



中国科学院大学

University of Chinese Academy of Sciences

## 博士学位论文评阅书

论文题目 基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

作者姓名 姚亚婷

学位类别 理学博士

学科（专业） 分析化学

研究所（院系） 大连化学物理研究所

中国科学院大学制

## 学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见(请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是(具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	92
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	92
3	创新成果	论文成果创新性,对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	92
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度,专门知识的系统性、深入性	10%	92
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	92
6	论文写作	论文结构、撰写规范性;文字表达准确、清晰和流畅性;引文严谨、规范性	10%	92
总体评价			总分	92

注:“分数”栏每项均按百分制整数评分,各项满分均为100分。评分分为四档:大于等于90分为优秀;大于等于75分小于89分为良好;大于等于60分小于74分为一般;小于60分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目 基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

研究生姓名 姚亚婷

针对蛋白质磷酸化高灵敏分析需求，该论文主要发展基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新技术新方法，具有重要的科学意义。

制备了一种大粒径的  $Ti^{4+}$ -IMAC 材料，并发展了相应的蛋白质磷酸化富集方法，将其用于 Hela 细胞磷酸化蛋白质组分析，共鉴定到 4700 多条磷酸化肽段，富集选择性达 99%。将 SH2 超亲体修饰到毛细管整体材料基质上，制备了一种基于 SH2 的微反应器，可从 100 微克 Hela 细胞提取蛋白中鉴定到 700 多酪氨酸磷酸化位点，富集特异性可达 78%。发展了一种依赖于 SH2 超亲体“一步法”富集酪氨酸磷酸化肽段的富集方法，同传统两步法富集方法相比，可将酪氨酸磷酸化肽段的鉴定数量提高 3 倍；将该方法用于两个乳腺癌细胞定量分析，可以鉴定到不同细胞行为下酪氨酸磷酸化依赖特征。为生理条件下酪氨酸磷酸化在细胞信号调节机制方面的研究提供了技术支撑。

论文选题正确，具有重要的应用价值。文献综述系统全面，实验方案设计合理、数据详实，能够对实验结果进行合理分析，显示出较强的动手能力和科研水平。论文写作规范、逻辑严密、条理清晰。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内打“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

## 学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	9
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	14
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	38
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	9
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	14
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	9
总体评价			总分	93

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为100分。评分分为四档：大于等于90分为优秀；大于等于75分小于89分为良好；大于等于60分小于74分为一般；小于60分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

作者姓名：姚亚婷

本论文致力于发展基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法和新技术，用于蛋白质磷酸化的高灵敏度分析。选题具有较好的学术意义。主要结果如下：

1. 制备了一种大粒径的  $Ti4+-IMAC$  材料，填充于离心小柱中实现了固相萃取模式下磷酸肽的富集。用于 HeLa 细胞的磷酸化蛋白质组分析，鉴定到 4700 多条磷酸化肽段，富集特异性高达 99%。

2. 将 SH2 超亲体修饰到毛细管整体柱的基质上得到 SH2 微反应器以提高微量样品中酪氨酸磷酸化分析的灵敏度。用于过钒酸钠刺激的 HeLa 细胞样品分析，从 100  $\mu g$  样品中鉴定到 700 多个高可信度的酪氨酸磷酸化位点，富集的特异性高达 78.4%。

3. 将传统的多步富集策略进行简化发展了基于 SH2 超亲体的“一步法”富集策略用于酪氨酸磷酸化水平极低样品的分析。应用于两个 HER2 高表达的乳腺癌细胞系中酪氨酸磷酸化定量分析，得到了细胞系相关的酪氨酸磷酸化特征。

论文文献综述观点明确，数据可信。研究结果有创新，表明作者有较好的独立从事科研的能力，达到博士学位论文的要求，同意组织答辩。

是否同意组织学位论文答辩 (请在相应栏内划“√”)	<input checked="" type="checkbox"/> 同意答辩 <input type="checkbox"/> 修改后答辩 <input type="checkbox"/> 不同意答辩

## 学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	90%
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	90%
3	创新成果	论文成果创新性, 对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	89%
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度, 专门知识的系统性、深入性	10%	90%
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	92%
6	论文写作	论文结构、撰写规范性; 文字表达准确、清晰和流畅性; 引文严谨、规范性	10%	91%
总体评价			总分	90

注: “分数”栏每项均按百分制整数评分, 各项满分均为 100 分。评分分为四档: 大于等于 90 分为优秀; 大于等于 75 分小于 89 分为良好; 大于等于 60 分小于 74 分为一般; 小于 60 分为差。

