

姓名	刘宇	性别	男	出生年月	1986-08-12	
出生地	辽宁鞍山	婚姻状况	未婚	政治面貌	群众	
国籍	中国	从事专业	化学			
现工作单位及职位	美国宾州州立大学博士后					
人事关系所在单位	教育部留学服务中心					

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)

2006.08-2010.06, 新加坡国立大学, 应用化学专业, 应用理学一等荣誉学士学位

2010.08-2015.09, 美国斯克利普斯研究所, 化学, 博士学位

2015.10-2017.06, 美国宾州州立大学, 化学, 博士后

2017.07-至今, 美国宾州州立大学, 化学, 研究助理教授

如内容较多, 本栏目填不下时, 可另纸接续(下同)。

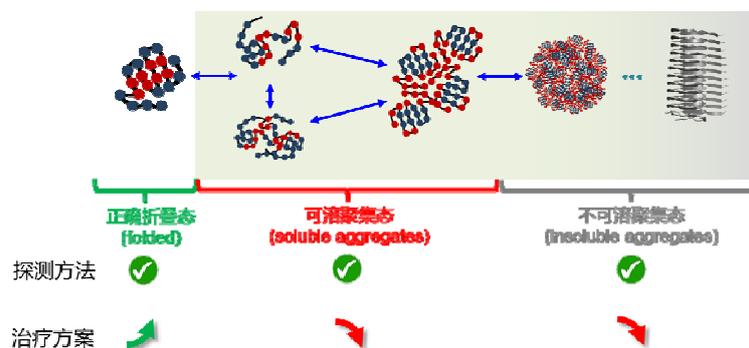
主要学术成就、科技成果及创新点：

蛋白质分子需要准确地折叠成特定的三维结构去执行各自的生理功能。错误折叠会导致神经退行类疾病，如老年痴呆症，帕金森病，和淀粉化沉积。理解如何去调控细胞提高正确折叠态，降低错误折叠态对生物化工和药物化学领域有积极的影响。申请人致力于将化学生物学的方法和理念应用在蛋白质折叠领域。其中包括：发展小分子荧光探针定量地识别细胞内蛋白质的各种折叠状态，理解蛋白错误折叠的致病机理，并发展小分子药物去控制蛋白质错误折叠所导致的疾病。

科学上，申请人的博士论文首次将 **activity based probe** 的概念引入蛋白质折叠领域，解决了如何控制小分子标记后影响蛋白折叠平衡这个长期以来困扰领域内的技术难题，并以定量的荧光方法在细胞内观测蛋白质正确折叠态的动态变化。在博士后阶段，申请人发展了新型的对蛋白质聚集态敏感的多种荧光基团，并首次在人源细胞内实现了蛋白聚集态的动态识别。申请人利用发展的新型化学工具找到了如何调控细胞去折叠更多有功能蛋白的方法，以及发展了小分子药物去控制致病蛋白的错误折叠，减缓病症的发展。申请人在博士与博士后期间，具备了独立搭建复杂化学生物学体系的能力，工作填补了蛋白质折叠领域的化学生物学研究工具的空白。

申请人博士和博士后期间在 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 等国际期刊发表论文 **16** 篇（第一作者 **9** 篇）。所发表文章的总影响因子 **138**（其中第一作者文章为 **75**）。申请人的学术成果得到国际同行的广泛关注，论文被 *C&E News*, *ACS Chem. Biol.*, *Biotechniques* 等杂志专题报道，并两次入选 *ACS Editors' Choice*。基于以上成果，申请人获得 2015 年由国家留学基金委颁发的国家优秀自费留学奖学金，2018 年入选千人计划青年项目。

申请人的科研转化和创新成果包括：小分子探针和 DNA 质粒，已经被学术界和工业界的 20 多家单位和公司所使用。此外，申请人博士期间参与研发和临床试验的首个治疗 transthyretin 蛋白聚集导致的神经退化药物 Tafamidis 被美国辉瑞公司收购，在欧盟，日本和美国成功上市。申请人的博士论文涵盖了针对此疾病第二代药物的前期开发和临床实验。博士后期间发展的 AggTag 技术已申请美国专利。



