


姓名	纪德彬	性别	男	出生年月	198308	
出生地	山东	婚姻状况	已婚	政治面貌	群众	
国籍	中国	从事专业	化学生物学			
现工作单位及职位	Centrillion Bioscience Scientist					
人事关系所在单位	烟台人才中心					

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)

199709-200007	莒县安庄高中		
200009-200407	临沂大学	生物科学	学士
200409-200707	河北科技大学	药物化学	硕士
200709-201205	中科院大连化学物理研究所	有机化学	博士
201206-201405	University of California Riverside		博士后
201406-201712	Stanford University		博士后
201801-201804	Centrillion Biosciences		Research Scientist

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：

核苷酸类化合物具有重要的生物学功能，参与了生物体内几乎所有的生物化学反应过程。核苷酸是体内重要的辅酶，也是 DNA 聚合酶，激酶，糖基转移酶的底物，同时也是体内重要的代谢调控分子。申请人近年来的研究工作主要是利用人工合成的核苷酸类化合物，探索研究细胞的生理生化过程，实现了对特定酶反应的检测和调控，取得了系列重要成果。其中较具有代表性的工作包括几个方面：（1）首次构建了基于 NAD 类似物的正交催化体系，成功用于对胞内氧化还原代谢途径的选择性调控，为后续合成生物学研究和先进细胞工厂构建打下了基础（图 1A）。（2）设计合成多个核苷酸探针分子，实现对多个癌症靶点酶和 MicroRNA 的高灵敏度检测。首次发现小分子化合物可以激活 DNA 修复酶 MTH1，基于这一发现，与诺华合作进行新药的开发（图 1B）。（3）合成多个核苷酸亲和探针分子用于蛋白质组学和 DNA 修复的研究中（图 1C）。先后发表论文 25 篇（其中影响因子大于 10 的第一作者论文有 4 篇），并获得了高度评价，表明以上研究的重要意义和潜在应用价值。基于以上研究工作，对相关成果申请了两项国际专利，获得授权中国专利 3 项。以下将针对重点研究成果进行具体介绍：

