

# 中国生物化学与分子生物学会

## 蛋白质专业委员会通讯

(第十九期)

2015. 1. 28

- 纪念曹天钦先生逝世 20 周年活动在上海举行
- 国家蛋白质科学研究(上海)设施第一届用户专家小组成立会暨第一次全体会议顺利召开
- 国家重大科学研究计划“细胞生长调控的重要蛋白质群的功能与作用机制”结题验收会顺利召开
- 国家重大科学研究计划“染色体结构与功能”项目中期总结会顺利召开
- 高福非洲抗“埃”归来专访：中国对埃博拉可防可控
- 施一公、邵峰获吴杨奖之基础医学奖
- 杨芃原、李根喜获 2014 年度教育部高校科研优秀成果奖
- 新闻链接：2014 年生物医学研究拉斯克奖
- 研究进展

### ◆ 纪念曹天钦先生逝世 20 周年活动在上海举行

为缅怀曹天钦先生，追思其高尚情操和人格魅力，学习其严谨治学、刻苦钻研的人生态度，继承和发扬老一辈科学家的优良传统和作风，2015年1月7日-8日，由曹天钦基金会、中科院上海生科院生化与细胞所和中科院上海交叉学科研究中心共同在上海举行了纪念曹天钦院士逝世 20 周年活动。北京大学常务副校长柯杨教授、北京大学医学部陆林教授、清华大学生命科学学院院长施一公院士(中国蛋白质专业委员会候任主任委员)受邀出席纪念活动。中科院上海分院副院长张旭研究员、中科院上海生科院院长李林院士(中国蛋白质专业委员会委员)、中科院上海生科院生化与细胞所历任所领导和部分两院院士以及曹天钦先生的同事、学生及生前好友等近 70 人参加了纪念活动。曹天钦基金会理事长林其谁院士主持纪念活动。

为期两天的纪念活动包括前往陵园为曹天钦先生扫墓和举行座谈会及学术报告会。整个纪念活动简朴而庄重，充满了对先生智慧人生和高尚品格浓浓的敬意。8日上午的座谈会上，曹天钦先生的儿子曹惟正向大家讲述了其父在早期留学及回国后工作与生活的点点滴滴，并通过一张张珍贵的老照片展示了他心目中慈爱的父亲

形象。龚祖埏研究员作为曹天钦基金会代表发言，他详细介绍了曹天钦先生的科研生涯和取得的重大成就。他说，曹先生学识渊博，是我国蛋白质科学研究的先驱，其对病毒生化的研究工作开启了我国生命科学研究的新领域。曹先生的人格魅力，使他赢得了与之交往的国际友人的高度尊敬，他也由此成为推动我国对外科技合作的重要使者。生化与细胞所所长刘小龙在发言中说，曹先生把自己毕生的精力贡献给了祖国的科技事业，在一生科学求知的道路上不怕困难、不计得失、勇攀高峰的精神令人钦佩和感动。先生严于律己，宽以待人，为人师表，大师风范，为后人树立了光辉的学习榜样。

在座谈会上，柯杨对邀请其参加这次纪念活动表示衷心感谢。她谈到，在当下学风浮躁、价值观扭曲的环境下，召开纪念和追思老一辈科学家无私奉献、爱国敬业精神的纪念会显得尤其重要且必要。这次纪念活动虽然低调而朴实，但却震撼心灵。追忆先生的一生，让人从内心深处反思自己在对待工作、生活的态度以及对待长辈、同事、学生的态度。她表示回到北京大学后也会展开相应的教育活动，让先生的不朽精神代代相传。施一公也作了激情发言，他讲述了曹天钦先生对清华大学生命科学学院的支持和帮助，对先生为推动中国生命科学事业发展的远见卓识表示由衷的敬佩。他谈到，先生把自己的毕生精力无私的奉献给了祖国的科技事业，由此书写了自己伟大光辉的一生，他的人生追求是新时期“中国梦”的最好诠释。施一公还结合自己的亲身经历，谈到回国后面对诸多现实问题坚守梦想、矢志不渝的心路历程。陆林讲述自己与曹天钦的渊源，表示会继承和发扬曹天钦的精神，像先生一样做人、做事、做学问。张旭在发言中谈到，曹天钦先生是我们的前辈，他光辉的一生为我们留下宝贵的精神财富，是我们取之不尽，用之不竭的动力源泉。李林在发言中谈到，以曹天钦先生为代表的老一辈科学家是研究所的骄傲，他们用自己光辉的人生实践铸造了研究所之魂。我们一定要学习老一辈科学家的榜样，把先辈们创立的不朽精神发扬光大。李载平、戚正武、陈远聪、陈作义以及学生代表先后发言，讲述自己眼中的曹天钦，通过具体事情的回忆，让大家深刻感到曹先生的真性情和“大侠”义，还提出对研究所历史文化遗产的意见和想法。

座谈最后，林其谁院士对于曹天钦在中科院学部及国际科学联合会工作方面做出的贡献进行了补充说明，同时，他还提到，座谈会上大家各抒己见，提出很多富有前瞻性的建议，引导、鞭策研究所继续向前发展。

下午的学术报告由曹天钦基金会会员阮康成研究员主持，生化与细胞所李劲松研究员、复旦大学药学院余科教授、生化与细胞所蛋白质中心张荣光研究员以及曹天钦第五代学生谭若颖博士向大会分别做了主题报告，展示在细胞重编码与胚胎发育、m-TOR 目标癌症治疗、同步辐射光源和结构生物学以及 miRNA 特征领域所取得的研究成果及现状。最后，阮康成研究员做总结发言，他谈到，曹先生对晚辈关爱提携、对朋友情深意长的品质给大家留下深刻印象，曹先生对其学生的学术水平及人格教育的熏陶以及学生们对其反哺之情令人钦佩和感动，他希望晚辈们将曹

先生的精神和传统继续发扬光大。阮康成研究员还介绍了曹天钦基金会的成立目的、历届活动及捐助人的学术地位等情况。

#### ◆ 国家蛋白质科学研究（上海）设施第一届用户专家小组成立会暨第一次全体会议顺利召开

2014年11月26日，国家蛋白质科学研究（上海）设施第一届用户专家小组成立会暨第一次全体会议在海科路园区顺利召开。会议由第一届用户专家小组组长、中国科学技术大学教授施蕴渝院士（中国蛋白质专业委员会副主任委员）主持，中科院上海生科院副院长倪福弟、生化与细胞所党委书记兼副所长王学才出席会议并致辞，生化与细胞所副所长、国家蛋白质科学中心·上海主任雷鸣（中国蛋白质专业委员会副秘书长），副主任张荣光，主任助理黄超兰，丁建平研究员（中国蛋白质专业委员会委员）及设施各系统用户联系人参加了会议。

倪福弟首先回顾了用户专家们在设施建设过程中给予的帮助和建议，希望用户专家能够在运行中持续发挥指导与咨询作用。王学才表示生化与细胞所高度重视设施的建设，希望设施在专家的关心和帮助下为用户提供更加高效、优质的服务。雷鸣向大会作报告，回顾设施建设以及2014年设施开放试运行的情况。

