

张芳慧

E-mail: zhangfh@pku.edu.cn
Tel: +8618810786590



教育背景

北京大学药学院, 北京, 中国 科研助理 导师: 徐正仁 研究员	2024 年 6 月至今
北京大学药学院, 北京, 中国 在读硕士研究生, 生药学 导师: 徐正仁 研究员	2022 年 9 月-2024 年 6 月
北京大学药学院, 北京, 中国 理学学士, 药学 成绩: 86.18/100 排名: 23/129 CET-4: 580 CET-6: 524	2018 年 9 月-2022 年 6 月

研究经历

科研助理课题研究 导师: 徐正仁 研究员 科研主题: 黄素依赖性卤化酶的关键催化残基的可变性研究	2024 年 6 月至今
<ul style="list-style-type: none">● 背景: 黄素依赖性卤化酶的反应口袋中的催化残基赖氨酸负责约束和极化活泼的 HOX 中间体, 在进化上高度保守, 过往研究报道中, 此位点的突变体均会使黄素依赖性卤化酶的卤代活性丧失。本研究发现黄素依赖性卤化酶的关键催化残基具有高度的可变性, 且使其卤素选择性改变。● 内容:<ul style="list-style-type: none">➢ 双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶催化残基具有高度可变性➢ 单组分黄素依赖性色氨酸卤化酶催化残基具有可变性➢ 卤素选择性改变的双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶突变体的蛋白质晶体结构获得	
研究生课题研究 硕士研究生 导师: 徐正仁 研究员 科研主题: 双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶的碘化活性研究 (硕士毕业论文主体工作)	2022 年 7 月-2024 年 6 月

- **背景:** 双组分黄素依赖性卤化酶是目前研究较充分的一类卤化酶。目前已知的大多数 FDHs 仅能进行氯代和溴代。可进行碘代反应的双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶较少见诸报道。目前, 只有以间苯三酚为底物的 PltM 和以吲哚为底物的 VirX1 在体外被验证了碘代活性。但是, 近来也有研究显示, 吲哚和酚类的富电子位置的碘代反应不需要卤化酶的参与, 而只与体系中产生的游离次碘酸有关。双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶是否可以利用碘离子对反应活性相对低的色氨酸进行碘代仍未可知。
- **内容:**
 - 发现来源于 loonamycin 合成基因簇的 LooH 具有 L-色氨酸 7 位碘代活性。

- 确证碘代活性必须有 LooH 的参与。
- 结合序列相似性网络（SSN）分析，进一步发现了其他 9 个具有 L-色氨酸 7 位碘代活性的双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶。同时发现碘代活性在双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶中具有普遍性。
- 通过反应条件优化提高了碘代反应的效率。
- 利用 CAVERWEB 预测了可能的 HOX 泄露通道，结合序列相似性分析构建了突变体文库，最终获得 3 个碘代活性提高的 LooH 突变体。
- 明确 HOI 生成导致的辅因子 NADH 消耗是制约双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶的碘代反应的关键因素。

科研主题：双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶双卤代活性研究

- **背景：**研究中发现双组分黄素依赖性色氨酸卤化酶普遍具有双卤代能力，但区域选择性有明显差异。
- **内容（后续工作将由组内其他硕士研究生完成）：**
 - AlbH 双卤代活性的确证
 - LooH 双卤代活性优化
 - 分离并鉴定了 LooH 的双卤代产物

本科生科研训练

2020 年 12 月-2022 年 6 月

本科生 导师：徐正仁 研究员

科研主题：放线菌 *Streptomyces seoulensis* A01 中细胞色素 P450 的挖掘与质粒构建

- **背景：**细胞色素 P450 是化学-酶法合成复杂天然产物的重要工具酶。
- **内容：**利用 Antismash 预测了次级代谢基因簇。利用 BLAST 工具挖掘了共 31 个 CYP450，并将这 31 个 CYP450 构建到 pET-28a 质粒上，进行了初步的蛋白表达。

科研主题：黄素依赖性色氨酸卤化酶 AlbH 的卤素选择性研究

- **背景：**FDH 的卤素选择性机制尚不清楚。*Streptomyces alboflavus* sp. 313. 来源的 L-色氨酸-FDH, AlbH 溴代活性远低于氯代活性。
- **内容：**利用 SWISS-MODEL 构建了 AlbH 蛋白结构，分析其与已知 FDH 晶体结构区别，结合序列相似性分析构建了 9 个 AlbH 突变体，其中 1 个突变体溴代活性显著提高。

技能

生物信息学 数据处理

SnapGene, MEGA, BLAST, AntiSmash, Pymol, CAVERWEB, SWISS-MODLE, Autodock, Cytoscape, AlphaFold, FoldSeek, EFI 等网站及软件使用；

熟练掌握蛋白质晶体结构模拟、蛋白质晶体结构分析及展示、分子对接等操作；

蛋白质晶体结构解析（分子置换和结构优化）

熟悉基因组及蛋白质公共数据库的检索及分析

分子动力学模拟（Gromacs）

数据处理：**Graphpad Prism、Origin、R 语言**

分子生物学

PCR、质粒构建、蛋白异源表达及纯化、蛋白质晶体培养、蛋白结构改造、微生物培养及发酵

合成生物学

体外酶反应搭建、反应条件优化及放大、酶固定、生物转化、酶学功能测试、产物分离及鉴定

仪器分析

HPLC 分析、LC-MC/MS 分析、NMR 结构鉴定

奖励及奖学金

- 2019年，北京大学2018-2019学年度社会工作奖
- 2020年，北京大学2019-2020学年度学习优秀奖
- 2020年，北京大学医学部优秀团干部
- 2021年，北京大学2020-2021学年度三好学生
- 2022年，北京2022年冬奥会、冬残奥会北京大学志愿者突出贡献个人
- 2022年，北京大学2021-2022学年度三好学生
- 2021年，澳美奖学金一等奖
- 2021年，富力医学奖学金
- 2022年，卫健委·第一三共本科生医药学奖学金