

中国生物化学与分子生物学会

蛋白质专业委员会通讯

(第十八期)

2014. 7. 22

- 国际蛋白质学会第 31 届学术会议将于 2017 年在中国上海举行
- 中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会二届四次会在国家蛋白质科学中心召开
- 亚太地区蛋白质学会第四届学术会议于韩国成功举行
- 重大科学研究计划启动先天免疫相关蛋白质复合物结构与功能研究
- 施蕴渝教授当选国际磁共振学会(ISMAR)理事
- 施一公教授荣获 2014 年度爱明诺夫奖
- 高福研究员荣获第十九届日经亚洲奖
- 丁建平研究员获“全国归侨侨眷先进个人”称号
- 研究进展
- 会议简讯

◆ 国际蛋白质学会第 31 届学术会议将于 2017 年在中国上海举行

国际蛋白质学会(The Protein Society)于 2014 年 2 月 1 日在美国洛杉矶举行执委会, 在听取了申办国对承办 2017 年学术会议的申请汇报后, 一致决定国际蛋白质学会第 31 届学术会议在中国上海举行。会议将由中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会(The Chinese Protein Society)承办。在第 31 届国际蛋白质学会学术会议举办期间, 第 5 届亚太地区蛋白质学会学术会议以及第 6 届全国跨学科蛋白质研究学术研讨会也将同期举行。

大约五年前, 国际蛋白质学会执委会决定 2015 年和 2017 年的学术会议分别在欧洲(已经决定在西班牙的巴塞罗那举行)和亚太地区举行。随后, 亚太地区多个国家通过亚太地区蛋白质学会(Asia Pacific Protein Association, APPA)提出申请。在去年冬天的执委会上, 国际蛋白质学会最后决定邀请中国和泰国到执委会会议上进行申请陈述。

中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会对此高度重视, 在多次的委员会会议上进行了热烈讨论, 最后决定选派蛋白质专业委员会副秘书长、国家蛋白质

设施上海中心主任、中科院上海生物化学与细胞生物学研究所副所长雷鸣研究员代表中国前往洛杉矶做陈述报告。参加会议的十几位执委对中国提出的申请方案以及中国近年来在蛋白质研究领域取得的快速发展表示了充分肯定，经投票一致决定，2017年国际蛋白质学会第31届学术会议在中国上海举行。中国蛋白质专业委员会主任委员、北京大学生命科学学院昌增益教授作为执委也参加了这次会议。

这是中国蛋白质专业委员会在2011年承办亚太地区蛋白质学会第三届学术会议以来再次承办的国际学术盛会。中国蛋白质专业委员会前任主任委员王志珍院士一直高度关注这次申请。她希望中国的蛋白质科学家们齐心协力，办好这次国际会议，籍此展示中国近年在蛋白质研究领域所取得的优秀成绩。同时她也指出，这也将是我国科学家向国际同行学习交流的难得机会，必将促进我国在蛋白质科学领域的发展。

◆ 中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会二届四次会议在国家蛋白质科学中心召开



2014年5月31日，“中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会”二届四次会议在国家蛋白质科学中心·上海（筹）（简称“蛋白质中心”）海科路园区成功召开。此次会议由“蛋白质中心”承办，来自全国各地的35位委员参加了会议。

会议由蛋白质专业委员会主任委员、北京大学昌增益教授主持。会议首先选举中国科学院院士、清华大学施一公教授为蛋白质专业委员会第三届候任主任委员；然后讨论了2017年“第31届国际蛋白质学会学术会议暨亚太地区蛋白质学会第五届学术会议”筹备工作，成立了由中国科学院院士、中科院生物物理研究所王志珍研究员为主席，中科院上海生命科学研究院李林院士、清华大学施一公院士、北京大学昌增益教授为共同主席，国家蛋白质科学中心（上海）主任雷鸣研究员为秘书

长的组织委员会，并决定会议于 2017 年 6 月 10-13 日在上海国际会议中心召开；此次蛋白质专业委员会会议还决定推荐国家蛋白质科学中心（上海）主任雷鸣研究员为国际蛋白质学会中国执委候选人，通报了在韩国济州岛举行的第四届亚太地区蛋白质学会（APPA）学术会议及同期举行的执委会会议的有关情况，并选举北京生命科学研究所邵峰研究员为下届 APPA 中国执委人选。此外，会议还讨论了“第五届全国蛋白质跨学科研究学术会议”承办单位、以及会议时间、地点等事宜，并且决定 2015 年第五届全国学术会议由吉林大学承办，于 2015 年 8 月 8-10 日在吉林召开。会议期间，委员们还就国内外生命科学的热点问题、以及大家所关心的许多问题进行了广泛交流和热烈讨论，并达成了共识。

会后，在中心主任雷鸣研究员的陪同下，委员们实地参观了蛋白质设施的数据库与计算分析系统、规模化蛋白质制备系统、质谱分析系统、复合激光显微成像系统、核磁分析系统、电镜分析系统、以及科研物资现货仓库等设施。雷鸣主任向各位委员介绍了中心的各种先进仪器设备及性能，并与委员们进行了热烈、详细的交流。委员们纷纷表示并且希望蛋白质中心应该尽快正式面向全国的科学工作者开放，满足科学工作者的科研需求，发挥生命科学的重要支撑作用，促进我们蛋白质科学更加快速地发展。

◆ 亚太地区蛋白质学会第四届学术会议于韩国成功举行

亚太地区蛋白质学会（Asia Pacific Protein Association, APPA）第四届学术会议于 2014 年 5 月 17-20 日在韩国济州岛国际会议中心举行。来自亚太地区的近 400 位学者参加了会议。2006 年诺贝尔化学奖获得者、美国斯坦福大学 Roger Kornberg 教授应邀做了大会开幕式学术报告。国内有 33 位代表参加了这次会议，其中，中科院微生物研究所高福研究员应邀做大会报告，来自北京大学、清华大学、南京大学、中山大学、上海交通大学、武汉大学、中科院上海生化细胞所、中科院上海有机所、北京生命科学研究所、国家蛋白质科学中心（上海）、中科院广州健康医药研究院以及中科院上海药物所等单位的一些学者被邀请做邀请报告。

5 月 18 日晚在韩国济州岛乐天酒店，亚太地区蛋白质学会主席、中国蛋白质专业委员会主任委员、北京大学昌增益教授主持召开了亚太地区蛋白质学会执委会会议，各位委员就亚太地区蛋白质学会的各类事务进行了深入讨论。会议决定，2017 年亚太地区蛋白质学会第五届学会会议将与国际蛋白质学会的学术会议联合在中国上海举行。执委会会议结束时，昌增益结束其亚太地区蛋白质学会主席任期，所有执委用热烈掌声对其工作表示了衷心感谢。

◆ 重大科学研究计划启动先天免疫相关蛋白质复合物结构与功能研究

2014年3月27日，蛋白质研究国家重大科学研究计划“先天免疫相关蛋白质复合物结构与功能的研究”项目部署会在北京召开。中国蛋白质专业委员会委员、项目首席科学家清华大学柴继杰教授介绍了项目的总体情况、整体研究目标和课题间的相互衔接和依托关系，并就项目管理、经费使用、课题和单位间的协作互动等提出了具体要求，各课题负责人介绍了课题的准备情况，项目研究团队交流了项目和课题的研究内容和方案，与会专家进行了深入的讨论，提出了许多针对性的建议。

国家重大科学研究计划项目“先天免疫相关蛋白质复合物结构与功能的研究”围绕“先天免疫分子识别、信号转导及其调控的分子机制”这一关键科学问题，运用结构生物学、生物化学、遗传学和细胞生物学等研究手段，阐明先天免疫的识别机制和免疫应答的转录调控机制，寻找新型病原体模式识别受体、信号分子和调控分子并研究其作用机制，建立较完善的免疫相关蛋白质复合物结构与功能研究的实验体系和技术平台，为基于先天免疫相关蛋白质复合物药物靶点的创新性药物研发奠定理论基础。

