

# 教育部工程研究中心年度报告

(2020年1月——2020年12月)

工程中心名称：基因技术教育部工程研究中心

所属技术领域：生物医药

工程中心主任：卢大儒

工程中心联系人/联系电话：胡海荣/13564361216

依托单位名称：复旦大学

2021年3月2日填报

# 编 制 说 明

- 一、报告由中心依托单位和主管部门审核并签章；
- 二、报告中主管部门指的是申报单位所属国务院有关部门相关司局或所在地方省级教育主管部门；
- 三、请按规范全称填写报告中的依托单位名称；
- 四、报告中正文须采用宋体小四号字填写，单倍行距；
- 五、凡不填写内容的栏目，请用“无”标示；
- 六、封面“所属技术领域”包括“机械与运载工程”“信息与电子工程”“化工、冶金与材料工程”“能源与矿业工程”“土木、水利与建筑工程”“环境与轻纺工程”“农业”“生物医药”；
- 七、第八部分“年度与运行情况统计表”中所填写内容均为编制周期内情况；
- 八、报告提交一份 WORD 文档和一份有电子章或盖章后扫描的 PDF 文件至教育部科技司。

# 编制大纲

一、技术攻关与创新情况（结合总体定位和研究方向，概述中心本年度技术攻关进展情况和代表性成果，字数不超过 2000 字）

2020 年注定是不平凡的一年，新冠疫情的爆发影响了各行各业的发展，由于疫情影响，校园管控，研究生进校许可等原因，中心建设以及 PI 研究以及对外拓展交流合作等工作都受到极大冲击；但是中心在全体成员的共同努力下，充分发挥专业优势，积极应对投身到新冠病毒感染机制、防控、科普以及疫苗研发等攻关工作中。中心四个研究室克服种种困难取得重要进展。一是积极推进国家重点研发计划重点专项项目以及国家自然科学基金委重点项目、杰青类人才项目申报，中心 PI 获立项重点研发计划课题 1 项，重点项目项目 1 项，优青项目 1 项，上海市科技创新行动计划重点项目 1 项。李辉教授牵头的“人类表型组测量技术及表型数据跨尺度关联合作研究”（首席科学家，立项经费 1000 万元）项目获得立项；丁灏教授的“自噬小体绑定化合物（ATTEC）与 LC3 及 polyQ 致病蛋白相互作用的分子机理”获得国家自然科学基金重点项目资助，直接经费 297 万元；鲁伯坝教授“自噬小体绑定化合物（ATTEC）的作用机制及应用研究”项目获得上海市科技创新行动计划项目资助，项目资助总经费 400 万元。朱焕章教授获得新冠应急管理专项项目“新型冠状病毒感染细胞关键靶点及作用机制研究”获得国家自然科学基金委 150 万元经费支持。其他中心 PI 及其团队成员获批基金委重大研究计划项目、重点项目子课题、面上项目等资助 10 项，立项经费达到 600 余万元。

取得的创新性研究的标志性成果概述如下：

在基因技术开发方向，王永明研究员专注于基因编辑技术效率以及应用可及性。2020 年度建立了筛选 CRISPR/Cas9 基因编辑工具的方法。可以简单的通过 GFP 变亮判断 Cas9 可以做基因编辑，鉴定出来 4 个可以做基因编辑的小型 Cas9。其中 SauriCas9 识别简单的 NNGG PAM，编辑范围广。申请专利 1 项，并荣获技术领域内同行认可度高的 2020 年度第十届中国技术市场协会金桥奖二等奖。面对新冠疫情爆发，团队加班加点开展工作，开发了新型冠状病毒快速检测系统“opvCRISPR”，该系统整合了逆转录环介导等温扩增技术（RT-LAMP）及 Cas12a 剪切技术，特点是时间短、灵敏度高、且可视化，成果快速发表于《*Biosensors and Bioelectronics*》。可惜缺乏产业化经验和运行团队，没有及时向外推广。鉴于 NCBI 数据库中的 Cas12 序列数量少，但是种类丰富。我们排除已经被测试过的 Cas12 和嗜热菌中的 Cas12，对剩下的 28 个 Cas12 进行全面测试。在 15 个 Cas12a 中 10 个有编辑活性，在 13 个 Cas12b 中 6 个有编辑活性。这些 Cas12 主要识别 TTN、YYN PAM（图 1）。这些基因编辑工具酶的活性和特异性还在分析中。

