

中国生物化学与分子生物学会

蛋白质专业委员会通讯

(第二十一期)

2016. 7. 16

- ❖ 国家蛋白质科学研究（上海）设施通过国家验收
- ❖ 清华大学举行新闻发布会介绍施一公研究组 **RNA** 剪接研究取得的重大成果
- ❖ 国家重大科学研究计划项目“基于上海同步辐射光源的结构生物学技术和方法研究”项目结题验收会召开
- ❖ “生物超大分子复合体的结构、功能与调控”**B**类先导专项 2015 年度第二次工作会议在北京召开
- ❖ 蛋白质与多肽药物研发讨论会暨蛋白质与多肽药物所重点实验室 2015 年会召开
- ❖ 国家蛋白质科学研究（上海）设施通过 2016 年运行经费专家评审
- ❖ 清华大学国际剪接体学术交流大会举行
- ❖ 2016 年表观遗传学国际研讨会在中国科学院生物物理研究所圆满结束
- ❖ 生物物理研究所光合作用超级复合物结构研究重大成果新闻发布会成功召开
- ❖ 第九届郭可信电子显微学与晶体学暑期学校暨 2016 年郭可信冷冻电镜三维分子成像国际研讨会成功举行
- ❖ 北京大学生命科学学院昌增益教授当选为亚洲及大洋洲生物化学家和分子生物学家联盟（**FAOBMB**）第十六任主席
- ❖ 高福研究员荣获 2015 年度何梁何利基金“科学与技术进步奖”
- ❖ 微生物研究所高福院士荣获吴阶平-保罗·杨森医学药学奖
- ❖ 邵峰博士当选美国微生物学会成员
- ❖ 上海生科院 3 人获第七届“全国优秀科技工作者”称号
- ❖ 2015 年度科技创新人物：裴端卿
- ❖ 2016 年度陈嘉庚青年科学奖化学科学奖
- ❖ 韩家淮团队成果入选 2015 年度“中国生命科学领域十大进展”
- ❖ 高福、邵峰课题组研究成果入围 2015 年度中国科学十大进展
- ❖ 研究进展

❖ 国家蛋白质科学研究（上海）设施通过国家验收

2015年7月28日，全球生命科学领域首个综合性的大科学装置——国家蛋白质科学研究（上海）设施通过国家验收，标志着探索生命奥秘的“国之利器”正式“亮剑出鞘”。

中科院院长、党组书记白春礼，上海市委副书记、市长杨雄，国家发改委副主任林念修出席国家蛋白质科学研究（上海）设施国家验收会并讲话。会议由中科院副院长王恩哥主持。上海市委常委、浦东新区区委书记沈晓明，上海科技大学校长、国家蛋白质科学研究（上海）设施领导小组组长江绵恒等国家发展和改革委员会、科技部、中国科学院、上海市人民政府等相关部委领导和专家100余人参加会议。

在集体收看了国家蛋白质科学研究（上海）设施建设概况的纪录短片后，上海生科院院长李林代表项目法人单位作项目建设总结报告，介绍了项目建设概况、工程组织实施、技术性能优势、成效与试运行等方面内容，全方位展现了国家蛋白质科学研究（上海）设施的建设历程和发展全貌。同时他还对国家发改委、财政部、中科院、上海市政府等的指导和支持表示衷心的感谢，也对参建人员的付出和国内外专家的支持表示感谢。

国家验收委员会审议并通过国家验收意见。验收委员会认为，项目法人单位经过长期的努力，通过广泛的需求调研和关键技术自主创新、设备自主研制、系统优化等举措，建成了国际一流蛋白质科学研究支撑体系，圆满完成了国家发展和改革委员会批复的建设任务，大大提升了我国蛋白质科学研究的综合能力和水平，其总体指标达到国际先进水平，部分指标达到国际领先水平。验收委员会一致同意该项目通过国家验收，并投入正式运行。

白春礼代表中科院对国家蛋白质科学研究（上海）设施顺利通过国家验收表示祝贺。他说，按照习近平总书记提出的“三个面向”和“四个率先”的要求，中科院正组织实施“率先行动”计划，全面深化科研体制机制改革，努力清除各种有形无形的栅栏，打破各种院内院外的围墙，让机构、人才、装置、资金、项目都充分活跃起来，形成推进科技创新发展的强大活力。中科院将全力支持上海科创中心以及国家科学中心建设，将其与实施“率先行动”计划紧密结合，把中科院在上海地区的科研机构、科研队伍、科研设施、科研改革纳入上海科创中心建设的核心内容，实现协同创新，共赢发展。去年中科院以上海光源和国家蛋白质科学研究（上海）设施等为核心组建上海综合研究中心，启动了首批大科学研究中心建设试点工作。希望国家蛋白质科学研究（上海）设施加强运行管理，确保设施安全高效运行；加强共享共用，提高设施的开放服务水平；充分发挥辐射带动作用，支撑服务上海经济社会发展；着力创新体制机制，为国家科学中心建设

积累经验。

杨雄代表上海市委、市政府对国家蛋白质科学研究（上海）设施顺利建成并通过国家验收表示祝贺，对国家发改委、中科院长期以来对上海科技创新的支持和帮助表示感谢。他说，按照习近平总书记指示精神，上海已研究制定了建设具有全球影响力的科技创新中心 22 条意见，明确科创中心建设其中一项重要任务就是建设以重大科技基础设施群为支撑的综合性国家科学中心，着力突破一批重大科学难题和前沿科技瓶颈，填补国内外技术空白。作为建设国家科学中心的重要力量，国家蛋白质科学研究（上海）设施通过验收后将正式运行，对提升我国生命科学及生物技术领域的核心竞争力具有重要推动作用，也将有力地帮助上海提升基础研究水平和自主创新能力。希望国家蛋白质科学研究（上海）设施能发挥大科学装置对高端人才的集聚优势，在促进我国生物技术与医药产业发展、农业与环境保护、重要生物资源开发利用等方面起到更大作用，为上海科创中心建设作出积极贡献。欢迎国家有关部门把更多的重大科技基础设施、重大攻关项目、重大改革试点放在上海，我们将更加积极主动地加强合作，努力在国家深入实施创新驱动发展战略中发挥更大作用。

林念修代表国家发改委在讲话中对国家蛋白质科学研究（上海）设施后续运行发展提出要求，一是要坚持开放共享，充分发挥重大科技基础设施平台的公益性作用，推动设施多出重要科研成果；二是要坚持改革创新，开辟“政策特区”和“试验田”，支撑设施与其他创新平台互动联动；三是要坚持集聚发展，推动设施建设模式由“单个”向“集群”拓展，由硬件建设向软硬结合拓展，依托设施构建综合性科学中心；四是要坚持协作配合，各部门共同支持国家重大科技基础设施建设和运行，为设施早日发挥效益、取得成果创造良好的政策环境。

国家蛋白质科学研究（上海）设施依托中国科学院上海生命科学研究院建设，是继上海光源后，落户浦东张江的又一个国家重大科技基础设施。设施的建成，为上海率先建成世界级蛋白质科学中心和建设张江综合性国家科学中心奠定了良好基础。未来，该设施将围绕蛋白质科学研究的前沿领域和国家人口健康与现代农业的战略需求，打造开放、协作、创新的国际一流蛋白质科学研究平台，充分发挥大科学装置优势，助推国内生物医药产业发展，为上海实施创新驱动发展战略、建设具有全球影响力的科创中心提供强有力的科技支撑。

❖ 清华大学举行新闻发布会介绍施一公研究组 RNA 剪接研究取得的重大成果

8 月 23 日上午，清华大学在主楼接待厅召开新闻发布会，介绍日前生命科学学院施一公教授研究组关于 RNA 剪接研究取得的重大成果。

8月21日，施一公教授研究组在《科学》(Science)同时在线发表了两篇背靠背研究长文，题目分别为“3.6 埃的酵母剪接体结构”(Structure of a Yeast Spliceosome at 3.6 Angstrom Resolution)和“前体信使 RNA 剪接的结构基础”(Structural Basis of Pre-mRNA Splicing)。文章发表后，引起国际学术界的高度关注和积极评价。

发布会上，施一公教授详细介绍了剪接体的三维结构及 RNA 剪接的分子结构基础的研究背景、研究概况、研究成果和科研团队情况。

中国科学院院士、中国生物物理学会理事长饶子和，中国科学院院士、中国疾病预防控制中心副主任高福分别致辞，对施一公教授研究组取得的成果表示祝贺。

饶子和表示，施一公教授带领的研究团队在结构生物学领域取得了一系列重要研究成果，可喜可贺；希望以此次突破为契机，在学界形成多米诺骨牌效应，学者之间互相激励，进一步推动中国生命科学蓬勃发展。

高福表示，经过多年努力，施一公教授及其团队很好地回答了剪接体的结构与功能，具有重大的生物学意义。生命科学还存在很多未知，期待更多科研人员，特别是青年学子，找准方向，探索未知，为国家科学事业发展作出应有贡献。

发布会由清华大学新闻中心主任张佐主持。40 余家新闻媒体的记者参加了发布会。

❖ 国家重大科学研究计划项目“基于上海同步辐射光源的结构生物学技术和方法研究”项目结题验收会召开

2015年9月22日，国家重大科学研究计划项目“基于上海同步辐射光源的结构生物学技术和方法研究”项目结题验收会议在国家蛋白质科学中心 A210 会议室顺利召开。

项目首席科学家张荣光研究员介绍了项目实施情况和结题评估安排，四个课题负责人分别作了结题验收汇报。通过课题参与单位和人员在五年的项目周期内辛勤工作，课题一实现了基于同步辐射的生物大分子晶体学线站的自动化，包括晶体样品装载的自动化和衍射数据处理及结构解析程序的自动化，并完成了若干项基于生物大分子晶体学线站的结构生物学研究；课题二集中于上海光源细聚焦光束线和微小晶体结构测定的实验技术和方法，并将成果应用于若干重要的蛋白质复合物的结构与功能的研究；课题三针对晶体生长困难这个蛋白质晶体学瓶颈问题，发展了高通量、高效率的蛋白质结晶方法及相应的蛋白晶体衍射数据收集的新技术；课题四建立了上海同步辐射光源 X 射线小角散射研究蛋白质溶液构象的实验平台，并探索、发展应用 SAXS 结合 NMR、EPR 及蛋白质动力学研究

的实验技术和研究方法。

课题验收专家组认真审阅了课题结题验收报告材料,对各课题的计划任务完成情况、对项目总体目标的贡献情况、研究成果的创新性、人才培养、经费使用情况等进行了质询和讨论。最后专家组形成验收意见,肯定了各课题组在课题实施过程中完成了预定的计划任务、取得了创新性研究成果,经专家组综合评议打分,四个课题一致通过结题验收。

项目专家组评议结束后,苏晓东教授主持召开了项目内学术交流,由张涛副研究员、王佳伟教授、田长麟教授、张天龙副研究员进行课题相关的学术报告。

出席会议的领导和专家有:许瑞明局长,李林院士,张明杰院士,雷鸣研究员,滕脉坤教授,刘志杰教授,林天伟教授,刘劲松研究员,周兆才研究员,江舸处长,王力为副处长,杨旭主管,陈馨处长,周金秋研究员,以及项目首席科学家张荣光研究员及课题负责人何建华研究员,苏晓东教授,龚庆国副教授与骨干成员等。来自中科院上海生科院生化与细胞所、中科院上海应用物理研究所、中科院生物物理研究所、上海科技大学、北京大学、清华大学等单位的近 50 名代表参加了会议。(张荣光研究组 供稿)

❖ “生物超大分子复合体的结构、功能与调控” B 类先导专项 2015 年度第二次工作会议在北京召开

2015 年 12 月 7 日,中国科学院战略性先导科技专项(B 类)“生物超大分子复合体的结构、功能与调控”(下称“大分子先导 B 专项”)2015 年度第二次工作会议在北京召开。中国科学院前沿科学与教育局许瑞明局长出席会议。专项首席科学家饶子和院士主持会议。会议全面交流各项目 2015 年度工作进展,进一步凝练和明确 2016 年攻关任务。会议还就 2016 年专项中期评估、预算执行、人员动态调整等事宜进行交流讨论。

许瑞明局长指出大分子先导 B 专项集中了科学院最强的结构生物学队伍,专项自实施以来取得了大量重要成果,希望专项高度重视即将面临的中期评估,总结经验及亮点工作,不断努力,保持良好势头,同时抓住结构生物学新的发展趋势,促进专项长期持续的发展。

孙命副所长代表专项依托单位讲话,指出此次专项工作会议是在前期三个项目首席按照专项总体组要求,组织项目内部交流研讨会的基础上召开的,准备工作充分。表示专项依托单位和专项办公室将继续努力,为专项的顺利实施做好支撑和服务工作。

首席科学家饶子和院士感谢科学院对大分子先导 B 项目的支持与帮助,表示通过专项的实施,对科学院结构生物学团队起了很大的推动作用,建议进一步凝

聚专项的方向，关注冷冻电镜等最前沿技术领域的发展，不以 CNS 论文论英雄，要做方向引领的工作，勇攀高峰。

随后，三个项目的首席科学家朱平研究员、张凯研究员、孙飞研究员分别就项目一“遗传信息的解码与维护”、项目二“跨膜生物过程”和项目三“超大分子复合体前沿技术”做“项目进展情况报告”；随后，项目一骨干王艳丽研究员、雷鸣研究员，项目二骨干吴蓓丽研究员、黄亿华研究员，和项目三骨干张法研究员、何建华研究员做 2015 年度重要进展报告。