◆ 施蕴渝教授当选国际磁共振学会（ISMAR）理事

国际磁共振学会 International Society of Magnetic Resonance（ISMAR）向中国蛋白质专业委员会副主任委员、施蕴渝院士发来贺信，祝贺她当选国际磁共振学会（ISMAR）理事。

国际磁共振学会是一个包括核磁共振（NMR）、电子顺磁共振（EPR）和磁共振成像（MRI）等重要领域在内的磁共振研究国际科学组织。磁共振方法广泛地应用在物理、化学、生命科学、材料研究和医学等领域，其中生物磁共振是重要组成部分。2015年8月16-21日，国际ISMAR大会将在上海召开 <http://www.ismar.org>。

◆ 施一公教授荣获 2014 年度爱明诺夫奖

2014年3月31日，在斯德哥尔摩举行的瑞典皇家科学院年会颁奖典礼上，中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会候任主任委员、中科院院士、清华大学施一公教授荣获2014年爱明诺夫奖。由于过去15年运用X-射线晶体学在细胞凋亡研究领域做出的杰出贡献，他成为爱明诺夫奖自1979年设立以来的第46位得主，同时也是首位获得该奖的中国科学家。

爱明诺夫奖是由瑞典皇家科学院于1979年设立颁发的国际奖项，用以奖励世界

范围内在晶体学领域做出重大贡献的科学家，每年颁发给不超过3名科学家，个别年度空缺。施一公教授是2014年爱明诺夫奖的唯一获奖人。

◆ 高福研究员荣获第十九届日经亚洲奖

中国科学院微生物研究所研究员、中国蛋白质专业委员会委员高福院士荣获“2014年度第19届日经亚洲奖”的科学技术奖。2014年5月21日，日本经济新闻社在日本东京举办第19届日经亚洲奖(Nikkei Asia Prize)的颁奖典礼。“日经亚洲奖”是由日本经济新闻社创立，从1996年起每年嘉奖3名为亚洲区域建设或持续发展做出特殊贡献的杰出个人或团体(不包括日本国内的个人或团体)，在经济与商贸创新、科技与环境、文化与社区三大领域各一名得奖者。迄今，中国科学家袁隆平、四川长虹电子集团倪俊峰、中国科学院南京土壤研究所前所长赵国其、中国北京基因研究所前所长杨焕明曾获过该奖。

高福研究员因其“在禽流感H5N1异种间传染机制、SARS、禽流感H7N9等新型病毒研究方面提出的新理论，以及在推动中日两国研究机构在合作开展艾滋病病毒感染机制方面的努力，是中国传染病研究及防控对策的领导者”获得“2014年度第19届日经亚洲奖”的科学技术奖。

◆ 丁建平研究员获“全国归侨侨眷先进个人”称号

2014年3月25日上午，上海市科技工作委员会为中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所丁建平研究员(中国蛋白质专业委员会委员)颁发“全国归侨侨眷先进个人”荣誉证书。2013年12月26日，中华全国归国华侨联合会、国务院侨务办公室授予丁建平研究员“全国归侨侨眷先进个人”荣誉称号。

中华全国归国华侨联合会、国务院侨务办公室授予此奖，以弘扬广大归侨侨眷爱岗敬业、报效祖国的奉献精神，表彰侨界先进楷模的突出贡献，为凝聚侨界力量同心建设美丽中国。

丁建平，1982年1月南京大学获理学学士学位；1984年10月中山大学获理学硕士学位；1987年10月复旦大学获理学博士学位。1987年11月至1989年6月，中国科学院上海硅酸盐研究所博士后。1989年7月至1991年8月，联邦德国柏林自由大学结晶学研究所洪堡基金会奖研金学者。1991年9月至2000年10月，美国新泽西州罗格斯大学，先后任化学与化学生物学系研究助理、研究助理教授、研

究副教授。2000年11月起，任中科院上海生科院生化与细胞所研究员、博士生导师。获得中科院“百人计划”（2000年）和国家杰出青年基金（2001年）资助，2006年入选国家人事部“新世纪百千万人才工程”国家级人选。

◆ 研究进展

➤ 陈国强教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、上海交通大学陈国强教授领衔的课题组在多梳蛋白4（Cbx4）通过类泛素（SUMO）化修饰低氧诱导因子1（HIF-1），干预肝癌组织新生血管生成研究方面取得创新性发现。2014年1月16日，该项研究成果以“Cbx4 Governs HIF-1 to Potentiate Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma by its SUMO E3 Ligase Activity”为题发表在Cancer Cell（《癌细胞》）。

肝癌的发病率和致死率分别位列世界恶性肿瘤的第五和第三位，在我国更是位居第二位的肿瘤死亡原因，其预后差，容易发生复发及转移，是影响我国人民健康的重大疾病。通过几十年来的深入研究，人们对肝癌发生的分子机理有了一定认识，其中，高密度的新生血管生成被认为在肝癌的发生、发展和转移过程中发挥了重要作用。因此，抑制肿瘤血管生成日趋成为肝癌治疗的新策略，但既往研究中缺少特异性抑制新生血管生成的靶点蛋白。

陈国强教授领导的科研团队通过检测727例肝癌病人的癌组织样本中Cbx4的表达，发现高表达Cbx4的肝癌病人手术后五年生存期明显低于低表达Cbx4的肝癌病人，由此课题组提出Cbx4是独立判断肝癌病人预后的重要指标。在此基础上，他们进一步发现Cbx4的表达水平与血管内皮生长因子(VEGF)的表达及新生血管密度呈高度正相关，即在多种皮下与原位肝癌实验小鼠模型中，Cbx4高表达促进VEGF的产生、新生血管生成和肿瘤的生长与转移；反之，抑制Cbx4表达则明显抑制甚至阻止肝癌细胞在小鼠体内的生长，该发现揭示了Cbx4在肝癌发生发展中的重要作用。

陈国强教授等同时发现，在正常氧浓度下，Cbx4并不调控VEGF的表达。由于低氧是实体瘤细胞生长的一个重要微环境，科研人员开始研究Cbx4在低氧条件下的潜在效应，发现Cbx4的表达明显增加低氧诱导的VEGF表达，并增加血管内皮细胞形成血管的能力，而当细胞适应低氧环境的重要调控蛋白——低氧诱导因子-1（HIF-1）的两个组成蛋白（HIF-1a和HIF-1b）表达缺失时，Cbx4对VEGF产生和血管生成的调控效应完全丧失。Cbx4是多梳抑制复合体1的一个重要成员，过去的研究表明，该复合物主要通过结合甲基化组蛋白，在表观遗传学水平抑制基因的表达。然而，丧失表观遗传功能的Cbx4突变体依然呈现对VEGF表达的调控效应。在此基础上，陈国强教授等发现Cbx4作为一个SUMO化修饰的E3连接酶，

通过它的第一个类泛素结合结构域 (SIM1) 相互作用, 随后通过第二个类泛素结合结构域 (SIM2) 发挥 SUMO 化修饰效应, 导致 HIF-1a 的两个赖氨酸发生 SUMO 化修饰。他们将这种 SUMO 化修饰形象地称为如同 Cbx4 给 HIF-1a 穿上了“铁盔甲”, 使得其结合 DNA 的能力和转录活性显著增强, 上调了 VEGF 的表达, 进而促进新生血管的生成和肿瘤转移。陈国强教授等还进一步发现 Cbx4 还调控了低氧反应下其他的靶基因, 如红细胞生成素 (EPO)、丙酮酸脱氢酶激酶-1 (PDK1) 等。