**对学位论文的学术评语：**（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

**论文题目：**基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白组分析新方法研究

**作者姓名：**姚亚婷

磷酸化蛋白组学的研究对深入研究蛋白质磷酸化的生物功能意义重大。现有磷酸化肽的富集材料存在操作繁琐、离子易流失或者特异性不足的问题。针对这些问题，本论文发展了基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白组分析新方法。

首先针对现有  $Ti^{4+}$ -IMAC 材料存在富集操作繁琐、难于自动化的问题，发展了大颗粒的  $Ti^{4+}$ -IMAC，在 SPE 模式下，简单操作、快速实现磷酸化肽的富集；其次，针对现有 SH2 超亲体富集材料对起始样品需求大的问题，作者将 SH2 超亲体修饰到毛细管整体柱，实现了微量样品中络氨酸磷酸化肽的鉴定；在此基础上，建立了 SH2 超亲体的“一步法”富集策略，该方法具有重现性好，灵敏度高的特点。

综上所述，该论文综述观点明确，实验数据设计合理，数据充分，具有创新性，论文写作和论述具有逻辑性和层次性，书写较规范，表明作者具有扎实的理论基础和实验技能，具有独立从事科研工作的能力，达到博士学位论文的要求，同意答辩。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

## 学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 （百分制）
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	90
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	95
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	90
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	95
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	90
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	90
总体评价			总分	91.25

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为100分。评分分为四档：大于等于90分为优秀；大于等于75分小于89分为良好；大于等于60分小于74分为一般；小于60分为差。



对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，

蛋白质磷酸化是蛋白质翻译后修饰最重要的形式之一。磷酸化蛋白质组学分析是生命科学研究热点。姚亚婷的博士学位论文研究了基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法，取得如下主要结果：

（1）制备了一种大粒径的  $\text{Ti}^{4+}$ -IMAC 材料，填充与离心小柱中，实现了固相萃取模式下高效磷酸肽富集，其特异性高达 99%；

（2）制备了 SH2 超亲体修饰于毛细管整体柱基质上的 SH2 微反应器，实现了在微量样品中基于 SH2 超亲体的高可信度分析酪氨酸磷酸化位点，富集特异性高达 78.4%；

（3）发展了基于 SH2 超亲体的“一步法”富集策略，用于酪氨酸磷酸化水平极低样品分析，实现了在细胞水平的酪氨酸磷酸化肽段的高灵敏度富集和定量分析。

上述结果，实现了翻译后磷酸化修饰肽段和位点的高灵敏度快速鉴定分析，为研究蛋白质磷酸化的生理功能提供了有利手段，具有创新性；在生命科学领域，具有广泛的应用前景。

该论文实验设计合理严谨，逻辑性强，方法先进，结果翔实可信；写作层次分明，反映出作者具有扎实的理论基础、丰富的实验经验和独立开展科研工作的能力。

论文达到了博士学位论文的水平，建议安排答辩。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

## 学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	10
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	15
3	创新成果	论文成果创新性, 对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	37
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度, 专门知识的系统性、深入性	10%	10
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	15
6	论文写作	论文结构、撰写规范性; 文字表达准确、清晰和流畅性; 引文严谨、规范性	10%	10
总体评价			总分	97

注: “分数”栏每项均按百分制整数评分, 各项满分均为 100 分。评分分为四档: 大于等于 90 分为优秀; 大于等于 75 分小于 89 分为良好; 大于等于 60 分小于 74 分为一般; 小于 60 分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

作者姓名：姚亚婷

姚亚婷的博士学位论文致力于蛋白质磷酸化高通量分析的研究，选题具有重要的理论意义与实际应用意义。

论文创建了大孔径  $Ti^{4+}$  固定化金属离子亲和色谱材料并实现了磷酸化肽段富集与分离；将 SH2 结构域固载于整体柱材料基础上制备了 SH2 亲和整体柱进行磷酸肽及磷酸化肽段的富集与分离以及基于 SH2 亲和整体柱-串联质谱用于磷酸肽的高灵敏度分析。研究结果具有创新性。

论文结论观点明确，数据可信，写作规范、逻辑性较强，表明作者具有扎实的理论知识与独立从事科学研究能力。达到博士学位论文要求。

论文中个别图不清楚，如 p58 中的图 3.2 a，p62 图 3.6，建议印刷时换掉。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩

评语

学术道德评价

(一票否决)

评价要素	评价意见 (请在相应栏内划“√”)
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是 (具体说明存在的问题)
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	90
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	90
3	创新成果	论文成果创新性, 对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	95
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度, 专门知识的系统性、深入性	10%	90
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	90
6	论文写作	论文结构、撰写规范性; 文字表达准确、清晰和流畅性; 引文严谨、规范性	10%	85
总体评价			总分	91

