



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 基于修饰蛋白质组学的肝癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性研究

作者姓名 刘震

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%	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%	36
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	96

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：基于修饰蛋白质组学的肝癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性研究

作者姓名：刘震

刘震同学的博士学位论文研究蛋白质翻译后修饰与肿瘤细胞耐药性之间的关联性，选题具有重要的理论与实际应用意义。

论文利用稳定同位素二甲基标记定量方法记、结合高分辨率质谱分析 Bel 和 Bel/5-Fu 细胞的蛋白质和磷酸化位点的表达变化，从而鉴定到与 5-Fu 耐药性相关的信号通路，发现减弱肝癌细胞化疗耐药性的靶标；应用固相萃取（SPE）-强阳离子交换（SCX）结合在细胞培养中通过氨基酸进行稳定同位素标记（hM-SILAC）的方法分析 Bel 和 Bel/5-Fu 细胞的甲基化蛋白质组，定性和定量分析表明显著性变化的甲基化蛋白质主要涉及翻译和转录的生物学过程，此发现说明蛋白质甲基化在获得药物耐药性过程中扮演着关键的作用；发现一个未知功能的甲基转移酶 METTL7B 在 5-Fu 耐药细胞中上调表达，通过高 pH 的 SCX 富集-Stagetip 分级结合细胞内稳定同位素标记的方法（SILAC）分析敲除 METTL7B 和对照细胞中甲基化位点的变化，表明 METTL7B 可作为一个减弱 5-Fu 耐药性的重要生物靶标。研究结果具有创新性。

论文综述观点明确，写作规范，逻辑性强，数据可信，表明作者具有扎实的基础理论知识和独立从事科学研究工作能力，达到博士学位论文要求。

建议对论文摘要进行浓缩与精炼。

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 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%	13
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%	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	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90分为良好;大于等于60分小于75分为中;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）

耐药性一直是阻碍肝癌治疗的主要因素之一，鉴定关键的标志物作为治疗靶点对于克服耐药至关重要。论文聚焦于应用磷酸化蛋白质组学和甲基化蛋白质组学在肝癌细胞耐药性方面的研究，选题具有很好的学术意义和潜在的应用价值。取得的主要结果如下：

1、 利用稳定同位素二甲基标记结合高分辨率质谱的方法分析耐药细胞和敏感细胞的蛋白质组和磷酸化蛋白质组，共鉴定到8272个蛋白质和22,095个高可信度非冗余的磷酸化位点。结合定量蛋白质组和磷酸化蛋白质组的研究，鉴定到一个先前被忽略的GnRH信号通路。

2、 采用基于SPE-SCX的无标定量方法分析耐药细胞和敏感细胞的甲基化蛋白质组，发现蛋白质甲基化在获得药物耐药性过程中扮演着关键的作用，且未知功能的甲基转移酶METTL7B在5-Fu耐药细胞中高表达。

3、 对METTL7B的功能进行了初步探索，发现METTL7B可作为一个减弱5-Fu耐药性的重要生物靶标。

论文文献综述观点明确，数据可信。研究结果有创新，显示作者具有较强的独立科研能力，达到博士学位论文的要求，同意组织答辩。

建议把此研究继续做下去，进一步鉴定出METTL7B的底物，并阐明其修饰蛋白质的甲基化位点。

<p>是否同意组织学位论文答辩</p> <p>（请在相应栏内划“√”）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>√同意答辩</p> <p><input type="checkbox"/>修改后答辩（论文需通过小的修改后答辩）</p> <p><input type="checkbox"/>修改后评阅（论文需通过大的修改后再评阅）</p> <p><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 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%	13
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%	9
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	13
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	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： 基于修饰蛋白质组学的肝癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性研究

作者姓名： 刘 震

肿瘤细胞对药物产生耐药性一直是阻碍肝癌治疗的主要因素，药物耐药性的分子机制非常复杂，鉴定关键的标志物对于制定克服耐药性的治疗策略至关重要。该论文利用甲基化蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学技术对肝癌细胞的耐药性进行了分析，并对相关的修饰酶进行了研究，拟揭示翻译后修饰与肿瘤细胞耐药性之间的关联性。