该项研究发现了 Cbx4 与肝癌病人的生存期密切相关, 有望成为临床上判断肝癌预后的指标; 同时发现 Cbx4 通过其 SUMO 化连接酶的活性调控肝癌的新生血管生成, 提示发展靶向 Cbx4 的 SUMO E3 连接酶活性的药物可能为肝癌的治疗提供新的策略; 此外还发现 Cbx4 调控了低氧反应中许多靶基因的表达, 提示其可能也在与低氧反应相关的其它疾病如动脉粥样硬化、糖尿病中发挥作用, 为这些疾病的基础及临床研究提供了方向。

该项工作全部由上海交大医学院科研人员在国内独立完成, 在责任作者陈国强的精心指导下, 由他的博士研究生李杰和中国科学院上海生命科学研究院-上海交通大学医学院健康科学研究所徐颖副研究员等历时 6 年完成。同时, 在临床样本的收集中得到广西右江民族医学院和上海交大医学院附属仁济医院的龙喜带和夏强教授的大力支持。陈国强课题组长期致力于 HIF-1 的表达调控和靶基因识别, 此次研究成果是在低氧和 HIF-1 通过其非转录机制有效诱导白血病细胞分化等方面取得系列创新性和系统性发现后的又一重要进展。该项工作也得到国家自然科学基金重点项目和国家科技部重大科学计划的支持。

➤ 韩家准教授课题组研究成果

2014 年 4 月 10 日, 中国蛋白质专业委员会副主任委员、厦门大学韩家准教授课题组在国际学术期刊《PLOS Pathogens》上在线发表了题为“*pelo* Is Required for High Efficiency Viral Replication”研究论文。

果蝇是研究抗病毒天然免疫以及病毒与宿主相互作用的理想模型。为了寻找与病毒复制相关的宿主因子, 以果蝇 C 病毒 (*Drosophila C virus*, DCV) 为病原体对已有的突变体果蝇库进行正向遗传学筛选, 找到了一个对 DCV 感染更为抵抗的果蝇株并鉴定出其体内 *pelo* 基因的表达量下降。通过基因敲除和表型回复实验, 证实了 *pelo* 基因的缺失的确可以使果蝇对 DCV 的感染更为抵抗。

在接下来的机制研究中, 发现 *pelo* 并不参与目前已知的果蝇抗病毒免疫途径。*pelo* 基因的缺失能够特异性地抑制高表达的病毒衣壳蛋白的合成, 但对其他低表达的病毒蛋白, 大部分的细胞内源蛋白以及外源转染蛋白的合成基本没有影响。此外, 其他多种类型病毒的复制在 *pelo* 基因敲除型果蝇中都被抑制, 表明 *pelo* 是所有类型病毒衣壳蛋白的大量合成所必须的。*pelo* 具有解聚异常 80S 单核糖体的功能, *pelo* 基因的缺失以及 DCV 蛋白的大量合成都会导致细胞内非正常 80S 单核糖体的

增多, *pelo* 基因缺失导致的核糖体数量不足在一定程度上限制了病毒衣壳蛋白的大量合成。本研究表明 *pelo* 是病毒大量高效复制所必须的一个宿主因子, 为治疗病毒感染提供了一个新的药物靶点。该文章的第一作者为博士后吴秀榕。文章链接:
<http://www.plospathogens.org/article/info:doi/10.1371/journal.ppat.1004034>

➤ 李根喜教授课题组研究成果

2014年4月23日,【治疗诊断科技】(Theranostics)报道了中国蛋白质专业委员会副主任委员兼秘书长、南京大学李根喜教授课题组在蛋白酶标记物分析方面的研究成果。对于日益严重的癌症问题,早发现、早治疗是降低死亡率最为有效的手段,然而,现有临床诊断标志蛋白往往提示病人已经进入中晚期,因而病人常常错过了最佳治疗时机。为此,生物医学研究正在筛选新的肿瘤标志蛋白,并且已经发现了一些新的蛋白标志物,因此,对于这些新发现的蛋白标志物,如何建立准确、灵敏、简单、快速的分析测试方法已非常迫切。机体中存在多种多样的蛋白酶,尽管蛋白酶已可作为癌症标记物应用于临床诊断,然而蛋白酶标记物的应用还存在指征特异性差、病理分期相关度低等缺点。对此,李根喜教授课题组利用多功能多肽,设计了灵敏的蛋白酶电化学检测方法,并且可用于多种蛋白酶标记物的联合检测,以辅助前列腺癌诊断(Theranostics 2014, 4(7): 701-707. doi:10.7150/thno.8803.)。该方法使用了一种具有三重功能的多肽探针,并且把该探针密集固定在可以发生电化学反应的电极表面。该探针不仅可以被靶蛋白酶特异性地切割,而且在电极与血液样本发生相互作用时,具备抵抗血液样本污损电极表面的功能,不仅如此,该探针还可以诱发淀粉样肽错误折叠,从而使其大量富集于电极表面,最终导致电化学反应规模、强度的巨大差异,产生明显的信号输出。利用该方法检测三种前列腺癌相关的血浆蛋白酶水平,其结果显示酶含量与病患病程进展有一定相关性。同时,按照传统的病理指标对病患进行分组,罹患一般前列腺病变、良性癌变及恶性癌症的患者之间,三种酶含量均存在显著统计学差异。尤其值得注意的是,依据该方法所显示的结果,临床上通用的前列腺癌筛查标记物,如前列腺特异性抗原,其含量虽然确实无误地显示出恶性癌变的存在,但并不能有效地区分一般病变与早期癌变。因此,由于该方法还包括了更多血浆酶,如激肽释放酶3,的活性分析,使得这些蛋白酶的分析结果与病患疾病的进展程度存在很强的相关性,具有重要的癌症早期诊断价值。

另一方面,对肿瘤细胞直接进行灵敏、准确的快速分析,对于癌症的早期诊断具有非常重要的意义。2014年2月25日,【科学报道】(Scientific Reports)报道了李根喜教授课题组另外一项研究成果《基于磁性纳米颗粒构建可重复使用的电化学生物传感器》(Sci. Rep., 2014, 4: 4169. DOI: 10.1038/srep04169),该研究制备了癌胚抗原抗体修饰的磁性纳米颗粒(Ab@MNPs)以及辣根过氧化物酶(HRP)标记的MUC-1适体(HRP-apt),并且借助抗体与适体对乳腺癌细胞的双重识别,实

现了更好的检测特异性，而 HRP 所提供的酶催化放大信号也提供了很好的检测灵敏性。此外，在磁场控制下，负载着识别元件和靶标物质的磁性纳米颗粒靠近电极则完成检测，而将磁场反转方向后，磁性纳米颗粒离开电极则完成电极的再生利用，因此，“复杂的”功能化磁性纳米颗粒表面可满足检测性能的需求，而“简单的”电极界面可满足使用性的需求，运用该检测体系，可实现大范围癌细胞的检测（ $100 \sim 1 \times 10^6$ 个细胞/毫升），而整个检测循环仅需要 2 分钟，大大方便了电极的重复利用，从而有效地降低了成本，并为批量检测提供了条件。

上述研究得到国家基金委重点项目等基金项目的资助，博士研究生李昊同学和副研究员朱小立博士分别是两篇论文的第一作者。

➤ 高福研究员、蒋澄宇教授等研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、中科院微生物研究所高福研究员与中国蛋白质专业委员会委员、清华大学北京协和医学院蒋澄宇教授以及浙江大学第一附属医院李兰娟院士等领导研究团队深入分析了 H7N9 感染。他们发现，血管紧张素 II 的水平可以帮助人们预测 H7N9 感染的严重程度。该项研究成果于 2014 年 5 月 6 日发表在 *Nature Communications* 杂志。同一天，*Nature Communications* 杂志还发表了军事医学科学院军事兽医研究所金宁一研究员与清华大学北京协和医学院蒋澄宇教授以及奥地利科学院的 Josef M. Penninger 合作研究的成果。他们发现，ACE2（血管紧张素转换酶）可以在 H5N1 感染时为机体提供保护。