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为 100 分。评分分为四档：大于等于 90 分为优秀；大于等于 75 分小于 89 分为良好；大于等于 60 分小于 74 分为一般；小于 60 分为差。

**对学位论文的学术评语：**（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

作者姓名：姚亚婷

磷酸化蛋白质组学分析新方法研究对于阐明蛋白质的磷酸化修饰及其生理活性机理具有重要的实用价值。该博士学位论文针对现有磷酸化蛋白质组学分析中存在的问题，开展了新型固定化钛离子亲和色谱[Ti(IV)-IMAC]及 SH2 结构域磷酸化蛋白质组分析新方法的研究工作。论文选题新颖，研究内容与结果对于磷酸化蛋白质组分析技术的发展具有很好的理论与实际意义。

该学位论文在以下几方面做出了具有较好创新性的研究工作：

（1）制备了一种大粒径的 Ti(IV)-IMAC 材料，并将其填充在离心小柱中用于固相萃取模式下磷酸化肽段的富集，实现了磷酸化肽段的简单、快速、低成本及高效富集。

（2）通过将 SH2 超亲体修饰到毛细管整体柱的基质上，制备了可用于提高微量样品中酪氨酸磷酸化分析灵敏度的微反应器，实现了微量样品中酪氨酸磷酸化位点的高灵敏度检测。

（3）发展了一种基于 SH2 超亲体的“一步法”富集策略以用于酪氨酸磷酸化水平极低样品的分析，并将其用于两个 HER2 高表达的乳腺癌细胞系中酪氨酸磷酸化的定量分析，发现了两个细胞系的酪氨酸磷酸化特征。

论文文献综述观点明确，写作规范，逻辑性强，实验结果和数据全面，工作量大，表明作者具有较好的科研工作能力。所得研究结果已在 Anal. Chem.、J. Chromatogr. A 等杂志发表，表明作者的研究结果已得到了研究同行的好评。

该学位论文达到了博士论文的要求，同意组织学位论文答辩。

<p>是否同意组织学位论文答辩 (请在相应栏内划“√”)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>同意答辩      <input type="checkbox"/>修改后答辩      <input type="checkbox"/>不同意答辩</p>
--------------------------------------	--

## 学术道德评价

（一票否决）

评价要素	评价意见（请在相应栏内划“√”）
是否存在剽窃他人成果、伪造数据、由他人代写等严重作假行为	<input type="checkbox"/> 是（具体说明存在的问题）
	<input checked="" type="checkbox"/> 否

## 评阅意见

评 价 要 素			权重	具体得分 (百分制)
1	论文选题	选题的理论意义、实用价值	10%	95
2	文献综述	反映该学科及相关领域的前人成果和前沿动态	15%	93
3	创新成果	论文成果创新性，对学科发展、技术进步、经济建设、国家安全等方面产生的影响和贡献	40%	92
4	基础理论和专门知识	基础理论的宽厚度、坚实度，专门知识的系统性、深入性	10%	92
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	95
6	论文写作	论文结构、撰写规范性；文字表达准确、清晰和流畅性；引文严谨、规范性	10%	90
总体评价			总分	92.7

注：“分数”栏每项均按百分制整数评分，各项满分均为100分。评分分为四档：大于等于90分为优秀；大于等于75分小于89分为良好；大于等于60分小于74分为一般；小于60分为差。

对学位论文的学术评语：（请对论文的学术水平、创新性做出简要评述，包括选题意义，文献资料的掌握，论文创新之处，写作规范和逻辑性等。还须明确指出论文中存在的问题和不足之处。可另附页）

论文题目：基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法研究

作者姓名：姚亚婷

论文致力于发展基于固定化钛离子亲和色谱和 SH2 结构域的磷酸化蛋白质组分析新方法和新技术。制备了一种基于大粒径  $\text{Ti}^{4+}$ -IMAC 材料的 SPE（固相萃取）小柱，用于磷酸肽富集，改善了单分散  $\text{Ti}^{4+}$ -IMAC 微球富集时操作繁琐、不易于样品批量化处理的问题。此外，针对丰度极低的酪氨酸磷酸化的富集，分别发展了基于 SH2 超亲体的微反应器和“一步法”富集策略，分别用于微量样品以及酪氨酸磷酸化水平极低样品的酪氨酸磷酸化分析。

综上所述，该论文综述观点明确，实验数据设计合理，数据充分，具有创新性，论文写作和论述具有逻辑性和层次性，书写较规范，表明作者具有扎实的理论基础和实验技能，具有独立从事科研工作的能力，达到博士学位论文的要求，同意答辩。

是否同意组织学位论文答辩

（请在相应栏内划“√”）

☒ 同意答辩

☐ 修改后答辩

☐ 不同意答辩