第一届用户专家小组由中国科学技术大学教授施蕴渝院士任组长，成员包括张凯、陈新、秦钧、董宇辉、樊春海、龚庆国、郝权、金长文、林天伟、刘志杰、吕军鸿、苗龙、滕脉坤、王新泉、吴蓓丽、徐彦辉、叶升、杨芃原（中国蛋白质专业委员会委员）、张鹏、周佳海、朱平等全国10余个地区的22名设施用户专家。会议审议并通过了《用户专家小组工作条例》等设施用户服务相关规范及管理文件。随后，张荣光和黄超兰共同主持召开了用户专家分系统会议。全体人员针对设施本系统的服务申请、服务评议的具体要求进行了深入讨论，并确定了设施各系统服务细则与方案。与会期间，用户专家还就设施的规划与发展提出了宝贵意见。

#### ◆ 国家重大科学研究计划“细胞生长调控的重要蛋白质群的功能与作用机制”结题验收会顺利召开

以上海生科院为第一承担单位，中科院院士、中国蛋白质专业委员会委员李林为首席科学家的国家重大科学研究计划项目“细胞生长调控的重要蛋白质群的功能与作用机制”结题验收会，于2014年9月29日在中科院上海生科院生化与细胞所新生化大楼321会议室召开。

中科院前沿科学与教育局生命科学处沈毅处长、上海生科院科研处张宇副处长、上海生科院生化与细胞所周金秋副所长、项目组专家中国科学技术大学施蕴渝

院士（中国蛋白质专业委员会副主任委员）、项目组专家复旦大学医学院查锡良教授、复旦大学生命科学院赵世民教授（中国蛋白质专业委员会委员）、上海生科院健康所秦樾研究员、复旦大学医学院汤其群教授（中国蛋白质专业委员会委员）、中科院生物物理研究所张宏研究员、上海生科院生化与细胞所李伯良研究员、中科院遗传与发育研究所曹晓风研究员，课题负责人上海生科院生化与细胞所廖侃研究员、中国科学技术大学姚雪彪教授、上海交通大学医学院程金科教授及学术骨干等40余人参加了此次会议。

国家重大科学研究计划“细胞生长调控的重要蛋白质群的功能与作用机制”包括四个课题：成形素诱导的信号转导通路的调控机制、细胞生长过程细胞骨架可塑性的调控机制、细胞有丝分裂染色体运动的调控机制、细胞周期中蛋白质修饰的作用与调控机制。课题承担单位除上海生科院之外，还有中国科学技术大学、上海交通大学、复旦大学。

会议由李林主持，他首先对与会领导和专家的莅临表示欢迎。随后，沈毅和周金秋分别代表中科院和项目承担单位致辞。会上，李林针对项目需解决的关键科学问题、研究内容、研究框架和思路、课题设置、研究队伍、考核指标等做了总体介绍，并汇报了课题一的课题结题报告，各课题负责人也依次汇报了各课题结题报告。与会领导和专家们在听取了各课题汇报后，就目前整个项目、课题进展和成果及各课题间的组织管理合作等方面提出了宝贵的意见和建议。

在专家组讨论评议中，与会专家们对于项目进展和成果给予了充分的肯定，并就各课题的完成情况、对项目总体目标的贡献、研究成果的创新性和科学价值、人才培养情况及主要存在的问题分别给予了几点意见和建议。各课题负责人将在此次会议结束后，结合专家意见认真总结，归纳并提炼出更精炼出彩的结题报告提交科技部。

#### ◆ 国家重大科学研究计划 “染色体结构与功能” 项目中期总结会顺利召开

2014年8月19日，以上海生科院为主要承担单位的国家重大科学研究计划项目“染色体结构与功能”中期总结会在国家蛋白质科学中心·上海（筹）A楼210会议室召开。

会议由项目首席科学家、中国蛋白质专业委员会副秘书长雷鸣研究员主持。中科院前沿科学与教育局生命科学处沈毅处长、上海市科委基础研究处陈馨副处长、上海生科院科研处张宇副处长，项目责任专家施蕴渝院士（中国蛋白质专业委员会副主任委员），以及项目专家组成员隋森芳院士（中国蛋白质专业委员会委员）、牛立文教授（中国蛋白质专业委员会委员）、屈良鹤教授、戚益军教授，课题负责人各单位专家和科研骨干20余人参加了此次会议。

国家重大科学研究计划“染色体结构与功能”项目包括“蛋白质复合物调控染

染色体结构的分子机理”、“ncRNA 调控染色体结构的分子机理演化”、“端粒与染色体稳定性”、“染色体调控异常与人类疾病”四个课题。课题参加单位有上海生科院、清华大学和南开大学。

会上，雷鸣对各位专家和领导的到来表示欢迎。沈毅、陈馨和张宇分别代表中科院、上海市科委和项目承担单位致辞，希望各课题组之间能加强交流合作，进一步凝练方向突出亮点，做出重大突破。雷鸣针对“染色体结构与功能”项目的基本情况、研究内容、研究进展和指标完成等情况做了总体报告，各课题负责人及学术骨干依次汇报了课题中期总结报告和调整方案报告。与会专家们就各课题的进展情况及研究中存在的问题提出了宝贵意见和建议。

与会专家充分肯定了项目及课题的阶段性和良好进展。各课题负责人及学术骨干表示在后续的项目实施过程中，将会紧扣“染色体结构与功能”这一主题，积极开展各项研究，加强课题间的交流、共享及合作，争取在染色体结构与功能这一国际前沿研究领域取得重大创新与突破

#### ◆ 高福非洲抗“埃”归来专访：中国对埃博拉可防可控

编者按：在“谈埃色变”之时，高福院士亲赴非洲抗埃一线，令人敬佩，编者因此转载《中国青年报》2014年12月27日03版邱晨辉文章。

高福伸出手来，和多日未见的老朋友握了三下，在过去一段时间里，这种日常见面打招呼的方式对他而言却显得有些奢侈。这位中国科学院院士、中国疾病预防控制中心副主任回国后解除隔离的第一天，就来到2014中国科协热点问题学术报告会，向公众讲述其在一线抗击埃博拉的经历。

2014年9月17日，包括高福在内的59名医务人员，组成中国疾病预防控制中心移动实验室检测队，赶赴非洲塞拉利昂开展埃博拉出血热检测工作，高福任检测队负责人。那时候，公众谈到埃博拉有些“谈埃色变”，直到现在，这种恐惧仍未完全散去，埃博拉病毒会否突变，会否传到中国，防控难易度如何，当天，高福结合其一线经历做了题为《动物源性传染病的发生与控制：埃博拉与流感》的报告。

正如高福这些“回来的人”感受到的“防控”措施一样，刚开始接受隔离，他们不能和公众见面，后来见了面不敢握手，便借鉴国外的碰肘礼，用胳膊肘碰一碰。高福说，“从2003年非典以后，我国建立起的联防联控机制，以及强有力的领导力，足以把这个病控制住。”他说大家可以吃颗定心丸，即使埃博拉传入中国，凭借中国现有的传染病联防联控机制，埃博拉仍是可防可控。