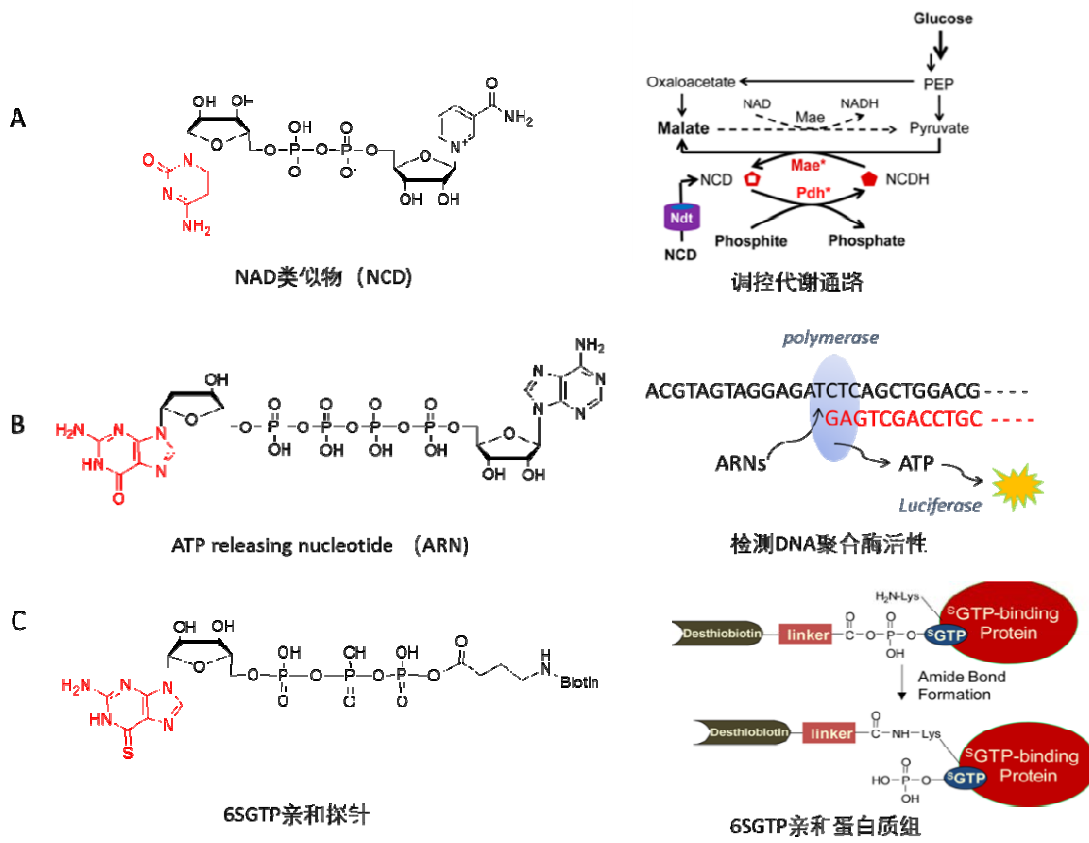


图 1: 合成的核苷酸类似物及其生物学应用

1. 利用 NAD 辅酶类似物构建正交氧化还原体系

申请人在攻读博士学位期间，在赵宗保研究员课题组从事正交氧化还原体系的构建的研究。独立设计合成了多个 NAD 辅酶类似物，构建了新型核苷焦磷酸类化合物的合成方法。构建了苹果酸酶突变体文库，通过筛选获得了 NAD 类似物—苹果酸酶突变体组合，从而改变了氧化还原酶的辅酶选择性，使突变的氧化还原酶选择性利用人工合成的辅酶类似物，而该辅酶类似物不能被未突变的氧化还原酶所识别，进而首次创建了生物正交的氧化还原催化体系。发现了氧化还原酶的结构规律，在乳酸脱氢酶和苹果酸脱氢酶的不同位点引入相同的突变，也成功的改变了其辅酶的选择性。该研究结果发表于 *J. Am. Chem. Soc.* (2011, 133, 20857 - 20862)。后续的工作，利用合成人工辅酶在体内成功改变了微生物代谢通路，调控代谢过程。这一工作发表在 *ACS Catal.* (2017, 7, 1977 - 1983)。生物正交氧化还原体系的构建为进一步将生物正交体系整合到代谢通路调控中，用于合成生物学和化学生物学的研究奠定了基础。生物正交催化体系的构建得到了同行的高度评价及大量国内社会媒体的关注，被多篇科学综述介绍和引用。国外同行在生物化工的顶级综述杂志 (*Trends in Biotechnology*) 中对该研究进行了重点介绍 (Mampel, et al. 2013)，认为是 “the first study addressing the issue of developing truly orthogonal metabolism independent of cofactor regeneration by the host cell”

2. 利用核苷酸探针分子检测DNA修复酶和DNA聚合酶活性

申请人博士后期间，在斯坦福大学化学系Eric T. Kool指导下，设计合成了多个核苷酸探针分子，用于对特定基因修复酶或基因突变的分析和检测。细胞内核苷酸修复酶比如MTH1, dUTPase是重要的癌症靶点。目前，对此类酶活性缺少一种灵敏快速的分析方法适用于高通量药物筛选。申请人设计合成了相应的探针分子，使酶催化过程中直接产生一分子的ATP，同时利用萤光素酶 (firefly luciferase) 对ATP的高灵敏度，实现了对该类酶活性的分析。相关的文章发表在 *J. Am. Chem. Soc.* (2016, 138, 9005 - 9008.) 上，并申请了世界专利 (PCT/US2017/023856)。利用相同的策略针对癌症靶点酶ITPA和dUTPase设计的探针分子也取得很好的效果，相关成果分别发表在 *Nucleic Acids Res.* (2017, 45, 11515 - 1152) 和 *Bioconjugate Chem.* (2018, 29, 1614-1621) 上。合成的探针分子被世界最大的制药公司诺华利用，合作开发抗癌药物。在诺华的高通量筛选仪器上，对50000个化合物进行了初始的高通量的筛选，整个筛选过程只用了2 mg 探针分子，是目前已知对MTH1最灵敏的筛选方法。首次发现了多个小分子化合物可以激活MTH1的活性，是首次发现小分子化合物可以激活人体内的DNA修复酶。MTH1的激活剂在癌症的预防等领域具有潜在的价值，后续的开发工作正在进行中。这一研究发现也受到美国NIH的肯定，获得了后续五年的基金资助