在最后的专项总体组扩大会议中，大家对专项的发展建言献策。前沿科学与教育局生命科学处沈毅处长对专项在首席科学家和总体组的带领下取得的成果表示祝贺，同时对专项的管理提出进一步的要求和建议，建议充分发挥项目顾问及项目负责人的自主权，加强交流合作，提倡项目层面团队攻关的模式。施蕴渝院士希望专项成员珍惜专项创造的良好环境，潜心致研，不追踪热点，敢做开创性工作。王大成院士希望今后项目汇报内容更加聚焦科学问题，凝练目标方向，明确主题，突出汇报项目的影响及意义。建议各个项目进一步整合集成研究内容，力争取得更多领域内突破。

院机关、专项依托单位、专项总体组、专项科技骨干、专项管理办公室成员，约 60 余人参加会议。

❖ 蛋白质与多肽药物研发讨论会暨蛋白质与多肽药物所重点实验室 2015 年会召开

2015 年 12 月 11 日，蛋白质与多肽药物研发讨论会暨蛋白质与多肽药物所重点实验室 2015 年会在中国科学院蛋白质科学研究中心大楼 9501 会议室圆满召开。实验室学术委员会副主任陈志南院士、北京市生物技术和新医药产业促进中心雷霆主任及各位特邀嘉宾出席了会议。

会议由蛋白质与多肽药物实验室主任阎锡蕴研究员主持。她首先介绍了参会的嘉宾。研究所副所长孙命研究员代表研究所致欢迎词。她首先对各位嘉宾在百忙之中抽出时间参会表示感谢。她说，蛋白质多肽团队经过 5 年多的培育，在基础研究和转化应用两方面取得了突出成绩，在中国科学院的 135 培育项目评估中取得了“优秀”的好成绩。特别是今年，阎锡蕴老师光荣当选院士。研究所作为依托单位，将对实验室发展给予极大的支持。

随后，阎锡蕴主任代表团队介绍了实验室的工作进展。在基础研究方面，蛋白质与多肽团队是全所为数不多的获得国家科学技术奖二等奖的团队，先后四次获得中国科学十大进展，三次获得北京市科学技术奖一等奖，在转化应用方面，蛋白质多肽实验室也是为数不多的成果转化达到 1.68 亿元的团队。此外，还有 2

项药物完成临床前，2项进入临床实验，2项诊断试剂盒获得医疗器械注册证。

年会还特别邀请了第四军医大学陈志南院士做了题为“自循证医学至精准医学的跨越”的大会报告。陈院士介绍了国内精准医学领域的最新进展，特别是生物大分子药物在精准医学领域未来的发展方向。随后，四位特邀嘉宾介绍了自己的研究进展，其中北京义翘神州生物技术有限公司的谢良志总裁介绍了生物药创新平台及应用范例；中国药科大学的陈依军介绍了诺西肽生物合成途径的初步解析；默克制药公司研发部的朱德民博士介绍了新的脂质体制备技术及其应用。最后，新加入蛋白质多肽团队的王凡研究员介绍了基于多肽和抗体的分子探针及分子影像的研究成果。报告精彩纷呈，从不同的领域介绍了蛋白质与多肽药物的国内外研究进展，听众普遍反应受益良多。

晚上继续进行了学术讨论，会议由学术委员会副主任陈志南院士主持。他肯定了实验室的前期工作，并就实验室在十三五期间的发展方向和工作重点给予了建议和指导。

参加年会的还有来自本实验室的课题组长、工作人员和学生，共计一百余人。此次会议的召开对于蛋白质与多肽实验室凝练十三五期间的发展方向，加强与国内外兄弟单位的合作交流起到了积极的促进作用。相信通过科研人员的共同努力，蛋白质与多肽药物实验室在十三五期间发展的会更好！

❖ 国家蛋白质科学研究（上海）设施通过 2016 年运行经费专家评审

2016年3月29日至30日，中科院条件保障与财务局组织专家对国家蛋白质科学研究（上海）设施2015年运行经费决算和2016年运行经费预算进行了实地审核。

审核专家组由来自国家同步辐射实验室、高能物理研究所、等离子体物理研究所、合肥强磁场中心、近代物理研究所、上海光学精密机械研究所、昆明植物所、空间科学与应用研究中心等单位的十余位专家组成。高能物理研究所陈森玉院士任总顾问，国家同步辐射实验室李为民研究员任总组长并主持会议。中科院条财局总工程师杨为进及上海生科院副院长兼生化与细胞所所长刘小龙、生化与细胞所党委书记兼副所长王学才、国家蛋白质科学中心·上海（筹）副主任丁建平、中心主任助理黄超兰、中心综合事务部主任兼设施保障部负责人易宁等参加了此次评审会议。

专家组听取了丁建平关于“上海设施2015年运行工作总结及经费决算报告和2016年运行工作计划及经费预算报告”，并就相关问题进行了提问。随后专家组成员按照《中国科学院重大科技基础设施基本运行经费管理实施细则》的要求，

分直接消耗、设备维护和运行人员岗位 3 个小组进行了相关报告及资料的审阅。各技术系统运行维护人员接受了专家的询问、并与专家进行了充分细致的交流。部分专家组成员还考察了上海设施海科路园区的各个技术系统，并与相关人员进行沟通。

经过评审，专家组对上海设施的运行情况及取得的成果表示了肯定，对运行管理及运行经费管理提出了科学合理的建议，希望正式投入运行的上海设施能够进一步稳定运维队伍、加强运行经费的管理，稳步提升运行维护能力和经费使用效率，促进更多的重大成果产出。

刘小龙对各位专家的辛苦付出表示衷心的感谢，对中科院条财局及专家组提出的宝贵意见和建议表示感谢，并表示将进一步推进落实专家建议，在中科院条财局领导和专家的指导下不断提高上海设施运行管理水平，保障上海设施高效稳定优质的运行。（蛋白质中心）

❖ 清华大学国际剪接体学术交流大会举行

2016 年 4 月 21-22 日，由清华大学结构生物学高精尖创新中心主办的国际剪接体学术交流大会（Spliceosome kinetics, catalysis and regulation）在清华大学主楼后厅拉开帷幕。剪接体及 RNA 生物学领域的众多著名科学家出席大会，包括发现剪接体核心成分的耶鲁大学 Joan Steitz 教授与加州大学 Christine Guthrie 教授，在剪接体的结构研究中做出开创性工作的德国马普生物物理化学研究所 Reinhard Lühmann 教授和清华大学副校长、结构生物学家施一公院士，以及因对核糖体的结构解析而获得 2009 年诺贝尔化学奖的 Thomas Steitz 教授等国内外知名专家学者。此次大会为生命科学领域世界顶级专家学者提供了深入交流研讨的平台，堪称 RNA 剪接体研究领域的一次学术盛宴。大会也是清华大学 105 周年校庆、清华大学生物系建系 90 周年系列重要活动之一。

剪接体作为真核细胞中催化信使 RNA 前体剪接过程的执行者，是真核生物体内最基本的分子机器之一，对于正常生命活动具有至关重要的作用。基因的错误剪接或剪接体的错误调控与许多疾病相关。对于剪接体以及剪接体通路上各大复合物的研究，是对真核生物生命活动最基础的研究工作之一，也是当今最富有挑战性、最亟待解决的课题之一。《自然》杂志在 2014 年 1 月份的一篇回顾晶体学研究 100 年历史的短文中，就将 RNA 剪接体以及核孔复合物这两个细胞内巨大的蛋白质机器列为未来最期望解析的结构。

清华大学副校长、结构生物学家施一公院士在致辞中代表清华大学，对与会嘉宾专家表示欢迎，并简要介绍了清华大学生命科学的发展历史和近期发展情况。

本次大会交流主题包括剪接体研究(spliceosome), RNA 催化(RNACatalysis),

核糖蛋白大分子机器 (RNP Machine) 以及可变剪切的调控 (Regulation of Alternative Splicing), 覆盖了信使 RNA 剪接 (pre-mRNA splicing) 研究的所有主要领域。大会为期两天 (4月21日-4月22日), 共邀请到了 20 位特邀报告嘉宾, 分别介绍各自在剪接体领域内的最前沿的科研进展, 并与参会学生进行充分的面对面交流。

去年以来, 借助于冷冻电子显微镜技术的突破, 对于剪接体的结构生物学研究进入了一个高速发展的黄金时期。2015 年, 施一公教授研究组利用清华大学先进的冷冻电镜设施, 在国际顶级期刊《科学》(Science) 同时在线发表了两篇背靠背研究长文, 解析了裂殖酵母剪接体近原子分辨率的三维结构, 并阐述了剪接体对前体信使 RNA 执行剪接的基本工作机理, 在随后的研究中, 在《科学》杂志报道了酿酒酵母剪接体组装过程中的关键复合物 U4/U6.U5 tri-snRNP 高达 3.8 埃分辨率的冷冻电镜结构, 并在此基础上分析了剪接体的组装机理, 为进一步理解剪接体的激活及前体信使 RNA(pre-mRNA)剪接反应的催化机制提供了重要的分子基础。于此同时, 国外研究团队也在积极展开剪接体的结构生物学研究: 如 MRC 分子生物学实验室 Nagai 研究组分别在 2015 年和 2016 年初解析了酵母中 U4/U6.U5 tri-snRNP 分辨率为 5.9 埃及 3.7 埃的冷冻电镜结构; 作为传统的剪接体研究团队, 德国马普研究所 Lührmann 组于 2016 年报道了人源 U4/U6.U5 tri-snRNP 分辨率为 7 埃的冷冻电镜结构, 揭开了人源剪接体结构生物学研究的序幕。正是由于剪接体研究的重要性和该领域的迅速发展, 包括结构生物学, 剪接体研究乃至整个国际生物学界都对剪接体研究的前沿进展保持着高度关注。本次国际剪接体学术交流大会也吸引到结构生物学、RNA 生物学、细胞生物学等领域内的广大科研工作者报名参会。

❖ 2016 年表观遗传学国际研讨会在中国科学院生物物理研究所圆满结束

由中国科学院北京生命科学研究院、中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室联合主办的 2016 年表观遗传学国际研讨会暨北京生命科学论坛第三十七次会议于 2016 年 5 月 14 日在生物物理所 9501 报告厅召开。

研讨会的报告人包括: 纽约大学 Danny Reinberg 院士、哈佛大学 Robert Kingston 院士和张毅教授、台北基因组研究中心阮丽蓉研究员以及中国科学院生物物理研究所周政研究员和杨娜研究员。研讨会由中国科学院生物物理所朱冰研究员主持。

相同的基因组能够产生多种多样的表型, 染色质作为表观遗传信息的承载者在此过程中起着重要的作用, 那么染色质状态是怎样建立、维持以及继承的? 六

位报告人围绕以上问题与基因表达调控在会上做了精彩的学术报告。报告人详细回答了参会老师和同学们踊跃提出的众多问题，让大家在各方面均受益匪浅。

❖ 生物物理研究所光合作用超级复合物结构研究重大成果新闻发布会成功召开

5月20日下午，中国科学院在生物物理研究所9408会议室召开新闻发布会，介绍日前柳振峰研究组、章新政研究组与常文瑞/李梅研究组关于光合作用超级复合物结构研究的重大成果。生物物理所党委书记汪洪岩、副所长许瑞明、副所长孙命、院科学传播局代表王晓亮以及院前沿科学与教育局代表路浩出席发布会。

北京时间5月19日上午7:00,《自然》(Nature)期刊以长篇主题论文(Article)方式在线发表了高等植物(菠菜)光系统II-捕光复合物II超级膜蛋白复合体(PSII-LHCII supercomplex)在3.2埃分辨率下的三维结构。该成果首次揭示了LHCII、CP29以及CP26向核心天线复合物CP43或CP47传递能量的途径,对于进一步在分子水平理解PSII-LHCII超级复合物中的能量传递时间动力学和光保护机理具有重要意义。文章发表后,引起了国际学术界的高度关注和积极评价。

发布会由许瑞明副所长主持,他介绍说,光合作用为地球上几乎所有生命体提供赖以生存的物质和能量,基于结构的光合作用机理研究不仅具有重要的理论意义,同时也将为解决能源、粮食、环境等问题提供具有启示性的方案。解析植物光系统II神秘而复杂的精细结构将有助于理解该超分子机器的工作原理,也是结构生物学研究领域多年来一直追求的热点和难点课题,并且是光合作用研究领域中所期盼的一个超大膜蛋白-色素复合体三维结构。多年以来,在学科带头人常文瑞院士的带领下,生物物理所在高等植物(菠菜)捕光复合物的研究方面取得了一系列重大成果,2004年在国际上首次用x-射线方法测定了高等植物捕光复合物的原子水平的三维结构,并在国际著名学术期刊“Nature”上发表了该成果;2011年在国际著名期刊“Nature Structural & Molecular Biology”发表了高等植物光合膜蛋白——菠菜次要捕光复合物CP29的2.8埃分辨率晶体结构;而此次在3.2埃分辨率下解析了高等植物(菠菜)光系统II-捕光复合物II超级膜蛋白复合体的三维结构是在该领域取得的又一重大突破,高质量地完成了此项具有高度挑战性的国际前沿研究课题。

中科院副院长张亚平院士发来贺信,向生物物理研究所、生物大分子科教融合卓越中心、生物大分子国家重点实验室以及领导和参与这项工作的科研人员和研究生表示诚挚的祝贺!并对常文瑞院士长期坚守、攻坚克难、培养提携青年人才成长的高尚品格、学术风范表示由衷的敬意!希望研究所和研究团队再接再厉,