相比之下，高福在塞拉利昂看到的是“联防联控机制”的欠缺，尽管当地也知道如何做一些防护，但缺乏一些“接地气”的措施，没有足够的硬件和人力。比如，

塞拉利昂首都地区只有 6 辆救护车，而一旦把感染人员隔离后，没有足够的人力和物资提供给他们吃饭喝水。此外，当地还有一个习俗，即在亲人去世后，要做最后的拥抱，这在埃博拉肆虐的情况下也成了危险因素。

12 月 5 日，世界卫生组织（WHO）最新数据显示，全球已在包括利比里亚、塞拉利昂、几内亚、尼日利亚、塞内加尔、西班牙、美国和马里在内的 8 个国家发现 17145 起埃博拉确诊和疑似病例，其中 6070 人死亡。

这并不能说人类在埃博拉这场战役中失败了，高福说，只能说我们丢了上半场比赛，没能将病毒消灭在萌芽状态，或者说未能有效控制在西非三国疫区，使得病毒传播到了美国 and 西班牙等国家，并在当地发生了本地病例，但对于下半场，他说，包括他在内的科学家都“很有信心”。

至于令人担心的“病毒变异”，目前来看，也没有科学证据证明埃博拉病毒已经发生变异，高福说，还需要密切关注、加强病毒监测与研究。

当天，高福在报告中提到，2003 年的 SARS 病毒、2005 年的禽流感、2009 年的甲型 H1N1 大流感、2012 年中东的 MERS、2013 年我国 H7N9 禽流感感染人的事件，以及 2014 年发生的西非埃博拉的流行等，这些引起公众关注的新发突发传染病呈现出一个共同点：那就是病毒的动物源性。

这是一个“警告”，即随着人类居住环境的改变，人类与野生动物的关系越来越近，随之而来的就是来源于动物的病原感染人类事件，新发突发传染病病毒都是经过动物传播给人类的。比如我们习惯到活禽市场要鲜活宰杀，“为什么在发达国家如美国、英国禽流感不厉害？因为他们没有吃活禽的习惯。

高福说，病原通过识别宿主细胞的受体而进入易感宿主体内，从而引发疾病；又由于人类对于动物源性病原的“陌生”，使得免疫反应过分强烈，从而导致严重的致病结果，如 SARS、禽流感和最近发生在非洲的埃博拉，无一例外。病毒通过其基因组中与宿主结合的蛋白的突变来适应新的宿主，从而打开进入人体的“大门”。他认为，防治传染病，要从改善生态环境、调整生活习惯上下功夫。

#### ◆ 施一公、邵峰获吴杨奖之基础医学奖

2014 年 11 月 27 日上午，被称之为“中国医药最高荣誉”的“吴阶平-保罗·杨森医学药学奖”（简称“吴杨奖”）在北京大学医学部举行颁奖典礼，13 位为中国医学、药学、卫生做出杰出贡献的专家学者获奖，致辞的有吴杨奖名誉主席、十一届全国人大常委会副委员长桑国卫，吴杨奖共同主席、原卫生部副部长、中国医院协会会长黄洁夫，吴杨奖共同主席、北大药学院教授张礼和，吴杨奖管理委员会副主任、西安杨森制药有限公司总裁凯撒。数百位医药卫生界人士、学生参加了隆重的颁奖仪式。

吴阶平先生（1917-2011）是中国杰出的医学科学家。他于 1937 年毕业于燕京

大学，1942年毕业于北平协和医学院，1947年赴美国芝加哥大学进修。他在泌尿外科领域做出了杰出的科学贡献，为中国的泌尿外科临床事业奉献了毕生精力。他创办了北京第二医学院（现首都医科大学），还为周恩来等中外国家领导人提供了优质的医疗服务。在他担任中国医学科学院院长、协和医学院院长期间，他和同事抵制卫生部对当时医科院一位研究员的浮夸，为此很快卸任协和医学院院长。为铭记吴阶平的学术优秀、医术精良、人格高尚，多个医学奖项以吴阶平命名，其中以吴杨奖最负盛名。

吴杨奖设立于1994年，今年为20周年纪念的特殊年份。二十年来，吴杨奖奖励了中国临床医学、药学和卫生学领域三百多位杰出学者，建立了盛誉。今年吴杨奖委员会决定新增“基础医学”奖项，因其首次获奖人将有标志性作用而广为关注。

评选委员会委派北京大学教授饶毅揭晓吴杨奖基础医学奖获奖者。1990年代与吴阶平先生有交往的饶毅在宣布获奖人时讲道：“今年开始颁发基础医学奖项，符合吴阶平先生的意愿。吴氏四兄弟在协和学医，虽然三位是临床医生，但吴阶平本人有研究工作，他的弟弟是基础医学研究的专家。吴杨奖基础医学奖项第一位获得者是世界著名的结构生物学家，他回国后不仅通过体制改革支持一批年轻科学家、培养一批学生，而且在科研第一线做出重要贡献，今年，其工作不仅超越他自己在美国时期的水平，而且经过近十年努力后，他成功地解析了一组由四个蛋白质组成的跨膜复合体，因为其具有在脂质膜中进行水解活性，而其基因变化可以导致老年痴呆症，从而对基础和临床同时起到了推动作用，也为治疗阿尔兹海默症提供了基础。他就是清华大学的施一公教授”。

黄洁夫为施一公颁奖后，饶毅宣布基础医学的第二位获奖者邵峰：“他本科毕业于北京大学化学系，在美国密歇根大学获得生物化学博士学位，美国加州大学和哈佛大学做博士后。十年前他回国建立自己的独立实验室，全部独立研究生涯都在中国北京进行。他研究病原微生物与宿主细胞相互作用，发现病菌致病重要的分子，也发现宿主细胞内炎症小体中的重要分子及其机理。他的研究不仅代表他个人的优异，也证明我国科技体制改革是有成功样本的。他的工作是在王晓东领导的北京生命科学研究所进行，得到国际同行推崇。他是一位少有的具有批判性的中国科学家，我自己和他曾同事时也经常看到他战战兢兢。但愿他的得奖也使我国有些人关注改革成功却风雨飘摇的北京生命科学研究所。”邵峰在个人短暂的获奖感言中讲到，吴杨奖对自己的承认，也是肯定十年来一大批回国努力工作的科学家，“我算是他们中的一个代表。”

适逢感恩节，在颁奖典礼现场，感谢家人成为吴杨奖获得者获奖感言的重要主题，包括施一公在内的13位获奖者表示平日工作太忙，很少有时间陪伴家人，要特别感谢家人的支持。邵峰在获奖感言中提到，他平日花了很多时间在工作，很少时间与家人在一起。他的父母在北京照顾邵峰夫妻二人与孩子。所以，“我感谢我的家人……没有他们，很难想象这个家怎么维持下去，”邵峰说。

获得临床医学奖的首都医科大学附属北京朝阳医院主任医师、教授曹斌不仅感谢导师的指导，还特意感谢了他的夫人，“她不仅在生活上照顾我，在事业上她还是一个非常好的老师和帮手。”

同样获得临床医学奖的医师、来自中国医学科学院肿瘤医院的李晔雄在常见淋巴瘤的病例和临床方面做出重要贡献，在国内首次报道韦氏环和鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的首选治疗模式。他发表获奖感言时提及，在瑞士留学时有三年是和家人分开的。“非常感谢家人的支持，”李晔雄说。