(R01CA217809-01)。与诺华合作研究的部分成果已经发表在*J. Am. Chem. Soc.* (2018, 140, 2105 - 2114)上。

MicroRNA是真核生物体内重要的调控分子，影响细胞周期和生物发育。不依赖PCR和DNA测序技术对MicroRNA的检测是一个重要的研究方向。申请人设计合成了四个不同碱基的核苷酸与ATP偶联的分子ARNs (ATP-Releasing Nucleotides)。ARNs可以被大多数RNA转录酶和DNA聚合酶识别和利用，在酶反应过程中释放大量的ATP分子，结合利用firefly luciferase，实现了对MicroRNA的非PCR方法的高灵敏度检测。本工作由于巧妙的设计和显著的效果，发表在 *Angew. Chem. Int. Ed.* (2016, 55, 2087 - 2091)，并被选为当期的“热点论文” (hot paper)。进一步利用合成的探针分子实现了对单位点突变的mRNA的检测，进而用于癌症基因等疾病相关突变的高灵敏和快速的检测。相应的工作已经申请了美国专利 (US 15/366898)。该成果在癌症早期诊断，个体化医疗检测等方面将有重要的实用价值。

3. 新型核苷酸探针分子用于蛋白质组学的研究

在UC Riverside化学系Yinsheng Wang课题组博士后学习期间，申请人设计合成了6S GTP亲和和探针分子。探针分子与特定蛋白结合后，蛋白的赖氨酸侧链与探针分子反应形成稳定的酰胺键，利用生物素的亲和作用，提取所有结合的蛋白，利用质谱技术进行蛋白质组学的研究，发现了多个6S GTP的特异性结合蛋白 (*Anal. Chem.* 2014, 86, 4550 - 4558)。申请人利用质谱技术还进行了其他课题的研究，取得了系列研究成果。合成了含有多个含修饰碱基的DNA片段，将DNA片段连接到质粒后转染到人细胞，分析这些修饰碱基在体内对DNA 复制和转录的影响 (*Chem. Res, Toxicol.* 2014, 27, 1304 - 1309; *Sci. Rep.* 2014, 4, 7052)。利用质谱分析方法，研究了甲基胞嘧啶氧化产物对多个甲基转移酶活性的影响 (*Mol. Biosyst.* 2014, 10, 1749 - 1752)。利用一步的酶催化方法，代替多步化学合成方法，合成了含base J 的DNA片段，用于相应的化学生物学研究 (*Plos. One* 2014, 9, e103335; *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2014, 25, 1763 - 1770)。

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. **Ji DB**, Beharry AA, Ford JM, Kool, ET. A Chimeric ATP-Linked Nucleotide Enables Luminescence Signaling of Damage Surveillance by MTH1, a Cancer Target. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 9005 - 9008. (引用: 6 IF: 14.357)

2. **Ji DB**, Mohsen MG, Harcourt EM, Kool, ET. ATP-Releasing Nucleotides: Linking DNA Synthesis to Luciferase Signaling. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 2087 - 2091. (Hot paper) (引用: 7 IF: 12.102)

3. **Ji DB**, Wang L, Hou SH, Liu WJ, Wang JX, Wang Q, Zhao, ZB. Creation of Bioorthogonal Redox Systems Depending on Nicotinamide Flucytosine Dinucleotide. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 20857 - 20862. (引用: 38 IF: 14.357)