不断产出创新成果，为我院“四个率先”目标的实现，为中国生命科学的发展做出更大贡献。生物物理所党委书记汪洪岩宣读贺信。

发布会上，三位年轻的科学家柳振峰、章新政和李梅详细介绍了该项重大成果的研究背景、研究概况、研究成果和科研团队等情况，并就记者关心的相关问题进行了细致的解答。

人民日报、新华社、光明日报、经济日报、中国日报、科技日报、中国青年报、中国新闻社、文汇报、组织人事报、中国科学报等 20 余家新闻媒体的记者参加了发布会。

❖ 第九届郭可信电子显微学与晶体学暑期学校暨 2016 年郭可信冷冻电镜三维分子成像国际研讨会成功举行

2016 年 6 月 24 日-6 月 30 日，由清华大学结构生物学高精尖创新中心主办，中国生物物理学会承办的第九届郭可信电子显微学与晶体学暑期学校暨 2016 郭可信冷冻电镜三维分子成像国际研讨会（The 9th K. H. Kuo summer school of electron microscopy & crystallography and 2016 Kuo symposium on 3D cryo-EM molecular imaging）在北京成功举行。本次暑期学校与研讨会主席由清华大学王宏伟教授和美国匹兹堡大学章佩君教授共同担任。清华大学结构生物学高精尖创新中心作为主办方邀请了来自世界各地 40 余位杰出的冷冻电镜领域的科学家作大会报告及培训指导，包括美国哥伦比亚大学教授、美国科学院院士 Joachim Frank，美国加州大学伯克利分校教授、美国科学院院士 Robert Glaeser，英国 MRC 分子生物学实验室教授、美国科学院外籍院士 Richard Henderson，美国加州大学伯克利分校教授、美国科学院院士 Eva Nogales，美国加州大学洛杉矶分校教授 Z. Hong Zhou，美国加州大学旧金山分校教授 Yifan Cheng，美国贝勒医学院教授 Steven J Ludtke，德国马普生物物理研究所教授 Werner Kühlbrandt，英国 MRC 分子生物学实验室教授 Sjors Scheres 等。我国在冷冻电镜领域前沿从事科研的众多科学家也参与了培训和研讨会。

冷冻电镜技术作为生物大分子结构研究的重要手段之一，在近年来取得了飞速的发展，引起广泛的关注。2014 年年初，冷冻电镜被《Nature Methods》杂志评选为“2014 年最受关注的技术”。此次冷冻电镜暑期学校和研讨会的召开，为电镜结构生物学领域的科学工作者提供全面了解和学习的电镜三维重构理论与技术的平台，也提供了一个交流和探讨冷冻电镜领域的最新研究方法以及进展的平台，积极的促进了国际交流与合作，同时极大的推动了我国冷冻电镜以及结构生物学领域的进步与发展。参会的国际学者均对中国近年来在冷冻电镜领域的迅速发展及取得的大批优秀科研成果给予了极高的评价。

❖ 北京大学生命科学学院昌增益教授当选为亚洲及大洋洲生物化学家和分子生物学家联盟（FAOBMB）第十六任主席

通过于 2015 年 10 月 10 日结束的无记名选举，北京大学跨院系蛋白质科学中心主任、生命科学学院教授、科学史与科学哲学中心兼职教授昌增益博士被当选为亚洲及大洋洲生物化学家与分子生物学家联盟（The Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists, 简称为 FAOBMB）第十六任主席。他将于 2016 年 1 月 1 日开始正式担任该国际学术组织的候任主席（President-elect）一年，然后担任主席三年（2017-2019），之后再任前任主席（Past-president）两年至 2021 年。昌增益教授由中国生物化学与分子生物学会现任理事长李林院士和 FAOBMB 前主席林其谁院士提名为正式候选人而参与本次选举。他将是继林其谁院士之后第二位担任该国际学术机构主席的中国大陆学者。

FAOBMB 成立于 1972 年，为国际生物化学与分子生物学联盟（International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 简称 IUBMB）下属的四个地区性联盟之一（另外三个为：欧洲生物化学联盟、泛美生物化学与分子生物化学联盟、非洲生物化学与分子生物学联盟）。FAOBMB 的现有 21 个会员包括：澳大利亚、孟加拉国、中国、中国香港、中国台北、夏威夷、印度、印度尼西亚、伊朗、日本、韩国、马来西亚、缅甸、尼泊尔、新西兰、巴基斯坦、菲律宾、新加坡、斯里兰卡、泰国、越南。

昌增益教授 1965 年出生于江西省萍乡市，1984 年毕业于华东师范大学生物系，获学士学位，同年考取中国科学院上海生物化学研究所硕士研究生，之后通过教育部 CUSBEA（中美联合招收生物化学与分子生物学博士研究生）项目遴选赴美国留学，1992 年获贝勒医学院生物化学博士学位。他于 1996 年回清华大学生物科学与技术系工作，1997 年获得“国家杰出青年科学基金”，1998 年破格晋升为清华大学教授。他于 2003 年调北京大学生命科学学院工作，并曾任副院长（2007-2013）。他目前担任中国生物化学与分子生物学会副理事长及蛋白质专业委员会主任委员、《中国科学-生命科学》(Science China-Life Sciences)常务副主编、《Biochemical and Biophysical Research Communication》执行编委（editor）、《Protein Science》编委等学术职务。他曾担任国际蛋白质学会执委（2008-2014）、亚太地区蛋白质学会主席（2011-2014）、多份国际学术刊物（如 Journal of Biological Chemistry, IUBMB Life）编委等学术职务。他现为国家 973 项目首席科学家，回国后发表学术论文 80 多篇，涉及蛋白质的功能、活性调控机制、质量控制，以及膜蛋白生成的分子机制和生物休眠的分子机制等。

❖ 高福研究员荣获 2015 年度何梁何利基金“科学与技术进步奖”

何梁何利基金 2015 年度颁奖大会于 11 月 4 日在北京钓鱼台国宾馆隆重举行。本年度何梁何利基金授予全国 2 位科技工作者“科学与技术成就奖”，31 名科技工作者“科学与技术进步奖”，14 名科技工作者“科学与技术创新奖”。中国科学院微生物研究所研究员高福院士荣获“科学与技术进步奖”。

高福研究员长期从事病原微生物跨宿主传播机制及机体免疫原理以及公共卫生政策与全球健康策略研究。特别是在病毒侵入与释放过程中病毒囊膜蛋白与宿主的相互作用研究以及免疫细胞与感染细胞（靶细胞）的相互识别机制研究等方面进行了系统性和创新性研究。在 SCI 国际刊物上发表论文 330 余篇（包括 Nature, Science, Lancet, NEJM, NSMB, PNAS, PLoS Pathogens, Immunity 等）。

何梁何利基金由香港爱国金融家何善衡、梁鍊琚、何添、利国伟于 1994 年创立，旨在奖励中国杰出科学家，促进祖国科学技术进步与创新。21 年来，何梁何利基金共表彰了 1147 位杰出科技工作者。微生物所田波院士、方荣祥院士分别于 1999 年和 2005 年获得“科学与技术成就奖”。

❖ 微生物研究所高福院士荣获吴阶平-保罗·杨森医学药学奖

2015 年 12 月 3 日，第 16 届吴阶平-保罗·杨森医学药学奖（简称吴杨奖）颁奖典礼在陕西西安第四军医大学举行。中国科学院微生物研究所高福院士因在病原微生物跨宿主传播机制及病原感染的机体免疫原理、新发突发病原流行病学以及公共卫生政策与全球健康策略研究方面的突出贡献，荣获基础医学领域奖项。

本届吴杨奖共 13 位中国医药卫生领域的优秀工作者获奖。其中基础医学 2 人、临床医学 6 人、药学 2 人、公共卫生 2 人。1 人获得特殊贡献奖。

吴杨奖是我国最具影响力和权威性的非政府医药卫生奖项之一。1994 年，由国家卫生计生委国际交流与合作中心和西安杨森制药有限公司共同设立，旨在表彰、奖励在医药卫生领域努力钻研并作出突出贡献、被社会及同行广泛认可的优秀中青年医药工作者。截至目前，已有 364 人获此殊荣，其中 10 人获特殊贡献奖。

❖ 邵峰博士当选美国微生物学会成员

北京生命科学研究所邵峰博士 2016 年 1 月当选美国微生物学会成员。2016 年，共有 78 名科学家当选。评选每年一次，针对科学成就、科研原创性及其对微生物学领域所做贡献等方面进行严格评审。

学会共有 2400 名成员。他们来自微生物学的各个分支领域，包括基础与应用研究、教学、公共卫生、工业和政府服务部门。这些科学家们遍布全球各个角落。2016 年当选的成员来自美国、加拿大、西班牙、印度、法国、澳大利亚、中国及英国。

❖ 上海生科院 3 人获第七届“全国优秀科技工作者”称号

近日，中国科协公布了第七届“全国优秀科技工作者”获奖者名单，上海生科院生化与细胞所朱学良、许琛琦，植生生态所林鸿宣等 3 位研究员成功当选。

“全国优秀科技工作者”奖是中国科协面向广大科技工作者设立的奖项，主要奖励在一线从事科学研究、开发、推广、普及的科技工作者，激励广大科技工作者立足本职、敬业奉献、开拓创新、奋发有为，积极投身创新型国家建设，为实现“两个一百年”奋斗目标、实现中华民族伟大复兴的中国梦作出新的更大的贡献。该奖项每两年评选一次，获奖人数不超过 500 名。

❖ 2015 年度科技创新人物：裴端卿

据悉，2016 年 1 月 16 日 19:51，“科技盛典——中央电视台 2015 年度科技创新人物颁奖典礼”将在中央电视台科教频道(CCTV-10)首播，1 月 17 日 9:57 重播。晚会将通过讲述一个个获奖人物(团队)的创新故事，彰显科技创新在全面创新中的引领作用，为广大观众奉献一场聚集当今中国顶尖科学家和科技创新成果的科学盛宴。

裴端卿和他的科研团队创造性地找到了可工厂化生产的“万能细胞”，这是中国科学家首次发现的全新的干细胞诱导因子，让世界都真切地看到了器官再生的美好愿景。

❖ 2016 年度陈嘉庚青年科学奖化学科学奖

陈鹏，北京大学教授陈鹏教授，因发展活细胞化学工具，开辟利用化学反应“在体”研究蛋白新途径，获得陈嘉庚青年科学奖化学科学奖。

细胞是生物体的基本结构和功能单元，在生命活动中扮演着关键角色。蛋白质是细胞内含量最多的一类生物分子，它们的结构、活性、运动以及与其他生物分子的动态相互作用，是执行各种细胞功能的物质基础。如何对这些蛋白质机器在其所处的天然环境-活细胞内进行原位标记与调控，是极具挑战性的一项科学难题。陈鹏课题组系统地发展了适用于活细胞环境的蛋白质化学技术平台，获得

了光交联、特异标记、化学脱笼等一系列“在体”研究蛋白质结构与功能的化学生物学工具。利用这一活细胞“化学工具箱”，他们与生物学家展开合作，原位研究和刻画了若干关键蛋白质机器在活体环境下的动态构像变化、活性时空调控、翻译后修饰以及蛋白-蛋白相互作用等关键分子事件。上述工作开辟了利用化学方法研究蛋白质及其他生物分子的新途径，极大地丰富了人们理解蛋白质功能的技术手段，并揭示了细菌耐药和抗酸的新机制，解析了细胞信号转导的新通路，为感染性疾病和癌症的治疗提供了新依据。

❖ 韩家淮团队成果入选 2015 年度“中国生命科学领域十大进展”

2015 年度“中国生命科学领域十大进展”于近日公布，我院韩家淮团队在“细胞炎性坏死机制”方面的研究成果与“磁受体蛋白 MagR 的发现”、“细胞内胆固醇运输的新机制”、“发育过程中人类原始生殖细胞基因表达网络的表观遗传调控”等其他九项成果共同入选。

这十大进展分别是：中国科学院植物研究所种康研究员和中国水稻研究所钱前教授的水稻感受和抵御低温的机制研究；北京大学谢灿教授有关磁受体蛋白 MagR 的发现；武汉大学宋宝亮研究团队揭示的细胞内胆固醇运输新机制；北京生命科学研究所邵峰教授和厦门大学韩家淮教授分别独立揭示的细胞炎性坏死新机制；北京大学汤富酬教授和乔杰教授合作分析发育过程中人类原始生殖细胞基因表达网络的表观遗传调控；浙江大学张传溪教授发现的昆虫稻飞虱长、短翅可塑性发育的分子“开关”；中国科学院植物研究所匡廷云教授和沈建仁教授合作的高等植物光系统 I 光合膜蛋白超分子复合物晶体结构解析；第三军医大学邹全明，中国食品药品检定研究院曾明和江苏省疾病预防控制中心朱凤才三位教授所开发的口服重组幽门螺杆菌疫苗；清华大学施一公教授关于剪接体的三维结构以及 RNA 剪接的分子结构基础研究；北京大学邓宏魁教授关于化学重编程中间状态的鉴定和化学重编程新体系的建立。

据悉,这是我国生命科学领域首次进行年度十大进展评选，是由中国科协生命科学学会联合体组织 18 个成员学会推荐，经生命科学领域同行专家评审及联合体主席团评选和审核，旨在推动我国生命科学领域整体的创新性发展，充分展示我国生命科学领域的重大科研成果。

❖ 高福、邵峰课题组研究成果入围 2015 年度中国科学十大进展

2016 年 2 月 25 日，科学技术部基础研究管理中心召开“2015 年度中国科学十大进展解读会”，公布了 2015 年度中国科学十大进展遴选结果。中国科学院高

福及邵峰课题组研究成果入围 2015 年度中国科学十大进展

高福课题组：揭示埃博拉病毒演化及遗传多样性特征

2014 年初开始的埃博拉病毒病疫情在西非造成 2 万 8 千余人感染和 1 万 1 千余人死亡。之前的研究显示，本次埃博拉病毒进化速率比以往暴发疫情中的病毒进化平均速率有成倍提高。该结果引起了全球疫情防控机构的恐慌，人们担心病毒的高速变异可能导致更加烈性的病毒变异株产生，同时大量变异可能对基于 PCR 技术的病毒检测产生漏检。

