

* 学科发展 *

发展我国结构生物学的建议

饶子和*

(牛津大学 分子生物物理实验室)

摘要 提议“九五”期间在我国建立若干以 X 射线生物大分子晶体结构研究为主体的、多学科交叉、合作的结构生物学暨当代药物设计与发展中心(实验室)。

关键词 发展, 结构生物学, 建议

1 引言

结构生物学是以蛋白质、核酸的分子结构, 脂、膜和糖类的基本构建以及病毒、细胞器、细胞的组装为研究对象, 从分子水平上阐述生命现象的一门科学。在过去的 40 余年中, 人们对分子结构及大分子的组装等, 对生物分子的行为、运动及作用机理等的理解, 改变了整个生命科学研究的基本出发点, 给生命科学带来了一次又一次的发展机遇, 同时也为药物的合成、重组及改良提供了新的途径。

当代结构生物学研究涉及生物分子及其复合物的空间结构; 生物大分子的装配; 蛋白一级结构及拓扑学; 分子间相互作用; 蛋白质的折迭; 催化与调节; 蛋白质工程与分子设计; 生物物理方法; 分子的理论模拟等。

近年来, 结构生物学的迅速兴起和发展, 以及向生物学各前沿领域的扩展和延伸, 使之成为当代生命科学研究的主流。发达国家的政府及企业纷纷投巨资支持结构生物学的研究, 目前西方几乎所有的名牌大学、大制药公司均设有结构生物学专业或实验室。在英国, 已经从 70 年代的牛津、剑桥两大蛋白质晶体学实验室, 发展到目前的 48 个。美国的结构生物学有雄厚的基础, 仅波士顿, 至少就有 10 个蛋白质晶体学实验室。此外, 继德国之后, 欧州大陆各国以及日本在这方面的研究亦越来越活跃。

当代结构生物学研究领域在定义和内涵上比过去有很大的扩展, 主要有两大方向: 一个是基础研究, 其研究成果对当代生命科学前沿, 如细胞生物学、神经生物学、免疫学、遗传学、发育生物学的研究具有指导作用。结构生物学研究与上述各前沿学科的紧密结合与合作, 往往可能导致生命科学研究的重大突破。另一个是具有应用和应用指导价值的研究, 在医药、工农业、环境科学等方面具有重大应用价值和前景, 特别是以结构为基础的蛋白质工程、药物设计和改

* 作者为我院留英学者
收稿日期: 1995 年 11 月 5 日

良,对发展国民经济和人类健康具有重要的战略意义。本文以蛋白质晶体结构测定为基础,阐述发展我国结构生物学和药物研究的重要性和迫切性。

2 蛋白质晶体结构测定是结构生物学研究的重要基础

结构生物学是以生物大分子结构测定为基础,在分子水平上阐明生命现象的一门科学,蛋白质及其复合体是结构生物学研究的主要对象。

蛋白质在生命过程中起主导作用,是构成生物体中细胞和组织的关键单元。作为酶,蛋白质催化食物的消化和生物大分子的组建;胶原、肌动蛋白、肌球蛋白、纺锤体间丝蛋白控制细胞、器官的结构和运动;免疫蛋白、抵抗体内疾病的感染;膜蛋白,调节离子转运和细胞识别;受体蛋白,调节基因的表达;聚合酶,复制基因;组蛋白,参加染色体的装配。简而言之,蛋白质参与了生命活动的全部过程:催化、结构、运动、识别、调节。蛋白质的空间结构的精确测定,是理解其作用机理的必然途径。

30 多年来,X-光晶体衍射一直是生物大分子空间结构测定的主要方法。蛋白质晶体结构测定可以提供原子(或接近)分辨率的三维精细结构。经过修正的高于 Å 分辨率的蛋白质结构,可以确定其结构中的原子的空间坐标及原子之间的关系(如氢键等),结构表面及内部的溶剂分布,以及分子柔性或运动的变化。虽然,晶体中分子的堆积有时可能会对蛋白质分子的某些表面部位有微弱的影响,但是比较晶体结构和溶液结构(NMR 测定),不同晶型(即不同的晶格,不同的分子堆积方式)的相同蛋白质结构,以及处在不同环境中的相同晶型,相同的蛋白质结构,表明在它们之间并无明显的差异。另外,绝大多数酶分子在结晶后仍然保持活性。X 射线晶体快速照相方法(Lane 方法),为酶的构象变化的研究提供了有力的手段。