主要学术和创新成果具体介绍如下：

1. 发展荧光分子探针在细胞内识别正确折叠的蛋白，并理解如何调控细胞折叠更多高质量蛋白。

一直以来，化学生物学和细胞生物学领域利用电泳胶分离配合免疫荧光的方式去定量生物体内蛋白的数量。这种传统方法基于一个假设就是所有可溶性蛋白

都是正确折叠并且有功能。然而近期研究表明，这种假设在很多情况下并不成立。在特定情况下，细胞会产生大量可溶性蛋白，但其中一部分没有正确折叠到有功能态。利用以上传统方法，实验人员会对结果产生误判。如何定量的识别正确折叠有功能态的蛋白产生是一个具有挑战性的技术难题。科学上，如何产生更多高质量的活性蛋白以及如何降解蛋白质的错误折叠在生物化工以及医学领域尤为重要。

为了解决这些问题，申请人在博士阶段受到博士论文委员会主席 Benjamin Cravatt 教授的启发，将 activity based probe 的方法和概念引入蛋白质折叠领域，去识别正确折叠有功能态的蛋白。这种方法的可行性基于探针结合和共价键修饰目标蛋白质的前提是蛋白质的正确折叠。然而蛋白质在各个折叠态的分布是个物理平衡过程。蛋白质一旦被小分子修饰就会造成潜在的稳定效应，导致平衡向正确折叠态倾斜，影响后续定量工作的准确性。为了解决这个问题，申请人发现利用 apyrase 在秒级时间单位内快速消耗 ATP 可以帮助细胞定格所有蛋白质的折叠状态，从而消除了平衡被打破而引起的错误定量的问题。利用这种方法，申请人在 retroaldolase 和 transthyretin 两个蛋白质体系里论证了如何调控细胞内不同蛋白质折叠分子伴侣(chaperone)的表达量来控制蛋白在各个折叠状态之间的分布，并诠释了不同蛋白质对细胞折叠环境的选择依赖性。单一表达某一个分子伴侣试图去挽救所有蛋白质的折叠不具有普适性。文章发表在 2014 年的 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 上面，并被 *ACS Chem. Biol.* 和 *Biotechniques* 杂志专题报道。

2. 蛋白标签技术 (AggTag Technology): 一种普适的探测蛋白质聚集态的方法

通过 ABP 探针的方法，我们展示了如何通过化学方法识别，并区分蛋白质的正确折叠状态。但这种方法，具有其局限性，就是我们需要针对每个蛋白，设计其 ABP 探针。这促使我们去发展一种普适的方法去识别多种蛋白质的折叠状态。基于这种想法，我们发展了一种蛋白标签技术，我们叫做 AggTag Technology。这种技术，可以普适的用于任意目标蛋白。通过 HaloTag 等标签蛋白，我们将之前可以感知不同蛋白折叠状态的荧光基团加装在标签蛋白上。在蛋白处于正确折叠态时，荧光基团处于疏松的状态，不发荧光；当目标蛋白形成可溶聚集态，与荧光基团发生分子间的相互作用，发出荧光。这项工作已经投稿在 *J. Am. Chem. Soc.* 杂志，并收到很好的审稿意见。此项技术在申请美国专利的过程中。