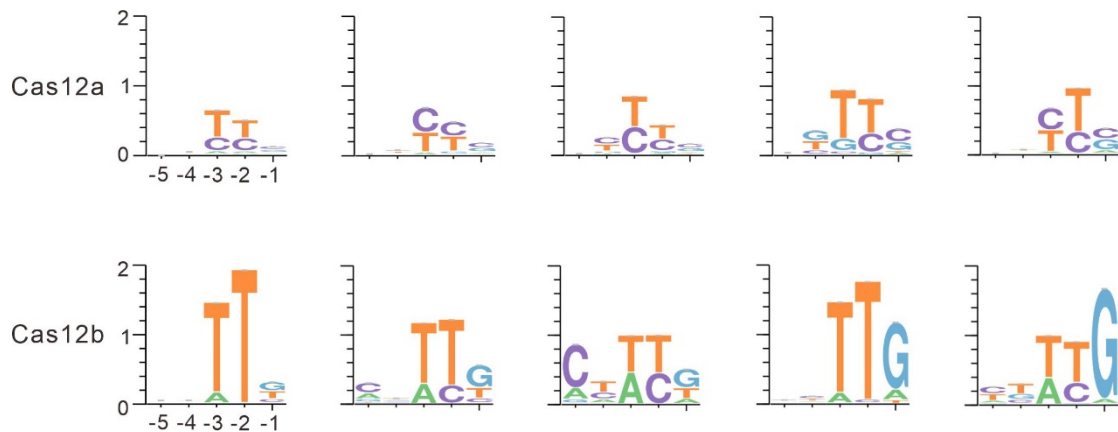


图 1: 鉴定出具有代表性的 5 个 Cas12a 和 5 个 Cas12b PAM。

基因技术的应用研究领域，卢大儒教授团队利用 PE 系统在 HUDEP-2 细胞系中构建了  $\beta$ -地中海型贫血突变型 IVS-I-110 (G>A) 突变、CD17 (A>T) 突变、CD41-42 (-CTTT) 突变、CD71 (+A) 突变，等中国人群高频突变，并可诱导 HBB 基因在该细胞系中进行 mRNA 的错误剪接以及移码突变进而影响了 HBB 蛋白的表达，最终导致血红蛋白 HbA 合成不足。该 HUDEP-2 细胞突变体可在体外很好模拟人体 HBB <sub>$\beta$</sub>  与  $\beta$ 0 的突变，可作为良好的模型进行体外细胞实验，用于基因治疗研究，安全性和有效性优于目前临床治疗方案，具有较强的应用前景；该团队另外一部分工作是通过文库筛选新的 r 激活的新位点。首先构建了基于 HBF 基因 140kb 区域的 Lenti-guide-puro-HBG pool 12000 条 sgRNA 文库，利用 HUDEP2-Cas9 的稳转株进行筛选，将 HBF High 10% 与 HBF Low 10% 的细胞进行二代测序，获得 HBF High 10% 与 HBF Low 10% 的细胞的 sgRNA 分布种类；将两组 sgRNA 根据 reads 进行分析获得可以高效激活 HBF 的新位点。将新位点进行验证混合克隆中可以激活 HBFmRNA 水平最高 10 倍，激活 HBF 蛋白水平 6 倍。且该位点是新的激活 HBF 的位点，同时揭示了 HBF 发育过程中新的机制。

在合成生物学和新药研发方向，共有六个团队在 2020 年作出比较突出的进展：

一是鲁伯坝教授团队系统评估了基于溶酶体降解途径，全面阐述 ATTEC 的这一创新理念的优越性及应用，系统总结了基于溶酶体降解途径的三种新方法，并讨论了这些方法的潜在应用和局限性：1. LYTAC (lysosome targeting chimera, 溶酶体靶向嵌合体) 2. AUTAC (autophagy-targeting chimera, 自噬靶向嵌合物) 3. ATTEC (autophagosome-tethering compound, 自噬小体绑定化合物)。这几种基于溶酶体降解途径可在降解神经系统疾病中的靶蛋白、降解编码致病蛋白的遗传物质、以及清除致病细菌和病毒等领域具有潜在的广泛应用，可能为靶向降解领域的研究开辟新途径。发表于《*Trends Pharmacol Sci.*》，引起同行广泛关注。此外还揭示影响亨廷顿舞蹈症相关基因 HTT mRNA 稳定性的新机制，为疾病发展及干预提供了新的切入点，研究成果发表于《*RNA Biology*》；

二是王洪海教授团队 筛选得到具有良好抗结核活性化合物 8 个, MIC 有效浓度范围 0.09-1.56 ug/mL;其中 4 个化合物具有良好抗临床耐药结核特性, 并完成药代动力学研究; 完成了可稳定表达的靶向巨噬细胞 DNA 疫苗 A39 的生产工艺和质量标准研究, 距离临床应用又向前迈进了一步。提交申请专利一项;

三是林鑫华/赵冰团队利用在类器官模型构建的优势, 快速响应, 启动新冠病毒感染和损伤肝脏机制研究: 研究发现人源类器官保存胆管上皮中新冠病毒受体 ACE2 和感染介导蛋白 TMPRSS2 的表达; 证实新冠病毒能够高效感染胆管类器官, 并影响胆管组织行为, 导致肝脏损伤发生; 为新冠致病机制研究和药物筛选提供重要模型。创新研究成果发表于《*Protein & Cell*》, 该获得 Nature News 专访以及 Nature 杂志官网主页高亮点评, 并申请专利一项。

四是杨青团队则继续深耕 IDO 及其同工异构酶 TDO 在疾病发生发展以及药物开发方面的应用。2020 年先是评价和优化了 IDO/TDO 双酶活检测体系, 考察不同实验条件, 如反应时长、不同培养介质等对分子水平和细胞水平酶活实验结果的影响; 为新型 IDO/TDO 抑制剂开发提供酶活测试的最佳分子水平检测模型, 成果发表于《*Bioorganic Chemistry*》; 进一步研究还发现 IDO 和 TDO 的表达与胶质瘤的病理进程正相关, 通过 Kyn-AhR-AQP4 通路调控  $\beta$  淀粉样蛋白诱导的神经毒性, 从而调节胶质瘤的侵袭和迁移; 且 IDO 和 TDO 双重抑制剂可以阻碍胶质瘤的生长, 成果发表于《*Signal Transduct Target Ther*》。因为杨老师在 IDO/TDO 研究领域的成果获得 2020 年度第十届中国技术市场协会金桥奖二等奖。

五是朱焕章教授团队利用 CRISPR-Cas9 大规模基因敲除技术, 新鉴定出的 HIV-1 潜伏重要基因 PEBP1 (或称 RKIP), 在 HIV 潜伏的建立和维持中起着关键作用; 进一步研究发现绿茶提取物 EGCG 通过诱导 PEBP1 而抑制 HIV-1 的感染和复制; 这些发现为 HIV 病毒潜伏感染与复制的机制提供了新的认识, 并为艾滋病功能性治愈提供了潜在的药物干预靶点, 结果发表于《*EMBO Rep*》;