另一位临床医学奖的获得者、首都儿科研究所主任医师、教授李龙是临床小儿外科医生，他首次提出肠重复畸形血运分型方法，探索出单纯切除重复肠管保留主肠管新术式，培养小二腹腔镜外科医生 1500 余名。李龙在发表感言中称，平时起早贪黑，很少陪家人，每逢周末要去全国各地开会会诊，也没有时间陪在家人身边，“感谢他们”。

获得吴杨奖药学的中国食品药品检定研究院研究员李波，自 2000 年组建了中国药物安全评价实验室，在国内创建符合国际 GLP 标准的药物安全评价技术体系。他虽然不是临床医师，但是平时工作忙也没有时间陪伴家人，“感谢家人、父母、夫人和女儿”。

施一公代表全体获奖者发表了获奖感言。

#### ◆ 杨芑原、李根喜获 2014 年度教育部高校科研优秀成果奖

中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会两位委员的科研成果荣获 2014 年度高等学校科学研究优秀成果奖，具体获奖情况如下：

奖种名称	等级	项目名称	主要完成人	主要完成单位
自然科学奖	2	蛋白质组高效富集、酶解和质谱分析新技术和新方法	杨芑原, 陆豪杰, 刘宝红	复旦大学
	2	蛋白质定量及活性表征的电化学研究	李根喜, 殷咏梅, 孙丽洲, 李昊, 赵婧, 曹亚, 张凯	南京大学, 南京医科大学第一附属医院, 上海大学

#### ◆ 新闻链接：2014 年生物医学研究拉斯克奖

拉斯克奖基金会于 2014 年 9 月 8 日宣布，将基础医学研究奖授予 56 岁的日本京都大学研究人员 Kazutoshi Mori 和 59 岁的美国加州大学旧金山分校的 Peter



Walter，以表彰他们在未折叠蛋白质反应方面的研究。

自上世纪 80 年代末，他们的实验室揭示了内质网如何处理那些氨基酸线型序列未折叠成适当 3D 形状的蛋白质。内质网是处理细胞分泌蛋白和膜蛋白的细胞工厂。在探测到未折叠蛋白质的有害发展后，内质网会向原子核发送信号，以激活能修复该问题的基因。该研究影响了囊胞性纤维症和色素性视网膜炎等疾病的治疗。拉斯克基础医学研究奖通常被称为诺贝尔生理学或医学奖的风向标，86 位拉斯克奖得主之后曾获诺贝尔奖。

来自法国格勒诺布尔约瑟夫·傅立叶大学现年 72 岁的 Alim Louis Benabid 和美国埃默里大学现年 76 岁的 Mahlon DeLong 获得拉斯克临床研究奖。他们的研究也始于上世纪 80 年代，他们在动物和人体试验中显示，利用外科手术在大脑中植入一台设备，可以刺激丘脑底核，减缓帕金森氏症患者的颤抖和其他症状。2002 年，美国监管部门批准了这种治疗帕金森氏症的方法。

现年 68 岁的美国华盛顿大学研究人员 Mary-Claire King 获得拉斯克特殊成就奖。King 于 1990 年发现了 BRCA1 乳腺癌风险基因以及开发出辨识一个家庭成员的 DNA 分析法。该方法首次用于帮助父母寻找在 1976 年~1983 年阿根廷军事政权独裁期间失散的孩子，自那之后，该方法开始用于辨别自然灾害和“9·11”恐怖袭击中的受害者。

## ◆ 研究进展

### ➤ 邵峰研究员课题组研究成果

2014 年 08 月 06 日, *Nature* 以 Article 形式发表了中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细菌内毒素(LPS)的胞内天然免疫受体最新成果，该论文题为 “Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS”。

Lipopolysaccharide (LPS, 脂多糖)，俗称为内毒素，是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分。LPS 也是病原菌最为重要的模式分子，可诱导严重免疫反应，是败血症和内毒素性休克最主要的诱因。机体天然免疫的核心是识别病原模式分子的模式识别受体(PRR)，PRR 蛋白中最为人们熟知的就是定位于膜上 Toll 样受体家族。Bruce Beutler、Ruslan Medzhitov 和 Charles Janeway 等人于上世纪 90 年代鉴定出 Toll 样受体 4(TLR4) 为 LPS 的膜上受体，LPS 结合 TLR4 后诱导细胞因子和炎症因子转录。最近在小鼠巨噬细胞中的研究表明进入胞内的 LPS 可诱导非经典炎症小体通

路(inflammasome)的激活，导致细胞炎症性坏死，在小鼠内毒素性休克模型中起关键作用。但胞内 LPS 如何被识别进而诱导炎症性坏死的机制以及人的细胞是否也存在胞内 LPS 感知通路则完全不清楚。

邵峰实验室近年来一直专注于研究宿主细胞质中感知病原细菌的分子免疫机制。在 2011 年的一项研究中，他们首次鉴定出 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)。去年上半年，邵峰团队还发现 Pyrin 蛋白（遗传突变导致家族性地中海热自炎症疾病）作为 PRR 蛋白感受多种不同病原菌和毒素对宿主 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 (Xu et al., Nature 2014)。

在该项最新的研究中，邵峰实验室的研究人员首先建立了一个将 LPS 高效导入哺乳动物细胞内的转染方法，使得 LPS 诱导细胞坏死由 20~30% 提升到 95% 左右，利用这个强大和稳定的实验体系，他们首先发现人源的单细胞对胞内 LPS 诱导细胞坏死敏感，该过程由 Caspase-4 蛋白所介导。Caspase-4 以及 Caspase-5 为小鼠非经典炎症小体通路中 Caspase-11 在人中的同源蛋白，属于炎症性 Caspase 家族。他们同时也发现，和小鼠 Caspase-11 只在巨噬细胞中表达不一样，Caspase-4 表达并不局限于巨噬细胞，在一些人的上皮细胞和角质细胞中也有很高的表达，并且这些非免疫细胞也能通过 Caspase-4 响应胞内 LPS。

为进一步研究 Caspase-4/11 响应胞内 LPS 的激活机制，研究人员在大肠杆菌和昆虫细胞两个体系中表达和纯化了 Caspase-4/11。在鉴定重组表达的 Caspase-4/11 蛋白的过程中，他们发现，大肠杆菌来源的蛋白以高聚合状态存在，而昆虫体系表达的蛋白则为均一的单体，并且昆虫表达的 Caspase-4/11 在和细菌的裂解物孵育后也会发生聚合。以这个意外的现象为线索，他们进而通过一系列的生化实验，发现并证明 LPS 可以直接结合 Caspase-4/11，并诱导其发生寡聚化，寡聚后的 Caspase-4/11 则显示出明显的蛋白酶活性，诱发细胞炎症性坏死。Caspase-5 和 Caspase-4/11 一样，也能够直接结合 LPS，发挥受体的功能。

