

中国生物化学与分子生物学会

蛋白质专业委员会通讯

(第十六期)

2013. 7. 18

- 第十一届全国酶学学术讨论会暨邹承鲁诞辰 90 周年纪念会在无锡召开
- 细胞应激生物学国家重点实验室第一届学术委员会第二次会议顺利召开
- 国家重大科学研究计划项目“染色体结构与功能”启动
- 热休克蛋白 90 α 定量检测试剂盒获国家第三类（最高类别）医疗器械证书
- 邵峰研究员荣获 2013 年度国际蛋白质学会青年科学家奖
- 林圣彩教授研究成果入选 2012 年度“中国科学十大进展”
- 昌增益教授应邀担任学术刊物 BBRC 的执行编委
- 王恩多院士发表氨基酰-tRNA 合成酶研究系列成果
- 高福研究员在 H5N1 禽流感病毒跨种间传播机制方面取得重大突破
- 谢晓亮、苏晓东等教授研究揭示 DNA 别构效应
- 李根喜教授在蛋白质定量的电化学研究方面取得成果
- 王江云研究员在基因密码子的扩展研究方面获得重要进展
- 柴继杰研究员揭示 NLRC4 蛋白自抑制作用的分子机制
- 第四届全国“跨学科蛋白质研究”学术讨论会筹备情况通报

◆ 第十一届全国酶学学术讨论会暨邹承鲁诞辰 90 周年纪念会在无锡召开

中国生物化学与分子生物学会第十一届全国酶学学术讨论会暨邹承鲁诞辰 90 周年纪念会于 2013 年 5 月 16-19 日在江苏无锡举行, 此次会议由中国生物化学与分子生物学会酶学专业委员会、浙江清华长三角研究院、上海交通大学生命科学技术学院、清华大学生命科学学院等单位共同主办。本次会议在邹承鲁院士的故乡无锡举行, 开幕当天又正值邹先生的生日(5 月 17 日), 以此来纪念这位新中国杰出的爱国科学家、新中国生物化学的奠基人之一。

17 日上午的开幕式由第四届酶学专业委员会常务副主任兼秘书长、第二届蛋白质专业委员会委员冯雁教授主持, 原全国政协副主席、九三学社中央副主席王志珍院士(蛋白质专业委员会原主任委员)、中国生物化学与分子生物学会理事长王

志新院士（蛋白质专业委员会委员）、无锡市政协副主席蔡捷敏、中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所王恩多院士（蛋白质专业委员会副主任委员）、原南开大学校长饶子和院士（蛋白质专业委员会委员）、第四届酶学专业委员会主任周海梦教授、原中国生物物理学会理事长、原清华大学生物科学与技术系主任赵南明教授等在主席台就座。会议首先由周海梦教授致开幕词，然后由王志新院士致辞，无锡市政协蔡捷敏副主席也代表无锡市领导致辞，对各位代表的到来表示热烈的欢迎和衷心的感谢，并预祝大会取得圆满成功！

本次讨论会吸引了来自全国各地的酶学研究领域的专家、学者近 200 名代表参加，收到会议论文摘要 116 篇，论文墙报 38 份，均超过上届。本届讨论会邀请了 5 位知名专家作精彩的大会特邀报告，分别是中科院上海生化细胞所王恩多院士的“Discovery of a potent benzoxaborole-based antipneumococcal agent targeting leucyl-tRNA synthetase”、美国北卡罗莱纳大学药理学系王泽峰教授的“人工 RNA 特异性内切酶的设计并构造”、南开大学生命学院/清华大学医学院饶子和院士的“Picornavirus uncoating intermediate captured in atomic detail”、清华大学医学院颜宁教授的“Structural and mechanistic investigations of the voltage-gated sodium channels”和中科院生物物理所赫荣乔研究员的“探讨酶（蛋白质）的记忆”；此外还安排武汉大学生命科学学院梁毅教授（蛋白质专业委员会委员）、华东理工大学药学院杨弋教授等 16 位在酶学研究领域有重要影响的科学家作了大会专题报告，内容涉及酶的分子作用机制、酶的结构与功能关系、酶的分子进化、酶在临床治疗和药物开发中的应用研究等多个方面的研究进展；会议期间还进行了论文墙报的展示交流和优秀论文的评选，为活跃在本领域的中青年学者提供了学术交流的平台。与会代表相互交流酶学领域的最新研究成果、研究方法与技术，共同探讨我国酶学研究的发展方向和应用前景。

17 日下午，举行了邹承鲁院士诞辰 90 周年纪念会，纪念会由王志新院士主持。首先是全体参会代表起立，为邹承鲁院士默哀一分钟；然后大会现场放映了一段特别为本次纪念会制作的邹承鲁院士生平短片，时长约六分半钟；接着进行大会发言追思，在两个多小时的时间里，来宾及代表踊跃发言，有邹先生的生前好友、同事、弟子和家人，包括王志珍院士、王志新院士、王恩多院士、饶子和院士、李林院士（蛋白质专业委员会委员）、徐涛研究员、赵南明教授、李伯良研究员、周海梦教授、梁宋平教授（蛋白质专业委员会副主任委员）、梁毅教授、邹宗平女士等。他们对先生表达了深切缅怀之情，追忆先生的言谈举止、音容笑貌，感谢先生生前对自己以及单位的关心、支持和帮助。先生的爱国情怀、严谨治学和正直敢言给大家留下了深刻的印象。

会议期间还召开了生物化学与分子生物学会第四届酶学专业委员会第二次会议（5 月 17 日晚上），讨论了召开第四届酶学专业委员会第三次会议的时间和地点（2015 年 4 月中下旬于杭州，由浙江理工大学承办），并且通报了武汉大学、