六是印春华/唐翠团队发现小窝介导内吞 (CvME) 通过绕过溶酶体将载 siRNA 的 MTC/TPP NPs 高效递送至巨噬细胞; 高尔基复合体/内质网是高效递送 siRNA 至巨噬细胞所需的关键细胞器; syntaxin6 和 NPC1 是 MTC/TPP NPs 体内外递送 siRNA 至巨噬细胞必需的调节因子; 这些研究结果提示小窝蛋白介导内吞为聚合物纳米粒递送 siRNA 进入巨噬细胞的有效途径, 创新成果发表于《*ACS Nano*》; 该团队研究还发现甘氨酸和甘露糖修饰纳米粒克服 siRNA 口服递送的上皮屏障, 靶向递送免疫检查点抑制剂 SIRP  $\alpha$  siRNA 和肿瘤疫苗 MUC1 pDNA 至巨噬细胞, 且二者协同抑制乳腺癌生长, 说明利用修饰纳米颗粒可以通过口服递送 SIRP  $\alpha$  siRNA 和 MUC1 pDNA 靶向至巨噬细胞。

在基因技术与细胞治疗方向, 凌晨团队则一直致力于 AAV 病毒载体工具的改造研究, 这是实现细胞治疗的重要工具。2020 年度该团队改造了携带 miRNA-26a/122 的重

组腺相关病毒载体，发现它可显著抑制人肝癌细胞移植瘤增殖，且无明显毒副作用，该成果发表于《*Gene Therapy*》；通过大规模筛选重组腺相关病毒载体外壳蛋白定点突变，发现部分（左表）点突变可在体外显著增加转导效率；部分点突变可在体内显著增加肝细胞转导效率，其中外壳蛋白定点突变提高重组腺相关病毒载体的肝转导效率。这一成果发表于《*Molecular Therapy Methods & Clinical Development*》；该团队还通过研究发现重组腺相关病毒载体干预 Hnf4 $\alpha$ /Ctgf 信号通路促进肝再生，具体机制为 Hnf4 $\alpha$  在肝再生过程中竞争性结合 Ctgf 启动子以抑制 Yap 和 Tgf- $\beta$ /Smad3 对 Ctgf 的转录，肝靶向重组腺相关病毒载体过表达 Ctgf 或抑制 Hnf4 $\alpha$ ，从而促进肝脏在损伤后的再生能力，这部分工作发表于《*FASEB Journal*》；团队成员还尝试联用中药小分子紫草素提高重组腺相关病毒的造血细胞转导效率，通过大规模筛选中药小分子化合物，发现紫草素等（上图）可显著提高重组腺相关病毒载体对造血细胞的转导效率，并阐明紫草素的分子机制是通过介导活性氧自由基生成，而不是抑制蛋白酶体通路，这部分结果发表于《*FASEB Journal*》。

**基因技术与现代农业研究室**经过多年工作积累，在 2020 年也取得可喜成绩。

罗小金团队研究发现一个影响叶色与分蘖基因 PDD 的自然变异揭示了叶绿体 tRNA 修饰在翻译和植物发育中的重要作用，揭示了叶绿体 tRNA 修饰对水稻生长发育的重要作用，拓宽了对植物叶绿体 tRNA 修饰的生物学功能的认识。转运 RNA (transfer RNA, tRNA) 是蛋白合成中必不可少的生物小分子。tRNA 中存在广泛的核苷修饰，对于其正确行使分子功能，保证生物细胞中准确而高效的翻译具有重要的作用。发现许多 tRNA 修饰酶会影响不同生物体中的各种发育过程。然而，很少有遗传学或分子学研究集中在绿色植物细胞器中编码 tRNA 修饰酶的基因上。研究者发现 PDDOL 是多效性发育缺陷 (PDD) 的自然变异等位基因，在将长雄野生稻 (*Oryza longistaminata*) 渗入籼稻 (*Oryza sativa*) 品种 187R 中产生的近等基因系中，导致分蘖减少、苗期叶片白化。成果发表于植物学领域顶级期刊《*Plant cell*》上。

缙金营研究员团队在茉莉酸调控小麦粒重机制的研究方面取得重要进展。小麦是人类社会的主粮，为人类提供大量的能量和蛋白质，其产量关乎国家稳定和社会可持续发展。茉莉酸 (Jasmonate acid, JA) 作为一种重要的植物激素，在调控植物生长发育和对逆境胁迫的响应中具有重要作用，但在调控小麦籽粒重量和条锈抗性中的机制尚不清楚。在四倍体春小麦 EMS 突变体库中，研究人员分离了一个粒重降低的突变体 *triticale grain weight 1* (tgw1)。tgw1 突变体粒重降低的表型与酮脂酰辅酶 A 硫解酶基因 (keto-acyl thiolase 2B, KAT-2B) 的提前终止突变紧密连锁。过表达 KAT-2B 可以增加小麦的粒重，使转基因小麦的田间产量增加 15% 以上，并且 KAT-2B 的互补可以恢复 tgw1 突变体粒重降低的表型。KAT-2B 定位于过氧化物酶体中，具有硫解酶活性，是脂肪酸  $\beta$  氧化过程中的重要组分。tgw1 突变体中 JA 含量降低，而 KAT-2B 转基因过表达材料小麦中 JA 含量升高，表明 KAT-2B 参与 JA 的生物合成过程。tgw1 突变体中，受 JA 诱导的细胞数量调控因子 CNR6 的表达量降低，叶片细胞数目降低，

面积减小；而 KAT2 转基因植物中 CNR6 表达上升，叶面积增加。此外，*tgw1* 突变体中脱落酸 (abscisic acid, ABA) 的合成基因 SPY, VDE 和 NCED 表达上升，ABA 积累，伴有 ABA 响应衰老标志基因 SAG3 的诱导表达和叶片中叶绿素含量的降低。我们预测 JA 可以通过协同调控叶片面积和叶绿素含量，影响光合 (源) 而调控小麦籽粒重量 (库)，最终影响小麦产量。这一研究为开发高品质小麦新品系奠定了基础。