军事医学科学院病原微生物生物安全国家重点实验室曹务春研究团队与中国科学院微生物研究所高福研究团队和军事医学科学院蛋白质组学国家重点实验室贺福初研究团队等合作，对 2014 年 9 月至 11 月间的大量病例标本进行基因组测序，获得来自塞拉利昂的 175 株病毒的全长基因组数据，发现在此期间埃博拉病毒在系统发生上进一步分化，遗传多样性快速增加，出现了多个新的病毒流行分支。但埃博拉病毒的变异速率约为 1.23×10^{-3} /位点/年，与先前暴发疫情中埃博拉病毒的变异速率接近。这些研究成果加深了对病毒进化特点以及传播动力学的理解，消除了国际社会对于埃博拉病毒快速变异的担忧，同时大量基因组序列的发表为现场病毒检测 PCR 引物设计提供了参考，并将有助于对埃博拉病毒疫苗和治疗方案的研发。相关研究论文发表在 2015 年 8 月 6 日 Nature[524(7563):93—96]上。

Nature 杂志发表专家评述，盛赞此项研究发现该病毒没有加速变异的重要意义。文章发表后受到 8 家国外媒体(包括《自然》杂志和纽约时报等)和多家中国媒体报道，短时间内即被《自然》、《细胞》、《新英格兰医学杂志》等国际顶级期刊引用。

邵峰课题组：解析细胞炎性坏死的关键分子机制

细胞炎性坏死(或称为细胞焦亡)是三种细胞程序性死亡方式之一(另两种是细胞凋亡和细胞坏死)，它是机体的重要免疫防御反应，在清除病原感染中发挥重要作用;也与败血症等多种疾病发生密切相关。细胞焦亡由炎性半胱天冬酶(caspase-1 和 caspase-4/5/11)介导，但具体机制不明。

北京生命科学研究所以邵峰团队利用最新的 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术，针对 caspase-1 和 caspase-11 介导的细胞焦亡进行了全基因组遗传筛选，鉴定出全新的 Gasdermin D (GSDMD)蛋白，并证明 GSDMD 是所有炎性半胱天冬酶的共有底物，其切割对于炎性半胱天冬酶激活细胞焦亡既是必要的也是充分的。这是 20 年来首次揭示细胞焦亡的关键分子机制，为多种自身炎症性疾病和内毒素诱导的败血症提供了全新的药物靶点。该研究还首次发现 Gasdermin 家族(包含 GSDMD)都具有诱导细胞焦亡的功能，开辟了细胞程序性坏死和天然免疫研究的新领域。相关研究论文发表在 2015 年 10 月 29 日 Nature[526(7575):660—665]上。

瑞士巴塞尔大学的 Petr Broz 教授对该研究成果的点评认为，“发现 GSDMD 作为细胞焦亡的关键因子对于我们理解炎症性半胱天冬酶如何诱发细胞死亡是概念上的突破。研究清楚 GSDMD 介导细胞焦亡的分子机制非常有可能为我们带来治疗炎性小体相关的炎症性疾病和代谢疾病的全新方案。”

❖ 研究进展

➤ 王江云课题组研究成果

王江云课题组在研究 G 蛋白耦联受体磷酸化编码介导的信号转导机制方面获得重要进展

2015 年 9 月 8 号，中国科学院生物物理所的王江云课题组和山东大学医学院的孙金鹏课题组应用最新的非天然氨基酸编码技术，揭示了 G 蛋白耦联受体重要的信号转导机制，相关文章发表在 *Nature communications* 上。

G 蛋白耦联受体 (GPCR) 是药物研究的重要靶点，超过 30% 的临床处方药是直接作用在 GPCR 上的，相关的研究已经获得了 10 次诺贝尔奖。GPCR 主要通过 G 蛋白或者 Arrestin 信号转导行使功能，然而无论是 G 蛋白还是 Arrestin，如何识别特异的受体产生的信号指令，并翻译成下游的功能的机制是不清楚的。中科院生物物理所的王江云课题组和山东大学医学院的孙金鹏课题组应用最新的非天然氨基酸编码方法和 19FNMR 技术，发现 Arrestin 是通过精确识别受体特异的磷酸化密码信息，来指导下游信号转导的机制，并提出了重要的新的假说。两个联合实验组的研究发现，Arrestin 可以通过 N 端的 10 个磷酸化位点来识别特异的受体磷酸化编码信息，并产生相应的多种特异性构型变化，从而选择性的结合下游蛋白，产生多种功能。据此结果，联合小组提出了受体信号转导的笛子模型：受体的磷酸化编码产生的花样指导 Arrestin 的信号时，就像手指按在笛子的孔上，不同的磷酸化组合可以带来不同的手指组合，从而形成特异的音符，指导 Arrestin 的多样性功能。一种 1-4-6-7 的音符可以激活 Clathrin，从而介导受体内吞。而另一种 1-5 音符可以激活 SRC，促进细胞的迁移等。考虑到 10 个磷酸化位点的组合可以带来超过 1000 种变化 ($2^{10}-1=1023$)，因此受体 C 末端不同的磷酸化花样就可以引起超过 1000 种 Arrestin 的特异性构型；受体在理论上可以通过 Arrestin 启动超过 1000 种信号途径。这个新的磷酸化编码理论可以部分解释长期以来一个悬而未决的问题：人体内超过 800 个 GPCR 如何利用仅有的 24 个效应器蛋白 (20 个 G 蛋白，4 个 Arrestin) 行使多种多样的 (>10000 种) 细胞功能。

山东大学医学院与中科院生物物理研究所联合培养学生杨帆为该文第一作者，王江云教授和孙金鹏教授为论文的共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金委员会和山东省杰出青年基金的资助。所有工作均在国内完成。

➤ 许瑞明课题组研究成果

许瑞明研究组在果蝇生殖发育关键蛋白质与 RNA 相互作用研究取得重要进

展

mRNA 的时空定位是 mRNA 转录后调控的重要步骤之一，在生殖细胞发育以及身体非对称性的形成中发挥着重要作用。一个典型的例子是 *oskarmRNA* 的定位与翻译的位置决定了果蝇生殖质组装的位置。

oskarmRNA 在滋养细胞中转录，并通过微管等细胞骨架运输到卵母细胞的后极。新转录的 mRNA 通常不翻译成蛋白质，原因之一是其 3' -UTR 部位会结合抑制因子形成无活性的 RNP，只有输运到卵母细胞的后极通过激活因子的结合才起始翻译过程。*Oskar* 蛋白在后极合成后，可进一步招募其它蛋白质和 RNA，如 *Vasa*, *Tudor*, *Aubergine* 蛋白以及 *nanosmRNA* 等共同完成果蝇生殖质的组装和腹部发育。若人为地将 *oskarmRNA* 移植到卵母细胞的前极，可诱导生殖细胞在前极产生。

关于 *Oskar* mRNA 的功能和定位机制的研究已有较多积累，但有关 *Oskar* 蛋白质的性质、及其在果蝇生殖细胞生成中的作用机制还不为人知。中国科学院生物物理所许瑞明研究组开展了 *Oskar* 蛋白质的结构与功能研究，分别解析了 *Oskar* 蛋白的 N 端 (*Osk-N*) 和 C 端 (*Osk-C*) 的晶体结构 (图 A, B)。结构分析与生化实验结果显示，*Osk-C* 折叠为一个类似水解酶的结构，但是其预测的活性中心缺乏关键的催化残基，没有催化活性。更有意思的是，研究发现 *Osk-C* 具有体外结合 RNA 的能力，可结合 *oskar* 自身和 *nanos* 的 mRNA 3' -UTR 区域 (图 C)，这是第一次报道含有类似水解酶结构域的蛋白能与核酸结合。进一步又通过定点突变实验确定了 *Osk-C* 表面结合 RNA 的关键部位 (图 D)。而预测含有 RNA 结合结构域的 *Osk-N* 虽然折叠成经典的 winged-helix 核酸结合结构域，但体外未检测到其 RNA 结合活性。

这项工作从结构和功能两方面揭示了 *Oskar* 蛋白质的性质，包括二聚化的 N 端 winged-helix 结构域和可与 RNA 结合的 C 端类水解酶结构域。同时发现 *Oskar* 蛋白通过结合在相关 mRNA 的 3' -UTR 区域调节其翻译和定位的机制。这些发现对理解 *Oskar* 在果蝇生殖细胞生成中的功能具有重要意义。

此项研究工作于 2015 年 8 月 31 日在线发表在美国科学院院报 (*Proceedings of the National Academy of Sciences*)，文章题目是 “Structural of *Drosophila Oskar* reveals a novel RNA binding protein”。

本项工作是中国科学院生物物理研究所许瑞明研究组与美国纽约大学 Skirball 研究所 Ruth Lehmann 课题组合作研究的成果。两个课题组之前在果蝇生殖细胞发育的另一个重要蛋白 *Tudor* 的合作研究中取得了很好的成果 (*Genes & Dev.* 2010; *Cell Res.* 2014)。

本研究得到了国家自然科学基金委、科技部 973 计划以及中科院战略性先导科技专项 (B 类) 等的资助。文章的第一作者和共通讯作者杨娜研究员获得了中国科学院青年创新促进会的资助。郁珍瑜助理研究员和本科生胡梦龙 (现在香港

大学就读) 是该文章的共同第一作者。

➤ 饶子和课题组研究成果

饶子和、胡俊杰课题组在内质网同源膜融合机制方面获得新进展

细胞内膜的膜融合是维持生命活动正常发生的重要过程。之前对于膜融合的研究主要集中在不同膜之间的融合,主要的研究对象有 SNARE 介导的囊泡融合。而内质网、线粒体等关键细胞器的同源膜融合还研究得很少。

内质网膜融合的缺陷在人体内会导致一种遗传性痉挛性截瘫。中国科学院生物物理所胡俊杰课题组以及其他国外课题组前期的系列研究揭示了 atlastin(ATL) 家族介导内质网膜融合分子机制。但不是所有的真核细胞都表达 ATL, 在植物和酵母中另一系列的嵌膜 GTP 酶 Sey1p 和 RHD3 负责完成内质网的融合。虽然功能相似,但 Sey1p 等蛋白要比 ATL 长很多,且在内质网上的定位也不尽相同,预示着作用机制上的不同。

最近,饶子和院士课题组与胡俊杰课题组合作,阐释了酵母内质网融合因子 Sey1p 的作用机制。该工作展示了 Sey1p 与之前报道的 dynamin 超家族成员不一样的构象,并与其哺乳动物同源蛋白 ATL 作用机理进行了比较,拓宽了对膜动态变化机制的了解。

饶子和课题组成功解析了白色念珠菌 Sey1p 结合不同 GTP 类似物的结构,胡俊杰课题组进一步从生化和细胞层面测试了 Sey1p 的功能,发现 Sey1p 和 ATL 介导融合的步骤虽相似,但构象变化发生在不同的节点。Sey1p 可以在不水解 GTP 的情况下介导融合,但在有 GTP 的条件下融合效率更高。另外, Sey1p 在细胞中的点状分布与其酶活相关。

该成果于 2015 年 9 月 14 日在线发表在细胞生物学的高水平杂志 Journal of Cell Biology 上。该研究得到国家自然科学基金和国家基础研究计划的支持,胡俊杰也得到霍华德休斯医学研究所(HHMI)国际青年科学家基金得支持。饶子和、娄智勇课题组的闫利明和胡俊杰课题组的孙厦为共同第一作者。

➤ 昌增益课题组研究成果

北大昌增益教授最新文章: ATP 合酶作用新机制

ATP 合酶利用跨膜离子(主要是质子)梯度提供的能量,催化由 ADP 和 Pi(磷酸)合成 ATP 的反应。已有证据表明,这种催化反应通过 ATP 合酶内部亚基之间的相对旋转而实现。然而,现有的基于整合在细胞膜内的 c 环及附着于其上的中心杆(由 e 和 g 亚基组成)转动的 ATP 合酶旋转模型存在多方面的理论缺陷,

也与某些实验数据不符。

来自北京大学生命科学学院的昌增益教授等人提出了一种新的 ATP 合酶旋转催化模型,其中发生旋转的是 $\alpha 3\beta 3$ 六聚体。具体而言,质子的跨膜转运引起 c 环的周期性构象改变,从而使得附着在 c 环上的中心杆产生往复运动,这种往复运动驱动 $\alpha 3\beta 3$ 六聚体的连续转动。这种工作模式与按压式伸缩圆珠笔中推杆的往复运动驱动凸轮产生连续转动的工作机理十分相似。新模型不仅避免了现有模型的理论缺陷,而且更好地解释了已有实验数据。

ATP 合酶是一种由多个亚基组装而成的存在于所有生物体内的关键能量转换装置,它利用细胞膜两侧的离子(通常是质子)浓度差以及电势差所储存的化学能,合成细胞内的“能量货币”——ATP 分子。ATP 合酶是一种分子尺度的马达,催化反应通过一种独特的内部亚基之间的相互旋转机制而实现。认识 ATP 合酶的工作机制一直是生命科学的一个热点问题,相关工作曾于 1978 年和 1997 年被授予诺贝尔化学奖。

尽管 ATP 合酶的一种传统旋转催化模型已经进入了生物化学的教科书,但具体究竟哪一部分相对于其所附着的生物膜在旋转一直未能确定。传统模型认为,当质子通过通道发生跨膜转运时,将驱动 c 亚基环在细胞膜内的连续转动,进而驱使附着在 c 环上的 $\gamma \epsilon$ 中心杆转动,后者的转动引起 $\alpha 3\beta 3$ 中的活性中心发生周期性构象改变,从而催化 ATP 的合成。然而该传统模型不仅存在诸多理论上的缺陷,而且与体外通过 X 衍射等方法获得的该蛋白质复合体的结构信息不符。