3. 发展首个实时监测细胞内折叠环境的化学探针。

为了动态的感知外部环境引起的整个蛋白质组折叠状态的变化，申请人发展了首个化学探针用来实时监测细胞内的折叠环境。健康的细胞具备足够的折叠能力 (proteostasis network capacity)，申请人所发展的小分子荧光探针在结合正确折叠的目标蛋白之前不发出荧光；但在细胞内结合蛋白之后发错荧光特性，或者蛋白聚集之后发出荧光。两篇文章先后发表在 2015 年的 *J. Am. Chem. Soc.* 和 2017 年的 *Angew. Chem. Int. Ed.*。文章揭示了传统抗癌药在剂量过大使用时会造成细胞蛋白质组的错误折叠，进而导致重要蛋白的聚集。然而这些现象不能够被传统商业化的细胞活性或毒性实验检测到。传统方法的不足使得这种方法成为一种可以用来识别各种外来物（如纳米粒子，金属，农药和药物）对细胞蛋白质折叠的影响。这个工具也可以转化成高通量筛选平台去寻找提升细胞折叠蛋白质的能力的药物，从而帮助细胞抵抗外界压力和疾病蛋白的聚集。文章所产生的化学工具已经被多个学术单位和公司使用，并被 F1000 等学术组织专题报道。

4. 发展第二代共价键小分子药物减缓 transthyretin 蛋白聚集导致的淀粉化心脏和神经病变。

申请人博士期间参与研发治疗 transthyretin 蛋白质聚集导致的神经病变药物 Tafamidis, 在申请人的博士导师 Jeffery Kelly 教授的领导下成功地于 2010 年被美国辉瑞公司收购, 2011 年被欧盟药监局批准, 2013 年被日本药监局批准上市。第一代药物 Tafamidis 在很多方面仍然有改进空间。由于 transthyretin 在血浆内的高表达量, 因此病人为了维持血浆内足够的药物起效浓度, 每天需摄入 20 毫克的药物。为了降低药物有效性对药物浓度的严重依赖性, 申请人在博士期间开展了第二代共价键小分子药物的研发。此类药物以共价键的形式结合并稳定 transthyretin 蛋白, 只有蛋白被降解之后才失去活性, 因此对药物浓度没有很大的依赖性, 从而降低每日所需的摄入量。然而, 发展这种共价键小分子的一个技术难题就是如何平衡反应基团活性和结合速率。太高的反应活性虽然能加速分子结合蛋白质的速度, 却伴随着降低小分子体内选择性的风险。一旦共价键小分子结合其他蛋白, 就会造成潜在的药物毒性。为了解决这个问题, 申请人利用 transthyretin 上具有亲核性的赖氨酸 (K15) 作为靶点, 结合蛋白晶体结构, 合成了若干具有亲电活性基团的小分子。通过调整活性基团的反应活性和位置, 申请人获得了最优的反应速度和人体血浆里的选择性。所产生的分子是迄今为止针对此类蛋白, 反应速率, 体内选择性, 以及药物活性三者平衡最优的分子。文章发表在 2013 年 *J. Am. Chem. Soc.*。此外, 利用此类分子特有的 fluorogenic 荧光性质配合 UPLC 超高分辨率色谱的方法, 申请人所在实验室正在与辉瑞公司合作在病人血浆体系里来实现 transthyretin 稳定性下降的早期临床诊断。

5. 规约细胞产生更多高质量, 有功能, 正确折叠的蛋白。

对于生物化工领域, 如何产生更多高质量, 有功能, 正确折叠的蛋白一直是个技术难题。申请者通过过量表达大肠杆菌热休克响应因子的变异蛋白 (σ^{32} -I54N) 让细胞在表达目标蛋白之前储存足够的分子伴侣用来折叠目标蛋白。通过三种不同类型的蛋白论证了这种模拟生物自身应激响应的方法对于普遍提升正确折叠蛋白的表达量具有普适性。申请者所产生的质粒已经被 20 多所科研单位和公司所使用, 文章发表在 *ACS Chem. Biol.*, 并被 *C&E News* 报道, 入选 *ACS Editors' Choice*。