蒯本科教授团队本年度的主要研究进展分为三个部分：

1) 在玉米中，通过转录组分析发现 ZmNAC26 随着叶片衰老显著上调，在拟南芥和玉米中异位过表达 ZmNAC126 会加速叶片衰老；ZmNAC126 能够直接激活叶绿素降解关键酶基因进而促进叶绿素降解；乙烯触发叶片衰老时，其信号关键组分 ZmEIN3 直接调控 ZmNAC126 的表达。这些分析结果表明，玉米中的 ZmNAC126 是介导乙烯信号调控叶片功能期的关键转录因子。

2) 在绿叶菜 (青菜、生菜、菠菜等) 中，红光能够显著延缓它们的采后衰败过程，而远红光则促进采后衰败，表明光敏色素介导了这一过程；红光抑制叶绿素降解和衰老相关基因的表达，同时促进维生素 C 合成基因的表达； $35 \mu\text{M m}^{-2} \text{s}^{-1}$  红光每天照射 8 个小时可以获得最佳的处理效果，这一发现解决了市场上绿叶蔬菜保鲜的问题。

3) 在拟南芥上，蒯本科教授团队利用抗病诱导剂 PBZ 诱导体内 SA 合成，发现 SA 通过 NPR1 促进老叶加速衰老；MKK4/MKK5 和 MPK1/MPK2 是 SA 促进拟南芥老叶加速衰老所必需的；SA 的生物合成是 MKK4/MKK5 和 MPK1/MPK2 磷酸化所必需的；MPK1/MPK2 的磷酸化需要健全的 MKK4/MKK5 的功能；MPK1 能够磷酸化 NPR1，且介导 NPR1 的单体化；MKK4/MKK5 和 MPK1/MPK2 与植株抗病性诱导有关。这部分工作已经对筛选的激活位点在细胞中得到验证，进一步的机制研究还在进行中。

## 二、成果转化与行业贡献

### 1. 总体情况 (总体介绍当年工程技术成果转移转化情况及其对行业、区域发展的贡献度和影响力，不超过 1000 字)

无论是从教育部以及学校对工程研究中心的要求角度，还是中心自身发展的需要，创新技术成果转移转化及其对行业、区域发展的影响一直是中心工作的重中之重。中心管理小组也全力推动成果转移转化工作，通过举办学术论坛、专利成果推介、项目投融资交流会、产业论坛等多种形式对外宣传中心 PI 成果；中心技术委员会专门聘请了四位来自企业界的高管，以及有丰富产业化经验的兄弟院校同行专家作为技术委员会委员，不断提升成果的转移转化水平。2020 年度通过推荐有专利成果的老师参加苏州菁英周系列论坛，粤港澳大湾区精准医学研究院开放课题申报、第四届生命科学学院产业论坛等多种渠道推介中心 PI 的成果项目；尤其是基因编辑技术研发创新，中心

投入了人力物力，2020 年度的平台竞争性项目经费大部分都投入到基因编辑技术的优化和编辑工具酶的大规模筛选上了，目标是把基因编辑技术打造成基因技术工程研究中心的一张名片和技术高地；并率先在中心内部 PI 中推广应用，取得良好效果。后续将推动和加快中心药物研发和分子诊断试剂开发，以及该技术在现代农业领域的应用实践。

## 2. 工程化案例（当年新增典型案例，主要内容包括：技术成果名称、关键技术及水平；技术成果工程化、产业化、技术转移/转化模式和过程；成果转化的经济效益以及对行业技术发展和竞争能力提升作用）

**新增典型案例 1：**2020 年，面对新冠病毒感染大面积爆发，很长一段时间内没有有效治疗药物、也无有效疫苗防御，最有效措施是早诊断、早隔离，阻止传播。新冠病毒感染确诊指标是病毒核酸阳性，血清特异性 IgM、IgG 抗体检测是有效辅助诊断指标。为打好这场百年不遇的防御阻击战，中心 PI 隋国栋教授团队迅速研发了系列新冠病毒诊断试剂盒，形成了一套高效实验室诊断方案，研发了两款快速诊断试剂盒产品，助力全球抗疫。

1. 免核酸提取新冠病毒快速检测试剂盒（快速恒温扩增法）：试剂盒采用环介导等温扩增（LAMP）技术检测鼻咽拭子或痰液样本中的新冠病毒核酸，技术优势 1）成功研制一种新的样本洗脱保存液，可迅速裂解病毒、释放核酸，然后借助恒温扩增反应，进一步释放病毒核酸、病毒灭活并同时核酸扩增，实现 POCT 现场快速检测，免去了耗时、且增加操作者感染风险的核酸提取过程。2）基于新冠病毒 2 个特异性靶基因序列，设计优选的 LAMP 反应引物探针，能覆盖已公开的病毒突变株检测，结合反应体系优化获得检测结果高准确度和高灵敏度。3）该技术适用度极广，既适用于各类 PCR 仪，也适用于便携式恒温扩增仪。4）从取样到结果 30~35min 内完成，对操作人员技术要求不高、适合 POCT 现场快速检测。该试剂盒已通过国家食品药品监督管理局北京医疗器械质量监督检验中心的质量检验并获得欧盟 CE 认证。研究成果以论文形式发表于《*Science of the Total Environment*》，申请专利 2 项。

2. 新冠病毒 IgM/IgG 抗体快速检测试剂盒（荧光免疫层析法）：采用新型荧光免疫膜层析技术，成功研制出能够在 10 分钟内分别检测患者血液中新冠病毒 IgM 和 IgG 抗体的试剂盒。检测反应中以新冠病毒特异性 2 个高度特异性蛋白抗原为检测靶点，确保了检测的准确度和敏感度，血液样本可以是血清、血浆或全血，适用度广。目前已经完成实验室和临床应用评价，获得欧盟 CE 认证。相关论文发表在《*ACS Sensors*》上，并申请专利 1 项。