吉林大学和西南大学等三家单位有意承办拟于2015年10月召开的第十二届全国酶学学术讨论会。会议讨论并通过了由墙报评审专家小组提交的优秀墙报论文获奖名单。会议决定在酶学专业委员会下筹建工业酶学专业组，由酶学专业委员会主任、副主任负责专业组的具体筹建工作，相关进展情况以通讯的方式通报各位委员。会议还讨论了本届酶学专业委员会拟加强科普工作，鼓励委员专家在余下的两年任期内多做科普工作，积极开展科普报告、撰写和发表科普文章。

经过两天的会议，闭幕式于18日下午举行。闭幕式由第四届酶学专业委员会主任周海梦教授主持，第四届酶学专业委员会常务副主任兼秘书长冯雁教授宣布本次大会的“优秀论文奖”评选结果，由周海梦教授为3位获奖代表颁发荣誉证书。在冯雁教授致闭幕词后，周海梦教授宣布：第十一届全国酶学学术讨论会暨邹承鲁诞辰90周年纪念会胜利闭幕！

本次学术讨论会可谓内容丰富、形式多样，与会代表积极踊跃参与互动，学术氛围热烈浓厚，充分反映了我国酶学研究的现状和最新进展。与会代表们对本次会议的组织工作一致给予高度评价，认为会议取得了圆满成功，并对会务组周到细致的服务表示感谢。此次讨论会将进一步明确今后我国酶学研究的方向和重点，也将促进对酶和生命本质的深刻认识，为提升我国酶学研究的水平、缩短与国际前沿的差距起到积极的推动作用，对我国的酶学研究及相关产业发展具有重要的指导意义。

◆ 细胞应激生物学国家重点实验室第一届学术委员会第二次会议顺利召开

2013年5月25-27日，“细胞应激生物学国家重点实验室”第一届学术委员会第二次会议在厦门大学翔安校区顺利召开。学术委员会委员们和实验室成员参加了本次会议。会议由学术委员会主任清华大学王志新院士（中国蛋白质专业委员会委员）主持。这次会议的主要议题是检查国重室建设期的工作，审阅国重室提交的验收报告。

会上，实验室主任韩家淮教授（中国蛋白质专业委员会副主任委员）就两年来实验室在建设期所做的工作包括主要科研进展、队伍建设和人才培养、平台建设、实验室开放运行、运行管理等方面向委员们做了详细的汇报。实验室三个研究方向的学术带头人韩家淮教授，周大旺教授和林圣彩教授（中国蛋白质专业委员会委员）也分别围绕实验室在细胞应对外界刺激的应激反应生物学、细胞应对自身癌变的应激反应生物学、细胞应对代谢状况变化的应激反应生物学等领域的工作进展进行了汇报。各学术委员对实验室在建设期内所取得的成绩给予充分的肯定，认为国重室已经很好地完成了原来既定的各项任务，同意国重室近期向科技部提交验收报告，并就进一步做好后续各项验收工作给予积极的建议。同时，委员们还对实验室下一步的建设和发展提出了许多意见和建议。会后，委员们还仔细参观了翔安校区的国

重点实验室，对现有的科研平台、设施、实验室的学术氛围等表示满意。

◆ 国家重大科学研究计划项目“染色体结构与功能”启动

2013年3月29日，以中科院上海生科院生化与细胞所研究团队为主体所承担的国家重大科学研究计划项目“染色体结构与功能”启动会召开。会议由项目首席科学家雷鸣研究员主持。

会上，项目首席科学家雷鸣研究员介绍了项目基本情况、课题设置和预期达成目标等。该项目分设“蛋白质复合物调控染色体结构的分子机理”、“ncRNA 调控染色体结构的分子机理”、“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，结合了技术侧重不同的多方面的研究力量，主要承担单位有中科院生化与细胞所、清华大学和南开大学。与会专家和领导结合该项目就基础研究如何促进人口健康与经济社会发展进行了讨论，对项目的实施提出了建设性意见。之后，课题负责人及学术骨干分别介绍了各自的研究计划，并表示在项目实施过程中团队成员间将展开紧密合作，共享实验与技术方法等。大家就各课题的具体研究内容和技术路线等进行了热烈讨论，与会专家也提出了针对性的意见和建议。

项目责任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）和项目专家组成员清华大学隋森芳院士（中国蛋白质专业委员会委员）在总结中认为，“染色体机构与功能”项目课题设置合理，方向凝练，团队年轻，希望在项目实施过程中以多种方式加强学术交流，增进研究合作，取得重要突破，并通过这一项目帮助年轻的研究队伍成长起来。

科技部基础研究司重大科学研究计划处、中科院生命科学与生物技术局生物医学处、上海市科委、基础研究处、中科院上海生命科学研究院相关负责人等30余人参加了此次会议。

◆ 热休克蛋白 90 α 定量检测试剂盒获国家第三类（最高类别）医疗器械证书

热休克蛋白（Heat shock proteins, HSPs）是细胞在某些环境因素或应激条件刺激下形成的一类具有分子伴侣特性的蛋白质。1974年 Tissieres 课题组从果蝇中分离得到了 HSPs。按照蛋白的大小，HSPs 分为 HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 和小分子 HSP。人热休克 90 α （Hsp90 α ）是热休克蛋白家族中的重要成员。1989年 Weber 课题组首次报道了人 Hsp90 α 的全长基因序列。至此，人 Hsp90 α 的真实身份被最终确认。1992年 Ferrarini 课题组发现人 Hsp90 α 能被肿瘤细胞分泌到细胞外。尽管人 Hsp90 α 从发现至今已有二十余年，但其分泌调控机制却并不清楚。