➤ 翁羽翔研究员、昌增益教授等研究成果

蛋白质的正确构象是其行使生物学功能的基础。在蛋白质结构研究中，X-射线晶体衍射技术以及二维核磁共振（NMR）技术已经可以非常准确地确定稳态蛋白质的结构信息。然而蛋白质在行使其功能的过程中，结构通常处于变化之中，稳态结构无法反映其动态变化。因此为了真正理解蛋白质的生物学功能，国际上发展了许多蛋白质动态结构的测量方法。中科院物理研究所/北京凝聚态物理国家实验室（筹）软物质物理实验室翁羽翔（中国蛋白质专业委员会委员）研究组，致力于脉冲升温纳秒时间分辨红外光谱技术的发展及在蛋白质动态结构中的应用研究，取得了一系列进展（*Biophys. J.* 2007, 93, 2756-2766; *Biophys. J.* 2009, 97, 2756-2766）。最近，该研究组与北京大学生命科学学院昌增益研究组（中国蛋白质专业委员会主任委员）合作，应用脉冲升温-纳秒时间分辨中红外光谱方法观测到了大肠杆菌 DegP 热休克蛋白通过“蛋白质地震（Protein quake）”模式实现由六聚体到三聚体的解聚动力学过程，从“震中”的热诱发，到“震波”传递及至蛋白质整体的解离约 134 纳秒。该工作阐明了环境温度对激活 DegP 酶解活性的关键作用，于 2014 年 5 月 14 日发表在 *Scientific Reports* [*Sci. Rep.* 4, 4834-4840 (2014)]，物理所博士研

究生李姗姗为第一作者。

大肠杆菌 DegP 是热休克蛋白家族的典型成员，具有蛋白酶和分子伴侣双重活性。在静息状态下，DegP 以笼状的六聚体形式存在，阻止了底物分子接近位于三聚体内的活性点位，因而蛋白酶活性被完全抑制。以往的研究表明，在底物的诱导下，DegP 六聚体能够重新组装成更大的十二聚体或二十四聚体，将包裹在中间的底物酶解，而且在一定温度范围内，温度越高，酶解活性也越大。一般认为在重组之前，DegP 先经历了从六聚体解聚成三聚体的过程。因此，到底是温度还是底物激活了 DegP 六聚体的解聚过程仍然是一个尚在争议中的问题。

该研究工作从热力学和动力学的双重角度，详细阐明了大肠杆菌热休克蛋白 DegP 六聚体解聚的动态过程。利用变温 FTIR 和脉冲升温时间分辨红外光谱技术研究了 DegP 六聚体界面上的不同二级结构组份的热稳定性和开折叠动力学过程，并通过 DegP 蛋白质突变体的对照研究，证实了红外光谱对关键二级结构的正确指认。结果表明，连接两个三聚体的体界面 b 折叠片层结构最不稳定，该结构对热脉冲的响应如同温度探针，并扮演“地震中心”的角色，继而驱动结合界面上其它二级结构连续的开折叠过程，最终导致 DegP 六聚体的解聚。该过程如同多米诺骨牌效应，局域构象的变化导致蛋白质整体结构的解离，也被称作“蛋白质地震”模式。该研究结果证实 DegP 六聚体在室温下（25°C）就可以发生解聚，表明温度不是 DegP 酶活性的触发因素。

该项研究进展再次表明脉冲升温时间分辨红外光谱技术能够通过蛋白质二级结构动态过程的研究，揭示复杂蛋白质分子的生物学功能。

该工作得到国家自然科学基金项目、科技部 973 项目的支持。

► 颜宁教授课题组研究成果

2014年5月18日，清华大学颜宁教授研究组在 Nature 在线发表了题为“Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1”的 Article，在世界上首次报道了人源葡萄糖转运蛋白 GLUT1 的晶体结构，初步揭示其工作机制以及相关疾病的致病机理。

葡萄糖（D-glucose）是地球上包括从细菌到人类各种生物已知最重要、最基本的能量来源，也是人脑和神经系统最主要的供能物质；据估算，大脑平均每天消耗约 120 克葡萄糖，占人体葡萄糖总消耗量的一半以上。葡萄糖代谢的第一步就是进入细胞：亲水的葡萄糖不能自由穿透疏水的细胞膜，其进出细胞需要通过镶嵌于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白完成。其中一类属于主要协同转运蛋白超家族（Major Facilitator Superfamily，简称 MFS）的转运蛋白是大脑、神经系统、肌肉、红细胞等组织器官中最重要的葡萄糖转运蛋白（glucose transporters，简称 GLUTs）。在人体的 14 个 GLUTs 中，GLUT1、2、3、4 这四种蛋白生理功能最重要，研究最广泛，其中 GLUT1 因发现最早而得名。

GLUT1 几乎存在于人体每一个细胞中，是红细胞和血脑屏障等上皮细胞的主要葡萄糖转运蛋白，对于维持血糖浓度的稳定和大脑供能起关键作用。在已知的人类遗传疾病中，导致 GLUT1 功能异常的突变会影响葡萄糖的正常吸收，导致大脑萎缩、智力低下、发育迟缓、癫痫等一系列疾病（GLUT1 Deficiency syndrome, 又称 De Vivo syndrome）。另一方面，当发生癌变时，葡萄糖是肿瘤细胞最主要的能量来源，但是肿瘤细胞由于缺乏氧气供应而只能对葡萄糖进行无氧代谢，同质量葡萄糖所提供的能量不到正常细胞的 10%，因而对葡萄糖的需求剧增（这是被称为 Warburg Effect 的肿瘤细胞代谢现象），在很多种类的肿瘤细胞中都观察到 GLUT1 的超量表达，以大量摄入葡萄糖维持肿瘤细胞的生长扩增，这使得 GLUT1 的表达量可能作为检测癌变的一个指标。

葡萄糖跨膜转运的研究历史基本上代表了人类理解物质跨膜运输的历史。将近 100 年前，就观测到红细胞对葡萄糖的饱和性吸收；起初认为葡萄糖是通过自由跨膜扩散进入细胞的，随着实验证据的积累，1948 年，LeFevre 等首次提出葡萄糖的进入红细胞的跨膜扩散需要细胞膜上的特定组分（蛋白质）参与；1952 年，Widdas 等通过对人体红细胞转运葡萄糖的动力学研究提出了饱和运载体机制（saturable carrier mechanism），理论上揭示了细胞膜上运载体（carrier）的存在（尽管之后的研究并不再支持这转运模型，但至今许多跨膜转运蛋白仍然以 carrier 命名，转运蛋白家族以 SLC 分类）；1977 年，Kasahara 和 Hinkle 从人体红细胞提纯分离出了参与葡萄糖转运的膜蛋白，并实现了脂质体重构功能实验，证实了葡萄糖转运蛋白的存在；1985 年，Harvey Lodish 实验室首次鉴定出了人体 GLUT1 蛋白的基因序列，并根据氨基酸序列预测了其具有 12 次跨膜区的拓扑结构；1991 年，De Vivo 等首次报道了与 GLUT1 突变体相关的疾病症状，并将这一大类与 GLUT1 突变相关的疾病命名为 De Vivo 综合症，展示了 GLUT1 与人类健康的紧密关联。