北京大学昌增益研究组通过仔细分析已经发表的有关该酶复合物的各类体外实验数据,提出了一种 ATP 合酶旋转催化的新模型。在新模型中,发生转动的是 $\alpha 3\beta 3$ 六聚体,而不是传统模型中所认为的 c 环/ $\gamma \epsilon$ 中心杆。具体而言,质子沿通道的跨膜转运(即质子的结合与释放)将造成 c 环的周期性构象变化,驱使附着在 c 环上的 $\gamma \epsilon$ 中心杆发生周期性的往复运动,后者进而驱动 $\alpha 3\beta 3$ 六聚体的连续转动,实现 ATP 的合成。

这种由往复运动转化为圆周转动的模型,是受到可伸缩圆珠笔的工作模式启发而提出的。新模型更好地解释了已有的实验数据,并避免了传统模型的严重理论缺陷。这项工作为通过实验,特别是活细胞内的实验,来进一步认识 ATP 合酶的旋转催化提供了一种全新的思路。另外,论文作者通过综合已有的结构信息还制作出了直观展示该新旋转催化机制的动画。

➤ 施一公课题组研究成果

施一公研究组在《自然》发表论文报道人体 γ -分泌酶 原子分辨率三维结构
2015 年 8 月 18 日,清华大学生命学院施一公教授领导的研究团队于《自然》

(Nature)在线发表题为《人源 γ -分泌酶的原子分辨率结构》(An atomic structure of human γ -secretase)的文章,报道了分辨率高达3.4埃的人体 γ -分泌酶的电镜结构,并且基于结构分析研究了 γ -分泌酶致病突变体的功能,为理解 γ -分泌酶的工作机制以及阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的发病机理提供了重要基础。

阿尔兹海默症是一类神经退行性疾病,又称老年痴呆症,是当今世界面临的最为严峻的老年神经退行性疾病之一。阿尔兹海默症的发病机理尚有待揭示。目前研究已知 β -淀粉样沉淀(β -amyloid)是该病的标志性症状之一。而 β -淀粉样沉淀的产生是APP蛋白经过一系列蛋白酶切割产生的短肽聚集而来。在此切割过程中,最关键的蛋白酶是 γ -分泌酶(γ -secretase)。 γ -分泌酶由四个跨膜蛋白亚基组成,分别为Presenilin (PS1)、Pen-2、Aph-1和Nicastrin。其中,编码PS1蛋白的基因中有200多个突变与AD病人相关,而PS1正是行使酶切功能的关键活性亚基。这些突变有可能导致PS1功能异常而引起阿尔兹海默症的发生。 γ -分泌酶在阿尔兹海默症的发病中扮演着重要角色,很多药物的研发直接以 γ -分泌酶作为靶点,希望通过调节其活性来治疗疾病。三维结构信息的缺失和突变致病机理的不明使得药物研发受到很大限制,所以获取其三维结构至关重要。但是 γ -分泌酶是一个膜整合蛋白复合体,此前预测跨膜螺旋达到19个,其三维结构研究一直存在很多困难,瓶颈是获得性质良好适合结构生物学研究的重组蛋白复合体。

博士、清华大学生命学院博士后闫创业与博士生杨光辉为本文共同第一作者。本工作获得了科技部、国家自然科学基金委以及生命科学联合中心的经费支持。

施一公教授研究组在《科学》发表两篇论文报道剪接体的三维结构并阐述RNA剪接的分子结构基础

8月21日,清华大学生命科学学院施一公教授研究组在国际顶级期刊《科学》(Science)同时在线发表了两篇背靠背研究长文,题目分别为“3.6埃的酵母剪接体结构”(Structure of a Yeast Spliceosome at 3.6 Angstrom Resolution)和“前体信使RNA剪接的结构基础”(Structural Basis of Pre-mRNA Splicing)。第一篇文章报道了通过单颗粒冷冻电子显微技术(冷冻电镜)解析的酵母剪接体近原子分辨率的三维结构,第二篇文章在此结构的基础上进行了详细分析,阐述了剪接体对前体信使RNA执行剪接的基本工作机理。清华大学生命学院闫创业博士、医学院博士研究生杭婧和万蕊雪为两篇文章的共同第一作者。

这一研究成果具有极为重大的意义。自上世纪70年代后期RNA剪接的发现以来,科学家们一直在步履维艰地探索其中的分子奥秘,期待早日揭示这个复杂过程的分子机理。施一公院士研究组对剪接体近原子分辨率结构的解析,不仅初步解答了这一基础生命科学领域长期以来备受关注的核心问题,又为进一步揭示

与剪接体相关疾病的发病机理提供了结构基础和理论指导。

施一公研究组在《科学》发表论文报道剪接体组装过程重要复合物 U4/U6.U5 tri-snRNP 的三维结构

清华大学生命学院施一公教授研究组在《科学》(Science)就剪接体的结构与机理研究再发长文(Research Article),题为《U4/U6.U5 三小核核糖核蛋白复合物 3.8 埃的结构:对剪接体组装及催化的理解》(The 3.8 Å Structure of the U4/U6.U5 tri-snRNP: Insights into Spliceosome Assembly and Catalysis),报道了酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)剪接体组装过程中的一个关键复合物 U4/U6.U5 tri-snRNP 高达 3.8 埃分辨率的冷冻电镜结构,并在此基础上分析了剪接体的组装机制,为进一步理解剪接体的激活及前体信使 RNA (pre-mRNA) 剪接反应的催化机制提供了重要分子基础。该结构与 2015 年 8 月施一公研究组报道的分辨率为 3.6 埃的裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)剪接体结构的对比揭示了剪接体在 pre-mRNA 剪接反应过程中作为核酶(ribozyme)的催化本质,是 RNA 剪接研究领域的又一重大进展。

剪接体作为真核细胞中催化 pre-mRNA 剪接过程的执行者,是真核生物最基本的分子机器之一,对于正常生命活动具有至关重要的作用。基因的错误剪接或剪接体的错误调控与许多疾病相关。在剪接反应过程中,组成剪接体的大量蛋白质和核酸分子按照高度精确的顺序进行结合和解聚,在此过程中伴随大规模的结构重组,依次组装成命名为 E、A、B、Bact、B*、C、P、ILS 等等的一系列大分子复合物,从而实现对内含子与外显子交界位点的识别,以及内含子的切除和外显子的拼接。在近二百种剪接体组分中,U6 小核 RNA (snRNA) 包含对于剪接反应具有直接催化活性的尿嘧啶核糖核苷酸(Uridine)。该核苷酸是如何在起始时被保护从而处于失活构象、又如何适当时机被释放激活从而行使催化功能,是揭示剪接体工作机理的核心问题之一。剪接体成分复杂多变、构象高度动态,所以对于剪接体组装及催化过程中各复合物的结构生物学研究是最基础也是最富挑战性的生物学难题之一。

医学院三年级博士生万蕊雪、清华大学生命学院博士后闫创业为本文共同第一作者;医学院一年级博士生白蕊和生命学院二年级博士生王琳参与样品制备和数据收集;施一公教授为通讯作者。中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所黄超兰研究员与黄敏参与样品质谱鉴定的合作。电镜数据采集于清华大学冷冻电镜平台,计算工作得到清华大学高性能计算平台、国家蛋白质设施实验技术中心(北京)以及联想高性能计算的支持。本工作获得了北京结构生物学高精尖创新中心及国家自然科学基金委的经费支持。

➤ 颜宁课题组研究成果

清华大学颜宁研究组在 *Science* 发表论文揭示真核电压门控钙离子通道复合物 Cav1.1 的三维结构

2015 年 12 月 18 日，清华大学生命学院兼职教授颜宁研究组在《科学》(Science) 杂志上以长文 (Research Article) 的形式发表题为《电压门控钙离子通道复合物 Cav1.1 的三维结构》(Structure of the voltage-gated calcium channel Cav1.1 complex) 的研究论文，首次报道了真核生物电压门控钙离子通道的 4.2 埃分辨率的冷冻电镜结构，为理解其功能提供了重要的线索。

钙离子 (Ca^{2+}) 是生物体内重要的第二信使，在肌肉收缩、神经信号传递、腺体分泌、基因转录调控以及细胞凋亡等众多生命过程中扮演重要角色。细胞内的 Ca^{2+} 浓度一般远低于细胞外或者内质网中的钙库。电压门控钙离子通道响应细胞膜电位变化而激活，运输 Ca^{2+} 进入细胞，进而引发一系列下游信号通路。

Cav1.1 (也叫 dihydropyridine receptor, DHPR) 是最早被鉴定出的电压门控钙离子通道，主要位于骨骼肌细胞的横小管 (transverse tubule)，是肌肉兴奋收缩偶联 (excitation-contraction (E-C) coupling) 过程中的关键蛋白。骨骼肌细胞在兴奋信号作用下会导致膜电位的变化，Cav1.1 在感受膜电位变化后与肌质网膜上的 RyR1 蛋白发生相互作用，导致 RyR1 将肌质网中的 Ca^{2+} 快速大量释放到肌细胞质中，进而引起骨骼肌收缩。

Cav1.1 及其他电压门控钙离子通道是由四个亚基组成的蛋白复合体，分别为 $\alpha 1$, $\alpha 2\text{d}$, β 和 γ 。其中 $\alpha 1$ 亚基是钙离子通道亚基，负责运输 Ca^{2+} 。它与电压门控钠离子通道 (Nav) 的结构相似，由一条肽链折叠成四个相似的结构域，每个结构域包含六根跨膜螺旋 (S1-S6)。四组 S5、S6 以及他们之间的序列组成了钙离子运输通道 (pore region)，而每一个结构域中的 S1-S4 则形成电压感应器 (voltage-sensing domains, VSDs)。Cav1.1 的其他亚基不参与钙离子运输，但对通道的电压感受、电生理特征、以及细胞定位等有重要的调控作用，因此也被称为辅助性亚基 (auxiliary subunits)。

电压门控钙离子通道与许多疾病相关联，如低钾性周期瘫痪 (hypokalemic periodic paralysis)、心率紊乱 (cardiac arrhythmia)、癫痫 (epileptic seizure)，等等，因此它们是重要的药物靶点。有很多小分子能够结合 Cav 的 $\alpha 1$ 亚基，激活或者抑制其对 Ca^{2+} 运输能力。另外，目前已经上市的治疗癫痫症和神经痛的两种药物 gabapentin 和 pregabalin 就是作用在 Cav 的 $\alpha 2\text{d}$ 亚基上。

尽管目前有钙 (钠) 离子通道原核同源蛋白晶体结构的报道，但它们的通道亚基是由四条相同的肽链组成的同源四聚体，并且没有辅助性亚基。因此为了更好地理解真核电压门控钙离子通道的结构与功能，诸多实验室一直致力于解析真

核钙离子或钠离子通道的结构，但由于技术难度，此前只有低分辨 (~20 Å) 的电镜结构。

在最新的《科学》论文中，颜宁研究组另辟蹊径，探索了新的蛋白提纯方法，最终获得了性质良好的蛋白样品。利用单颗粒冷冻电镜方法，重构出了分辨率为 4.2 Å 的兔源 Cav1.1 蛋白复合物的三维结构，首次展示了 Cav1.1 各个亚基的相互作用界面和亚基内部结构域的分布情况，揭示了各个辅助亚基 (a2d, b, g) 调控离子通道亚基 (a1) 的分子机理，为理解真核 Cav 和 Nav 的功能以及它们与疾病相关的机制提供了重要的结构基础。

至此，颜宁实验室已经解析了肌肉兴奋收缩通路上的膜蛋白，包括电压门控钠离子通道 (细菌同源蛋白 NavRh)、电压门控钙离子通道、以及最大的钙离子通道 RyR1 的结构，从而为理解这一基本生理过程的分子机理打下重要基础。

生命学院四年级博士生吴建平和医学院五年级博士生闫浛为本文共同第一作者；生命学院一年级博士生李张强参与样品制备和数据收集；闫创业博士为数据处理提供了帮助，颜宁为通讯作者。北京生命科学研究所董梦秋教授和卢珊参与质谱鉴定的合作。电镜数据采集于清华大学冷冻电镜平台，计算工作得到清华大学超级计算中心支持。颜宁是清华-北大生命科学联合中心研究员、膜生物学国家重点实验室成员、拜耳讲席教授，本工作获得科技部重大科学研究计划“真核生物跨膜运输蛋白的结构与机理研究”的专项支持。

清华大学颜宁研究组在《细胞》发表论文报道人源 NPC1 蛋白结构，并揭示其介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的分子机制

2016 年 5 月 26 日，颜宁研究组与中国疾控中心、中科院微生物所高福院士研究组合作在《细胞》(Cell)杂志发表题为《NPC1 蛋白介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的分子机制》(Structural insights into the Niemann-Pick C1 (NPC1)-mediated cholesterol transfer and Ebola infection)的研究论文，首次报道了人源胆固醇转运蛋白 NPC1 的 4.4 埃分辨率冷冻电镜结构，并通过大量生化分析探讨了 NPC1 和 NPC2 介导细胞内胆固醇转运的分子机制；同时还报道了 NPC1 与埃博拉病毒 GP1 蛋白复合体 6.6 埃分辨率的冷冻电镜结构，为理解 NPC1 介导埃博拉病毒入侵的分子机制提供了分子基础。