Caspase-4/5/11 和细胞凋亡中 initiator caspase(Caspase-8/9)以及经典炎症炎症小体通路中的 Caspase-1 类似，他们的 N 端都由 CARD 或类似的死亡结构域组成。因此，研究者一般认为 Caspase-4/5/11 的激活和 Caspase-1/8/9 类似，由上游的一个包含 CARD 或死亡结构域的蛋白通过蛋白相互作用诱导寡聚而激活，如 Caspase-9 由 Apaf-1 激活，Caspase-1 由 NOD 样受体激活。邵峰团队在进一步深入研究后发现，Caspase-4/5/11 的 CARD 结构域非常特别，可以直接结合 LPS，并发生寡聚化。他们还在该结构域中找到了可能结合 LPS 的残基位点，这些位点突变体不仅丧失结合 LPS 的能力，同时也失去介导 LPS 诱导细胞坏死的功能。

这项研究不仅鉴定了胞内 LPS 的受体蛋白，使得开发败血症药物成为可能，同时也对我们理解 Caspase 家族蛋白的激活机制有很大的概念突破。

### ► 王伟教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、南京大学物理学院王伟教授课题组在力调控蛋白质分子与配体结合及其功能方面的研究取得重要进展，他们的研究论文“Single molecule force spectroscopy reveals force-enhanced binding of calcium ions by gelsolin”于2014年8月7日在《自然-通讯》(Nature Communications)上在线发表 (doi:10.1038/ncomms5623)，论文共同第一作者包括博士生吕春梅和高翔，通讯作者是物理学院曹毅教授、王伟教授以及新加坡 IMCB 的 Robert Robinson 教授，后者提供了有关蛋白的基因质粒。该项工作得到国家自然科学基金和科技部 973 计划支持。

细胞骨架是细胞三大系统之一，在维持细胞形貌、承受外力和保持细胞内部结构的有序以及细胞运动，物质运输，能量转换，信息传递和细胞分裂等方面起着重要作用。凝溶胶蛋白 (gelsolin) 是调控细胞骨架肌动蛋白微丝结构的重要蛋白分子，对肌动蛋白微丝进行剪切和封盖。钙离子的结合可以改变凝溶胶蛋白亚基的构象，使整个凝溶胶蛋白从球状结构变成珍珠项链状线性结构，从而调控其活化和功能。然而生化实验发现凝溶胶蛋白与钙离子的解离常数仅在数百微摩尔量级，远远高于数十微摩尔左右的正常生理钙离子浓度。这就使得凝溶胶蛋白的活化机制很难基于现有的生化实验数据来解释。这一难题一直困扰着相关领域的科学家，是细胞骨架研究中的一个重要基础问题。

王伟教授、曹毅教授及其合作者发展了一种测量蛋白与配体结合的新型实验方法，通过原子力显微镜测量单根凝溶胶蛋白分子在不同钙离子浓度下的解折叠力，研究其在受力下与钙离子的结合强度 (图 1)。他们的实验结果表明，施加在凝溶胶蛋白分子两端的外力导致其与钙离子的结合强度指数增加，10 皮牛左右外力可提高 5.5 倍结合强度。在生理条件下，不同亚基间的相对运动会使得凝溶胶蛋白内部有着较大的张力，从而使得其可以在较低钙离子浓度下活化，他们通过对照实验揭示了这一机制(图 2)。这一发现很好地解释了凝溶胶蛋白活化的机理，解决了困扰人们多年的难题。此外，他们的实验结果也丰富了人们对外力调控蛋白质与配体结合的新认识。通常情况下，外力可改变蛋白天然态的构象，降低蛋白与配体的结合，甚至引起蛋白质的解折叠。但该项实验研究却表明在某些条件下，适当的外力却可以“帮助”蛋白质与配体的结合。分子动力学理论模拟表明这一效应是通过改变凝溶胶蛋白钙离子结合位点的构象来实现的。

尽管人们已观测到力可改变生物过程这一现象，但其分子机制却一直不甚明晰。该项研究以凝溶胶蛋白为例揭示了由离子配位导致蛋白不同亚基构象和张力的变化，刻画了力调控蛋白分子功能的分子机制，证实了力是非常重要的生物信号。

这一发现将促进人们对许多复杂生物过程的认识,从力的角度定量刻画蛋白的功能运动和信号过程。

### ► 施一公院士课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会候任主任委员、清华大学施一公院士研究组解析了转运蛋白 AdiC 介导 pH 依赖性底物转运的分子机制。相关论文“Molecular mechanism of pH-dependent substrate transport by an arginine-agmatine antiporter”发表在 8 月 18 日的《美国国家科学院院刊》(PNAS) 上。

诸如大肠杆菌、沙门氏菌和鼠疫杆菌一类的肠致病菌,都是依赖于复杂的耐酸性系统 (acid-resistance systems, ARs) 在胃极端酸性的环境中生存。在三种已知的 ARs 中, AR2 和 AR3 的分子机制得到了更深入地解析。在大肠杆菌中, AR2 和 AR3 各自利用两个分子元件: 一个嵌入膜中的氨基酸反向转运蛋白 (antiporter) 和一个胞质脱羧酶来排出细胞内的质子。

AR3 包含有一个氨基酸反向转运蛋白 AdiC, 负责胞外 L-精氨酸 (Arg) 与胞内胍基丁胺 (Agm) 的交换。一个精氨酸脱羧酶 AdiA, 通过移除 Arg $\alpha$ -羧基团上的一个二氧化碳分子将 Arg 转换为 Agm。与 AR3 相似, AR2 包含有一个反向转运蛋白 GadC, 负责胞外 L-谷氨酸 (Glu) 与胞内  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 的交换。两个 Glu 脱羧酶 GadA 和 GadB 将 Glu 转变为 GABA。AR2 或 AR3 每一次转运和脱羧循环都可以将细胞质中的一个质子排出至细胞外环境中, 由此提高细胞内 pH, 促进细菌在酸性环境下存活。

氨基酸反向转运蛋白 AdiC 或 GadC 的转运活性都严格地依赖于 pH 值。两种转运蛋白都只在 pH 值 6.0 或以下时显示强大的转运活性。在中性或更高的 pH 值下, AdiC 或 GadC 均没有显著的转运活性。尽管当前研究人员已获得了一些关于 AdiC 的结构信息, 对于 AdiC 感知酸性 pH 的分子机制却仍不完全清楚。

在这篇文章中, 研究人员借助于丙氨酸扫描诱变 (alanine-scanning mutagenesis) 和体外基于蛋白脂质体的转运分析技术, 确定了 Tyr74 是 AdiC 中一个至关重要的 pH 感应器。他们证实 AdiC 变异体 Y74A 在所有检测的 pH 值上均显示强大的转运活性, 并维持了对 Arg:Agm 严格的底物特异性。用苯丙氨酸 (Phe) 而非其他的氨基酸来替代 Tyr74, 可以维持 pH 依赖性的底物转运。

结合这些观测结果与结构信心, 研究人员确定了 pH 诱导 AdiC 激活的运作模型: 质子之间的阳离子- $\pi$  相互作用以及 Tyr74 的芳香族侧链打破了 AdiC 封闭的构象, 使得 AdiC 能够感知 pH 值。鉴别出这一 pH 感应器以及 pH 感应机制将推动理解细菌的 pH 依赖性耐酸机制。