2009年，中国蛋白质专业委员会副主任委员、清华大学生命科学学院罗永章教授在世界上首次报道了肿瘤细胞特异分泌 Hsp90 α 的调控机理，并证明分泌型 Hsp90 α 能促进肿瘤侵袭及转移，其含量与肿瘤恶性程度正相关。该项研究被 DNA 双螺旋结构的发现者之一 James D. Watson 博士推荐在 PNAS 上发表。在此基础上，罗永章课题组和烟台普罗吉生物科技发展有限公司联合开发了性能稳定的“Hsp90 α 定量检测试剂盒”，用于人血浆中 Hsp90 α 定量检测，于 2010 年获得医疗器械生产许可证，进而开展了世界首个血浆 Hsp90 α 作为肿瘤标志物的临床试验（总样本数 2347 例），用于肺癌患者的病情监测和疗效评价。2013 年 4 月 12 日，该试剂盒获得了国家食品药品监督管理局颁发的第三类（最高类别）医疗器械证书。这是自 Hsp90 α 发现 24 年来，在国际上首次证实血浆 Hsp90 α 是肺癌相关肿瘤标志物。

◆ 邵峰研究员荣获 2013 年度国际蛋白质学会青年科学家奖

因在病原菌和宿主相互作用分子机制研究方面取得一系列原创性成果，北京生命科学研究所研究员、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）委员邵峰博士日前获得了国际蛋白质学会颁发的青年科学家奖（The 2013 Protein Society Young Investigator Award；此前名为 The Irving Sigal Young Investigator Award），颁奖典礼将于今年 7 月份在波士顿举行的蛋白学会 27 届年会上进行，届时邵峰博士将作大会学术演讲。

邵峰博士 1996 年本科毕业于北京大学技术物理系应用化学专业，1999 年于中科院生物物理研究所获得硕士学位后赴美留学，2003 年获得美国密西根大学医学院生物化学系博士学位。2005 年在哈佛大学医学院完成博士后训练后，由北京生命科学研究所引进回国，开始自己独立的研究生涯，目前为北京生命科学研究所研究资深研究员。邵峰博士长期从事病原菌感染和宿主天然免疫的生物化学机理研究，近年来在对痢疾杆菌、肠致病大肠杆菌、肺炎军团菌和假单胞菌的感染毒力机制以及巨噬细胞炎症小体天然免疫通路研究方面取得了一系列原创性研究成果，包括发现由病原菌毒力效应蛋白介导的、三种全新的蛋白质翻译后修饰方式和首次鉴定出细菌鞭毛蛋白的胞内天然免疫受体，2005 年回国后以通讯作者在 Nature, Science 和 Cell 三大国际顶尖学术杂志上发表研究论文 5 篇，研究成果产生了广泛的国际影响。2012 邵峰博士曾获得美国霍华德·休斯医学研究所（简称 HHMI）首届国际青年科学家奖。

国际蛋白质学会(The Protein Society)于 1985 年成立，致力于推动国际蛋白质科学的研究和发展，是生命科学研究领域的权威国际学术组织之一。国际蛋白质学会在 1989 年开始设立青年科学家奖，每年颁奖给一位处于独立科研生涯早期已在

蛋白质研究领域做出重要贡献的科学家。邵峰博士是首位获得此项殊荣的中国本土科学家，反映了中国在蛋白质科学领域日趋上升的国际影响力。

邵峰博士“研究了致病细菌如何通过调节宿主细胞的多层信号通路而逃避其免疫反应的机理，获得了几个关键的科学发现，比如发现了导致 Rho GTP 酶从宿主细胞膜上脱离的一个半胱氨酸蛋白水解酶家族，以及几个影响泛素信号转导的细菌因子等”（“how pathogenic bacteria modulate signaling cascades and evade host immune responses, and has led to several critical discoveries, such as a family of cysteine proteases that detach Rho GTPases from the membrane and several bacterial effectors that influence ubiquitin signaling.”）。基于这些重要科学发现，国际蛋白质学会决定将 2013 年的青年科学家奖授予邵峰博士。详情请参见如下网站链接：
<http://www.proteinsociety.org/protein-society-awards/young-investigator-award/>

◆ 林圣彩教授研究成果入选 2012 年度“中国科学十大进展”

由科技部基础研究管理中心组织实施的“2012 年度中国科学十大进展”评选日前在京揭晓。中国蛋白质专业会委员、厦门大学林圣彩教授课题组在“揭示营养匮乏引发细胞自噬的分子机制”方面的研究成果入选。

这十大进展是：神舟九号和天宫一号成功实现载人交会对接；可扩展量子信息处理取得系列重要进展；阐明二叠—三叠纪之交生物大灭绝及其复苏模式和原因；大亚湾中微子实验发现新的中微子振荡模式；揭示两种天然产物靶向特异蛋白治疗白血病的机制；证实单倍体孤雄干细胞具有可替代精子和快速传递基因修饰的能力；生态学试验证实 Bt 转基因棉花种植可促进对害虫的生物控制；解析出 TAL 效应蛋白特异性识别 DNA 的结构基础；揭示营养匮乏引发细胞自噬的分子机制；发现利用倒置结构可提高聚合物太阳能电池的能量转换效率。

第九项“揭示营养匮乏引发细胞自噬的分子机制”“颁”给厦门大学林圣彩教授课题组和清华大学生命学院俞立教授课题组几乎同时发现的两项独立研究成果。在专家点评中，中国科学院院士、清华大学教授孟安明说，“林圣彩教授和俞立教授的工作对单细胞生物和高等动物因营养物质缺乏诱导细胞自噬这一重要生物学现象的分子机制做出了阐明，他们的工作同时也证明了蛋白质的乙酰化修饰是一种高度保守的调控细胞自噬的机制，并为开发用于临床治疗的自噬抑制剂和激活剂提供了新的切入点。”