蛋白质晶体结构测定,主要经历了三个阶段:第一阶段:30 年代初,自牛津大学的霍奇金教授首次发现胃蛋白酶晶体能对 X 射线产生衍射到 60、70 年代,有 11 个蛋白质空间结构(如肌红蛋白、血红蛋白、胰岛素、溶菌酶等)得以测出。我国北京胰岛素结构组所测定的胰岛素晶体结构,也是这一时期的主要成果。第二阶段:70 年代中期到 80 年代末,蛋白质、核酸以及病毒的晶体结构测定得到很大发展,但仍以天然产物为主,研究工作的发展仍受到蛋白质样品来源和其产量的限制,这个时期的代表作是光合反应中心蛋白复合体的晶体结构。我国在高分辨率的胰岛素精细结构及其修饰物方面也取得了若干高水平的成果。天花粉蛋白晶体结构、苦瓜子蛋白晶体结构、三磷酸甘油醛脱氢酶晶体结构等研究也取得了不少进展。第三阶段:自 90 年代以来,以蛋白质晶体结构测定为基础的结构生物学被重新定义,成为当代生命科学前沿的六大领域之一。《自然》和《科学》杂志几乎每一期都有新的生物大分子结构发表。生命科学界最权威的期刊《细胞》也开始用较多篇幅发表以功能研究为主的新的蛋白质结构的论文。这些都标志着“结构生物学的时代已经开始”。我们可以看到以下两个重要因素,促进了结构生物学的迅速兴起和发展:(1)蛋白质晶体学研究的方法与手段的日臻完善,大大地缩短了测定一个全新蛋白质晶体结构的周期。例如:血红蛋白的空间结构测定花费了近 30 年的时间,而当今测定一个与之大小类似的新蛋白质空间结构,如艾滋病毒基质蛋白,仅用 2 至 3 个月。目前,在获得可衍射的蛋白质晶体后,2 个月至 2 年的时间内解析出全部结构,已经相当普遍。另外,蛋白质晶体结构测定,对已知结构的类似物(突变体、修饰物、与小分子结合物)的测定具有其他方法无可比拟的速度和精度,通常,这样的结构的解出仅需要几天到几个星期的时间。(2)分子生物学及技术的应用,使人们得以有针对性、选择性地克隆、大量表达、分离纯化,结晶具有重要生

物学意义的蛋白质,测定其空间结构。这使蛋白质晶体学家得以将“触角”伸向细胞生物学、神经生物学、免疫学、遗传发育生物学、酶学、病毒学、药理学以至临床医学等各个领域。

除 X-射线蛋白质晶体学外,NMR(核磁共振)和电镜均为生物大分子空间结构的重要研究手段。NMR 在蛋白质折叠研究中具有较大的威力,电镜在研究核糖体、病毒等超大分子中起重要作用。电镜研究和蛋白质晶体学研究相结合,已在病毒结构研究中提供了成功的范例。

3 以蛋白质结构为基础的药物设计的重要性和迫切性

现代医药工业的发展大致经历了以下几个阶段:1935 年磺胺的问世,标志现代医药工业的诞生;40、50 年代以“抗菌素”临床应用为代表的第一次医药工业革命;60、70 年代以受体阻断剂为代表的第二代新医药,使现代医药工业得到了迅速的发展;70 年代以来,由于免疫理论的发展和基因工程、蛋白质工程等高新技术的不断涌现,兴起了药物界的新的革命,特别是近年来的 SBDD(Structure-Based Drug Design),基因治疗等,使许多在以前被认为是不治之症的疑难病症的治疗成为可能。现代医药工业的社会效益和经济效益是其他行业无法相比的,随着现代医药工业的发展,发达国家获取了巨大的财富和惊人的利润。目前世界上排名前 10 位的大制药公司的资产和利润已高居世界各行业之首,特别值得注意的是,这些公司的成功往往仅靠屈指可数的几个药品,如 Smithkline 公司的一种 H_2 受体阻断剂——Cimetidine,每年的销售额高达十几亿美元。在 SBDD 研究中较有特色的有 Dupont Merck 医药公司,以 HIV protease 空间结构为基础的抗 AIDS 药物,Nonpeptide Cyclic Areas 系列以及澳大利亚 Peter Colman 等设计的抗流感的药物 Sialidase 系列等。目前,SBDD 虽尚处于初始阶段,但已经显示出了巨大的潜力。

在我国,现代医药工业还相对落后,大量临床用药,尤其是一线药物,不得不靠进口,但长期以来,此落后现象被几个因素所淡化:(1)独特的中医中药。(2)庞大的又相对封闭的中国医药市场。(3)医药工业本身所具有的高额利润等特点。如我国 1992 年化学药品产值高达 624 亿元(缺少最新数据——作者注)。但随着中国对外开放以及面临的“复关”,中国的医药工业将境况日艰。虽然近些年来我国许多药厂同国外合资,占领了中国很大的市场,但从长远来看,将严重损害我国的利益。

