

中国科学院大连化学物理研究所
应聘人员推荐（自荐）表

姓 名	<u>纪德彬</u>
工作单位	<u>Centrillion Biosciences</u>
	<u>张大煜青年学者</u>
申报岗位	<u>1816 组副研究员</u>
所属学科	<u>化学生物学</u>

中国科学院大连化学物理研究所制

说 明

- 一、 本申请表适用于申请来所工作的留学回国人员和国内具有副高级及以上专业技术职务者。
- 二、 请申请者实事求是地填写表中内容,并对表中所填写内容负责。
- 三、 封面中的“申报岗位”一般可分为研究组组长、青年千人计划、中科院“百人计划”等,可具体到研究室(部)和研究组,可填写多项。
- 四、 申请者除填写此表外,还需附 3 位国内外知名专家推荐信、3 篇代表性论文复印件、国外任职情况证明材料、博士学位证书及本人认为有必要提供的相关材料。个人近照。
- 五、 本表可用中英文填写。
- 六、 申请人联系地址及电话:

地 址_____

电 话_____18669721056_____


传 真_____

E-mail_____debinji1983@gmail.com_____

网 址_____

如受聘,可以到岗工作时间_2018_年_10_月

请将本表及有关材料发至 liuhuijuan@dicp.ac.cn

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：

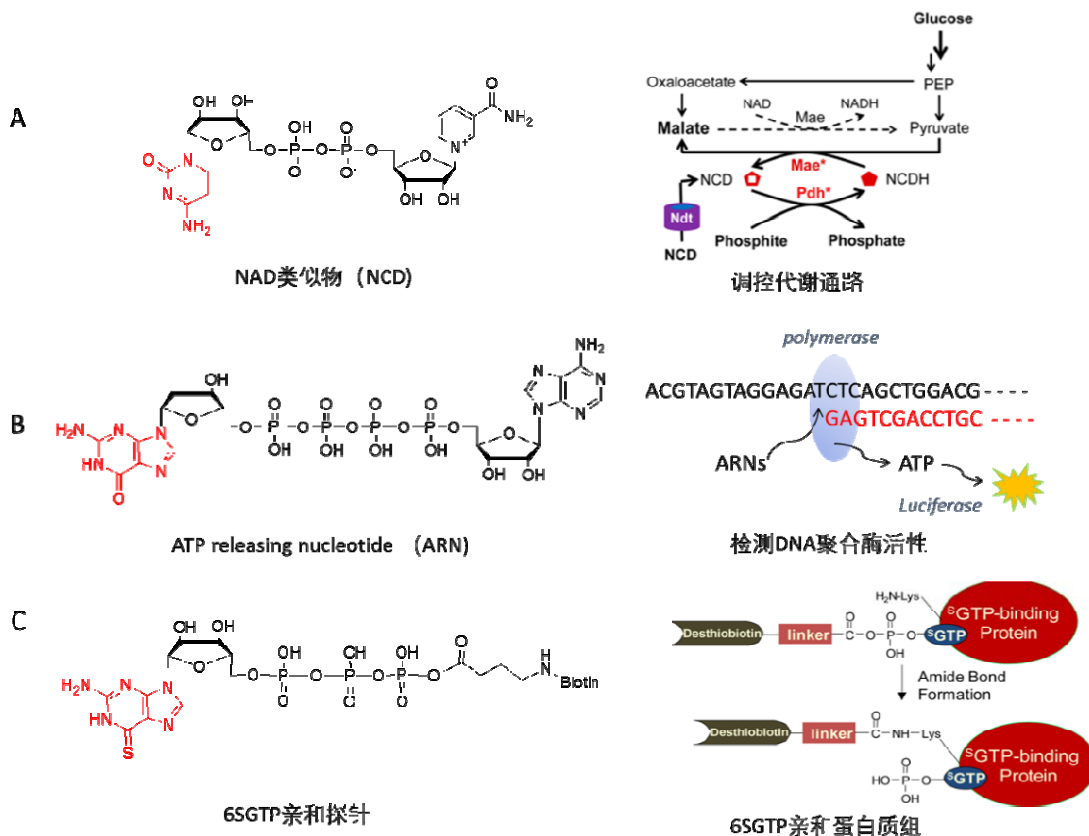


图 1: 合成的核苷酸类似物及其生物学应用

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：

受聘后拟开展研究工作的计划和思路（包括研究方向、内容和目标）：

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。核苷酸参与的生化反应过程中，有很多与人类疾病密切相关，比如糖基转移酶，DNA 修复的相关酶都是重要的癌症靶点。利用合成的**核苷酸类探针分子**研究相应的生物化学反应过程是重要的研究方向。申请人在核苷酸类化合物的有机合成，分子生物学和生物分析化学等领域积累了丰富的经验，为在化学生物学领域内开展创新研究打下了坚实基础。申请人拟以新型核苷酸探针分子的设计和合成为研究的切入点，开发可用于生物化学分析，疾病诊断和新药开发等领域的实用技术。