◆ 昌增益教授应邀担任学术刊物 BBRC 的执行编委

中国蛋白质专业委员会主任委员、北京大学生命科学学院副院长、跨院系蛋白

质科学中心主任昌增益教授日前应邀担任国际生命科学学术刊物 **Biochemical and Biophysical Research Communication (BBRC)** 的执行编委，任期为三年（2013年4月1日-2016年3月30日）。

该学术刊物创刊于1959年，其最大特色是，快速评审和快速出版。包括昌增益教授在内的十几位执行编委的职责是直接决定所负责稿件是否录用。其他执行编委分别来自美国、德国、法国、日本、瑞典、加拿大、新加坡、韩国、意大利、智利等国家。

该刊发表论文范围几乎涉及生命科学的所有领域，包括生物化学、生物物理学、分子生物学、生物信息学、细胞生物学、发育生物学、免疫学、神经生物学、植物生物学、肿瘤研究、蛋白质组学、等等。

该学术刊物为周刊，每年出版52期。

◆ 王恩多院士发表氨基酰-tRNA 合成酶研究系列成果

中国蛋白质专业委员会副主任委员、中国科学院院士、中科院上海生命科学研究院生化与细胞所王恩多研究组近期在《核酸研究》(Nucleic Acids Research) 发表了氨基酰-tRNA 合成酶研究系列成果。

氨基酰-tRNA 合成酶 (aaRS) 催化 tRNA 的氨基酰化反应，为蛋白质合成提供原料。为了推动 aaRS 抑制剂在抗结核病方面的应用，王恩多院士研究组博士研究生胡庆华等人用建立的结核分支杆菌亮氨酸-tRNA 合成酶(MtbLeuRS) 的研究体系围绕 C-端延伸结构域(CTD)开展了一系列的工作，研究结果以“Crucial role of the C-terminal domain of Mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase in aminoacylation and editing”为题，于2012年12月24日在线发表于《Nucleic Acids Research》。他们利用大肠杆菌基因表达体系获得了高活力的 MtbLeuRS 和结核杆菌亮氨酸 tRNA(Mtb-tRNA^{Leu})，建立了一个高效的 MtbLeuRS/Mtb-tRNA^{Leu} 研究体系；通过定量分析 MtbLeuRS 的编校反应，发现它编校正缬氨酸(Nva)偏好依赖 tRNA 的转移前编校途径，占总编校反应的70%，是已报道的 LeuRS 中最高的；他们鉴定出对维持酶构象及酶与核酸相互作用的关键氨基酸残基；借助荧光滴定和酵母三杂交手段发现这些位点的突变都会影响酶与 tRNA 的结合；他们还从立体结构分析了 CTD 与酶的主体部分的连接肽段的柔性及与酶活力的关系，揭示了 CTD 的灵活性在调节底物结合、氨基酰化及编校反应中酶与 tRNA 的相互作用的重要性，鉴定出调节构象的至关重要的一个位点。该研究丰富了人们对酶与 tRNA 的精确识别质量控制蛋白质合成第一步反应的认识，同时建立的 MtbLeuRS/Mtb-tRNA^{Leu} 研究系统也为筛选抗结核病新药提供了研究平台。

2013年3月21日，《Nucleic Acids Research》又在线发表了王恩多院士研究组题为“Leucine-Specific Domain (LSD) Modulates the Aminoacylation and Proofreading

Functional Cycle of Bacterial Leucyl-tRNA Synthetase” 的研究论文，报道了原核生物中亮氨酸-tRNA 合成酶（LeuRS）的亮氨酸专一结构域（LSD）参与调节酶的编校功能以及对 tRNA 的识别。

在长期的进化中，氨基酰-tRNA 合成酶（aaRS）通过不断招募新的结构域来保证催化反应的效率和专一性。LSD 是 LeuRS 区别于其它 I 类 aaRS 特有的结构域，它邻近酶的催化活性中心（KMSKS 环）。相比 LeuRS 中广泛存在的氨基酰化结构域，编校结构域和 tRNA 结合结构域，很多物种如支原体（Mycoplasma），枯草芽孢杆菌（Bacillus subtilis）来源的 LeuRS 中缺失了 LSD。序列比对发现来自运动型支原体（Mycoplasma mobile）的 LeuRS（MmLeuRS）仅用 GKDG 组成的四肽来代替 LSD。先前该研究组已报道过 MmLeuRS 还缺失了 LeuRS 通常具有的称为 CP1 的编校结构域。

博士研究生闫卫、谭敏博士等利用天然具有 LSD 的 EcLeuRS 和缺少 LSD 的 MmLeuRS 为研究对象，通过将 LSD 与 GKDG 四肽在两种酶之间的互相替换，发现：尽管 LSD 对 EcLeuRS 的氨基酰化功能至关重要，但是来自 MmLeuRS 的 GKDG 四肽可以功能性地代偿 EcLeuRS 的 LSD。反之将 EcLeuRS 的 LSD 和 CP1 同时整合到 MmLeuRS 中，同样获得了高催化活力的嵌合酶，这在一定程度上模拟了 LeuRS 的进化过程。进一步的研究表明：LeuRS 整合 LSD 后加强了转移后编校功能，其不依赖 tRNA 的转移前编校功能则被抑制。LSD 还参与对 tRNA^{Leu} 的识别，其 K598 残基可以识别 tRNA^{Leu} 的可变茎环的大小和第 20 位的特定核苷酸。该研究一方面揭示了原核生物中 LeuRS 的 LSD 的新功能及作用机制，另一方面增进了人们对 LeuRS 进化及其分子内大结构域间相互作用的认识。同时，该结果为 aaRS 和 tRNA 同进化假说提供了新的实验证据。