医学院博士后龚欣，生命学院博士生钱洪武、周芯卉、吴建平以及中科院微生物研究所高福院士课题组的万涛博士为本文的共同第一作者，颜宁教授和医学院副研究员周强博士为本文的共同通讯作者。电镜数据采集于清华大学冷冻电镜平台，计算工作得到清华大学超级计算中心支持。本研究项目受到科技部重大科学研究计划、膜生物学国家重点实验室、结构生物学高精尖中心、清华-北大生命科学联合中心、

➤ 王宏伟课题组研究成果

王宏伟课题组在 **NSMB** 发表文章，首次报道了内源二类内含子 **RNP** 三维结构

2016年5月2日，清华大学生命科学学院教授、清华-北大生命科学联合中心研究员王宏伟领导的研究组及其合作者在《*Nature Structural & Molecular Biology*》在线发表题为《第二类内含子及其逆转录酶复合体的结构》(Structure of a Group II Intron Complexed with its Reverse Transcriptase) 的研究论文，首次报道了内源性的第二类内含子 RNA 蛋白复合物的 3.8 埃分辨率的冷冻电镜结构，为理解其功能提供了重要的线索。

第二类内含子 RNA 大量存在于原核生物中，是真核细胞中剪接体的进化祖先。真核细胞中的绝大多数内含子剪接是通过由少量 RNA 和许多蛋白质组成的复杂核糖核蛋白复合物剪接体来完成的。而在原核生物第二类内含子的形成过程中，剪接是通过内含子 RNA 自身结构所产生的核糖酶活性独立介导酯基转移反应从而形成分离的内含子套索和拼接的外显子，因而是相对简单的剪接过程。第二类内含子中通常包含一个编码区，可以翻译成一种多结构域的蛋白质分子 (Intron-Encoded Protein) 并与内含子 RNA 一起形成核酸蛋白质复合物。该复合物可以进一步攻击 DNA 分子并进行反向剪接及拟转录，从而实现内含子基因的转座效应。因而对于第二类内含子 RNA 蛋白复合物的结构与机理的研究,不但对于理解 RNA 的剪接原理，也对于揭示 RNA 介导的 DNA 转座过程具有重要意义。

乳酸菌内源的 LtrB 内含子几乎具有第二类内含子的所有特性，它所编码的蛋白质 LtrA 同时具有核酸内切酶活性与逆转录酶的活性。王宏伟课题组使用冷冻电子显微学技术首次获得了乳酸菌内源提取的具有天然活性的内含子 LtrB 及其编码的蛋白质 LtrA 形成的分子量为 380kDa 的核糖核蛋白复合物的 3.8 埃分辨率的三维结构。该工作揭示了内含子 RNA 与其编码的蛋白质在 RNA 剪接反应中的协同作用，并发现其剪接反应核心区域与真核生物剪接体在结构上的高度保守性。更进一步的，该工作第一次解析了第二类内含子编码蛋白 LtrA 的结构，揭示了其各个结构域的高分辨率结构及它们在 RNA 蛋白质复合物中的相互作用关系，对深入揭示第二类内含子 RNA 蛋白质复合物与 DNA 目标分子的相互作用发生转座反应的过程提供了重要的启示。对 LtrA 蛋白结构特征的分析表明，LtrA 与真核生物的端粒酶具有非常相似的逆转录酶结构域，提示了第二类内含子编码蛋白质与真核生物端粒酶在进化上具有很近的亲缘关系。以上这些发现都暗示了真核生物剪接体与端粒酶在进化上可能都来自于以第二类内含子 RNA 蛋白质复合物为代表的共同祖先。因而，对第二类内含子 RNA 蛋白质复合物的进一步研究将对理解真核生物的剪接体与端粒酶的进化过程与分子机制提供新的思路。在 2016 年

4月21-22日于清华大学召开的剪接体国际会议上，王宏伟教授报导了该工作的部分成果，引起了剪接体领域科学家们的广泛关注，认为这项工作是该领域的重要突破之一。

本论文的共同通讯作者为清华大学生命科学学院的王宏伟教授，美国纽约州阿尔巴尼 Wadsworth 中心的 Rajendra Kumar Agrawal 教授和美国纽约州阿尔巴尼大学 Marlene Belfort 教授。论文的共同第一作者是 Guosheng Qu, Prem Singh Kaushal，及其清华-北大生命联合中心的博士研究生王家。所有的冷冻电镜数据均采集于国家蛋白质科学（北京）设施清华大学冷冻电镜平台，数据处理工作获得了国家蛋白质科学（北京）设施清华大学高性能计算平台以及清华大学“探索100”超级计算中心的支持。本工作获得了国家自然科学基金委、科技部、北京市科委的支持。

➤ 邵峰课题组研究成果

邵峰实验室解析细胞炎性坏死（细胞焦亡）的关键分子机制

2015年9月16日，我所邵峰实验室在《Nature》杂志在线发表名为“Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death”的长文（article），解析细胞炎性坏死（细胞焦亡，pyroptosis）的关键分子机制。

细胞炎性坏死或细胞焦亡是机体在感知病原微生物浸染后启动的免疫防御反应，在拮抗和清除病原感染以及内源危险信号中发挥重要作用。细胞焦亡本质上一种程序性细胞坏死；细胞膜形成孔洞，细胞逐渐膨胀至细胞膜破裂，最终导致大量细胞内容物释放，激活强烈的炎症反应。过度的细胞焦亡会诱发多种自身炎症性和自身免疫性疾病；最近也有研究显示艾滋病的发生也和细胞焦亡有关。细胞焦亡被认为由两种含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（caspase）介导，包括 caspase-1 和 caspase-4/5/11。Caspase 家族包括十多个成员，其中绝大部分都在细胞凋亡中发挥功能。Caspase-1 和 caspase-4/5/11 则属于炎性 caspase。事实上，caspase-1 是最早被发现的 caspase 家族成员，早在上世纪 90 年代初就被发现可以诱导细胞死亡（一度被误认为是凋亡）。Caspase-1 由一个被称为炎症小体（Inflammasome）的复合物在感知病原信号后激活，是细胞质天然免疫最为重要的通路之一。邵峰实验室在此前的研究中曾鉴定了多个感知病原细菌的天然免疫受体蛋白(Zhao et al., Nature 2011; Xu et al., Nature 2014)，负责介导炎症小体组装和下游 caspase-1 的激活。在去年的研究中 (Shi et al., Nature 2014)，邵峰实验室还发现人的 caspase-4/5 和小鼠的 caspase-11 是细菌脂多糖(LPS, 又称为内毒素)的胞内受体，在结合 LPS 后发生寡聚而活化，诱导细胞焦亡，在内毒素休克和革兰氏阴性细菌诱导的败血症中发挥至关重要的作用。然而，长期以来人们对

caspase-1/4/5/11 活化如何引发细胞焦亡的机制则完全不清楚。

在这项最新的研究中，邵峰实验室的研究人员利用最新的 **CRISPR/Cas9** 基因组编辑技术，在小鼠的巨噬细胞中针对 **caspase-1** 和 **caspase-11** 介导的细胞焦亡通路，分别进行了全基因组范围的遗传筛选，以寻找那些敲除后可以抑制细胞焦亡的基因。有意思的是，这两个筛选都鉴定到了一个名为 **GSDMD** 的、功能未知的蛋白。通过构建 **GSDMD** 基因敲除的小鼠巨噬细胞和人的 **HeLa** 细胞，他们进一步验证了 **GSDMD** 缺失可以完全抑制所有已知炎症小体和细菌 **LPS** 引起的细胞焦亡；并且在这些敲除的细胞中外源表达 **GSDMD** 都可以回复细胞焦亡的发生。有趣的是，**GSDMD** 缺失并不抑制 **caspase-1** 本身的激活和对下游白介素 **1 β** 的切割，但切割后成熟的白介素 **1 β** 却几乎不能分泌到细胞外，显示细胞焦亡对于白介素 **1 β** 的分泌必不可少，该结果也暗示 **GSDMD** 在炎性 **caspase** 的下游发挥作用。通过生物化学的研究，他们发现 **GSDMD** 是所有炎性 **caspase** 的共有底物，它们特异性的切割 **GSDMD** 两个结构域中间的连接区域，而凋亡相关的 **caspases** 却不具备该活性；将不能被 **caspase-1/4/5/11** 切割的 **GSDMD** 回补到 **GSDMD** 敲除的细胞也不能介导细胞焦亡发生，说明该切割对于细胞焦亡是必需的。值得注意的是，**GSDMD** 在被炎性 **caspase** 切割后释放出来的 N 端结构域其自身就足以引发细胞焦亡；在通常情况下，N 端和 C 端结构域很强地相互作用，使得 **GSDMD** 处于无活性的自抑制状态。在细胞中表达基因工程改造的 **GSDMD**（在两个结构域中间插入其它蛋白酶位点或 **caspase-3/7** 的切割位点），可以使细胞在其它蛋白酶刺激下发生焦亡，甚至可以将细胞凋亡转化为焦亡。这些结果进一步证明 **GSDMD** 的 N 端结构域具有诱发细胞焦亡的活性。

GSDMD 属于一个被称为 **gasdermin** 的功能未知的蛋白家族，该家族还包括 **GSDMA**, **GSDMB**, **GSDMC**, **DFNA5**, **DFNB59** 等。邵峰实验室进一步研究发现，这些 **gasdermin** 蛋白的 N 端大都可以引发细胞焦亡；和 **GSDMD** 一样，在没有感染的情况下它们也是通过 N 端和 C 端的自抑制作用保持无活性状态。人的 **DFNA5** 和小鼠 **Gsdma3** 的提前终止突变（翻译出可以诱发细胞焦亡的片段）分别导致人类非综合征性耳聋（**Nonsyndromic hearing impairment**）和小鼠脱毛以及皮肤发炎等疾病，预示这些疾病都是由 **gasdermin** 蛋白引发非正常细胞焦亡所导致。有趣的是，除 **GSDMD** 外，其它的 **gasdermin** 蛋白都不能被炎性 **caspase** 切割，说明它们可能通过其它机制响应病原微生物感染，但最终也会通过启动细胞焦亡激活天然免疫反应。

本研究首次发现了所有炎性 **caspase** 的一个共同底物蛋白 **GSDMD**，并且证明该蛋白的切割对于炎性 **caspase** 激活引发的细胞焦亡既是必要的也是充分的，这也是首次揭示细胞焦亡和炎性坏死的关键分子机制，为多种自身炎症性疾病和内毒素诱导的败血症提供了一个全新的药物靶点。此外，该研究还首次鉴定了

gasdermin 家族蛋白诱导细胞焦亡的功能，进而重新定义了细胞焦亡的概念，并开辟了一个新的程序性细胞坏死的研究领域。

我所邵峰实验室 2010 级 PTN 项目研究生石建金和博士后赵越博士为本文共同第一作者；邵峰实验室的研究生王坤和毕业设计学生史旭焱也对本文有重要贡献；该论文的其他作者还包括我所转基因中心的王凤超博士、王悦和庄英华；高通量测序中心蔡涛博士和黄焕伟博士；邵峰博士为本文通讯作者。该研究由科技部 973 项目，北京市政府北京学者计划，国家自然科学基金委员会，中科院先导计划以及美国 HHMI 资助，在北京生命科学研究所完成。

➤ 雷晓光课题组研究成果

董梦秋实验室和雷晓光实验室合作开发出与质谱配套的多功能化学交联剂，用于检测蛋白-蛋白相互作用以及蛋白质构象变化

2016 年 3 月 8 日，我所董梦秋实验室和雷晓光实验室合作在《eLife》杂志在线发表题为“Trifunctional cross-linker for mapping protein-protein interaction networks and comparing protein conformational states”的文章 (doi: 10.7554/eLife.12509)。该文章报道了一种新型的多功能化学交联剂，具有高效的富集能力，用于鉴定复杂样品中的蛋白-蛋白相互作用以及检测蛋白质构象的变化。

董梦秋实验室致力于开发化学交联结合质谱技术 (chemical cross-linking of proteins coupled with mass spectrometry)，简称 CXMS (Yang B, Nature Methods 2012; Lu S, Nature Methods 2015; Gong Z, Biophysics Reports 2015)。CXMS 是近年来蛋白质组学技术的生长点，它利用化学交联剂将蛋白质或蛋白质复合体中空间距离足够接近的两个氨基酸（通常是赖氨酸）通过共价键连接起来，酶切成肽段后用质谱鉴定出交联位点，从而提供低分辨率的结构信息。相比于传统方法，CXMS 对样品量和样品纯度要求低，分析迅速、通量高。因此，CXMS 在过去几年中得到了广泛应用，常常助力电镜、结构建模等方法，成为解析大型蛋白质复合体三维结构的有力工具。但是，CXMS 技术对复杂样品不够有效，主要原因是交联反应产物多样、交联肽段被其它信号淹没而难以鉴定。

在本研究中，董梦秋实验室与雷晓光实验室合作开发了一系列带有生物素标签、化学切割位点、并可被同位素标记的氨基特异性化学交联剂，称为 Leiker。作者筛选出了性能最佳的 Leiker，并建立了一套高效的富集策略。与不具备富集功能的交联剂相比，Leiker 将交联肽段的鉴定数目提升了至少四倍。作者将该技术应用于大肠杆菌 70S 核糖体样品中，获取了大量核糖体柔性区域的结构信息，而这些信息是传统的 X 射线晶体学或冷冻电镜难以获得的。在更复杂的酵母外切