众所周知,该行业另一个显著的特点是医药行业为世界上产值、利润最高的行业之一,但很难为少数公司所垄断。据统计,1994 年国际上排名前 10 位的汽车公司和计算机公司分别垄断了全世界汽车和计算机产值的 80%和 85%以上,而排名前 10 位的制药公司只占世界药物总产值的 3.5%。所以,高科技成果产业化有可能使我国在此领域迅速进入世界先进地位。

综上所述,发展我国的结构生物学势在必行,从速组织我国在该领域前沿的有经验、有成就的学者,在我国建立若干结构生物学研究中心暨当代药物设计与发展中心,可以使我国在 SBDD 新药设计、改良和发明方面同发达国家处在同一起跑线上。

4 我国蛋白质晶体学研究概况和一些建议

我国的北京胰岛素结构研究组(现中国科学院生物物理所及生物大分子国家实验室),在 60 年代、70 年代是当时世界上成立最早的几个蛋白质晶体学实验室之一,在国际上很有影响。此外,福建物构所、北京大学、中国科技大学生物系、医科院药物所、上海有机所等单位也在从事这方面的研究工作。

从仪器设备来看,仅北京就拥有三台先进的 X 射线衍射成像装置(image plate)(生物物

理所、北京大学、医科院药物所各一台);一台 X 射线面探测仪(生物大分子国家实验室),供蛋白质晶体衍射数据的收集。北京电子对撞机和合肥同步辐射加速器,原则上亦可提供高强度的供蛋白质晶体衍射数据收集的光源(目前尚未建成)。此外,计算机图象装置在北京的一些实验室随处可见。这些条件,若能在管理上做适当的调整,配备适当的先进辅助装置,如在 image plate 上配上低温、镜面装置等,加上在软件更新、共享以及在基因克隆、蛋白表达、分离纯化部分做些努力,可以说,牛津大学能做的工作,在北京也同样能完成。重要的是,我国的基础生物学,如酶学、分子生物学、神经生物学、免疫学、药物化学、临床医学等学科的研究均有较好的基础,这些为结构生物学的开展提供了良好的环境和课题来源。因此,作者对我国的以蛋白质晶体结构测定为主体的结构生物学的发展抱有信心。

以下是作者的几点想法和建议:

(1)建议国家有关部门把开展结构生物学研究列为重点发展方向(如“九五”计划、“八六三”,“攀登”项目等),在国内现有的实验室基础上,逐步扩建、新建若干结构生物研究中心(实验室)。

(2)国内专家、科研决策机构、基金部门应严格把好选题关,掌握国际科研动向,结合国内的有利条件,选择好研究方向、课题、开展联合研究,以争取做出国际一流的结果。

(3)建议把国家新医药开发、攻关同发展结构生物学研究联系起来。

(4)中国科学院生物物理所是我国结构生物学研究的主要基地之一,应重点支持、发展。

(5)中国科学院上海生命科学中心及周围诸多研究所,是我国重要的生物学研究基地之一,具有十分良好的结构生物学研究大环境,应重视开展结构生物学的研究。

(6)培养结构生物学研究的人才,特别是 X 射线蛋白质晶体结构测定的人才,需要较长时间的训练和实践(据知,国内仅有科大设有蛋白质晶体学课程),建议重点高等院校开设结构生物学课程,并逐步开展结构生物学研究。(注:作者正在编写一本结构生物学讲义)。

(7)以生物物理所为例,建议所有的结构分析组的计算机联网,软件共同开发,共享,这样不仅能提高利用效率,便于交流,而且减少购买和更新软件的费用。

(8)北京的 4 台新型生物大分子 X 射线衍射仪器,应开放使用(应扩展到全部科研大型仪器)。仪器的更新应取决于其使用效率(使用机时及发表文章数),同时,应以此为据奖惩管理仪器的单位和人员。

(9)北京电子对撞机和合肥同步辐射加速器尚没有可供蛋白质晶体数据收集的工作站,或许是一失误,目前国外几个最大的同步辐射加速器中心,生物大分子数据收集已成为其最主要的用户。希望能有补救措施。

(10)鼓励合作研究,特别是提供国内不同领域的合作研究。基金部门对国内不同领域合作而取得成果的单位,应给予重点支持。

(11)鼓励研究人员将高水平的研究成果发表在《中国科学》上,其奖励应高于发表在国外一般刊物上的论文。同时,建议将《中国科学》,《科学通报》等期刊定期分送一部分到世界各著名研究单位的图书馆。

(12)可在《Nature》和《中国科学》上登广告,在海内外公开招聘实验室负责人。

致谢 作者感谢高福博士、张志宏博士、刘旭光博士等的有益的讨论。