**另悉:** 2014 年 9 月 2 日, 施一公研究组在 PNAS 上发表了题为“Crystal structure of the  $\gamma$ -secretase component nicastrin” 的文章, 首次揭示了  $\gamma$  分泌酶底物招募亚基 Nicastrin 胞外区的高分辨率晶体结构, 为理解  $\gamma$  分泌酶的组装方式以及工作机

制提供了重要线索。

阿尔茨海默症(老年痴呆症)致病蛋白 $\gamma$ 分泌酶由四个亚基组成——Presenilin (PS1), Aph-1, Pen-2 和 Nicastrin, 其中 Nicastrin 被认为是 $\gamma$ 分泌酶用来招募和识别底物的。虽然 $\gamma$ 分泌酶具有着非常重要的功能,但是此前并没有 $\gamma$ 分泌酶以及它的任何一个亚基的原子分辨率的结构,这阻碍了人们对 $\gamma$ 分泌酶的精细结构以及功能的认识。

施一公研究组首次报道了 $\gamma$ 分泌酶的 Nicastrin 亚基的高分辨率晶体结构,该结构是由大小两个裂片通过中心的疏水相互作用组装的。底物结合区域位于大裂片上,并且该区域被来自小裂片上的一段称为盖子的区域覆盖住,从而阻止了底物的进入。通过对结构的分析并结合之前的生化研究,施一公研究组提出了 Nicastrin 的工作模型:当有底物靠近时, Nicastrin 的大小裂片会发生相对运动,从而使得盖子区域被挪开,进而位于大裂片上的底物结合区域被暴露出来,能够对底物进行识别。

### ► 王江云研究员课题组研究成果

2014年9月11日,美国化学会杂志 JACS 在线发表了美国蛋白质专业委员会委员、中国科学院生物物理研究所王江云研究员研究组的最新研究成果——《基因编码非天然氨基酸作为光致电子转移探针扩展荧光蛋白的传感性质》。该研究利用基因密码子扩展技术,实现了在活细胞中编码一系列卤代酪氨酸(3-氯代酪氨酸(CIY)、3,5-二氯代酪氨酸(CI<sub>2</sub>Y)、3,5-二氟代酪氨酸(F<sub>2</sub>Y)、2,3,5-三氟代酪氨酸(F<sub>3</sub>Y)、2,3,5,6-四氟代酪氨酸(F<sub>4</sub>Y)),在荧光蛋白中实现了大分子中的光致电子转移现象,基于光致电子转移原理发展了对 pH 及 Mn(III)敏感的荧光传感器。

基因编码和荧光蛋白传感器是生物学研究中的重要技术手段。在过去的几十年中,人们已经开发出多种荧光蛋白传感器,用于监测金属离子, pH 值,第二信使和翻译后修饰,这对于解析它们在体内信号转导网络中的作用是至关重要的。这些荧光蛋白传感器通常依赖于荧光共振能量转移或者绿色荧光蛋白 GFP 荧光团酚基的质子化/去质子化来发挥作用。尽管它们现在已被广泛应用,但是在分析物结合前后,这些荧光蛋白传感器的荧光强度变化通常都在两倍以内。相比之下,光致电子转移(photo-induced electron transfer, 简称 PET)机制开始越来越广泛地被引用到荧光传感器设计中来,最重要的原因在于分析物结合前后,荧光蛋白传感器可以展现出显著的荧光强度变化(通常可以增强 10 至 100 倍)。PET 同时也是光合作用中的主要反应, PET 过程广泛存在于生物系统中,如细胞色素 c 氧化酶、核苷酸还原酶、DNA 光解酶等,其对磁感应等生物过程也具有非常重要的意义。

该研究将一系列卤族元素取代的酪氨酸通过基因密码子扩展的手段定点插入到荧光蛋白(iLov2)中,发现在非天然氨基酸与荧光蛋白发光中心 FMN 之间的

发生了快速的光致电子转移，并测量到电子转移发生在 0.2 纳秒。通过荧光检测科研人员得到了一系列对 pH 具有不同响应能力的荧光蛋白突变体，利用该传感器他们检测了细胞质的酸化过程，该传感器将适用于研究活细胞中的 pH 值变化过程。同时科研人员首次得到了可以基因编码的对 Mn (III) 敏感的荧光蛋白，这将有利于检测与生物和环境相关的 Mn (III) 的浓度，为筛选高效的锰过氧化物酶提供了平台，为实现高效的木质素降解及生物质转化提供了研究工具。该研究为蛋白动态构象变化研究提供了新的研究手段，为利用合成生物学手段生产可再生能源提供了新的研究思路，为蛋白设计提供了新的工具。

### ➤ 苏晓东教授课题组研究成果

国际著名综述期刊 *Annual Review* 于 2014 年 10 月 17 日在线发表了其 *Pharmacology and Toxicology* 子刊题为“caspase-6 的活化、调节及其与神经退行性疾病的关系” ( *Activation and Regulation of Caspase-6 and Its Role in Neurodegenerative Diseases* ) 的综述文章，此文由中国蛋白质专业委员会委员、北京大学蛋白质与植物基因国家重点实验室及生命科学学院生物动态光学成像中心 ( *BIOPIC* ) 的苏晓东教授受邀完成。在这篇综述中，苏晓东及其同事详尽总结了 caspase-6 功能与结构研究的国际现状，特别是他的课题组近八年来关于 caspase-6 结构生物学的系统性研究成果，重点阐述了该蛋白酶与神经退行性疾病的关系。此综述的发表标志着苏晓东课题组在 caspase-6 结构与功能方面的系统性研究成果得到了国际上的普遍关注与认可。

*Annual Review* 是一个具有重大影响力的国际学术年刊，所发表的论文均为特别邀请的综述，对近几年国际上特定热点研究领域进行回顾、总结与点评。每篇综述所邀请的作者均是近年来在该领域作出了杰出贡献的科学家。此次该年刊邀请苏晓东教授正是因为其研究小组在过去几年中解析了多个 caspase-6 的晶体结构，发表了多篇相关重要论文并且纠正了领域内的一些误解与错误观点，通过系统性地研究在不同状态下的晶体结构及生化研究，发现了 caspase-6 的独特“自活化”特性，在原子分辨率水平详尽阐明了其活化、抑制及调控机理，为设计 caspase-6 的小分子抑制剂或者激活剂打下了坚实的结构基础。本文的发表表明苏晓东课题组在 caspase-6 方面的研究在国际上处于领先水平。

Caspase 是一类特异性剪切天冬氨酸位点的半胱氨酸蛋白酶，人类中存在的十余种 caspases 涉及免疫反应、细胞凋亡等多种重要生物学功能。Caspase-6 所属的 effector caspase 亚家族是细胞凋亡的主要执行者。然而，近年来的研究显示 caspase-6 在神经退行性疾病，例如，亨廷顿氏症和阿尔兹海默症中扮演着非常重要的角色。特异性地抑制 caspase-6 的活化或者其总体活性将是治疗相关疾病的一种潜在重要手段。苏晓东实验室 2010 年于 *EMBO report* 杂志发表了 apo-caspase-6 的首个晶体结构，随后，2012 年又于 *Journal of Biological Chemistry* 杂志发表了模