1) 将 5-Fu 药物细胞系 Bel/5-Fu 和 5-Fu 敏感细胞系 Bel 作为研究对象，利用稳定同位素二甲基标记结合高分辨率质谱的蛋白质组技术，共鉴定到 Bel 细胞系的 8272 个蛋白质和 22,095 个高可信度非冗余的磷酸化位点，数据显示先前被忽略的信号通路 GnRH 可能参与药物耐药性。

2) 基于 SPE-SCX 无标定量的方法，对 5-Fu 敏感细胞 Bel 和 Bel/5-Fu 细胞的甲基化蛋白质组进行分析。在 Bel 细胞中鉴定到 294 个高可信度的甲基化位点，对应于 313 个甲基化形式，在 Bel/5-Fu 细胞中鉴定到 260 个高可信度的甲基化位点，对应于 294 个甲基化形式。

该论文逻辑严密、表述清楚，格式符合规范，选题有重要的科学意义和实际应用价值，实验结果和数据论证充分，有创新性。建议参加论文答辩！

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%	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%	82
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%	80
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%	80
5	科研能力	论文体现科研潜质与独立科研能力	15%	80
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%	80
总体评价			总分	81

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：基于修饰蛋白质组学的肝癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性研究

作者姓名：刘震

本论文主要利用磷酸化蛋白质组学和甲基化蛋白质组学的分析手段和方法开展肝癌细胞耐药机制方面研究，选题意义重大。

论文将 5-Fu 药物细胞系 Bel/5-Fu 和 5-Fu 敏感细胞系 Bel 作为研究对象，利用稳定同位素二甲基标记结合高分辨率质谱的方法，共鉴定到 8272 个蛋白质和 22,095 个高可信度非冗余的磷酸化位点，揭示了信号通路 GnRH 是可以减弱 5-Fu 耐药性的潜在新靶点；采用基于 SPE-SCX 无标定量的方法分析对 5-Fu 敏感细胞 Bel 和 Bel/5-Fu 细胞的甲基化蛋白质组，在 Bel 细胞中鉴定到 294 个高可信度的甲基化位点，发现 77 个甲基化形式的表达量发生显著性变化。上述研究成果对揭示肝癌细胞耐药机制具有重要参考价值。

论文目标明确，思路清晰，实验设计合理，分析讨论正确，书写规范，工作量基本满足要求，达到了博士学位论文水平。

不足之处：论文仅对细胞系进行了研究，缺乏对临床病人组织标本的研究。工作量偏少。

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)
	√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%	80
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%	90
总体评价			总分	86

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90分为良好；大于等于60分小于75分为中；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）

基于翻译后修饰蛋白质组技术研究肿瘤细胞耐药对于揭示生物学机理以及指导临床应用具有重要意义。

本论文将 5-Fu 药物细胞系 Bel/5-Fu 和 5-Fu 敏感细胞系 Bel 作为研究对象，利用稳定同位素二甲基标记结合高分辨率质谱的方法，开展了磷酸化蛋白质组研究，发现信号通路 GnRH 可能是减弱 5-Fu 耐药性的潜在靶点；采用基于 SPE-SCX 无标定量的方法分析分析了 5-Fu 敏感细胞 Bel 和 Bel/5-Fu 细胞的甲基化蛋白质组，发现发生显著性变化的甲基化蛋白质主要参与翻译和转录的生物学过程；此外，还发现一个未知功能的甲基转移酶 METTL7B 在 5-Fu 耐药细胞中上调表达，有望成为减弱 5-Fu 耐药性的重要生物靶标。

综述系统全面，观点明确。实验设计合理，方技术路线可行，结果可信。取得了创新性成果。论文条理清楚、数据可信、书写规范。反映出作者具有独立从事科研的能力。

已达到博士论文要求，同意答辩，并建议授予博士学位。

<p>是否同意组织学位论文答辩</p> <p>（请在相应栏内划“√”）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 同意答辩</p> <p><input type="checkbox"/> 修改后答辩（论文需通过小的修改后答辩）</p> <p><input type="checkbox"/> 修改后评阅（论文需通过大的修改后再评阅）</p> <p><input type="checkbox"/> 不同意答辩</p>
---	--