4. **Ji DB**, Stepchenkova E, Cui J, Menezes M, Pavlov Y, Kool, ET. Measuring Deaminated Nucleotide Surveillance Enzyme ITPA Activity with an ATP-releasing Nucleotide Chimera. *Nucleic Acids Res.* 2017 *45*, 11515 - 11524. (引用: 2 IF: 11.561)

5. **Ji DB**, Kietrys AM, Lee YJ, Kool, ET. ATP-Linked Chimeric Nucleotide as a Specific Luminescence Reporter of Deoxyuridine Triphosphatase *Bioconjugate Chem.* 2018, *29*, 1614 - 1621. (引用: 0 IF: 4.485)

6. **Ji DB**, Wang YS. Facile Enzymatic Synthesis of Base J-Containing Oligodeoxyribonucleotides and an Analysis of the Impact of Base J on DNA Replication in Cells. *Plos. One* 2014, *9*, e103335. (引用: 2 IF: 2.766)

7. **Ji DB**, Lin K, Song JK, Wang YS. Effects of Tet-induced Oxidation Products of 5-Methylcytosine on Dnmt1-and DNMT3a-mediated Cytosine Methylation. *Mol. Biosyst.* 2014, *10*, 1749 - 1752. (引用: 27 IF: 2.759)

8. **Ji DB**, You CJ, Wang PC, Wang YS. Effects of Tet-Induced Oxidation Products of 5-Methylcytosine on DNA Replication in Mammalian Cells. *Chem. Res, Toxicol.* 2014, *27*, 1304 - 1309. (引用: 5 IF: 3.432)

9. **Ji DB**, Wang L, Liu WJ, Hou SH, Zhao, ZB. Synthesis of NAD Analogs to Develop

Bioorthogonal Redox System. *Science Chin. Chem.* 2013, *56*, 296 - 300. (引用: 15 IF: 4.448)

10. Ji DB, Wang L, Zhou YJ, Yang W, Wang Q, Zhao, ZB. Oxidative Decarboxylation of L-Malate by Using a Synthetic Bioredox System. *Chin. J. Catal.* 2012, *33*, 530 - 535. (引用: 2 IF: 3.525)

11. Tahara YK, Auld D, Ji DB, Beharry AA, Kietrys AM, Wilson DL, Jimenez M, King D, Nguyen Z, Kool, ET. Potent and Selective Inhibitors of 8-Oxoguanine DNA Glycosylase. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, *140*, 2105 - 2114. (引用: 2 IF: 14.357)

12. Zhang ZM, Lu R, Wang PC, Yu Y, Chen DL, Gao LF, Liu S, Ji DB, Rothbart SB, Wang YS, Wang GG, Song JK. Structural basis for DNMT3A-mediated de novo DNA methylation. *Nature* 2018, *554*, 387 - 391. (引用: 5 IF: 41.577)

13. Wang L, Ji DB, Liu YX, Wang Q, Wang XY, Zhou YJ, Zhang YX, Liu WJ, Zhao, ZB. Synthetic Cofactor-Linked Metabolic Circuits for Selective Energy Transfer. *ACS Catal.* 2017, *7*, 1977 - 1983. (引用: 8 IF: 11.384)

14. Wu J, Wang P, Li L, Williams NL, Ji DB, Zahurancik WJ, You C, Wang J, Suo Z, Wang Y. Replication studies of carboxymethylated DNA lesions in human cells. *Nucleic Acids Res.* 2017, *45*, 7276-7284. (引用: 1 IF: 11.561)

15. You CJ, Ji DB, Dai XX, Wang YS. Effects of Tet-mediated Oxidation Products of 5-Methylcytosine on DNA Transcription in vitro and in Mammalian. *Sci. Rep.* 2014, *4*, 7052. (引用: 13 IF: 4.122)