拟磷酸化状态的 caspase-6 的晶体结构，阐释了 caspase-6 的磷酸化调控机理。2014 年又在晶体学专业杂志 *Acta Crystallogr. D* 上发表了带有 pro-domain 的 caspase-6 的晶体结构，揭示了 pro-domain 的功能及调控机理。至此，苏晓东实验室共解析并发表了 5 种不同状态的 caspase-6 的晶体结构，为以 caspase-6 为靶标的药物设计提供了坚实的结构信息，其阐释的 caspase-6 的活化与调控的分子机理，为相关神经退行性疾病的发病机理和治疗手段的研究提供了新的思路与方向。

实验室 caspase-6 的研究工作主要由现已毕业的王晓君博士、曹骏博士及刘祥博士完成，王晓君博士也是这篇 *Annual Review* 综述的第一作者。

### ➤ 王志新院士课题组研究成果

2014 年 10 月 21 日，清华大学、复旦大学和华中农业大学等单位的研究人员在《Cell Research》以“Structural insights into the negative regulation of BRI1 signaling by BRI1-interacting protein BKI1”为题发表了一项最新研究成果，研究人员提供了明确的生化证据表明，BAK1 在 BRI1 激活的早期事件中起着至关重要的作用，BKI1 可竞争性地抑制 BAK1 和 BRI1 细胞溶质结构域上的转磷酸化作用。这些结果不仅揭示了由 BRI1 识别的 BKI1 的根本结构基础，也对油菜素类固醇诱导的 BRI1 激活的启动机制，提供了深刻的见解。本研究通讯作者是中国蛋白质专业委员会委员、清华大学生命科学学院教授王志新院士。

通过细胞表面受体的信号感知，以及这一信号到细胞内部的转导，对于所有的生命形式都必不可少。在植物中，一个这样的大家族受体是富含亮氨酸重复序列受体样激酶（LRR-RLKs），在拟南芥中有超过 220 个成员，在水稻中有大约 400 个成员。每一个 LRR-RLK 都含有富亮氨酸重复胞外结构域——通常可结合配体（一个单一的跨膜螺旋），和启动细胞内信号转导的细胞质激酶结构域。

两个已经得到充分研究的 LRR-RLKs 是 brassinosteroid-insensitive 1 (BRI1)——brassinosteroid (BR)受体，和作为 BRI1 激活共同受体的 BRI1-associated kinase 1 (BAK1)。BRs 是植物特有的类固醇，在各种发育和生理过程中发挥重要的作用，如茎伸长、叶发育、导管分化、雄性育性、开花时间、老化、气孔发育、对生物和非生物胁迫的抗性。

BRI1 或 BR 生物合成或信号通路其他组件的突变，会导致严重的生长异常，包括矮化、雄性不育、延迟开花、顶端优势减弱和黑暗中的光形态发生。相反，BR 含量增加或 BR 信号增强，可以提高纤维素的生物合成、生物量的积累和植物生长。

BR 信号是由 BR 与细胞表面受体激酶(BRI1)的结合而启动的。如果没有 BRs，BRI1 KD（激酶结构域）通过其自动抑制羧基端并与抑制蛋白 BKI1 相互作用，被保持在一种基底状态。BR 与 BRI1 的胞外结构域，可引起 BRI1 KD 的自身磷酸化、BRI1 末端自动抑制作用的释放、BKI1 磷酸化作用及其与质膜的解离，从而导致

BRI1 和 BAK1 复合物的形成。

BRI1 和 BAK1 的 KDs 可在多个位点彼此发生转磷酸化作用，以形成完全激活的受体。激活的 BRI1 能够使多个受体样胞质激酶磷酸化，包括 BR 信号转导激酶 (BSKs) 和 constitutive differential growth 1, 它们可相互作用并可能激活 bri1-抑制因子 1 磷酸酶转换 BRI1 的下游 BR 信号。BSK 家族包括 12 个成员 (BSK1-12), 在 BR 信号中发挥冗余的作用。

虽然在过去的十年里 BR 信号激活已被广泛研究，但是我们理解的一个主要差距在于，调节 BR 诱导的 BRI1/BAK1 关联和相互磷酸化的早期分子事件。BR 如何与 BRI1 结合，从而导致 BRI1 KD 的局部激活或自身磷酸化，仍不清楚。

在这项研究中，研究人员报道了具有 BKI1 来源 BRI1-互动模体 (motif) 的复合物中的 BRI1 KD 的晶体结构。研究人员还提供了明确的生化证据表明，BAK1 在 BRI1 激活的早期事件中起着至关重要的作用，BKI1 可竞争性地抑制 BAK1 和 BRI1 细胞溶质结构域上的转磷酸化作用。

研究还指出，类固醇诱导的 BRI1 和 BAK1 胞外域的异源二聚化，可将它们的胞质 KDs 带到正确的方向，以与 BKI1 和转磷酸作用竞争。这些结果不仅揭示了由 BRI1 识别的 BKI1 的根本结构基础，也对油菜素类固醇诱导的 BRI1 激活的启动机制，提供了深刻的见解。

### ► 王恩多院士课题组研究成果

2014 年 11 月 20 日，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王恩多研究组以“A minimalist mitochondrial threonyl-tRNA synthetase exhibits tRNA-isoacceptor specificity during proofreading”为题在国际学术期刊《Nucleic Acids Research》在线发表了一项最新研究成果，揭示了天然存在的小型苏氨酸-tRNA 合成酶(threonyl-tRNA synthetase, ThrRS)在遗传信息传递过程中，对蛋白质合成质量控制的机理。

氨基酰-tRNA 合成酶(aaRS)催化合成氨基酰-tRNA 为蛋白质生物合成提供原料，该催化反应称为 tRNA 的氨基酰化反应。通常 aaRS 催化的该反应为两步反应：第一步为氨基酸的活化，即 ATP 活化氨基酸为 AMP-氨基酸，第二步反应是将活化的氨基酸转移到 tRNA 的 3' 末端生成氨基酰-tRNA。aaRS 负责为蛋白质由 mRNA 翻译为正确的蛋白质提供原料，它催化的氨基酰化反应的速度和清除错误的中间物和产物的编校反应精确地调控整个翻译过程的效率和控制翻译的质量。

绝大多数真核生物的线粒体中，同时包含解码亮氨酸密码子 CUN (N: A, C, G, T) 的 tRNA<sup>Leu</sup>(CUN)、UUR (R: A, G) 密码子的 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) 以及解码苏氨酸密码子 ACN 的 tRNA<sup>Thr</sup>2; 而在极少数酵母线粒体中，tRNA<sup>Leu</sup>(CUN) 基因消失了，进化出了一个独特的 tRNA<sup>Thr</sup>(CUN) (tRNA<sup>Thr</sup>1)，该 tRNA 具有 2 个显著特征：1) 该 tRNA 在反密码环第 32 位以及第 33 位插入了一个额外的 U，因此，具有 8 个核