2013 年 4 月 12 日，《Nucleic Acids Research》还在线发表了王恩多院士研究组题为“The Yin and Yang of tRNA: proper binding of acceptor end determines the catalytic balance of editing and aminoacylation” 的研究论文，报道了 tRNA^{Leu} CCA 末端在亮氨酸-tRNA 合成酶（LeuRS）的分子内的摆动平衡了酶的氨基酰化和编校活力。

LeuRS 催化生成亮氨酸-tRNA^{Leu} 为蛋白质的生物合成提供原料，tRNA 的氨基酰化反应在合成结构域通过氨基酸活化和 tRNA 的氨基酰化两步反应完成。但是，其催化活性中心也会识别亮氨酸类似物生成误活化氨基酸，进而产生误氨基酰-tRNA^{Leu}。为保证正确地翻译遗传信息，LeuRS 在进化的过程中招募了一个额外的编校结构域（CP1）来行使编校功能，在该结构域水解生成的误氨基酰化产物。LeuRS 的氨基酰化和编校功能依赖于 tRNA 的 3' CCA 末端在两个结构域之间的摆动。在氨基酰-tRNA 合成活性中心没有活化的亮氨酸时，tRNA 3' CCA 末端倾向于结合在编校结构域，此时的 tRNA 呈经典的倒 L 构象。而当 tRNA 的 3' CCA

末端结合到氨基酰-tRNA 合成结构域进行氨基酰化反应时,则呈现压缩扭曲的构象 (Palencia, et al. NSMB, 2012, 19: 677-84)。

谭敏博士、博士研究生王猛通过对大肠杆菌 LeuRS (EcLeuRS) 的结构分析和酶学动力学研究,鉴定了 EcLeuRS 中协助 tRNA 3' CCA 转位的关键残基 R418, 将其突变成酸性的谷氨酸和天门冬氨酸导致与 tRNA 相互排斥使 tRNA 不能进入氨基酰化活性中心, 酶的氨基酰化活力几乎丧失。当 EcLeuRS 处于氨基酰化构象时编校结构域中的 E292 和氨基酰化结构域中的 R416 形成了空间距离为 2.8Å 的盐桥; 揭示了 this 盐桥的作用在于将游离的 tRNA 锁定在氨基酰-tRNA 合成活性中心, 当引入单突变 R416E 或 E292R 破坏盐桥使游离的 tRNA 3' CCA 末端从氨基酰-tRNA 合成活性中心摆出, 降低了酶的氨基酰化活力; 酶的氨基酰化活力随着引入双突变 E292R-R416E 重构盐桥而恢复。

进一步的研究表明 tRNA 3' CCA 末端在 EcLeuRS 分子内的摆动同时还调节了酶的编校活力, 当 EcLeuRS 的突变降低了 tRNA 3' CCA 在氨基酰-tRNA 合成活性中心的结合时, CCA 倾向位于编校结构域内, 具有这一构象的酶变种依赖 tRNA 的转移前编校功能将被激活, 进而提高了酶的依赖 tRNA 的转移前编校活力以及总的编校活力。该研究揭示了 tRNA 3' CCA 末端在 EcLeuRS 分子内的摆动对其催化和编校功能的影响, 同时为以 tRNA 在 LeuRS 中分子内的摆动机制为靶点的新型抗生素设计提供了理论依据。

前不久, 6月26日, 《Nucleic Acids Research》在线发表了王恩多院士研究组题为 “The tRNA recognition mechanism of the minimalist SPOUT methyltransferase, TrmL” 的研究论文, 报道了 RNA 甲基转移酶 TrmL 对亮氨酸 tRNA 的识别机制。

tRNA 是细胞中参与蛋白质合成的重要分子之一。tRNA 上的核苷酸存在广泛修饰, 这些修饰对于 tRNA 在细胞内发挥作用起着重要作用。tRNA 的第 34 位碱基是反密码子上的摇摆碱基, 该位核苷酸上存在众多修饰, 其修饰对反密码子与 mRNA 上密码子的精确识别很重要, 该位点的修饰缺陷通常能引起细胞功能受损。TrmL 是 2010 年被鉴定出来的催化两种亮氨酸 tRNA 等受体上第 34 位核苷酸 2'-O-甲基化的修饰酶。TrmL 属于 SPOUT 甲基转移酶家族, 然而与该家族众多其它成员不同, TrmL 仅具有保守的催化结构域却不具备通常存在于其它 SPOUT 家族 RNA 甲基化酶成员中的 tRNA 结合结构域。TrmL 与 tRNA 的识别方式以及它是否具有独立的催化功能并不清楚。

王恩多院士研究组刘如娟博士、博士研究生周觅等人通过解析高分辨率的大肠杆菌来源的 TrmL 的晶体结构(2.0Å)以及其与辅因子 SAH 复合物的晶体结构(2.0Å)以及定点突变、ITC、结合迁移及酶学动力学等生物化学手段鉴定出了 TrmL 的催化中心以及其与 tRNA 底物的结合方式。研究表明, TrmL 可以在体外独立催化两种亮氨酸 tRNA 等受体的甲基化修饰; TrmL 采用同源二聚体形式发挥其生物

功能，其中一个亚基的表面碱性氨基酸残基参与 tRNA 相互识别，而另一个亚基则发挥甲基转移酶的催化功能。

◆ 高福研究员在 H5N1 禽流感病毒跨种间传播机制方面取得重大突破

2013 年 5 月 3 日，国际著名学术期刊 *Science* 在线发表了由中国蛋白质专业委员会委员、中科院微生物所高福研究员等人关于高致病性禽流感 H5N1 跨种间传播机制研究的重要成果。

高致病性流感病毒溯源和跨种传播机制研究是流感疫情科学预判和科学防控的基础。自从 2005 年在 *Science* 杂志报道青海湖野鸟暴发 H5N1 禽流感研究以来，高福研究员带领团队成员深入开展流感病毒的系统研究工作，包括病毒溯源、生物信息学分析、流感病毒重要蛋白的功能与结构解析、流感病毒数据库建设等，并取得了重要进展，在 *Science*、*Lancet*、*PNAS*、*NSMB*、*Cell Reports*、*Nature Communications* 和 *Plos Pathogens* 等期刊发表了一系列的高水平研究论文。