隋国栋团队研发的检测产品，均获境外销售许可、被商务部列入准予出口名单，



并形成一套完善、高效、经济的新冠病毒感染快速诊断方案：对于疑似感染者，首先采用免提取核酸恒温扩增检测结合手指末梢血/静脉血 IgM/IgG 抗体检测，实现现场或门诊快速筛查，产品结合检测方案构成了一套完善的新冠病毒感染实验室高效诊断体系，既适用于临床一线，也适用于后疫情时代的复工复产和出入境检疫中大量人群筛查。

**典型案例 2：**鲁伯坝教授团队多年的研究成果，包括“用于治疗神经退行性疾病的化合物和一种筛选用于治疗或预防 polyQ 相关的神经退行性疾病的化合物的方法”等 6 项发明专利”的申请以及相关技术，整体打包以里程碑付款方式转让给杭州济景医药科技有限责任公司，该团队还与杭州巢生科技管理有限公司达成进一步开发新的神经退行性疾病治疗药物的开发合作。

**典型案例 3：**吕红教授团队将“马克斯克鲁维酵母蛋白高表达技术以及制备类猪圆环病毒颗粒、类细小病毒颗粒疫苗技术”专利成果整体应用开发许可转让给了天津瑞普生物技术股份有限公司，转让金额达到 1000 万元。这些典型案例都是通过横向课题合作的方式达成，为中心 PI 成果转移转让提供了良好的范式和激励。

### 3. 行业服务情况（本年度与企业的合作技术开发、提供技术咨询，为企业开展技术培训，以及参加行业协会、联盟活动情况）

中心一直非常重视同行业的技术交流与合作，共同推进基因编辑等新技术的应用推广，不断开拓学院与地方研究院的合作项目，提高中心服务地方，技术辐射地方以及相关企业的能力。2020 年度推动鲁伯坝教授与杭州济景医药科技有限公司达成了包括“用于治疗神经退行性疾病的化合物和一种筛选用于治疗或预防 polyQ 相关的神经退行性疾病的化合物的方法”等 6 项发明专利”的申请以及相关技术的独占许可转让，总经费达到 3.28 亿元；在学校科研院和对外联络办公室的领导下，推荐我院朱焕章教授的“传染性疾病预防能力提升及相关药物研发”项目、杨青教授的“IDO 抑制剂创新药物开发”项目等参与到粤港澳大湾区精准医学研究院的建设实施。张鹭副教授就“抗结核新型亚单位候选疫苗开发”项目与斯微（上海）生物科技有限公司达成合作项目；青年研究员凌晨在“neDNA 生物学特征研究和生产工艺放大”与上海渤因生物科技有限公司达成合作项目。此外还有以技术咨询、技术服务等合同形式，为地方企业提供技术指导和支撑

因为疫情影响，中心在分子诊断、医学检验等与基因技术相关的领域为相关企业、行业协会组织等培训方面的工作有所减少，但是质量很高，举办讲座 3 场，收到参评企业的好评；提高了中心服务行业、服务社会企业、服务地方的能力。

### 三、学科发展与人才培养

#### 1. 支撑学科发展情况（本年度中心对学科建设的支撑作用以及推动学科交叉与新兴学科建设的情况，不超过 1000 字）

中心依托复旦大学生命科学学院建设，与遗传学研究所、遗传工程国家重点实验室与遗传学和遗传工程系以及生物技术中心相互依托、密切配合，承担全国重点学科遗传学的学科建设。工程中心的主要任务是技术创新推动学科发展，通过平台化建设，基因技术的不断发展和完善，促进遗传学学科发展，2019 年中心新增类器官技术平台，为药物筛选与评价、基因功能鉴定等方向的遗传学科提供平台技术支撑；该技术平台还为全院研究生提供技术培训，让他们更快熟悉最新技术，开展论文课题研究；科技成果转化工作，2020 年中心 PI 成功转让专利 2 个，合同金额均超过千万元，起到良好的示范作用，为遗传学科 PI 更重视有转化前景的基础研究成果的知识产权保护，将基础研究和应用研究融为一体，形成闭环，相互促进。2020 年中心 PI 继续通过项目承担近年来单细胞基因测序技术的发展也促进了学科交叉与新兴学科，如表型组学、代谢组学、精准医疗的快速发展，还直接支持了新成立的细胞与发育生物学系建设。

#### 2. 人才培养情况（本年度中心人才培养总体情况、研究生代表性成果、与国内外科科研机构 and 行业企业开展联合培养情况，不超过 1000 字）

在人才培养方面，中心高度重视培养人才质量，参照复旦大学学位管理相关办法，宽进严出。与企业联合培养的学生毕业论文题目由合作企业与导师共同商定，且有十三位来自生物企业、医疗机构的专家参与研究生全过程培养，取得不错的成绩。2020 年度，中心共培养毕业工程硕士 24 名，其中为阿斯利康投资（中国）有限公司等国内外知名企业单位培养 9 名，顺利获得工程硕士学位；目前在读生物工程硕士 40 名，生物工程博士 10 名。

为了让专业学位学生能在学期间运用所学专业知识与能力，开展专业实践，2020 年度继续在复旦大学-上海复宏汉霖生物技术股份有限公司生物工程专业学位研究生专业实践基地（2019 年成立）；复旦大学-上海奥普生物医药有限公司生物与医药专业学位研究生专业实践基地（2019 年成立）；复旦大学-光瀚健康咨询管理（上海）有限公司生物工程专业学位研究生专业实践基地（2019 年成立），复旦大学-吴江近岸蛋白质科技有限公司工程硕士研究生实践基地（2012 年成立）、复旦大学-上海高科联合生物技术研发有限公司工程硕士研究生实践基地（2012 年成立），复旦大学-