自从获得了大量生理、病理、细胞、生化信息之后，获取 GLUT1 的三维结构就变成了该领域最期待的下一个突破。为了结构生物学研究，科学家尝试了从红细胞中、动物组织中直接提取 GLUT1 或者通过重组表达的方法获取；同时还尝试通过研究 GLUT1-4 的同源蛋白结构信息来间接理解这些重要的人源转运蛋白。上个世纪 80 年代，Henderson 等报道了数个与 GLUT 具有序列同源性的细菌糖转运蛋白；90 年代，一系列工作报道了 GLUT1 蛋白在多种表达体系中的重组表达；真正的结构生物学突破发生于 2012 年，颜宁研究组首次解析了 GLUTs 的大肠杆菌同源蛋白 XylE 与葡萄糖结合的高分辨率晶体结构，并利用同源建模预测了 GLUT1-4 的三维结构；时至今日，人源 GLUT1 蛋白的晶体结构的捕获为理解这个具有历史研究意义的转运蛋白掀开了新的一章。

颜宁研究组能够在激烈的国际竞争中率先解析 GLUT1 的晶体结构源于她们对于 MFS 家族的深入理解和研究积淀。颜宁的实验室在 2007 年成立之日就将 GLUTs 作为主要研究对象，然而作为结构生物学领域最为困难的膜蛋白、尤其是真核膜蛋

白的研究，首先要培养一支研究队伍。因此她们从相对简单的细菌同源蛋白开始着手，边培养学生边积累经验教训，2010年解析了大肠杆菌中岩藻糖转运蛋白 FucP 的晶体结构 (Dang et al, Nature, 2010)，2012年解析木糖转运蛋白 Xyle 的晶体结构 (Sun et al, Nature, 2012)。在研究这些同家族糖转运蛋白的结构与机理过程中，她们对于 MFS 家族的工作机理有了深入了解，分析出 GLUT1 结晶的瓶颈在于高度动态、结构不稳定。针对这一问题，她们别出心裁，寻找可以将 GLUT1 锁定于某一构象的致病突变体，同时利用低温结晶进一步稳定蛋白构象，终于克服了 GLUT1 重组表达、纯化结晶的一系列技术障碍，获得了 GLUT1 的晶体结构。

GLUT1 的三维晶体结构呈现经典的 MFS 家族折叠方式----12 个跨膜螺旋组成 N 端和 C 端两个结构域。两个结构域之间的腔孔朝向胞内区，即该结构呈现向内开放构象。而在结晶中用到的去污剂头部恰好是葡萄糖苷，其结合位点与此前 Xyle 中观测到的葡萄糖结合位点基本重合，证实了 MFS 家族具有单一结合位点。有趣的是，GLUT1 在胞内可溶区还具有一个由 4 个 α 螺旋组成的结构域 (简称 ICH)，这一序列只在 MFS 中的糖转运蛋白亚家族中 (Sugar Porter subfamily) 观察到，因此 ICH 是属于该家族蛋白的特有结构特征。

利用 GLUT1 的晶体结构可以精确地定位与疾病相关的突变氨基酸，揭示其致病机理。分析显示，三十余个突变氨基酸基本集中于三个区域：底物结合区域、胞外门控区、胞内门控区，它们的突变或者影响了底物识别，或者影响转运蛋白的构象变化。晶体结构使得理解这些致病突变的机理一目了然。与之前获得的向胞外半开口的 Xyle 晶体结构比较揭示出 ICH 在 GLUT1 的构象变化中起关键作用。鉴于 ICH 在糖转运蛋白亚家族的保守性，这一发现可能适用于该亚家族所有成员。

至此，颜宁实验室分别捕获了 FucP 向胞外开放，Xyle 结合底物半开放，GLUT1 向胞内开放的三个 MFS 家族最具有代表性的转运状态结构，结构比对初步揭示出 MFS 糖转运蛋白在转运循环中的构象变化，对于理解 MFS 家族糖转运蛋白的转运过程提供了重要的分子基础。

本工作获得了自然科学基金委、科技部、CLS 的经费支持。颜宁自 2012 年起受到国家自然科学基金委杰出青年基金和 HHMI 国际青年科学家项目资助、2013 年获得青年拔尖人才计划资助。特别值得一提的是，上海同步辐射光源 (SSRF) 为及时收集高质量衍射数据提供了必不可少的保障。

➤ 赵新生教授等研究成果

如果在双链 DNA 中有一错配的碱基对，其中的一个碱基是否可以自发地翻转出来？如果可以，其速率是多少？这不仅是 DNA 运动的一个基本问题，而且具有重要的生物学意义。细胞自身和环境的各种因素会造成 DNA 的损伤而导致错配碱基对的形成。碱基错配会引发细胞的病变甚至死亡，因此需要通过酶的作用及时给予修复。为了回答酶如何找到错配位点进而完成修复这一问题，需要了解双链 DNA

中错配碱基自发翻转的动力学。过去仅有的实验数据来源于 NMR 基于质子交换速率的测量，但这一解释受到理论研究的强烈质疑。人们一直期待着用更可靠的实验方法对双链 DNA 中错配碱基自发翻转速率进行新的测量。同属于北京大学化学学院与生物动态光学成像中心的赵新生（中国蛋白质专业委员会委员）、高毅勤两个课题组与北京大学合成与功能生物分子中心的何川和伊成器两个课题组通过紧密合作，利用新颖的单分子实验手段得到错配碱基自发翻转速率，并用动力学模拟方法对其分子机理进行了深入研究。他们测得的速率比 NMR 声称的慢了 4 个数量级，原因是 NMR 所测得的速率并非碱基自发翻转速率，而是碱基在稳定构型附近摆动的速率。该成果对于阐明酶对碱基进行修复的分子机理有重要价值，于 2014 年 5 月 22 日发表在《美国科学院院报》(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)，尹延东和杨立江为共同第一作者。这一工作得到了科技部 973 计划和国家自然科学基金项目的资助。

➤ 高福研究员课题组研究成果

成对免疫球蛋白样受体 α 和 β (paired immunoglobulin-like type 2 receptor α/β , PILR α /PILR β) 是参与先天免疫调控的重要表面分子，在不同的物种中高度保守。两种分子均在胞外“暴露”相似的单个免疫球蛋白样结构域以结合相应的配体；但结合配体后，却利用不同的胞内结构域传递相反的免疫调节信号。PILR α 通过自身的免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) 介导免疫抑制；而 PILR β 可以结合含有免疫受体酪氨酸激活基序 (ITAM) 的接头蛋白 DAP-12，从而实现免疫激活。正是由于两种受体分子传递重要的对立信号以调控宿主免疫反应，使其成为众多成对免疫受体中备受关注的“一对”。

小鼠 PILR α 和 PILR β 天然配体是 CD99；同时也有研究表明人单纯疱疹病毒通过表面糖蛋白 gB 与 PILR α 相互作用侵入宿主细胞。但是 PILR α 和 PILR β 对配体的结合均依赖于配体中的唾液酸分子。不同于典型的唾液酸结合蛋白，如唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 (siglec)，PILR 受体对唾液酸的亲和力很低，无法通过单个的唾液酸分子测定结合。这一特点限制了 PILR 与唾液酸的互作机制研究。另一方面，PILR α 和 PILR β 虽然在胞外结构域中的序列相似性很高，但有切实证据表明两者呈现出显著的唾液酸结合能力的不同，形成这种差异的分子机理仍然“悬而未决”。

为了探究 PILR 与唾液酸互作的分子基础，从而对上述科学问题给出精确的科学解释，中国蛋白质专业委员会委员、中科院微生物研究所高福研究团队通过结构生物学方法首先对 PILR α 和 PILR β 的结构进行了深入研究。结果表明两种分子均具有典型的 siglec-样折叠，但缺少 siglec 分子特有的二硫键，取而代之利用一组疏水互作稳定分子构象。在 PILR/唾液酸的互作研究中，研究人员建立了一种以 I 型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 的 gB 蛋白为依托的表面等离子共振检测方法，并通过