高致病性 H5N1 禽流感病毒跨种传播感染人并导致死亡事件时有发生，然而其跨种传播分子机制还有待阐明。高福团队利用表面等离子共振技术研究了 H5N1 病毒野生型和突变型（突变后病毒能在雪貂中传播）HA 蛋白分别与禽源和人源受体类似物的结合能力，发现野生型 HA 只结合禽源受体，而突变型 HA 不仅保留了对禽源受体的结合能力，还具备了结合人源受体的能力。这表明突变型 H5N1 病毒有可能感染哺乳动物上呼吸道，并侵染肺部组织造成严重感染。之后，利用晶体学方法解析了高致病性禽流感 H5N1 病毒的野生型和突变型 HA 蛋白分别与禽源和人源受体类似物的复合物结构，揭示了突变型 HA 与人、禽受体结合的特点以及结构基础，发现关键的 Q226L 氨基酸突变决定了受体结合特性转换并进一步阐明了这种转换机制，同时证明了该突变型 HA 的其他三个氨基酸突变也对病毒获得空气传播能力起重要作用。

该研究是国际上首次在分子水平对重要氨基酸突变能够导致 H5N1 病毒在哺乳动物间获得空气传播能力这一重要现象进行解析，是禽流感跨种传播研究领域的重要突破。这一研究成果也将对其他亚型流感病毒的系统研究提供重要的参考信息。

◆ 谢晓亮、苏晓东等教授研究揭示 DNA 别构效应

2013 年 2 月 15 日美国《科学》杂志发表了题为“Probing Allostery through DNA”的研究报告，通过单分子生物物理等手段严谨地证实了 DNA 中确实存在别构效应。该研究揭示了 DNA 一个新的基本性质，不但在物理上非常有趣，而且有重要的生

理意义。

该项工作是由美国科学院院士、哈佛大学化学与化学生物学系教授及北京大学长江讲座教授谢晓亮的哈佛大学研究组和北京大学生物动态光学成像中心(BIOPIC)孙育杰/谢晓亮研究组、苏晓东(中国蛋白质专业委员会委员)研究组合作完成。

别构效应广泛存在于蛋白质特别是酶中。别构效应是描述远离活性中心的结合到变构位点的效应因子能够通过蛋白质的长程构象变化来影响蛋白质功能(酶活性)的现象。而作为遗传信息的载体, DNA 上有很多特异的蛋白结合位点, 这些位点在结合了蛋白分子前后会具有较大的构象变化, 那么, DNA 是否也像蛋白质那样具有别构效应, 即结合在同一条 DNA 双螺旋链上的两个蛋白分子是否在没有直接接触的情况下可以通过 DNA 双螺旋的构象变化而影响各自的 DNA 结合能力? 比较合理的预期是 DNA 应该具有别构效应, 然而通过常规方法人们一直没有观测到过这种效应。

谢晓亮等通过研究, 揭示了上述预期的别构效应确实存在于双链 DNA 中。研究人员在一段 DNA 双螺旋上设计了两种蛋白分子的结合位点, 并且调节其间 DNA 的长度。通过单分子全内反射荧光显微镜可以观察荧光标记的单个蛋白分子从其 DNA 结合位点上掉下来的速率, 从而测定该蛋白分子对于此位点的相对结合能力。实验表明两个不同的 DNA 结合蛋白可以影响各自对 DNA 的结合能力, 而且其变化随两个蛋白之间 DNA 链的长度同时增强或变弱, 呈现出一种周期性, 这个周期大约是 10 个碱基对, 正好是 DNA 双螺旋的一个周期, 并且这种效应的大小会随着两个蛋白之间的距离增加而衰减。

研究人员进一步通过各种对照实验及分子动力学模拟计算, 确认了这种效应不是其它因素(如蛋白-蛋白相互作用、静电相互作用等)造成的, 而是由蛋白质结合到 DNA 上导致的 DNA 双螺旋的构象变化即 DNA 的别构效应引起的。

DNA 别构效应比较大, 约有 5 倍左右, 而这种效应因为传统的系宗实验不够精确而一直无法被测得。此外, DNA 的别构效应是 DNA 的一个基本性质, 不依赖于蛋白质的性质及种类。由于很多 DNA 结合蛋白, 如转录因子和 RNA 聚合酶等在 DNA 上经常结合地较近, 并协同行使功能, 所以现在需要在理解基因调控的时候考虑这一效应。该项工作还证明了 DNA 别构效应的确可以在活细胞内影响基因表达, 所以这种效应在生理上是重要的。《科学》杂志在同期述评中也指出, 这种通过双螺旋 DNA 导致的别构效应对于基因调控具有深远意义。

◆ 李根喜教授在蛋白质定量的电化学研究方面取得成果

光(谱)、电(化学)、色(谱)是现代仪器分析最主要的三个方面, 从蛋白质分析的检测技术来看, 基于光学手段的蛋白质定量方法是目前发展最快, 也是应用

最多的；与此同时，由于电子运动是生命的基本运动，生物催化、蛋白质的氧化还原时刻发生，电子传递是很多蛋白质的固有特性并且在行使功能或与其他生物分子发生相互作用时普遍存在，因此，利用不同蛋白质产生的不同电信号，可以作为检测和鉴定某些蛋白质的依据，并在动态分析蛋白质的多种功能和蛋白质相互作用上发挥独特的作用。尤其是最近几年，随着蛋白质电化学以及分子标记、分子组装与传感技术的飞速发展，蛋白质电化学定量技术的研究不仅越来越活跃，而且有望在医疗诊断和蛋白质科学研究中发挥越来越重要的作用。