16. Xiao YS, Ji DB, Guo L, Wang YS. Comprehensive Characterization of (S)GTP-Binding Proteins by Orthogonal Quantitative (S)GTP-Affinity Profiling and (S)GTP/GTP Competition Assays. *Anal. Chem.* 2014, *86*, 4550 - 4558. (引用: 3 IF: 6.042)

17. Hou SH, Ji DB, Liu WJ, Wang L, Zhao, ZB. Identification of Malic Enzyme Mutants Depending on 1,2,3-Triazole Moiety-containing Nicotinamide Adenine Dinucleotide Analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, *24*, 1307 - 1309. (引用: 5 IF: 2.442)

18. Liu S, Ji DB, Cliffe L, Sabatini R, Wang YS. Quantitative Mass Spectrometry-Based Analysis of beta-D-Glucosyl-5-Hydroxymethyluracil in Genomic DNA of *Trypanosoma brucei*. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2014, *25*, 1763 - 1770. (引用: 6 IF: 2.869)

19. Fu LJ, Guerrero CR, Zhong N, Amato NJ, Liu YH, Liu S, Cai Q, Ji DB, Jin SG, Niedernhofer, LJ, Pfeifer, GP, Xu GL, Wang YS. Tet-Mediated Formation of 5-Hydroxymethylcytosine in RNA. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, *136*, 11582 - 11585. (引用: 104 IF: 14.357)

20. Wang PC, Williams, RT, Guerrero CR, Ji DB, Wang YS. Fragmentation of Electrospray-Produced Deprotonated Ions of Oligodeoxyribonucleotides Containing an Alkylated or Oxidized Thymidine. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2014, *25*, 1167 - 1176. (引用: 1 IF: 2.869)

21. Wang L, Zhou YJ, Ji DB, Lin XP, Liu YX, Zhang YX, Liu WJ, Zhao, ZB. Identification of UshA as a Major Enzyme for NAD Degradation in *Escherichia coli*. *Enzyme. Microb. Tech.* 2014, *59*, 75 - 79. (引用: 9 IF: 2.932)

22. Wang L, Zhou YJ, Ji DB, Zhao, ZB. An Accurate Method for Estimation of the Intracellular Aqueous Volume of *Escherichia coli* Cells. *J. Microb. Meth.* 2013, *93*, 73 - 76. (引用: 5 IF: 1.701)

23. Hou SH, Liu WJ, Ji DB, Wang Q, Zhao ZB. Synthesis of 1,2,3-Triazole Moiety Containing NAD Analogs and Their Potential as Redox Cofactors. *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 5855 - 5857. (引用: 11 IF: 2.125)

24. Hou SH, Liu WJ, Ji DB, Zhao ZB. Efficient Synthesis of Triazole Moiety-containing Nucleotide Analogs and Their Inhibitory Effects on a Malic enzyme. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 1667 - 1669. (引用: 14 IF: 2.442)

25. Liu SX, Ji DB, Yang YH, Zhen XL, Tian X, Han JR. A Practical Procedure for Efficient Synthesis of alpha-Amino Acids. *Lett. Org. Chem.* 2009, *6*, 156 - 158 (引用: 4 IF: 0.539)

论文总引用次数: 290 次

查询截至日期: 2018 年 9 月 15 日

查询数据库: 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)

参与科研项目:

1. 美国国立卫生研究院 (NIH) MEASURING AND MODULATING OXIDATIVE DNA DAMAGE SURVEILLANCE PATHWAYS 200 万美元。
以申请人发现的激活 DNA 修复酶活性的小分子为基础进行的后续研究。
2. 美国国立卫生研究院 (NIH) TEMPLATED CHEMISTRY FOR RNA ANALYSIS 346 万美元。参与。

专利:

1. ET Kool, D Ji, MG Mohsen. Amplified Isothermal Detection of Polynucleotides with ATP release US Patent App. 15/366,898
2. ET Kool, D Ji. DIRECT ACTIVITY ASSAYS AND COMPOSITIONS FOR NUCLEOTIDE POOL SANITIZING ENZYMES International PCT/US17/23856.

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）

获各类荣誉奖情况：