-上海澳斯泰临床检验有限公司专业学位研究生专业实践基地（2017 年成立）开展一定时间的实习学习，深入企业第一线，与企业工作人员工作生活在一起，学习了解企业的业务以及管理运行模式，受到毕业生的好评。

培养的工程硕士，在 2020 年度以第一作者身份发表论文 20 余篇，其中十多篇为 SCI 论文，质量得到进一步提升。培养的工程研究生具备一定独立开展研究的能力，实践能力强，普遍受到用人单位和合作企业的好评。

### 3. **研究队伍建设情况**（本年度中心人才引进情况，40 岁以下中青年教师培养、成长情况，不超过 1000 字）

2020 年度，中心引进产业化经验丰富的教授 1 名（隋国栋），国家高层次青年人才 1 名（林金钟），凝聚在基因检测以及疫苗药物开发的高层次人才，进一步提升中心在基因技术领域的优势，打造基因技术研究与应用开发高地。2020 年度中心青年 PI 赵冰获得国家基金委优秀青年基金项目资助，引进和培养并举的措施进一步充实和壮大中心研究队伍。40 岁以下中青年教师，通过参与科研项目、技术培训以及导师计划，全方位得到培养和锻炼，鼓励青年教师独立申请承担国家以及省部级纵向科研项目；对于有突出贡献的人才，中心以项目形式给予激励。

## 四、开放与运行管理

### 1. **主管部门、依托单位支持情况**（主管部门和依托单位本年度为中心提供建设和运行经费、科研场所和仪器设备等条件保障情况，在学科建设、人才引进、研究生招生名额等方面给予优先支持的情况，不超过 1000 字）

复旦大学以及所依托的生命科学学院对中心的建设和发展给与了一贯支持，2020 年度，学院支持中心引进人才 2 名，充实了中心研究队伍；中心新增研发试验场地 200 多平方米；将基因技术在新冠病毒感染机制、检测、药靶发现以及疫苗开发研究中的应用方面拓展了新的应用；培养 1 名青年骨干获得国家基金委优秀青年基金资助；在研究生名额紧张的情况下，保障中心 PI 每人每年招到科学学位研究生 1 名，工程学位研究生 1 名，对于承担国家级重点项目的 PI 还在研究生招生计划等方面予以重点支持；落实建设资金和运行经费 75 万元，人才引进配套经费 300 余万元，部分 PI 获得双一流学科建设经费资助约 300 万元；学院在新成立细胞与发育生物学系之际，进行了院内空间微调，使中心的空间布局更加合理，且略有拓展；这些保障条件为中心的各项工

## 2. 仪器设备开放共享情况（本年度中心 30 万以上大型仪器设备的使用、开放共享情况，研制新设备和升级改造旧设备等方面的情况）

2020 年度，中心托管遗传工程国家重点实验室专项仪器设备共享平台，在保障中心 PI 的科研工作有效运行外，还对外开放运行，通过线上预约方式完成。全年对外服务时间超过 1 万小时。

研制新设备情况：隋国栋教授团队研发的检测产品，均获境外销售许可、被商务部列入准予出口名单，并形成一套完善、高效、经济的新冠病毒感染快速诊断方案：对于疑似感染者，首先采用免提取核酸恒温扩增检测结合手指末梢血/静脉血 IgM/IgG 抗体检测，实现现场或门诊快速筛查，产品结合检测方案研制成了一套完善的新冠病毒感染实验室高效诊断装置，既适用于临床一线，也适用于后疫情时代的复工复产和出入境检疫中大量人群筛查；此外，中心青年 PI 张经纬试制单细胞表型组平台，创新整合了单细胞制备、测序仪，细胞分选以及微流控系统、信息分析与 AI 系统开发了自动化的高通量单细胞分析仪，虽然还没有正式上市，但是已经在一些研究机构供研究试用，取得非常重要的进展。不久的将来这将是中心产业化的典型案例，以及中心不少技术成果的平台支撑和新的增长点。

升级改造旧设备：无。

## 3. 学风建设情况（本年度中心加强学风建设的举措和成果，含讲座等情况）

学风是一个学校的立校之本，反映着学校的教学质量，决定着学校的发展。优良的学风不仅是青年学生成长成才的必要条件，更是一个学校生存、发展的可靠保证。学风建设是高等学校建设的重要内容，良好学风对青年学生的成长和成才影响深远。中心依托复旦大学建设和管理，学校一贯重视学风建设，在教育部指导文件的出台了一系列规范管理文件，包括科学道德与学风建设、学术道德学术规范、学位管理等一系列文件，成立有专门的的领导小组，并建有专门网站（<http://xuefeng.fudan.edu.cn/7405/list.htm>）。中心在生命科学学院党委领导下，与研究生工作组合作与沟通，加强学风以及工作作风建设，关心学生身心健康、同时注重培养科学思维，又具有一定独立科研能力的青年人才。2020 年度中心管理小组成员继续坚持党的领导，带头践行学校以及学院的师德师风管理规范，关注学生身心健康，树立了推崇创新，但是不逾越医学伦理的边界。

## 4. 技术委员会工作情况（本年度召开技术委员会情况）

11月4日，境内疫情缓解的情况下基因技术教育部工程研究中心（以下简称“中心”）技术委员会年度工作会议暨学术交流会议在复旦大学江湾校区顺利召开。中科院上海生物工程研究中心杨胜利院士、中科院遗传所朱祯教授、同济大学费俭教授和张鸿声教授、东华大学肖君华教授、华中农业大学林拥军教授、江南大学金坚教授、药明康德副总裁冀群升博士、天昊基因科技公司姜正文总经理，高科联合生物黄青山教授级高级工程师、复旦大学科研院基地建设和成果管理处张慧君主任、生命科学学院党委书记陈浩明、院长林鑫华教授、中心主任卢大儒教授、副主任朱焕章和罗小金教授及师生代表近80余人参加了会议。会议由中心副主任朱焕章教授主持。首先，复旦大学科学技术研究院基地建设与成果管理处张慧君主任代表学校向与会专家致以热烈的欢迎，并表达了学校对工程研究中心建设一年取得成果的祝贺。生命科学学院陈浩明书记向与会专家致以热烈的欢迎，他简要回顾了中心诞生成长的历程，强调中心作为技术创新以及成果转移的重要平台，并对中心未来的发展寄予厚望，同时恳请与会专家积极出谋划策，把中心建设得更好。