作为新型蛋白质靶向配体，多肽在蛋白质检测中已获得一定应用，然而目前以多肽作为蛋白质识别元件实现信号输出的方法十分有限。南京大学李根喜教授课题组利用“多肽-电化学探针”超分子复合物，设计了一种具有通用性的信号输出方法（*Anal. Chem.*, 2013, 85: 1047-1052），拓宽了多肽在蛋白质检测中的应用。随后，李根喜教授课题组设计了双功能的多肽，将对蛋白质的识别与电化学信号的输出与放大整合到一条肽链的序列之中，进一步拓展了多肽在蛋白质定量分析中的应用（*Chem. Commun.*, 2013, 49: 5387-5389）。

核酸适体是近几年发展起来的新型蛋白质识别元件。李根喜教授课题组利用两个核酸适体可以特异结合一个目标蛋白质的特性，把核酸适体作为两只“手”结合目标蛋白以形成适体-蛋白质线性复合物，实现了基于“手拉手”线性纳米结构的蛋白质电化学检测方法（*Chem. Commun.*, 2013, 49: 3760-3762），该方法不仅操作简便，而且具有很高的灵敏度和应用范围。

李根喜教授课题组一直致力于蛋白质定量及活性表征的新方法研究，并取得了许多研究结果。最近，应 Springer 出版社邀请，出版了英文专著《*Electrochemical Analysis of Proteins and Cells*》（978-3-642-34251-6），并且为 CRC Press, Taylor & Francis Group 出版的《*Biosensors and Molecular Technologies for Cancer Diagnostics*》（978-1-4398-4165-5）撰写了章节。

◆ 王江云研究员在基因密码子的扩展研究方面获得重要进展

2013年3月29日，德国应用化学杂志在线发表了中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课题组最新研究成果，研究通过扩展基因密码子，实现了具有金属结合能力的非天然氨基酸 8-羟基喹啉丙氨酸（HqAla）在活细胞中的基因编码。

基因编码具有金属离子结合能力的非天然氨基酸对于酶工程及机理研究，设计蛋白质传感器，和利用顺磁共振研究蛋白质动态构象变化是一个有力的研究工具。为了进一步增强结合金属离子的能力和增加结合金属离子的种类，合成了金属离子螯合能力更强的 8-羟基喹啉丙氨酸（HqAla）。研究表明，该化合物结合铜离子能力达到了 0.1 fM。通过扩展基因密码子，首次实现了 HqAla 在活细胞中的编码，

在 sfGFP, sfYFP, PsmOrange 及 eqFP650 荧光蛋白的发色团中心编码该非天然氨基酸, 发现以上荧光蛋白的最大发射波长均红移 30 nm 左右。eqFP650-67-HQAla 蛋白的最大发射波长红移至 680 nm, 是迄今为止报道的发射波长最为红移的荧光蛋白。这些蛋白突变体将可能被作为体内成像研究的标记物, 增加探测的灵敏度, 进而进行深层组织成像或者作为荧光能量共振转移传感器的元件。在活细胞中编码该非天然氨基酸可作为锌离子选择性传感器, 敏感特异的锌离子感应器使得我们能够更深入地研究锌离子对生命活动的调控机理。由于该氨基酸具有更强的铜离子结合能力, 是我们先前报道的 3-吡唑酪氨酸的九百万倍, 8-羟基喹啉丙氨酸是比 3-吡唑酪氨酸更优良的光致电子传递探针, 提供了研究蛋白中的电子传递的有力工具。本研究的另外一个创新点是通过进化酪氨酸酚解酶, 实现了 HqAla 氨基酸一步且高效的酶转化合成方法, 该化合物可以容易地在任何生物或化学实验室中制备, 为该化合物作为研究工具提供了便利条件。该研究为设计蛋白传感器提供了新的策略和手段, 为利用顺磁共振研究蛋白质动态构象变化提供了有力的工具, 为金属蛋白的理性设计方面提供了有力的研究工具。

另悉: 2013 年 2 月 28 日, 德国应用化学杂志还在线发表了王江云研究组、龚为民研究组及中国科技大学田长麟研究组合作题为 “A Genetically Encoded ^{19}F NMR Sensor for Tyrosine Phosphorylation” 的最新研究成果。该研究通过基因密码子扩展, 实现在原核及真核酪氨酸激酶活性中心编码氟代酪氨酸, 利用 ^{19}F 核磁 (NMR) 研究酪氨酸激酶活性中心的构象变化, 这为基于酪氨酸激酶活性中心构象进行抗肿瘤药物的筛选提供了有力的工具。

酪氨酸磷酸化是一种重要的蛋白质翻译后修饰, 其在酶活性, 蛋白质构象及蛋白-蛋白相互作用的调节过程中发挥着极其关键的作用。酪氨酸激酶活性中心的酪氨酸异常磷酸化是导致许多疾病发生的主要原因, 尤其与肿瘤的发生关系密切。目前针对酪氨酸激酶活性中心设计的抑制剂已经成为肿瘤治疗的主要手段。但是随着酪氨酸激酶上的药物作用位点的突变, 越来越多的患者对现有的抗肿瘤药物产生了耐药性。因此发展快捷灵敏的检测酪氨酸激酶活性中心构象的方法对设计新的抗肿瘤药物具有十分重要的意义。

