods* 杂志(Marx V, *Nature Methods*, 2021)。其中，该文章中近两页内容是对 StrucGP 的介绍。

2) 同行评价：StrucGP 发表后，糖生物学家 Kay-Hooi Khoo 首先对该项工作给予了高度评价，并对该项工作的创新点和意义等方面进行了专业点评，该点评一 View 文章的形式同样发表在 *Nature Methods* 杂志（Khoo KH. *Nature Methods*, 2021）。Khoo 教授在其中写到：“因为还没有一种糖链数据库是完整的，StrucGP 在这方面（不依赖糖链数据库）实现了突破 (Because no glycan library will ever be complete, StrucGP shines where others fail)”；“StrucGP 提供了对糖生物学家来说极其重要的关键糖链结构特征 (...，StrucGP provides the key structural features that matter most to glycobologists)”。

3) 媒体报道：StrucGP 软件发表后，该工作第一时间被 BioArt、人类蛋白质组组织（HUPO）、枫林糖话、科学网等国内知名科研媒体邀稿报道或转载报道。

7、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	作者	年卷页码 (xx 年	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	S C I 他 引 次 数	他 引 总 次 数	知识产权是否归
----	--------	----	----	---------------	------	------	------	------	---------------------------------	-----------------------	---------

				xx 卷 xx 页 )							国内所有
--	--	--	--	-------------------------	--	--	--	--	--	--	------

1	StrucGP: de novo structural sequencing of site-specific N-glycan on glycoproteins using a modularization strategy	Nature Methods	Jiechen Shen, Li Jia, Liuyi Dang, Yuanjie Su, Jie Zhang, Yintai Xu, Bojing Zhu, Zexuan Chen, Jingyu Wu, Rongxia Lan, Zhifang Hao, Chen Ma, Ting Zhao, Ni Gao, ..., Junying Zhang, Shisheng Sun	2021, 18, 921-929	2021/8/2	Shisheng Sun	Jiechen Shen	申洁晨, 贾丽, 党刘毅, 苏远杰, 张洁, 徐寅泰, 朱伯婧, 陈泽轩, 吴境宇, 兰荣霞, 郝志芳, 马晨, 赵婷, 高妮, 白洁云, 智渊, 李俊, 张军英, 孙士生	99	119	是
---	---	----------------	--	-------------------	----------	--------------	--------------	--	----	-----	---

2	Site-specific glycoproteomic analysis revealing increased core-fucosylation on FOLR1 enhances folate uptake capacity of HCC cells to promote EMT	Theranostics	Li Jia, Jun Li, Pengfei Li, Didi Liu, Jing Li, Jiechen Shen, Bojing Zhu, Chen Ma, Ting Zhao, Rongxia Lan, Liuyi Dang, Wang Li, Shisheng Sun	2021, 1, 1, 69, 05, -6, 92, 1	2, 0, 2, 1/, 5/, 8	Shisheng Sun	Li Jia	贾丽, 李俊, 李鹏飞, 刘迪迪, 李静, 申洁晨, 朱伯婧, 马晨, 赵婷, 兰荣霞, 党刘毅, 李旺, 孙士生	37	43	是
3	Recognition of Bisecting N-Glycans on Intact Glycopeptides by Two Characteristic Ions in Tandem Mass Spectra	Analytical chemistry	Liuyi Dang, Jiechen Shen, Ting Zhao, Fei Zhao, Li Jia, Bojing Zhu, Chen Ma, Danqian Chen, Yingyong Zhao, Shisheng Sun	2019, 1, 54, 78, -5, 48, 2	2, 0, 1, 9/, 4/, 11	Shisheng Sun	Liuyi Dang	党刘毅, 申洁晨, 赵婷, 赵菲, 贾丽, 朱伯婧, 马晨, 陈丹倩, 赵英永, 孙士生	31	35	是

[illegible]

合 计										3 0 6	3 5 7	

## 8、主要完成人情况

序	完成人	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	孙士生	无	教授	西北大学	西北大学	负责整个项目的构思、糖蛋白质组学方法建立和应用、文章撰写和发表等全过程。
2	贾丽	无	助理研究员	陕西省人民医院	西北大学	主要负责临床样品收集, 细胞模型构建, 糖蛋白组学样品制备方法的优化、方案确定和实施; 也负责后续质谱数据的分析、图片制作和文章发表等。
3	党刘毅	无	讲师	西北大学	西北大学	主要负责组学方法学建立、文章撰写和文章修改。
4	李俊	无	讲师	西北大学	西北大学	主要负责组学方法学建立, 样品制备, 质谱问题排查, 分子生物学实验, 文章撰写和发表。
5	李鹏飞	无	讲师	陕西中医药大学	西北大学	主要负责细胞模型的构建, 分子生物学实验, 动物模型, 分子生物学验证, 文章撰写和发表。
6	刘迪迪	无	无	西北大学	西北大学	主要负责糖蛋白质组学样品制备和数据分析。

## 9、主要完成单位情况

排序	完成单位	对本项目的贡献
1	西北大学	为项目的完成提供了全方位的支撑。

## 10、完成人合作关系说明

1. 贾丽/2, 党刘毅/3, 李俊/4, 孙士生/1 合作发表了代表性论文 1;
2. 贾丽/2, 李俊/4, 李鹏飞/5, 刘迪迪/6, 党刘毅/3, 孙士生/1

合作发表了代表性论文 2;

3. 党刘毅/3, 贾丽/2, 孙士生/1 合作发表了代表性论文 3;

4. 党刘毅/3, 贾丽/2, 李鹏飞/5, 孙士生/1 合作发表了代表性论文 4;

5. 李鹏飞/5, 李俊/4, 孙士生/1 合作发表了代表性论文 5;