中心主任卢大儒教授就中心的基本建设情况、2020年度工作进展、建设目标、目前的机遇和挑战以及应对举措等多方面向技术委员会委员和学校学院领导做了详细报告。总结了各个研究室2020年度的主要亮点工作，并分析了中心近三年知识产权、承担纵向项目及横向合作情况，希望中心可以发挥复旦大学生命科学学院的整体优势，抓住机遇，迎接评估，把中心建设为我国基因技术创新研究、开发、成果转化及产业化重要基地，推动我校相关领域科研成果的转化和产业化和人才培养，让基因技术真正造福人类，服务社会，实现健康中国梦；同时让中心跻身国家级工程研究中心。随后由隋国栋教授、林金钟研究员、赵冰研究员和张小燕博士分别以“新冠病毒快速检测综合系统”、“新型冠状病毒的mRNA疫苗的研发”、“人源类器官新冠病毒感染模型的构建及应用”和“新冠病毒抗体检测试剂盒的研发”为题介绍了各自团队在新冠病毒相关研究领域取得的进展和成绩。这些话题也引起了与会专家的极大兴趣，并充分互动交流。关于基因技术在现代农业领域的应用方向，张鼎宇博士带来了蒯本科教授团队在“叶片衰老地调控及其应用”领域系列进展，缙金营研究员分享了“代谢在小麦产量和品质中的作用与调控机制”研究，报道了他们团队培育的营养保持耐加工的小麦新品种。

在年度技术委员会上与会专家就2020年度中心工作进展、建设方案以及未来发展方向进行了讨论，肯定了中心2020年度在研究方向布局上的调整以及年度工作成果。同时，专家们也在中心的研发能力提升、成果转化、技术体系系统化和集成化，有价值的专利国际化布局和许可，以及与企业合作等方面提出了中肯的整改意见。在中心评估体系中的工程技术研发能力与水平、成果转化与行业贡献、中心在技术输出过程中的角色、学科发展与人才培养、开放与运行管理等方面提供了一系列建议。

林鑫华院长作总结发言，他强调高校要关注教学、科研和社会服务，在社会服务中成果转化，要站得高看得远做的狠，充分发挥学院开放交叉的文化，整合社会力量

和社会资源促进基因工程技术向下游转化，希望中心未来在成果转化方面做出更突出的成绩。



## 五、下一年度工作计划（技术研发、成果转化、人才培养、团队建设和制度优化的总体计划，不超过 1500 字）

2021 年度重点将放在五个方面，一是基因编辑技术的进一步完善，以及其在新药研发，细胞治疗，现代农业等领域的合理应用，做出中心特色，推动中心相关成果加速转化，同时服务“一流学科”建设；

二是加强中心 PI 已有成果转化以及转让，通过组织或参加生物医药行业协会、校友会举办的各种研讨会以及成果对接交流路演活动，编制成果手册，组织知识产权申报以及交易经验交流活动，提高中心 PI 成果的曝光率；重点成果则通过定向联系行业内顶尖的头部企业，如复星医药、药明康德，药明生物等进行专项交流，提高潜在合作的可能性；组织承办或协办国际会议 1-2 次；

三是积极组织优势资源和研发力量，共同针对生物医学领域的共性问题进行集体攻关，共同牵头申报并承担国家重大任务，如重大新药创制，以及细胞治疗领域的重点研发项目或重大研究计划；组织申报重点、重大项目等高强度资助项目 2-3 项。中心有限的资源也将重点用于基因编辑技术升级改造以及原创新药研发方向。

四是组织专家对中心 PI 近五年来的成果进行梳理和整合，争取牵头申报省部级科技进步奖国家科技奖励各 1 项；

五是拓展外部资源，2021 年度重点推进中心与贵州遵义普惠杰康、黄山市高新区管理委员会的校企联合研究机构，重点推进几个项目的建设实施；配合学校科研院做好省部级工程研究中心与宝山区政府的合作。争取 1-2 个基因治疗方案进入临床试验；在横向合作和项目转化方面取得一定社会和经济效益、合同总金额不少于 500 万元；争取申报专利 3 项以上，授权专利 1 项以上，并争取转让/转化 1-2 项；

**在人才培养方面**，将更加注重与联合培养的企业的合作与交流，在学位论文研究从选题设计到研究内容，研究目标的设定每一环节都连同校外导师三方协商共同制定；充实校外导师队伍；鼓励青年骨干积极参与到重点重大项目以及一线科研中，并积极申报国家和上海市科研项目，参与到学院的 Mentor 计划中，提升自身的综合能力；

要完成上述指标，将继续采取以下举措：

#### **1) 建立可持续发展的创新发展体系**

为使“中心”在技术上持续保持领先，在关注关键技术研发及应用推广的同时，需关注及投入相关的基础研究及预研，允许失败，鼓励源头创新，建立完善相关的团队及投入保障措施，使创新的各个环节协调发展，保障可持续发展。

#### **2) 加快及拓展成果转化的步伐及渠道**

加强与地方政府以及校友企业合作，拓展 1-3 个成果转化的产业化基地。在后面的发展中，应该在更高的层次上进行发展，拓展产业化合作渠道，避免“中心”在行业中成为个别企业研发中心的情况，保持“中心”的技术中立性及开放性，加强中心的行业辐射能力与作用。充分挖掘校友企业资源，拓展外部渠道，加强与地方政府合作共同组建联合研究中心，协同作战，集中优势力量攻关基因技术领域卡脖子问题。