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) Suh, E. H.*; **Liu, Y.***; Connelly, S.*; Genereux, J. C.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W., Stilbene vinyl sulfonamides as fluorogenic sensors of and traceless covalent kinetic stabilizers of transthyretin that prevent amyloidogenesis. **Journal of the American Chemical Society** **2013**, *135* (47), 17869-80; (*共同一作) 影响因子: 13.858.
- (2) Baranczak, A.*; Connelly, S.*; **Liu, Y.***; Choi, S.; Grimster, N. P.; Powers, E. T.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W., Fluorogenic small molecules requiring reaction with a specific protein to create a fluorescent conjugate for biological imaging--what we know and what we need to learn. **Biopolymers** **2014**, *101* (5), 484-95; (*共同一作) 影响因子: 2.258.
- (3) **Liu, Y.***; Tan, Y. L.*; Zhang, X.*; Bhabha, G.; Ekiert, D. C.; Genereux, J. C.; Cho, Y.; Kipnis, Y.; Bjelic, S.; Baker, D.; Kelly, J. W., Small molecule probes to quantify the functional fraction of a specific protein in a cell with minimal folding equilibrium shifts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** **2014**, *111* (12), 4449-54; (*highlighted in ACS Chem. Biol.*) (*共同一作) 影响因子: 9.661.
- (4) **Liu, Y.***; Zhang, X.*; Tan, Y. L.; Bhabha, G.; Ekiert, D. C.; Kipnis, Y.; Bjelic, S.; Baker, D.; Kelly, J. W., De novo-designed enzymes as small-molecule-regulated fluorescence imaging tags and fluorescent reporters. **Journal of the American Chemical Society** **2014**, *136* (38), 13102-5; (*共同一作) 影响因子: 13.858.
- (5) Zhang, X.; **Liu, Y.**; Genereux, J. C.; Nolan, C.; Singh, M.; Kelly, J. W., Heat-shock response transcriptional program enables high-yield and high-quality recombinant protein production in Escherichia coli. **ACS Chem. Biol.** **2014**, *9* (9), 1945-9; 1. (**ACS Editor's Choice**, highlighted in **C&EN News**, and **ACS Chem. Biol.**) 影响因子: 4.995.
- (6) Baranczak, A.; **Liu, Y.**; Connelly, S.; Du, W. G.; Greiner, E. R.; Genereux, J. C.; Wiseman, R. L.; Eisele, Y. S.; Bradbury, N. C.; Dong, J.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Wilson, I. A.; Encalada, S. E.; Kelly, J. W., A fluorogenic aryl fluorosulfate for intraorganellar transthyretin imaging in living cells and in *Caenorhabditis elegans*. **Journal of the American Chemical Society** **2015**, *137* (23), 7404-14; 影响因子: 13.858.
- (7) Cho, Y.; Zhang, X.; Pobre, K. F.; **Liu, Y.**; Powers, D. L.; Kelly, J. W.; Gierasch, L. M.; Powers, E. T., Individual and collective contributions of chaperoning and degradation to protein homeostasis in *E. coli*. **Cell reports** **2015**, *11* (2), 321-33; 影响因子: 8.282.
- (8) **Liu, Y.***; Zhang, X.*; Chen, W.; Tan, Y. L.; Kelly, J. W., Fluorescence Turn-On