体 (exosome) 的免疫共沉淀样品中, 作者找到了两个外切体的直接结合蛋白以及 15 对外切体核心亚基之间的蛋白-蛋白相互作用。在复杂程度更高的大肠杆菌和秀丽隐杆线虫全细胞裂解液中, 作者用 Leiker 分别鉴定到了 3130 和 893 对交联肽段对, 与之前同类样品的鉴定记录相比, 提升了 8 - 22 倍。最后, 利用 Leiker 可被氘代标记的特点, 作者建立了一套 CXMS 定量流程, 用于寻找蛋白质构象的变化。作者首先以一个 RNA 结合蛋白的简单体系为例, 通过比较有和没有 RNA 的蛋白样品找到了 3 个 RNA 结合位点。接着, 作者比较了对数生长期和静止期的大肠杆菌, 鉴定出了静止期特有的一对相互作用蛋白。通过上述应用展示, 作者希望 Leiker 今后为更多的 CXMS 用户服务, 成为解析大型蛋白质复合体结构、鉴定复杂样品中蛋白相互作用和检测蛋白构象变化的有力工具。

董梦秋实验室的谭丹博士以及雷晓光实验室的李强博士为本文的共同第一作者。董梦秋博士和雷晓光博士为共同通讯作者。其他作者还包括 NIBS 董梦秋实验室的张美俊、张攀、丁曰和、陶莉、杨兵, 雷晓光实验室的李向科、刘晓辉, 叶克穷博士及其学生马守偲, 中科院计算所贺思敏教授及其学生刘超、樊盛博, 清华大学高宁教授及其学生马成英、冯博雅, 以及清华大学王宏伟教授及其学生刘俊杰。这项研究得到了基金委、科技部、中科院和北京市政府的资助, 在北京生命科学研究所完成。

➤ 许琛琦课题组研究成果

生化与细胞所科研人员发现提高 T 细胞抗肿瘤免疫功能的新方法

3 月 17 日, 国际顶尖学术期刊《自然》(Nature) 在线发表了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分子生物学国家重点实验室/国家蛋白质科学中心(上海)许琛琦研究组和分子生物学国家重点实验室李伯良研究组的合作研究成果: “通过调节胆固醇代谢增强 CD8+T 细胞的抗肿瘤反应”

(Potentiating the antitumour response of CD8+T cells by modulating cholesterol metabolism)。该成果发现“代谢检查点”可以调控 T 细胞的抗肿瘤活性, 鉴定了肿瘤免疫治疗的新靶点——胆固醇酯化酶 ACAT1 以及相应的小分子药物前体, 为开发新的肿瘤免疫治疗方法奠定了基础。

人体的免疫系统负责保卫机体健康, 其中 T 细胞在肿瘤的监控和杀伤中起着至关重要的作用。然而肿瘤细胞能通过多种机制来抑制 T 细胞的抗肿瘤活性, 从而逃避免疫系统的攻击。在临床上, 可以通过提高 T 细胞的活性来治疗肿瘤。目前, 基于 T 细胞的肿瘤免疫治疗已经取得巨大的成功, 具有广泛的应用前景。但是现有的治疗方法只对部分病人有效, 并有一定的副作用。因此科学家需要开发新的肿瘤免疫治疗方法来改善疗效并让更多的病人受益。

许琛琦研究团队和李伯良研究团队从全新角度去研究 T 细胞的抗肿瘤免疫功能。科研人员认为通过调控 T 细胞的“代谢检查点”可改变其代谢状态，使其获得更强的抗肿瘤效应功能。科研人员发现 T 细胞代谢通路中的胆固醇酯化酶 ACAT1 是一个很好的调控靶点，抑制 ACAT1 的活性可以大大提高 CD8⁺T 细胞（又名杀伤性 T 细胞）的抗肿瘤功能。因为 ACAT1 被抑制后，杀伤性 T 细胞膜上的游离胆固醇水平提高，从而让 T 细胞肿瘤抗原免疫应答变得更加高效。同时，科研人员还利用 ACAT1 的小分子抑制剂 avasimibe 在小鼠模型中治疗肿瘤，发现该抑制剂具有很好的抗肿瘤效应；并且 avasimibe 与现有的肿瘤免疫治疗临床药物 anti-PD-1 联用后效果更佳。该项研究开辟肿瘤免疫治疗研究的一个全新领域，证明细胞代谢对肿瘤免疫应答起到了关键作用，同时发现 ACAT1 这一新的药物靶点，揭示 ACAT1 小分子抑制剂的应用前景，为肿瘤免疫治疗提供了新思路与新方法。

该项研究得到了生化与细胞所刘小龙研究员，清华大学刘万里教授，武汉大学宋保亮教授，中山大学周鹏辉教授，美国德州大学安德森癌症中心孙少聪教授以及美国达特茅斯医学院 Ta-Yuan Chang 教授的大力帮助，并得到国家自然科学基金委、国家科技部、中国科学院先导专项及上海市科委的经费支持。该研究工作还得到国家蛋白质科学研究（上海）设施复合激光显微镜系统、生化与细胞所动物分析技术平台、细胞分析技术平台以及分子生物学技术平台的大力支持。

➤ 雷鸣课题组研究成果

雷鸣研究组、陈勇研究组及合作者揭示 MLL 家族蛋白甲基转移酶活性调节的分子机制

国际学术期刊《自然》(Nature) 于 2 月 18 日以 Article 的形式在线发表了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国家蛋白质科学中心（上海）雷鸣、陈勇研究组和中国科学院大连化学物理研究所李国辉研究组的最新合作研究成果“Structural basis for activity regulation of MLL family methyltransferases”，揭示了组蛋白甲基转移酶 MLL 家族蛋白活性调控的结构基础。

以基因组 DNA 和组蛋白的共价修饰为主要标志的表观遗传调控研究已成为生命科学前沿快速发展的热点领域，其中组蛋白甲基化对于基因的转录表达，细胞增殖分化等起着至关重要的调控作用，相关甲基化酶基因的突变会异常会导致多种遗传疾病和癌症。组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸的甲基转移酶 MLL1 就因为其基因易位重排所引起的混合系白血病(Mixed Lineage Leukemia)而得名，与造血功能密切相关。MLL 家族蛋白 (MLL1/2/3/4, SET1A/B) 是一类特异性针对 H3K4 的甲

基转移酶，其甲基转移酶活性依赖于 C 末端的一个保守的 SET 结构域。前人实验发现，MLL 家族蛋白与其他具有 SET 结构域的甲基转移酶不同，它行使功能需要多个辅助蛋白 WDR5, RBBP5, ASH2L 组成复合体才能有效的完成甲基化修饰过程。由于缺乏原子分辨率的结构，整个复合物如何有效的实现甲基化修饰一直处于争论之中，MLL 家族蛋白是否采用了相同或者不同的活性调控机制也是不得而知。

在本研究中，黎彦璟及其同事在陈勇研究员和雷鸣研究员的指导下，成功解析了 MLL 家族蛋白中一系列蛋白单体及蛋白复合物的结构，包括两种 MLL 家族蛋白（MLL1 突变体和 MLL3）的 SET 结构域在 apo 状态下，与 RBBP5-ASH2L 形成三元复合物状态下，以及与底物结合形成活性复合物状态下的晶体结构。他们发现除了 MLL1 以外，其他 MLL 家族蛋白的激活并不依赖于 WDR5, RBBP5-ASH2L 的异源二聚复合物就能完全激活 MLL2/3/4 和 SET1A/B 蛋白。进一步研究揭示了 RBBP5-ASH2L 异源二聚体是结合和激活 MLL 家族蛋白的最小结构单元，并且所有的 MLL 家族蛋白通过一个保守的结合模式和 RBBP5-ASH2L 相互作用。结构比对发现，RBBP5-ASH2L 并没有引起显著的 MLL SET 结构域晶体结构变化，而是限制了 MLL 中一个相对柔性的 SET-I 模块的运动。NMR 和分子动力学计算模拟也证实了 MLL 蛋白溶液结构是高度动态变化的，加入 RBBP5-ASH2L 能够显著的使其结构固定在一种活性构象，这种活性构象有利于底物和辅因子的结合，从而增强了 MLL 的甲基转移酶活性。在此基础上，进一步和底物 H3 的结合引起了一段 loop 的构象变化从而诱导 MLL 形成一个完全的活性构象。上述成果为深入了解 MLL 家族组蛋白甲基转移酶在复合物正确组装、活性精确调控等方面提供了坚实的结构基础。

陈勇研究组四年级研究生黎彦璟是本文的第一作者，中科院上海生科院生化与细胞所国家蛋白质科学中心（上海）雷鸣研究员、陈勇研究员和中科院大连化物所李国辉研究员是本文的共同通讯作者。参与该研究的合作单位和人员包括密歇根大学 Yali Dou 教授、上海交通大学医学院张健教授、中国科学技术大学田长麟教授和中科院上海生命科学信息中心李党生研究员。该研究工作受到中科院战略性先导科技专项（B 类），国家科技部，国家科技重大专项，国家自然科学基金委以及上海市科委基础研究项目的经费资助。

➤ 刘海燕课题组研究成果

中国科大首次揭示 ATM 激酶精细三维结构

中国科学技术大学生命科学学院、合肥微尺度物质科学国家实验室（筹）蔡刚课题组，与南京农业大学王伟武课题组和中国科大刘海燕课题组合作，首次揭示了毛细血管扩张共济失调症突变蛋白-ATM 激酶的精细三维结构，为理解 ATM

激酶活性严谨调控的分子机制以及研发新型肿瘤放疗的增敏剂提供了重要线索，该研究成果以“Structure of the intact ATM/Tel1 kinase”为题发表于5月27日的《自然-通讯》上（Nature Communications 2016, doi: 10.1038/ncomms11655）。

ATM蛋白负责启动细胞对DNA双链断裂损伤的响应，是调控基因组稳定性的最核心激酶，能直接磷酸化细胞内超过1000个重要底物，包括p53蛋白、细胞周期调控蛋白等。解析ATM激酶的三维结构，并在此基础上理解ATM活性严谨调控的分子机制，不仅具有阐明基因组稳定性调控的重大科学意义，也将对肿瘤放射治疗的新型增敏剂的研发起到重要的指导作用。然而，ATM激酶包含近3000个氨基酸残基，而且必须要由无活性的同源二聚体解离成有活性的单体才能活化，其复杂的组成和活化过程给结构解析和分子机制研究带来了严峻挑战。

蔡刚教授课题组在2011年建立实验室之初就针对这个难题启动攻坚，经过大量系统尝试，克服了重重困难获得了高纯度、高均一度、有活性的ATM激酶，并顺利在中科院生物物理所生物成像中心完成高分辨率冷冻电镜（Cryo-EM）数据的收集，解析了分辨率8.7埃的ATM激酶的三维结构。该结构是ATM第一个冷冻电镜结构，揭示了ATM激酶的各个结构域及其之间的相互作用。尤其是ATM同源二聚体呈现出张开翅膀的蝴蝶构象，二聚体的相互作用界面清晰可辨；激酶活性区域位于蝴蝶的头部，分辨率相对较高，其原子结构模型得到构建，并显示出底物结合的位点。该研究揭示了ATM激酶活性严谨调控的结构基础。

当前，肿瘤放疗对正常组织细胞的损伤仍极大限制了肿瘤放疗的应用，通过选择性增强肿瘤细胞对放疗的敏感性，能显著增强放疗清除肿瘤细胞的可能性。近年来已有研究为ATM抑制剂作为肿瘤放疗增敏剂提供了基础。进一步提高ATM激酶结构的分辨率，捕捉ATM激酶活化的完整过程，尤其是无活性同源二聚体的相互作用界面的原子分辨率结构信息将有希望直接指导新型ATM抑制剂（将ATM锁定在无活性的二体）的设计，为新型ATM抑制剂作为肿瘤放疗增敏剂提供结构基础。

文章的第一作者为蔡刚实验室的王雪娟副研究员。本研究得到了国家科技部(2014CB910700和2013CB910200)、自然科学基金委优秀青年基金(31222017)和教育部博士点基金(NCET-11-0874)的资助。

➤ 李根喜课题组研究成果

李根喜教授课题组在生物分子工程及临床检验应用研究方面取得系列进展。近期，国际著名期刊【Chemical Science】以封面文章发表了我校生命科学学院李根喜教授课题组在生物分子工程及临床检验应用方面的一项成果，并且被作为热点论文加以介绍。酶联免疫分析是生物医学研究及临床检验中最常用的技术

手段，但存在检测信号单一、检测灵敏度较低等问题。李根喜教授课题组首次实现了酶联免疫分析的同时多色检测，极大地弥补了传统酶联免疫测定中效率低下的问题，并且证实了联合分析病人血清中三种肿瘤标志物，可以显著提高肺癌的检出率，为癌症的早期诊断和对症施治提供了非常有益的信息。在这一工作中，他们通过将抗体分子修饰在富含羧基的石墨烯边缘，然后再通过 π - π 相互作用和疏水作用力将多种变色分子如孔雀石绿、甲基红、酚酞、百里酚酞分别吸附到石墨烯表面，从而制得多种 pH 响应的变色纳米探针，因此实现了多种肿瘤标志蛋白的多色分析。相关成过以 *Improvement of enzyme-linked immunosorbent assay for the multicolor detection of biomarkers*” 为题发表于【*Chemical Science*, 2016, 7, 3011-3016】。

➤ 冯雁课题组研究成果

冯雁团队在酶法制备溶血鞘糖脂研究上获重要进展

2015 年 8 月，国际脂类代谢研究知名期刊《*Journal of Lipid Research*》在线发表了上海交大学生命科学技术学院、微生物代谢国家重点实验室冯雁课题组关于鞘糖脂类化合物酶法合成的最新研究进展“*A facile method for controlling the reaction equilibrium of sphingolipid ceramide N-deacylase for lyso-glycosphingolipid production*”。该研究第一作者为博士生黄锋涛，指导教师为杨广宇副研究员。