#### **3) 完善运行机制和管理模式**

工程研究中心既不是纯粹的学术研究机构，也不是一般的高科技企业，是一个依托高校，围绕行业共性关键技术研究开发，加快科技成果转化宗旨的现代科技机构，其运行机制和管理模式尚在摸索完善阶段。但良好的运行机制和管理模式是保证“中心”健康发展所不可或缺的，在未来几年中，“中心”将协调各方，对其进行逐步完善。在符合复旦大学的整体管理框架下，探索成果转移转化的新举措新办法，加快中心成果转移转化。

#### **4) 加强国际化合作**

随着全球化步伐的加快，“中心”在本领域内将面临更加激烈的全球性竞争。未来的发展过程中，在立足自主创新为主的情况下，“中心”必须以国际化的视野去寻求合作与发展。一方面，要与本领域领先的国际研究机构建立更加密切的合作交流，紧跟国际技术前沿；另一方面将有选择的引进一些国外高级人才和一流技术，加以消化并进行创新，提升中心的实力，缩短成果的应用推广周期。

#### **5) 创新创业人才培养**

在大众创业，万众创新的大背景下，进一步与行业协会合作，通过培训、讲座、

科普、现场教学、创新创业大赛、实验技能大赛等多姿多彩的活动等培养创新创业人才。

## 六、问题与建议（工程中心建设运行、管理和发展的的问题与建议，可向依托单位、主管单位和教育部提出整体性建议）

存在的问题：

1. 工程中心在基础研究以及应用研究领域并重，研究生在校外合作企业实习实践期间安全保障问题，除了购置相关保险外，还需要学校的政策保障；
2. 运行经费不足，工程化中试基地投入大，缺专门运行管理人才；
3. 创新成果转移转化本身周期长，需要多方协调支持；对于中心协助推动的成果转化，缺少激励机制。

**建议：**给予工程中心更大一些科技活动和管理上相对独立的自主权；提高中心资助力度；对中心牵头推动的校企或校地合作研究机构加快审批；创造机会或组织活动，促进各省部级工程研究中心之间的相互交流与合作，以及评估经验交流，提高各工程中心的活力，有机整合并为成为国家级工程研究中心做准备。

## 七、审核意见（工程中心负责人、依托单位、主管单位审核并签章）

### 1. 中心负责人意见

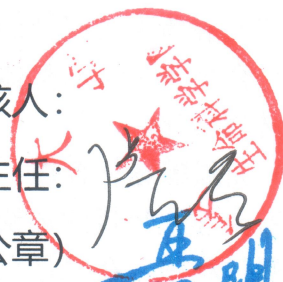
报告属实，请学校和教育部继续支持！

数据审核人：

中心主任：

(单位公章)

年 月 日





## 2. 依托高校意见

依托单位年度考核意见：

该工程中心 2020 年度在科学研究、人才培养、队伍建设、开放交流和运行管理等方面取得了较好的成绩。经审核，申报材料内容属实，数据准确可靠，符合要求，通过本年度考核。我校将继续对基因技术教育部工程研究中心在科研用房、共享平台及建设经费方面给予大力支持。

依托单位负责人签字：

(单位公章)

2021 年 3 月 28 日

## 八、年度运行情况统计表

研究方向	研究方向 1	合成生物学与药物	学术带头人	鲁伯坝 吕红	
	研究方向 2	基因技术与细胞治疗	学术带头人	朱焕章	
	研究方向 3	基因检测与基因诊断	学术带头人	卢大儒	
	研究方向 4	基因技术与现代农业	学术带头人	罗小金	
工程中心面积	4800m <sup>2</sup>		当年新增面积	350m <sup>2</sup>	
固定人员	47 人		流动人员	0 人	
获奖情况	国家级科技奖励	一等奖	项	二等奖	项
	省、部级科技奖励	一等奖	项	二等奖	2 项
当年项目到账总经费	万元	纵向经费	1818.28 万元	横向经费	996 万元
当年知识产权与成果转化	专利等知识产权持有情况	有效专利	项	其他知识产权	项

	<b>参与标准与规范制定情况</b>		国际/国家标准	项	行业/地方标准	项	
	<b>以转让方式转化科技成果</b>		合同项数	项	其中专利转让	项	
			合同金额	万元	其中专利转让	万元	
			当年到账金额	万元	其中专利转让	万元	
	<b>以许可方式转化科技成果</b>		合同项数	2 项	其中专利许可	2 项	
			合同金额	33800 万元	其中专利许可	33800 万元	
			当年到账金额	万元	其中专利许可	万元	
	<b>以作价投资方式转化科技成果</b>		合同项数	项	其中专利作价	项	
			作价金额	万元	其中专利作价	万元	
	<b>产学研合作情况</b>		技术开发、咨询、服务项目合同数	20 项	技术开发、咨询、服务项目合同金额	2857.04 万元	
<b>当年服务情况</b>		<b>技术咨询</b>		60 次	<b>培训服务</b>		230 余人次
<b>学科发展与人才培养</b>	<b>依托学科</b> (据实增删)	学科 1	遗传学	学科 2	细胞与发育生物学	学科 3	生物化学
	<b>研究生培养</b>	在读博士	25 人		在读硕士		30 人
		当年毕业博士	8 人		当年毕业硕士		12 人
<b>学科建设</b> (当年情况)	承担本科课程	150 学时	承担研究生课程	150 学时	大专院校教材	部	
<b>研究队伍建设</b>	<b>科技人才</b>	教授	31 人	副教授	15 人	讲师	1 人
	<b>访问学者</b>	国内		人	国外	人	
	<b>博士后</b>	本年度进站博士后		5 人	本年度出站博士后		2 人