- Folding Sensor To Monitor Proteome Stress in Live Cells. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, 137 (35), 11303-11; (*共同一作) 影响因子: 13.858.
- (9) Chen, W.; Dong, J.; Li, S.; **Liu, Y.**; Wang, Y.; Yoon, L.; Wu, P.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W., Synthesis of Sulfotyrosine-Containing Peptides by Incorporating Fluorosulfated Tyrosine Using an Fmoc-Based Solid-Phase Strategy. *Angew Chem Int Ed Engl* **2016**, 55 (5), 1835-8; 影响因子: 11.994.
- (10) Chen, W.; Dong, J.; Plate, L.; Mortenson, D. E.; Brighty, G. J.; Li, S.; **Liu, Y.**; Galmozzi, A.; Lee, P. S.; Hulce, J. J.; Cravatt, B. F.; Saez, E.; Powers, E. T.; Wilson, I. A.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W., Arylfluorosulfates Inactivate Intracellular Lipid Binding Protein(s) through Chemoselective SuFEx Reaction with a Binding Site Tyr Residue. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (23), 7353-64; 影响因子: 13.858.
- (11) Chen, W.; Kong, L.; Connelly, S.; Dendle, J. M.; **Liu, Y.**; Wilson, I. A.; Powers, E. T.; Kelly, J. W., Stabilizing the CH2 Domain of an Antibody by Engineering in an Enhanced Aromatic Sequon. *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11 (7), 1852-61; 影响因子: 4.995.
- (12) **Liu, Y.**; Fares, M.; Dunham, N. P.; Gao, Z.; Miao, K.; Jiang, X.; Bollinger, S. S.; Boal, A. K.; Zhang, X., AgHalo: A Facile Fluorogenic Sensor to Detect Drug Induced Proteome Stress. *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, 56, 8672-8676; (Highlighted by *F1000Prime*); 影响因子: 11.994.
- (13) **Liu, Y.**; Miao, K.; Dunham, N. P.; Liu, H.; Fares, M.; Boal, A. K.; Li, X.; Zhang, X., The Cation-pi Interaction Enables a Halo-Tag Fluorogenic Probe for Fast No-Wash Live Cell Imaging and Gel-Free Protein Quantification. *Biochemistry* **2017**, 56 (11), 1585-1595. (*ACS Editor's Choice*); 影响因子: 2.938.
- (14) Fares, M.; Li, Y.; **Liu, Y.**; Miao, K.; Gao, Z.; Zhai, Y.; Zhang, X., A molecular rotor-based Halo-tag ligand enables a fluorogenic proteome stress sensor to detect protein misfolding in mildly stressed proteome. *Bioconjugate Chemistry*, **2018**, 29 (1), pp 215–224.影响因子: 4.818.
- (15) **Liu, Y.**; Miao, K.; Li, Y.; Fares, M.; Chen, S.; Zhang, X., A HaloTag-Based Multicolor Fluorogenic Sensor Visualizes and Quantifies Proteome Stress in Live Cells Using Solvatochromic and Molecular Rotor-Based Fluorophores. *Biochemistry*, **2018**, DOI: 10.1021/acs.biochem.8b00135. (*invited special issue*) 影响因子: 2.938.
- (16) **Liu, Y.**; Zhang, X., Heat Shock Protein Reports on Proteome Stress. *Biotechnology Journal*, **2018**, DOI 10.1002/biot.201700676. 影响因子: 3.446.

论文总引用次数: 174

他引次数: 139

截止时间: 2018-06-05

论文数据库: google scholar

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)

1. Discovering Small Molecules Activators of Stress Responsive Signals. 美国国立卫生院 (NIH R01), 113 万美元, 2013-2015, 参与。
2. Probing the Biochemical Mechanisms of Amyloid Disease. 美国国立卫生院 (NIH R35), 352 万美元, 2010-2015, 参与。
3. Understanding Beta-Sheet Structure in Aqueous Solution. 美国国立卫生院 (NIH R01), 170 万美元, 2010-2015, 参与。
4. Interplay of Intrinsic and Extrinsic Effects of N-Glycans on Glycoproteostasis. 美国国立卫生院 (NIH R01), 86 万美元, 2015-2016, 参与。
5. Scrutinizing the cellular and molecular mechanisms that create and maintain the functional proteome using chemical probes. Burroughs Wellcome Fund, 43 万美元, 2014-2019, 参与。

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）

2014 国家优秀自费留学生奖学金，国家留学基金委，中国。

2018 千人计划青年项目，中组部，中国。

获各类荣誉奖情况：

2008 新加坡国立大学-英属哥伦比亚大学李氏基金奖，新加坡。

（NUS-UBC Lee Foundation Award, Singapore）。

2010 院长嘉许名单（Dean' s list）。