昔酸的反密码环，这是目前发现的非常特异的反密码环；2)该 tRNA 将 CUN 密码子编码为 Thr 而非 Leu。此外，催化 tRNAThr1 以及 tRNAThr2 氨基酰化的 aaRS——酵母线粒体 ThrRS (ScmtThrRS)在进化过程中丢失了编校结构域，只保留了氨基酰化结构域和 tRNA 结合结构域，产生了小型的 ThrRS。因此，酿酒酵母线粒体内 ScmtThrRS/tRNAThr 相互作用系统是进化过程中产生的非常独特的相互作用系统，关于其识别 tRNAThr1 的方式以及介导的翻译过程中的质量控制机理，尽管经过广泛研究，但却并不清楚。

王恩多研究组的副研究员周小龙等最新研究发现，ScmtThrRS 可以误活化 Thr 的类似物 Ser，tRNAThr2 可以显著地促进 ScmtThrRS 的依赖 tRNA 的转移前编校；有趣的是，tRNAThr1 却不具有该功能，因此，ScmtThrRS 是至今第一次发现的具有 tRNA 等受体特异性编校的 aaRS；进一步研究了 ScmtThrRS 在氨基酰化以及编校反应中识别 tRNAThr1，tRNAThr2 的识别方式以及编校机理；此外，利用构建的酿酒酵母 ScmtThrRS 基因敲除株在体内研究发现，ScmtThrRS 的氨基酰化结构域和 tRNA 结合结构域协同进化来识别特有的具有 8 个反密码环的 tRNAThr1。这些研究结果详细阐明了天然的缺失了编校结构域的小型 ThrRS 如何确保遗传信息传递的忠实性、酵母线粒体内 CUN 重编码的机理；确凿地证明，依赖 tRNA 的转移前编校发生在氨基酰化结构域，为阐明本领域的这一争论性问题提供了新证据与新视角。

### ➤ 颜宁、施一公教授等研究成果

2014 年 12 月 15 日，清华大学医学院颜宁研究组与生命学院施一公研究组、以及英国 MRC 分子生物学实验室 Sjors Scheres 研究组合作在《自然》(Nature) 期刊在线发表题为“Structure of the rabbit ryanodine receptor RyR1 at near-atomic resolution” (兔源 RyR1 的近原子分辨率结构) 的研究长文，揭示了目前已知最大离子通道 Ryanodine 受体 RyR1 的三维结构，为理解其功能提供了重要线索。

钙离子是生命体中最为丰富的阳离子之一，也是细胞信号传导中重要的第二信使，参与调控肌肉收缩、细胞分泌、神经信号传递等重要生命过程。在正常情况下，细胞质中的钙离子浓度维持在 100 nM 左右的低浓度，而内质网（或肌肉组织肌质网）中的钙离子浓度却高达 mM 级，是细胞内的“钙库”。在肌肉细胞中，当细胞外或者肌质网中的钙离子释放到细胞质时，会引发肌肉的收缩反应。这一过程称为肌肉兴奋收缩偶联，是骨骼肌及心肌运动的分子基础。而负责将钙离子从肌质网快速大量释放到胞浆中的是一种称作 Ryanodine 受体(Ryanodine Receptor, 简称 RyR) 的高通量钙离子通道。

RyR 以四聚体的形式行使功能，每个单体超过 5000 个氨基酸，因此其四聚体总分子量达到二百三十万道尔顿 (2.3 MDa)，是目前已知的最大离子通道蛋白。在哺乳动物中有三种 RyR 蛋白，其中 RyR1 主要分布在骨骼肌细胞中，RyR2 主要

分布在心肌细胞中，RyR3 则最早在脑细胞中发现，它们在序列上具有高度保守性。RyR 的离子通道开关受到包括钙离子浓度在内多种信号的复杂调控。RyR 的突变体会导致诸如肌中央轴空病(central core disease, CCD)、恶性高热易感症(malignant hyperthermia susceptibility, MHS)等疾病。大量文献报道统计表明，目前已有超过 500 种 RyR 突变体与疾病有关。

由于 RyR 的重要生理功能及其作为钙离子通道的基础研究意义，针对其结构与功能的研究一直备受关注。自上世纪 70 年代科学家发现这个蛋白、80 年代开始系统研究 RyR 迄今近 40 年，国内外很多实验室都致力于对 RyR 的结构分析，但限于 RyR 庞大的分子量，蛋白获取和蛋白结晶的难度都十分大，之前仅有个别小片段的晶体结构。过去 20 年中，多篇文献报道了 RyR 的低分辨率电镜结构，揭示其蘑菇状的外形特征，但是这些电镜结构的分辨率最高只达到 10 埃（1 纳米）左右，无法看清该蛋白的二级结构。

近两年单颗粒冷冻电镜在探测器和计算方法上发生革命性进展，利用冷冻三维重构的方法解析蛋白质原子分辨率结构已成为可能。颜宁研究组、施一公研究组与英国 MRC 的 Sjors Scheres 教授合作，摸索了新的蛋白纯化策略，获得优质的蛋白样品，利用单颗粒冷冻电镜方法，成功解析了兔源的 RyR1 蛋白与其抑制蛋白 FKBP12 的复合物三维结构。该结构总体分辨率达到了 3.8Å，其中负责离子运输的跨膜区分辨率甚至超过 3.5 Å，可以准确搭建原子结构模型。

兔源 RyR1 每个单体包含 5037 个氨基酸，其中 3000 多个氨基酸的原子坐标获得解析。除去之前已经获得的三个可溶区结构域片段，该电镜结构首次揭示了跨膜区（每个单体含有近 500 个氨基酸）、以及可溶区中三个全新结构域的接近原子分辨率三维结构。RyR1 的结构整体呈现四次对称的金字塔形状。其跨膜区具有类似于电压门控离子通道的折叠特点，但还有额外的结构域以实现通道开闭状态的调控。跨膜区的高分辨率及高质量密度揭示了 RyR1 识别钙离子的机理及其高通量运输钙离子的分子基础。整体结构分析显示了庞大的细胞质结构域的层级结构组织特征以及调控通道开关的可能机制。该研究对于肌肉-收缩偶联以及与之相关的疾病的认识也具有重要的意义，也为治疗相关疾病提供了重要的结构线索。

本文的通讯作者是清华大学医学院的颜宁教授、生命学院的施一公教授以及英国 MRC 分子生物学实验室的 Sjors H. W. Scheres 教授；共同第一作者是清华大学医学院的四年级博士生闫澍，生命学院五年级博士生闫创业以及英国 MRC 的博士后白晓辰。清华大学生命学院的李雪明研究员和北京大学医学部生物物理学系尹长城教授参与了该研究。

### ➤ 来鲁华教授课题组研究成果

中国蛋白质专业委员会委员、北京大学来鲁华教授受美国化学会志主编邀请撰写了展望型综述，回顾和展望了系统生物学对基于结构的药物设计的重要影响(J.

Am. Chem. Soc. 2014, 136:11556-11565)。在该展望中，他们阐述了以系统为中心的基于结构的药物设计观点以及以系统状态为靶标进行药物干预的观点，探讨了在系统生物学时代未来应该更加关注的药物设计新方向。这些新研究方向拓展了药物设计的研究思路，为解决当前新药研发所遇到的瓶颈问题提供了新的手段，对于针对重大复杂疾病的药物研发具有重要意义。

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）