定点诱变，证实了 PILR α 分子表面的 Y2, R95 和 W108 所形成的“三残基”模块在唾液酸结合中的关键作用；而 PILR β 正是由于该模块中的 W108L 突变导致其失去了与唾液酸互作的能力。通过进一步的复合物结构研究，高福研究团队还首次揭示了 PILR α 识别唾液酸的分子细节：与单体 PILR 结构相比，复合物结构中 Y2 氨基酸发生了显著的构象和空间位置的变化，从而使上述的“三残基”模块由唾液酸结合前的线性排列转变为唾液酸结合后的三角模式排列。

这一研究首次系统的阐释了 PILR 受体识别唾液酸的分子机制，为了解 PILR 相关的配体结合铺平了道路。上述研究成果于 2015 年 5 月 26 日发表在《美国科学院院报》上。

► 邵峰研究员课题组研究成果

2014 年 06 月 11 日,《自然》(Nature)杂志发表了我国蛋白质专业委员会委员、北京生命科学研究所邵峰课题组关于抗细菌天然免疫识别机制研究的最新成果,该论文题为“*Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pysin inflammasome*”。

机体天然免疫系统的核心是存在于细胞膜上或胞质内的模式识别受体 (PRR)。在此前有关人和哺乳动物天然免疫的研究中,鲜有关于区分致病菌和非致病菌(如共生菌)的 PRR 蛋白功能及相关机制的报道。邵峰实验室于 2011 年首次鉴定出 NAIP 家族的 PRR 蛋白不仅可以作为受体直接识别细菌鞭毛素蛋白,也可以识别存在于一大类致病菌中的毒力因子分泌系统的组成蛋白(Zhao et al., Nature 2011)。在这项最新的研究中,邵峰团队发现 Pysin 蛋白(遗传突变导致家族性地中海热炎症疾病)可以作为 PRR 蛋白感受多种不同病原菌和毒素对机体 Rho 家族小 G 蛋白的修饰和失活,进而介导巨噬细胞炎症小体复合物的组装和下游炎性蛋白酶 caspase-1 的激活,启动抗细菌炎症反应。

艰难梭菌(*Clostridium difficile*)是抗生素应用诱导院内感染进而引起严重腹泻和伪膜性肠炎的最主要病原。近年来,由于抗生素大量使用院内感染艰难梭菌日益严重。艰难梭菌致病主要依赖两个功能类似的外毒素 TcdA 和 TcdB。TcdA/B 具有糖基转移酶活性,修饰和失活宿主的 Rho 家族小 G 蛋白。在该研究中,邵峰实验室的研究人员首先发现 TcdB 进入巨噬细胞后可以强烈激活 caspase-1 和炎症小体通路,这种激活依赖于其对 Rho 蛋白的糖基化修饰。他们成功建立了非巨噬细胞炎症小体重组系统,进而筛选出 Pysin 蛋白,并通过大量的细胞生物学和生物化学的实验,证实了 Pysin 确实能够感受 TcdB 对 Rho 蛋白的修饰进而激活 caspase-1。利用最新的基因组编辑技术(TALEN),研究人员还制备了 Pysin 敲除的小鼠,证实 Pysin 对巨噬细胞响应 TcdB 和激活炎症小体必不可少。

修饰并失活 Rho 蛋白是诸多病原菌为控制宿主细胞骨架和抑制吞噬经常采用的手段,文献中已有多种修饰 Rho 蛋白的细菌毒素报道。邵峰团队的研究也发现

其它的细菌毒力因子，包括副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)的 VopS 和肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)的 C3 毒素都可以通过修饰 Rho 蛋白激活 Pylrin 炎症小体。有趣的是，这些细菌毒素都修饰 Rho 蛋白上一个叫做 switch I 的区域，但采用的化学基团却完全不一样，说明 Pylrin 并不直接识别修饰基团本身，而是感受修饰导致的失活。另外，此前有文献报道洋葱伯克氏菌(*Burkholderia cenocepacia*)感染导致 Rho 蛋白的失活，但具体机理不明。邵峰实验室深入研究发现洋葱伯克氏菌感染和艰难梭菌的 TcdB 毒素类似，也能够诱导 Pylrin 炎症小体的激活。通过质谱学的方法，他们还首次发现洋葱伯克氏菌感染造成了 Rho 蛋白发生一个脱氨修饰（41 位天冬酰胺转换为天冬氨酸）。进一步的巨噬细胞和小鼠呼吸道感染的实验表明 Pylrin 能够特异性地响应洋葱伯克氏菌的感染，激活小鼠肺部的免疫炎症反应，从而抑制细菌的增殖。

Pylrin 的遗传突变会造成一种叫做家族性地中海热的自炎症疾病，该项研究首次阐明了该疾病基因的正常生理功能，即作为胞内模式识别受体感受病原菌对宿主 Rho 蛋白的修饰，从而实现对相关致病细菌的特异性识别。另外，该研究成果对目前基于 TcdA/B 毒素的疫苗和中和性抗体的开发以及洋葱伯克氏菌在囊肿性纤维化病人中引起严重甚至致死性肺炎的机制也提供了重要启示作用。

➤ 施一公教授课题组研究成果

2014 年 6 月 29 日，《自然》(Nature) 杂志以长文形式 (Article) 在线发表了中国蛋白质专业委员会候任主任委员、清华大学施一公教授研究组题为 “Three dimensional structure of human γ -secretase” 的科研论文，在世界上首次报道了与阿尔兹海默症 (老年痴呆症) 发病直接相关的人源 γ -secretase 的精细三维结构，为理解 γ -secretase 的工作机制以及阿尔兹海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 的发病机理提供了重要线索。

阿尔兹海默症是一类神经退行性疾病，临床表现为脑组织切片中出现淀粉样斑块，神经元逐渐死亡，认知和记忆能力受损，大脑功能逐渐丧失，病人逐渐丧失独立生活能力，最后脑功能严重受损直至死亡。美国前总统里根和英国前首相撒切尔夫人都罹患该疾病。据不完全统计，我国目前大约有 500 万阿尔兹海默症患者，占世界发病总数的四分之一。由于缺乏特效药物，该疾病不但给病人及家属造成极大痛苦，也同时带来沉重的社会负担。

阿尔兹海默病的发生和大脑中淀粉样斑块的形成密切相关。研究证明：淀粉样斑块是由膜整合蛋白酶复合物 γ -secretase 异常切割淀粉样前体蛋白 APP (amyloid precursor protein) 而产生过量易聚集的 A β 42 肽段所致。 γ -secretase 是由四个膜整合蛋白组成的包含 19 次跨膜螺旋的复合体，包括早老素 Presenilin (PS1), Aph-1, Pen-2 和 Nicastrin 四个亚基，其中 Presenilin 是执行酶活功能的膜整合蛋白酶 (intramembrane protease) 活性亚基。目前已经在 Presenilin 上鉴定出一百多个与阿尔

兹海默症有关联的氨基酸突变。解析 γ -secretase 的三维结构，并在此基础上理解其正常工作及致病机理，不仅具有重大科学意义，也将对阿尔兹海默症的药物研发起到重要的指导作用。

然而，膜蛋白的结构生物学研究极具挑战性。要进行结构鉴定，最关键的一步是获得纯度高、化学性质均一稳定、有活性的 γ -secretase 复合物。施一公教授在清华大学建立实验室之后立即针对这个难题启动攻坚。经过大量系统的尝试，以及对表达和纯化方法的不断改造和优化，他们历经数年最终利用瞬时转染技术在哺乳动物细胞中成功过量表达并纯化出纯度高、性质均一、有活性的 γ -secretase 复合体。通过与英国 MRC 分子生物学实验室合作，对获得的复合物样品进行了冷冻电镜 (Cryo-EM) 的分析和数据收集，最终获得了分辨率达到 4.5 埃的 γ -secretase 复合物三维结构。