1 释放电信号的核苷酸探针分子的合成与应用

随着电子科技的进步，对电信号的检测灵敏度的不断提高，对电信号的检测受到越来越多的重视。电信号的检测仪器可以直接整合的微流控芯片等微型反应器中，产生的电信号可以直接与电子设备连接，应用到可穿戴设备等小型装备中。利用电信号进行生物学检测是未来的一个发展趋势，比如目前最新的第四代 DNA 测序技术 (Nanopore sequencing) 就是利用检测电信号进行高通量单分子测序的。将过去用光信号的分析方法转换成电信号分析存在一定的挑战。申请人拟设计系列可以产生电信号的核苷酸探针分子用于未来对多种生物分子的检测分析。主要设计思路是在核苷酸三磷酸末端，连接高还原性基团（如 ascorbic acid 等）。DNA 聚合酶催化这些核苷酸探针分子反应后，经过磷酸酶水解去除保护的磷酸基团，就可以产生多个**高还原性分子**，进而产生相应的电信号（图 1A）。此类探针分子可以应用于多个分析检测领域，任何可以**开启 DNA 聚合酶反应的靶标分子**，比如 miRNA, cell-free nucleic acids 等疾病相关的核酸分子都可以利用此类探针分子进行检测分析。核酸适配体可以高特异性和高选择性的与多种生物分子结合，已经应用于多个生物检测领域。目前利用核酸适配体的检测的方法通常是一分子的靶标，产生一分子的荧光信号，灵敏度相对较低。**核酸适配体与靶标分子的结合可以产生核酸构型的改变，通过相应核酸结构的设计可以使靶标的结合开启 DNA 聚合酶的反应**，进而可以利用合成的探针分子，释放大量的电信号，实现对靶标分子的高灵敏度的检测。目前，已经有几百个高效的适配体被报道，结合这些适配体已有的研究结果，利用合成的探针分子，可以实现对多种分子的高灵敏度的检测。DNA 聚合酶对核苷酸底物三磷酸末端的修饰有很强的包容性。PacBio RS 公司开发的第三代 DNA 单分子测序技术所用的核苷三磷酸底物末端连接的修饰基团分子量在 10 kDa 以上。这说明可以将更大的分子基团如纳米颗粒等连接的核苷酸末端用于生物化学分析。通过释放电信号核苷酸分子探针的设计可以建立对多种生物分子的电分析方法。