鞘糖脂是一类由神经酰胺和寡糖链以糖苷键连接形成的双亲性糖脂化合物，广泛参与细胞与外界的生化信号传导，在细胞增殖、分化、衰老、凋亡等各阶段均发挥重要作用。鞘糖脂类化合物对癌症、神经退行性疾病、自免疫疾病等重大疾病具有一定的治疗效果。溶血鞘糖脂是鞘糖脂的 N 去酰基化产物，可以作为药物中间体合成各种鞘糖脂衍生物，促进鞘糖脂类新药的开发。但由于溶血鞘糖脂合成受到化学合成路线复杂、产率低等制约，影响了该领域的快速发展。

在之前的工作中，该团队发现来源于海洋细菌 *Shewanella alga*G8 的鞘糖脂 N-去酰基化酶(SCDase)可以高效催化鞘糖脂酰基链的降解及合成的双向反应，在溶血鞘糖脂的合成中有着重要的应用潜力(*Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(16), 6715-6726)。但由于该酶同时存在水解和合成两种活性，催化反应时存在竞争，导致反应产率仅为 40-60%。本研究中，他们对 SCDase 的酶促反应体系进行了系统优化，通过引入高浓度碱土金属离子及适宜的表面活性剂，成功实现了对酶反应平衡的控制，在最优条件下，SCDase 水解反应转化率可提高至 96%以上。该方法同时还具有操作简便、易放大等优点，12 小时反应大规模制备溶血型神经节苷脂 GM1 的产率可达 90%，显著高于目前文献报道的最好结果（反应 2 周，产率 72%），在鞘糖脂类药物的大规模制备和结构创新方面具有广阔的应用潜力。

目前该技术已申请中国发明专利(201410508221.X)，研究团队正利用 SCDase 的高效合成活性及宽泛的底物选择性，使用各种不同类型的脂肪酸链及溶血鞘糖脂合成非天然鞘糖脂分子库，为开发具有更高药效的鞘糖脂类药物奠定基础。

冯雁团队建立 β -井冈霉素胺生物合成新途径

近期，国际合成生物学领域知名期刊——美国化学联合会合成生物学 (ACS synthetic biology) 在线发表了微生物代谢国家重点实验室、生命科学技术学院冯雁教授 973 团队的研究成果 De Novo Biosynthesis of β Valienamine in Engineered *Streptomyces hygrosopicus* 5008, 该研究通过对微生物代谢途径的重新编程，建立了“非天然产物”药物的生物合成途径，是药物合成生物学研究的新进展。

药物合成生物学是通过工程化的系统设计，用标准化和模块化的元素在生物系统中重构所需的人工合成体系，从而完善药物创新和优产的新模式。 β -井冈霉素胺属于 C7N 氨基环醇类，其衍生物作为 β -糖苷酶抑制剂类药物的先导化合物，可用于治疗溶酶体贮积症等遗传代谢性疾病。由于 C7N 氨基环醇类分子结构中存在多个手性中心，化学合成难度很大，极大地限制了药物创新和应用，因此从上世纪八十年代至今，国际上对其高效合成途径在不断探索中。

冯雁教授研究团队应用合成生物学理念，系统地分析了目标产物与微生物次级代谢产物结构的相似性、异源微生物酶催化反应的立体选择性及催化效率、微生物天然产物合成途径的模块性，以及合成代谢多途径的竞争性等特点。他们以吸水链霉菌井冈霉素生物合成途径为主，引入高度立体选择性的芽孢杆菌氨基转移酶（产物光学纯度 >99.9%）基因，并敲除相关酶基因以阻断竞争途径，获得了发酵培养 96 小时可产生 20 mg/L β -井冈霉素胺的突变菌株。本研究中构建的新的生物合成途径不仅解决了原有化学合成方法步骤多、安全性低等问题，更重要的是对“非天然产物”药物在微生物中生物合成进行了有益尝试。本研究还助于阐明生物体中复杂酶及代谢途径等模块组装合理性、有效性等合成生物学基础理论问题。

相关研究得到科技部 973 项目、国家自然科学基金青年基金和教育部博士点基金资助。

➤ 高福课题组研究成果

埃博拉病毒糖蛋白结合内吞体受体 NPC1 的分子机制

北京时间 1 月 15 日，国际权威学术期刊《Cell》在线发表中国科学院微生物研究所、中国疾病预防控制中心高福院士研究团队的文章“Ebola Viral Glycoprotein Bound to Its Endosomal Receptor Niemann-Pick C1 (埃博拉病毒糖蛋白

结合内吞体受体 NPC1 的分子机制)”，从分子水平阐释了一种新的病毒膜融合激发机制（第五种机制），这种新型机制与之前病毒学家们熟知的四种病毒膜融合激发机制都大为不同，成为近年来国际病毒学领域的一大突破；该研究为抗病毒药物设计提供了新靶点。

来自中国科学院微生物研究所高福院士研究团队的王寒，施一，宋健，齐建勋是该论文的共同第一作者，高福院士为本文通讯作者。

该研究加深了人们对埃博拉病毒入侵机制的认识，为应对埃博拉病毒病疫情及防控提供重要的理论基础。

2014 年，埃博拉疫情在西非爆发，中国政府派出首批 62 名工作人员组成首批移动实验室检测队出征塞拉利昂，高福院士受命任中国 CDC 实验室检测队前方工作组副组长，主要负责与国际组织的沟通、外联等工作，工作期间在《科学》（Science）杂志上发表了题为“On the ground in Sierra Leone”（行走在塞拉利昂大地上）的现场工作纪实文章，并随后在《自然》（Nature）杂志上发表埃博拉病毒基因进化重大研究成果。

埃博拉病毒是一类囊膜病毒，其对宿主的入侵可以分成两个重要步骤，首先是病毒粘附到宿主细胞膜表面，然后是病毒通过细胞内吞进入细胞内部，形成内吞体，在内吞体内，病毒发生膜融合过程，释放自身遗传物质。

人的 TIM 分子是一类广泛分布于免疫细胞上的免疫分子，在过敏反应、哮喘、移植耐受以及自身免疫等免疫应答调节中发挥着重要作用。前不久，高福院士团队的研究发现，人 TIM 分子不与埃博拉病毒囊膜表面糖蛋白直接相互作用，而是通过结合病毒囊膜上的磷脂酰丝氨酸分子来促进病毒感染。该成果以“埃博拉病毒入侵：人 TIM 分子的结构与结合 PS 的分子基础”为题发表在我国顶级期刊《科学通报》上，同时被该杂志收录为 2015 年第 35 期的封面文章。

在此基础上，高福院士团队进一步探索埃博拉病毒进入细胞后在内吞体里发生的入侵机制。前人研究发现内吞体膜上的 NPC1 分子是埃博拉病毒入侵所必须的，但是 NPC1 分子如何介导病毒入侵却一直是个未解之谜。NPC1 分子是负责胆固醇转运的多次跨膜蛋白，具有三个大的腔内结构域（A，C 和 I）。埃博拉病毒囊膜表面糖蛋白在内吞体里经过宿主蛋白酶 Cathepsin 的酶切处理，变成激活态糖蛋白，暴露出受体结合位点来与 NPC1 分子的腔内结构域 C 发生相互作用，从而启动后续的病毒膜融合过程，实现病毒的感染生活史。该研究团队率先解析了 NPC1 分子的腔内结构域 C 的三维结构，发现其具有一个由 α 螺旋和 β 折叠组成的球状核心结构域和两个突出来的环状结构。随后，研究人员解析出激活态糖蛋白与腔内结构域 C 的复合物三维结构，发现结构域 C 主要利用两个突出来的环状结构插入激活态糖蛋白头部的疏水凹槽里，从而发生相互作用。这一重大发现预示着人们能够针对激活态糖蛋白头部的疏水凹槽设计小分子或多肽抑制剂，

来阻断埃博拉病毒的入侵过程。进一步的分析发现，激活态糖蛋白与腔内结构域 C 结合后，会发生构象变化，使得糖蛋白的融合肽更容易暴露出来，插入内吞体膜上，从而启动膜融合过程。

微生物所揭示人破骨细胞相关受体识别胶原蛋白的结构基础

中国科学院微生物研究所高福院士研究组最新研究揭示了人类破骨细胞相关受体(OSCAR)识别胶原蛋白的分子机制，为治疗关节炎和骨质疏松等疾病提供了新思路。该项工作发表在 1 月 7 日的《美国国家科学院院刊》(PNAS) 上，英国留学生 Joel Haywood 为该文章的第一作者。

OSCAR 是一种激活型的免疫球蛋白样胶原蛋白受体，可表达于破骨细胞、血管内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及单核细胞来源的树突细胞上。目前认为 OSCAR 是破骨细胞形成过程中的关键分子之一，能促进破骨细胞存活。关节炎和骨质疏松等病症的出现，正是由于体内成骨细胞和破骨细胞的平衡遭到了破坏，破骨细胞大量增殖引起的。此外，研究证实 OSCAR 还在免疫系统中起重要作用，它能促进免疫细胞的激活和成熟，阻止细胞凋亡，增强促炎因子循环，从而调节先天和后天免疫。

高福院士研究组解析了游离形式的人 OSCAR 分子及其与胶原肽的复合物晶体结构。研究发现，OSCAR 分子具有两个免疫球蛋白样结构域，而胶原肽只结合其中一个免疫球蛋白样结构域-膜近侧结构域 (Domain 2)。进一步的结构分析表明：这两个免疫球蛋白结构域的空间排布方式比较独特，两个结构域之间是钝域间角，膜远侧结构域 (Domain 1) 偏转远离了膜近侧结构域 (Domain 2)，从而暴露出位于膜近侧结构域上的胶原肽结合位点，利于胶原肽结合。此外，这种结合主要由 OSCAR 分子上的芳香族氨基酸酪氨酸介导，而以三聚体形式存在的胶原肽中的两条多肽链参与了结合 (图 1)。

研究人员进一步设计了不同长度的胶原肽来探索这些胶原肽能否作为抑制剂来抑制破骨细胞的形成。他们首先建立了人单核细胞体外诱导分化破骨细胞的实验平台，用来评价胶原肽的抑制效果。研究发现，只有一定长度 (不少于 40 个氨基酸) 的胶原肽才能抑制人单核细胞向破骨细胞分化 (图 2)。同时热稳定性分析表明，40 个氨基酸长度以上的胶原肽能在人体温度 (37 度) 保持稳定的三聚体构象存在，从而保证其与 OSCAR 分子的结合。

上述研究为设计人破骨细胞抑制剂提供了重要的理论基础，将来有望应用于设计胶原肽以治疗关节炎和骨质疏松等疾病。

➤ 周大旺课题组研究成果

周大旺教授研究团队揭示宿主抗感染的重要防御机制

2015年09月28日，我院周大旺教授与陈兰芬教授研究团队在 Nature 子刊《Nature immunology》上作为封面文章发表题为“Kinases Mst1 and Mst2 positively regulate phagocytic induction of reactive oxygen species and bactericidal activity”的研究论文。

该研究成果揭示了吞噬性细胞内 Hippo 信号通路关键激酶 Mst1 和 Mst2 通过活化 Rac 家族蛋白来调节线粒体向吞噬小泡募集并释放 ROS 来清除病原体，这个生物学过程在天然免疫和宿主防御中发挥着重要作用。该成果解析了人的 Mst1 基因缺失或 Rac2 基因突变引发免疫缺陷综合症的致病机理，为研究人类感染性疾病提供了全新的视角。该研究成果还被美国期刊评价机构 Research Square 收录为近期重要研究发现并作为动画影片展示。

当机体发生病原体感染时，吞噬性细胞在抵抗感染中迅速响应，以发挥清除病原体的重要作用，这一功能是通过其活化后发挥的吞噬和杀伤作用来实现的。吞噬性细胞将病原体内吞后形成吞噬小泡，并协同招募线粒体使其向吞噬小泡内释放大量 ROS 来实现杀死病原体的作用，然而其具体机制一直以来都不甚明了。

周大旺教授研究团队长期从事 Hippo 通路研究，通过基因敲除、敲入或转基因手段发现 Hippo 通路在组织稳态维持中的重要作用。Hippo 通路缺失与人的 Rac2 的失活突变引起的人类免疫缺陷综合症表型十分相似，本研究揭示了其内在机制即失活的 Rac1/2 就是通过与 TRAF6 紧密结合来破坏 TRAF6-ECSIT 复合体，使得产生的 ROS 大大减少进而增加了对病原体的易感性，为该疾病的治疗提供了细胞和分子生物学依据。

该论文的主要工作由 2012 级博士生耿晶、2013 级博士生孙秀峰以及王平、张世浩和王晓珍等学生共同承担，并与厦门市第一医院、台湾长庚大学、中国科学技术大学等单位合作完成，通讯作者为周大旺教授和陈兰芬教授。该研究工作获得了“青年千人计划”、国家自然科学基金委和科技部的资助。

❖ 附：

中国生物化学与分子生物学会蛋白质专业委员会 第三届委员组成名单(2015-2019)

主任委员：施一公

前任主任委员：昌增益

副主任委员：陈国强 雷鸣 裴端卿

秘书长：邵峰

副秘书长：王新泉

委员：（按姓氏拼音排序）

昌增益 陈国强 陈鹏 陈宇星 程金科 房学迅 冯新华 冯雁 高福 高毅勤 高友鹤 韩家淮 黄超兰 黄力 何庆瑜 蒋澄宇 金长文 雷鸣 雷晓光 李根喜 李林 李明 李霞 刘海燕 刘磊 柳振峰 龙勉 彭宣宪 裴端卿 饶子和 邵峰 施一公 孙飞 宋保亮 汤其群 王宏伟 王江云 汪世龙 王新泉 王炜 吴蓓莉 武一夏 赞贤 肖智雄 许琛琦 许瑞明 徐平 颜宁 杨芑原 杨弋 叶升 尹长城 臧建业 张增辉 曾嵘 赵世民 周大旺 (共 57 人)