这项研究成果让人类第一次看到了 γ -secretase 的真实形状、组成和几乎所有的蛋白质二级结构 (α -螺旋和 β -折叠)。该结构显示， γ -secretase 膜内部分呈马蹄型，全部 19 个跨膜螺旋清晰可辨。在胞外区有一个分子量较大、分辨率相对更高的结构域，即负责底物识别的 Nicastrin 亚基的胞外结构域，其原子结构模型得到构建，并初步显示出底物结合的可能位点。

值得一提的是，膜整合蛋白酶主要负责蛋白质受控膜内水解 (Regulated Intramembrane Proteolysis, RIP) 这一重要生理过程，即跨膜肽链在磷脂双分子层中被膜整合蛋白酶水解剪切的反应。这是二十年前被发现的一个重要的细胞信号转导过程，在从细菌到人类的各种生物体内广泛存在，并参与了生物体发育、胆固醇代谢、胁迫反应等生命活动。膜整合蛋白酶包括三大类蛋白，即丝氨酸蛋白酶 Rhomboid，金属蛋白酶 S2P 以及天冬氨酸蛋白酶 Presenilin 和 SPP。施一公教授研究组在过去十年引领着蛋白质受控膜内水解结构生物学研究领域的发展，先后解析了细菌 Rhomboid 同源蛋白 GlpG，古细菌 S2P 同源蛋白，以及古细菌 Presenilin 同源蛋白的晶体结构并揭示了这些膜整合蛋白酶的工作机理。此次获得的 γ -secretase 复合物的三维结构将该领域研究又向前推进了重要的一步。

该论文的第一作者卢培龙是生命学院博士研究生。共同第一作者白晓晨博士曾经师从生命学院隋森芳院士，获得清华大学博士学位后在剑桥 MRC 分子生物学实验室 Sjors H.W. Sheres 课题组从事博士后研究。共同第一作者马丹也是生命学院博士研究生。此外，清华大学生命学院在读博士研究生谢田、闫创业、孙林峰、杨光辉、赵艳雨和周瑞也对本研究做出重要贡献。

本工作获得了科技部、国家自然科学基金委、清华-北大生命科学联合中心的经费支持。

➤ 林圣彩教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、厦门大学林圣彩教授课题组近期的一项研究，找

到了体内细胞调控代谢的一个“开关”，借由它可以“下达”细胞合成代谢或分解代谢“命令”，从而解开了细胞能量代谢研究领域的一个“谜底”。这一发现被认为对包括糖尿病、肿瘤等多种代谢疾病的研究和治疗有着重大意义。2014年7月3日，《细胞—代谢》在线发表了这一研究成果。

能量代谢是细胞中最基本、最重要的活动之一。当能量水平下降时，细胞能通过其感应因子加快能量产生；当能量充裕时，细胞则通过另一感应因子加快耗能的活动，从而维持总体能量平衡。总体说来，代谢可分成合成代谢和分解代谢两种，前者是合成大分子的耗能过程，后者是降解营养物质释放能量的过程。

那么，能量代谢平衡是如何达到的呢？近年来的研究发现，能量代谢平衡调控是由多个与之相关的信号通路所介导，其中最为重要也最被广泛研究的有两条：AMPK 信号通路和 mTOR 信号通路。简单说来，AMPK 信号通路开启的是分解代谢通路，即当细胞能量水平较低时，AMPK 被激活，激发分解代谢，让营养物质如脂肪燃烧为能量；mTOR 信号通路开启的则是合成代谢通路，即当细胞能量水平较高时，mTOR 被激活，激发合成代谢，增加大分子如蛋白质的合成，促进细胞增殖。随之而来的问题是，下达合成代谢和分解代谢“命令”的“指挥官”是谁呢？又是何时下达的呢？

林圣彩教授课题组最近破解了这个“谜底”。他们发现了控制这两个截然相反的代谢路径的“开关”。让人诧异的是，它还竟然是同一个“开关”。这是一种分布在细胞内膜的名为“v-ATPase-Ragulator”的蛋白质复合体。通俗点儿说，当细胞内能量水平降低时，这个蛋白质的形状会发生变化从而让能激活 AMPK 的复合体与其相互作用，使之被激活。激活后的 AMPK 最终下达分解代谢“命令”。反之，当细胞内能量水平较高时，mTOR 将与“v-ATPase-Ragulator”的蛋白质复合体相结合并被激活，开启合成代谢通路。

这一发现对认知代谢稳态的分子机制有着重大的理论意义，将为治疗与代谢紊乱相关的人类重大疾病的治疗提供思路 and 方向。

林圣彩教授课题组长期致力于细胞信号转导的研究。近年来，该课题组潜心研究，不断攻关，取得了一系列重大成果，如揭示细胞如何应对生长因子缺乏的内在机理，发现了细胞自噬“路线图”、还发现了细胞如何感应“饥饿”信号 AMP 的信号传导通路等。其中，“发现细胞自噬‘路线图’”成果曾登上《科学》杂志，并入选 2012 年度“中国科学十大进展”。

➤ 王炜教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、南京大学王炜教授课题组在蛋白质分子功能运动理论研究方面取得重要进展，他们的研究论文“Energy landscape views for interplay among folding, binding, and allostery of calmodulin domains”于 2014 年 7 月 7 日在线发表于《美国科学院院刊》(PNAS, 2014, 111, DOI:10.1073/pnas.1402768111) 上，

论文第一作者是李文飞教授。该项研究与京都大学 Shoji Takada 教授合作完成，并得到国家自然科学基金和江苏省自然科学基金支持。

蛋白质分子是生命系统行使生物学功能最主要的生物大分子，在行使功能过程中，有一大类“别构蛋白”在辅助因子（如金属离子、ATP 分子等）帮助下，在两个功能状态之间反复做开关运动。与只有单个功能结构的“简单蛋白”相比，这类别构蛋白序列所编码的氨基酸水平物理相互作用网络和蛋白结构展现出特殊复杂性，需同时满足如下要求：1）具有漏斗形能量面，以保证其正确折叠；2）两个功能状态之间的能垒尽量低，以实现高效率的功能运动和别构信号的跨尺度传递；3）能够有效地结合辅助因子。别构蛋白如何协调上述三个方面要求，从而同时实现正确的折叠、高效的别构运动和精准的辅助因子结合，以及这类别构蛋白如何组装和调控下游蛋白功能运动的研究，是生物物理、生物化学、医学等多学科普遍关心的前沿方向之一。钙调蛋白(calmodulin)是典型的别构蛋白，通过与钙离子的结合，在一系列信号调控和传导过程（如细胞凋亡、肌肉收缩和神经信号传导等）中起重要作用，其研究一直是相关领域的热点课题。

最近，王炜教授课题组在统计物理学和能量面理论框架下，建立了一个能够统一描述蛋白质折叠、别构运动以及辅助因子结合的理论模型。该模型有效整合了蛋白质折叠的最小阻挫原理以及该小组前期工作中发现的蛋白质序列设计的别构特征，并基于多尺度策略描述了由辅助因子所引入的局域相互作用与蛋白质大尺度构象运动的跨尺度相互作用网络特征，以及辅助因子对能量面的重塑效应。以钙调蛋白为例，通过模拟计算，他们首次在统一的理论模型框架下实现了对别构蛋白折叠、别构运动和辅助因子结合过程的整合描述，并揭示出上述三个动力学过程相互耦合和协调运作的微观物理机制。他们发现，自然界蛋白质高效率别构运动的要求会显著降低折叠能量面的优化程度，从而对折叠动力学引入阻挫。辅助因子的引入能够显著改变别构蛋白的折叠机制：在低辅助因子浓度下，别构蛋白的折叠以“自发折叠”机制为主；随着辅助因子浓度的增加，别构蛋白的折叠机制转化为“诱导折叠机制”。