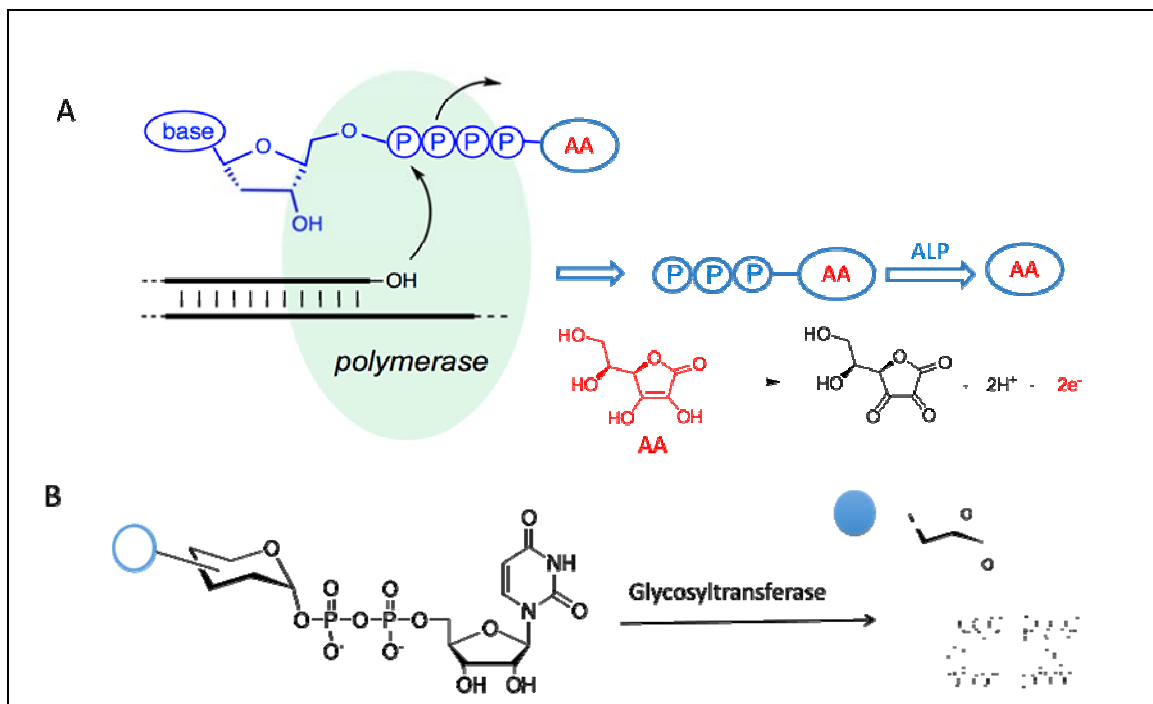


图 1 新型核苷酸基功能分子探针的设计 A. 释放电信号的核苷酸探针分子。AA ascorbic acid; ALP alkaline phosphatase。 B. 碱基自淬灭 (self-quench) 核苷酸类分子探针。

2. 碱基自淬灭 (self-quench) 核苷酸类分子探针

在核苷酸化合物中，碱基是重要组成部分。前期的研究发现**碱基或者碱基的类似物**如尿嘧啶本身就是一些荧光分子的**淬灭基团**。基于这样发现，可以设计系列探针分子，当酶催化探针分子水解后，就能产生荧光信号，用于研究相应的酶催化反应过程（图 1B）。癌症的免疫疗法的效果不佳，主要原因是癌症细胞通过细胞表面的糖基化来对抗免疫系统，抑制 NK 细胞的活性。癌症细胞的糖基化酶是重要的药物靶点，但目前缺少有效的高通量的方法检测**糖基转移酶**的催化活性。尿嘧啶是糖基转移酶底物 (UDPGlnAc, UDPGlucose) 的重要组成部分。将相应的荧光基团连接在糖基上，酶催化的过程就切断尿嘧啶与荧光基团的连接，进而产生荧光信号。通过这个思路可以建立对糖基转移酶活性的分析方法，用于高通量的药物筛选。同时，蛋白质的糖基化的过程也是目前研究的难点，相应的生物化学过程和功能都不清楚。类似的分子探针用于体内实验，可以用来实时的观测发育过程中蛋白质糖基化的过程。相近的设计思路也可以用于多个 DNA 修复酶活性的检测上。申请人将通过该类分子设计和合成，建立高效的糖基转移酶为靶点的药物高通量筛选方法。

3. 通过对核苷酸底物的化学改造建立超长 PCR 扩增的方法

DNA 聚合酶链式反应 (PCR) 是分子生物学研究中使用最广泛的技术，被应用于分子生物学和癌症诊断等研究应用领域。PCR 技术的一个重要发展方向是延长

对底物 DNA 的扩增长度。超长 PCR 技术被广泛应用于基因诊断上，同时也被应用于基因克隆，基因定位等基础研究领域。目前，PCR 对模板 DNA 的扩增长度可以扩展到 20 - 30 kb，但这还远不能满足实际需求，因为在生物体内的很多基因的长度都远大于 30 kb，例如乳腺癌的相关基因 BRCA1/2 的长度在 80 kb 以上。因此，建立一种可一次性扩增 100 kb DNA 片段的超长 PCR 技术具有重要的理论研究和实际应用的意义。PCR 反应的过程都在较高温度下进行，而且随着扩增片段的延长，所需的反应时间要成倍增长。若要实现扩增 100 kb 的 DNA 片段，所需要的反应时间可能要长达 50 - 60 h。在 PCR 反应体系中，DNA 聚合酶的底物三磷酸脱氧核糖核苷（dNTPs）的热稳定性一直被忽视。研究发现，在模拟 PCR 反应的条件下，19 h 后，3/4 以上的 dATP 的三磷酸基团已经被降解。若要实现对超长底物的一次性 PCR 扩增，需要开发出新型热稳定性的 dNTP 的类似物。申请人拟通过合成多个系列末端修饰的 dNTP 类似物，提高其热稳定，使之在 PCR 反应的高温环境中能保持稳定，被 DNA 聚合酶识别利用，用于实现对大于 100 kb 的 DNA 片段的一次性 PCR 扩增，进而为分子生物学研究和疾病诊断的应用提供实用的技术。

除上述研究课题外，期望通过团队的工作，建立核苷酸探针分子的高效合成方法，探索具有自己特色的生物分析方法，筛选具有产业化潜力的核苷酸探针试剂，并努力成为国内领先、国际知名小组和团队。为推动我国医药健康领域的基础研究和产业化贡献自己的力量。

所需科研条件:

申请人所加入的团队已经具备大部分仪器或设备,但仍然需要购置一些相关设备。主要有半制备型高效液相色谱仪,多功能荧光酶标仪等核苷酸探针合成和分析设备。此外还需要药品,耗材和科研业务等费用。共需要科研启动经费 150 万元。

家庭基本情况（主要包括配偶、子女等）：

配偶中国籍，美国旧金山大学经济学硕士。有一子。

其它说明及希望研究所协助解决的问题