

蛋白质科学研究上海设施的建设与发展*

文/中国科学院上海生命科学研究院 中国科学院生命科学与生物技术局
(上海 200031) (北京 100864)

【关键词】 重大科技基础设施,蛋白质科学研究上海设施,建设发展

1 科学背景

随着人类基因组计划的完成,生命科学进入了后基因组时代。探究基因组所蕴含的生物学意义,阐明基因产物——蛋白质的结构与功能,已成为当今生命科学研究热点与前沿。全球生命科学研究进入了一个以蛋白质学和生物药品开发为重点的新阶段。在这场新的世界性角逐中,中国要在世界上占有一席之地,就必须摆脱长期以来主要依赖国外技术与装备进行科学研究的局面,建立自主创新的蛋白质研究平台。

针对世界生命科学的发展趋势和国家的战略需求,以及我国蛋白质科学研究现状和需求及目前的研究技术条件,国家决定在上海建设一个以先进的科学装置和大型设备为基础,以创新技术集成为中心,围绕蛋白质结构及其功能关系的具备大规模、复合型研究能力的国家级蛋白质科学研究设施。蛋白质科学研究上海设施(以下简称“上海设施”)的建设将进一步提升我国在生命科学领域及生物技术领域的核心竞争力,并将促进我国生物技

术与医药产业、农业与环境保护、重要生物资源的开发与利用等方面的快速发展。在超越世界科学技术前沿领域、服务国民经济建设的同时,也将进一步促进生物新产业的发展。

2 上海设施概况

上海设施于2005年7月经国家科技领导小组批准列入国家“十一五”国家重大科技基础设施项目。2008年11月,上海设施获国家发改委项目建议书批复。2009—2010年,完成工程建设设计阶段任务。2010年12月26日建安桩基工程正式开工,上海设施工程建设正式转入实施阶段。预计2013年12月底竣工验收。

上海设施建设总投资7亿元,其中国家安排投资5.5亿元,上海市配套1.5亿元。建设周期3年。

目前,上海设施已结合工程建设实际,形成了一套科学、系统的建设管理模式,造就了一支高效、专业的建设管理队伍,构建了系统的建设管理体系,在质量管理、经费管理、进度管理、风险管理、变更管理、采购及合同管理、信息及报告管理、档案管理等方面建立了管理制度。

该项目的组织管理实行领导小组领导下的项目经理负责制,成立了建设领导小组、建设指挥部、

* 本文由中科院上海生命科学研究院蛋白质科学研究(上海)设施项目办公室马琳(malin@sibcb.ac.cn)执笔
收稿日期:2011年12月20日

建设经理部、科学技术委员会,下设10个分系统。

其中,项目建设领导小组是项目建设的最高组织领导机构,依托中科院,由中科院、上海分院和上海生科院的有关领导组成,全面负责项目建设工作的组织管理与重大决策,协调建设过程中的相关工作,领导项目的全过程建设。项目建设指挥部负责工程建设实施工作的组织管理与重大问题协调,由中科院、上海生科院、上海应用物理所有领导组成。项目经理部在项目建设领导小组、指挥部领导下负责工程具体组织实施,实现工程建设目标,由项目总经理、首席科学家、副经理、总工程师、总工艺师、总经济师等组成,实行项目经理负责制。项目经理部设工程办公室和包括建安系统在内的10个分系统,按照各自的职能分工开展工作。科学技术委员会是项目建设领导小组、指挥部、经理部的科技咨询机构之一,由国内相关领域学术造诣深、敬业精神强的科学家、技术专家组成。科学技术委员会定期评议工程科技状况,提出相应建议;组织专项科技咨询等。

上海设施建成后,运行期间将实行理事会领导下的主任负责制。利用各系统建立高素质、专业化的技术支撑与保障队伍,构建运行管理机构。

3 研究综述

上海设施建设的科学目标是:依托“上海光源”开展蛋白质结构生物学相关研究,分析蛋白质修饰和相互作用,研究蛋白质的分子活体成像,阐释蛋白质与化学小分子之间的相互作用机理;以新药物靶点的发现为突破口,结合创新药物的发展,研究蛋白质药物新靶标的功能活动的结构特征。上海设施建设的工程目标是:建成具备规模化蛋白质制备能力,多尺度结构分析能力,多层

次动态研究能力,整体与定量分析能力和数据库与计算能力的国际一流蛋白质科学研究支撑体系,成为我国蛋白质科学和技术的重要创新基地。

上海设施将通过自主研制、购置和系统集成的方式,建立蛋白质结构研究的9个技术系统:规模化蛋白质制备系统;蛋白质晶体结构分析系统;蛋白质核磁共振分析系统;集成化电镜分析系统;蛋白质动态分析系统;蛋白质修饰与相互作用分析系统;复合激光显微镜系统;分子影像系统;数据库与计算分析系统。在这些系统中,包括依托上海光源建设蛋白质三维结构测定、蛋白质结构的动态过程研究和功能成像分析等的5条光束线、6个实验站。各系统既具有相对独立性,同时又紧密联系、相互补充。各系统分别采用不同的手段,从不同的层次、不同的尺度上对蛋白质的结构和功能进行研究,相互结合和补充,共同实现上海设施的科学技术目标中所拟定的5种研究能力。