该研究通过基因密码子扩展的手段实现了氟代酪氨酸在原核酪氨酸激酶 Etk 活性中心 Tyr574 位点的高效特异插入, 以此作为 ^{19}F NMR 的磷酸化探针并首次获得 Etk 活性中心的 pTyr574 与 Arg614 之间相互作用而导致 Etk 激活的直接证据。另外将氟代酪氨酸插入到真核酪氨酸激酶 c-Src 活性中心的 Tyr416 磷酸化位点, 利用 ^{19}F NMR 检测到 dasatinib (针对 BCR/Abl 和 c-Src 的抗肿瘤药物) 与 c-Src 激活状态活性中心的结合所引起的构象变化。这为研究酪氨酸激酶的激活机制以及基于酪氨酸激酶与底物相互作用进行抗肿瘤药物的筛选提供了重要的手段。

◆ 柴继杰研究员揭示 NLRC4 蛋白自抑制作用的分子机制

2013年6月14日,中国蛋白质专业委员会委员、清华大学生命科学学院柴继杰教授研究组在《科学》(Science)在线发表题为《NLRC4 蛋白自抑制机制的结构基础》(Crystal structure of NLRC4 reveals its autoinhibition mechanism)的研究论文,首次报道了小鼠 NOD 样受体 NLRC4 自抑制状态的晶体结构,并通过结构分析和生化实验揭示了该蛋白维持自抑制作用的分子机制,这也是 NOD 样受体家族中第一个被解析出的近乎全长的蛋白质晶体结构。

NOD 样受体为近年来发现的一类位于细胞质内的模式识别受体,能够识别进入胞内的病原分子从而引起免疫应答,是机体天然免疫系统的重要组成部分。NOD 样受体的异常与很多疾病密切相关,包括如关节炎等各种自身免疫疾病、肥胖等各种代谢综合症、炎症性肠病以及肿瘤的发生。对该家族蛋白作用机制的研究正成为基础免疫学领域的一个重要的热点领域。

目前已经鉴定出的 NOD 样受体家族至少包含 22 种人类成员和 34 种鼠源成员。NLRC4 是 NOD 样受体家族中的一员,主要识别细菌的鞭毛蛋白和 III 型分泌系统的成分。NLRC4 在正常情况下通过自抑制作用处于静息状态;当病原体成分进入细胞内时,被 NLRC4 识别从而使其活化;活化的 NLRC4 发生自身多聚化,形成炎症小体,产生一系列的免疫应答反应。目前对 NLRC4 以及该家族其它蛋白是如何维持自抑制状态、如何识别配体以及如何激活等问题都不清楚。

柴继杰教授领导的研究组一直以 NOD 样受体家族的结构与功能作为主要研究方向,经过六年的不懈努力,终于获得了小鼠 NLRC4 蛋白的晶体并通过 X 射线晶体衍射的方法解析了该蛋白分辨率为 3.2 Å 的晶体结构。结构显示单独的 NLRC4 蛋白以单体的形式处于自抑制状态。该蛋白中的核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD)结合的是 ADP, ADP 介导的 NBD 同侧翼螺旋结构域(winged-helix domain, WHD)之间的相互作用对维持 NLRC4 的自抑制状态十分关键。螺旋结构域 2(helical domain 2, HD2)通过和 NBD 中一段功能重要的 α 螺旋相互作用也参与了维持 NLRC4 的自抑制状态。C 末端的富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)结构域正好处于该蛋白发生多聚化的位置,从而进一步保证自抑制状态的维持。当通过氨基酸突变的方法打破 NBD-WHD、NBD-HD2 或 NBD-LRR 之间的相互作用后,这些突变体在细胞内组成型激活 NLRC4。以上的结构和生化结果表明, NLRC4 蛋白是通过以 NBD 为中心多个结构域协同的方式维持自抑制状态。NLRC4 蛋白自抑制作用分子机制的揭示不仅加深了对该家族蛋白静息状态维持机制的认识,也为了解一些疾病相关突变体异常激活的原因提供了重要线索。

清华大学生命科学学院柴继杰教授为本文通讯作者,郑州大学常俊标教授、哈尔滨工业大学黄志伟教授、清华大学王佳伟副教授和邓海腾教授也参与了此项工

作。上海同步辐射光源以及日本 KEK 光子工厂为数据收集提供了及时有效的支持。

◆ 第四届全国“跨学科蛋白质研究”学术讨论会筹备情况通报

第四届全国“跨学科蛋白质研究”学术讨论会定于 2013 年 10 月 12 日-14 日在合肥市召开（11 日报到），具体地点定在环境优美、高校云集而且交通便利的合肥市稻香楼宾馆。

此次会议由中国科学技术大学、安徽大学承办，具体会务工作如参会人员接待、住宿、以及会场、招展、经费落实与统筹等等事务由牛立文、滕脉坤、臧建业几位老师负责，会议注册、论文摘要的收集、整理则由于春燕、王细娥两位老师负责，会议网站的建设由于春燕老师负责，让我们衷心感谢他们辛勤的工作。

在会议组委会全体成员的帮助和支持下，现已落实牛立文、饶毅、饶子和、施一公、施蕴渝、隋森芳、王晓东（按姓氏拼音排序）七位著名学者为会议做大会报告，并特别安排“2013 年国际蛋白质学会青年科学家奖”（The 2013 Protein Society Young Investigator Award）获得者邵峰做大会报告，同时，落实了柴继杰、陈国强、丁建平、冯新华、高福、韩家准、何庆瑜、胡红雨、雷鸣、李霞、梁毅、龙勉、彭宣宪、苏晓东、王炜、王春光、王江云、许琛琦、许瑞明、阎力君、叶升、张增辉、赵世民、赵新生（按姓氏拼音排序）共二十四位著名学者为会议做邀请报告。

会议第二论通知已正式发出，请大家尽可能将会议通知转发给您单位以及其他单位您认识的同行，动员蛋白质科学相关领域的同行以及他们的学生参加会议。谢谢。

会议各项筹备工作进展顺利，让我们预祝此次会议取得圆满成功！



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

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 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 杨芑原 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）