以上研究结果对揭示分子层次上生物系统实现生物功能的基本物理原则和信号传导机制具有重要意义，并可为寻找基因/蛋白质缺陷相关疾病的有效治疗途径提供参考。

➤ 李霞教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、哈尔滨医科大学李霞教授课题组利用芯片重注释的方法整合 RNA-seq、DNA 甲基化芯片及临床信息等不同水平组学数据，解析了 lincRNA 在人类癌症中的特异性 DNA 甲基化调控模式，并且识别出具有癌症类型特异、癌症亚型特异以及预后相关甲基化模式的 lincRNA，这些 lincRNA 可能参与肿瘤的发生及发展过程。研究成果于 2014 年 7 月 21 日发表在【核酸研究】(Nucleic

Acid Research) 上。

基因间区长非编码 RNA (lincRNA) 为一类长度大于 200 个核苷酸、转录自基因间区的 RNA。lincRNA 通常缺乏蛋白编码能力,但是在生命活性过程的调控中发挥着重要作用。许多 lincRNA 被发现在人类癌症中表达异常,并通过调节细胞凋亡、提高细胞的致癌性或抑制肿瘤生长来影响疾病的进展。尽管一些 lincRNA(如 lincRNA_p21、HOTAIR、PCA3 等)在多种癌症中被解析出比较明确的分子机制,但是对于 lincRNA 在肿瘤及正常组织中的调控机制,特别是在 lincRNA 是否受到 DNA 甲基化的调控方面至今未能得到明确的解释。

李霞教授指导智慧、宁尚伟等博士、青年教师完成的研究成果,旨在通过研究 lincRNA 相关的甲基化水平数据,在人类正常组织及癌症组织中分析 lincRNA 不同功能区域的甲基化模式。研究首先开发了一种重注释策略,将来自 Infinium DNA 甲基化芯片的探针重新注释到 lincRNAs 相关的功能位点。继而利用 Infinium 450k DNA 甲基化芯片数据重注释结果,构建了 20 种不同癌症类型的 4629 个肿瘤样本及 705 个正常样本的 DNA 甲基化谱。

研究发现,lincRNA 在不同癌症中具有差异的 DNA 甲基化模式。根据 lincRNA 在肿瘤样本中的启动子甲基化水平,研究人员将 2461 个具有注释到启动子区域的甲基化探针的 lincRNA 进行了分类,发现在肿瘤样本中属于抗甲基化的 lincRNA (RM lincRNA) 具有相对保守的转录调控区域,并在正常组织中存在普遍的表达。通过整合癌症亚型数据及病人临床数据进行分析,识别出癌症状态特异、癌症亚型特异及预后相关甲基化模式的 lincRNA (GAS5、MEG3、HOTAIR 等)。在对癌症-异常甲基化 lincRNA 网络的分析结果中发现,具有在肿瘤样本与正常样本异常甲基化模式的 lincRNA,如 lincRNA_002726 (前列腺癌)、XLOC_013045 (子宫内膜癌) 等,可能参与了肿瘤的发生及发展过程。该研究发现的高甲基化及低甲基化 lincRNA 为开发 lincRNA 作为生物标记物及潜在的癌症治疗靶点提供了新的视野。

◆ 会议简讯

➤ 中国生物化学与分子生物学会第十一届会员代表大会暨 2014 年全国学术会议将于 2014 年 8 月 21-23 日在厦门召开

中国生物化学与分子生物学会第十一届全国会员代表大会暨 2014 年全国学术会议将于 2014 年 8 月 21-23 日在厦门召开。会议以“动态生物化学”为主题,同时设立了蛋白质的动态复合物和结构功能、能量代谢的动态平衡、蛋白质翻译后的动态修饰与功能效应、功能蛋白质的亚细胞动态分布、核酸的动态修饰与基因表达调控、动态糖修饰与功能、靶分子药物筛选与作用机制、生物化学教育、青年科学家论坛、博士生论坛等十个专题。本次会议共邀请约 80 位国内外知名报告人分别

就其研究成果做出精彩阐述。参会代表约为 1500 人。

会议网址: <http://csbmb2014.csp.escience.cn/dct/page/1>

➤ **第三届全国生物物理化学会议将于 2014 年 7 月 23-26 日在山东青岛召开**

全国生物物理化学会议由中国化学会主办,会议的目的是为华人生物物理化学同行提供一个学术交流的平台,促进我国生物物理化学学科的发展。目前该会议已成功举办两届,第一届由北京大学承办,第二届由武汉大学、华中师范大学承办。

第三届全国生物物理化学会议由中国石油大学(华东)承办,将于 2014 年 7 月 23 日-26 日在山东青岛召开,会议主题为“交叉、融合、创新”。热忱邀请相关领域的专家学者和研究生来参加此次生物物理化学盛会,共同研讨我国生物物理化学发展战略,促进生物物理化学领域的自主创新,展望生物物理化学的未来发展趋。

会议网址: <http://www.ncbpc3.org>

➤ **第三届超分子系统研讨会-多肽与蛋白质组装及其功能化将于 2014 年 8 月 24-26 日在长春举行**

第三届超分子系统研讨会是由吉林大学超分子结构与材料国家重点实验室承办的超分子化学领域的国际性会议。会议宗旨是为相关科研工作者提供一个高水平的国际交流平台,共同研讨超分子科学的最新动态与发展趋势。上届“超分子系统研讨会—动态与自适应”在杭州浙江大学的顺利召开,第三届“超分子系统研讨会—多肽与蛋白质组装及其功能化”将于 2014 年 8 月 24-26 日在长春吉林大学前卫南校超分子楼隆重举行。本届会议邀请到超分子领域最具影响力的著名大学与研究机构的外国专家、两院院士、“千人计划”、长江学者和国家杰出青年基金获得者等 30 余人领衔主讲,重点介绍多肽与蛋白质超分子体系的前沿进展和创新成果,会议议题包括多肽自组装、蛋白质自组装、蛋白折叠与解折叠、蛋白质纳米通道和仿生自组装。热诚邀请世界各地的专家学者和研究生参与此次会议,通过广泛深入的交流,加强彼此间沟通与合作,促进超分子化学学科的发展。

会议网址: <http://sssymposium.08k.cn>

附：

中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会 第二届委员会组成名单（2011-2016）

主任委员：昌增益

前任主任委员：王志珍

副主任委员：（按姓氏拼音排序）

韩家淮 李根喜 梁宋平 罗永章 施蕴渝 王恩多 许瑞明

秘书长：李根喜

副秘书长：雷 鸣

委员：（按姓氏拼音排序）

昌增益 柴继杰 陈国强 陈清西 丁建平 房学迅 冯 雁 冯新华 高 福
韩家淮 何庆瑜 胡红雨 江 凡 蒋澄宇 来鲁华 赖立辉 雷 鸣 李 林
李 明 李 霞 李根喜 梁 毅 梁宋平 林圣彩 刘劲松 龙 勉 罗永章
牛立文 彭宣宪 戚正武 饶子和 邵 峰 施一公 施蕴渝 苏晓东 隋森芳
汤其群 汪世龙 王 炜 王春光 王恩多 王江云 王志新 王志珍 魏 群
翁羽翔 吴东海 武 一 夏 斌 徐 平 许瑞明 杨芃原 臧建业 张增辉
赵世民 赵新生 郑德先

（编辑：李根喜，联系电话：025-83592510；Email: genxili@nju.edu.cn）