第一,规模化蛋白质制备能力。建立和发展规模化的基因表达与蛋白质纯化的技术平台,从而实现从载体构建、转染、细胞培养、诱导表达达到菌体破碎、产物抽提、蛋白质纯化、结晶等试验样品的全过程自动化与精密控制以及规模化的蛋白质制备。第二,多尺度结构分析能力。建立和发展从原子、分子到生物大分子复合体、从亚纳米到纳米尺度以及微米尺度等结构研究平台,从而可以开展对蛋白质单分子元件及其复合体、膜蛋白复合体、蛋白质机器等超大分子复合体、细胞器结构等的综合研究。第三,多层次动态研究能力。建立和发展包括X射线小角散射和红外光谱学在内的动态分析技术平台;建立和发展包括单分子技术、纳米技术、示踪技术以及分子标记技术等先进技术在内的分子影像技术平台;建立和发展包括细



胞与活体层次在内的蛋白质结构与功能分析研究技术平台;从而能够开展对蛋白质折叠、转运、降解等分子活动过程以及细胞信号转导等活体功能过程中的蛋白质的时空定位及其相互作用网络的研究。第四,蛋白质修饰与相互作用分析能力。建立和发展规模化分离鉴定和高精度量化检测蛋白质的研究平台,从而能够开展对细胞内成千上万种蛋白质的翻译后修饰及相互作用等动态行为的规模化定量研究。第五,数据库与计算分析能力。建立和发展海量实验数据搜集、分析与整合的数据软件系统,形成具有国际先进水平的国家蛋白质科学研究综合数据库;建立和发展高性能的计算与系统生物学技术条件平台;通过这两个部分构成一个完整的处理与计算中心,从而能够构建复杂生物系统的数学模型,并进行高效率蛋白质动力学特性、相互作用预测、分子设计、复杂生物系统模拟仿真等研究。

4 未来展望

4.1 创建我国蛋白质科学和技术的重要创新基地

本项目为蛋白质科学研究提供技术支撑。为了最终阐释个体发育、生长、衰老和死亡机理,神经活动、认知等脑功能表现机理等各种生命科学问题,真正认识和解决这些复杂的生命科学问题,需要能够同时从不同层次和角度对研究内容开展完整的、全面研究的复合型技术装备体系。而上海设施能支撑开展蛋白质结构生物学相关研究,分析蛋白质修饰和相互作用,研究蛋白质的分子活体成像,阐释蛋白质与化学小分子之间的相互作用机理;以新药物靶点的发现为突破口,结合创新药物的发展,研究蛋白质药物新靶标的功能活动的结构特征;具备规模化蛋白质制备能力,多尺度结构分析能力,多层次动态研究能力,整体与定量分析能力和数据库与计算能力。因此,上海设施将成为我国蛋白质科学和技术的重要创新基地。

4.2 为创新药物的研发和疾病诊治提供技术手段

现代医药工业是建立在药物靶标的发现之上的。发现具有我国自主知识产权的蛋白质新靶标,

从而发展我国的医药产业,是我国蛋白质科学工作者的历史使命。上海设施将以新药物靶点的发现为突破口,结合创新药物的发展,研究蛋白质药物新靶标的功能活动的结构特征。蛋白质及其复合物、组装体三维结构与功能的研究是开展药物设计的重要基础。药物通常是通过影响人体内一些酶、受体、离子通道以及转运蛋白等的功能来发挥其治疗作用,基于结构的药物设计就是着眼于这些药物靶点的精细三维结构信息,致力于设计和寻找能够影响其功能发挥的先导化合物。由于上海设施的强大的综合研究能力,它将成为发现新靶标的重要平台。

综合性、预防性和个性化的治疗是未来医学的发展方向。这就需要当前的蛋白质科学研究不能孤立地研究某个或某些蛋白质结构,而要综合地研究细胞乃至活体等生命功能体系中的各种蛋白质的相互作用关系,研究它们的网络结构和网络动力学特性,揭示它们的控制和设计规律,进而从系统的角度设计有针对性的、综合调理性的全新治疗方案,为现有医疗体系带来革新性的发展。上海设施的建立,使得系统地研究蛋白质相互作用网络成为可能。

通过对不同时期疾病发生的蛋白质变化进行分析,发现不同时期疾病蛋白质标志物,不仅对发现新药有指导意义,而且可形成未来诊断学和治疗学的理论基础,对严重危害人类健康的重大疾病的预防和早期诊断具有重要的应用前景,是当今医药科学关注的焦点之一。由于个体差异已经成为当前个性化诊断要攻克的主要难点,因此,上海设施的系统化、规模化研究能力将成为未来发现新疾病分子标记物和实现个性化诊断的主要保障。

4.3 为农业发展提供新动力

随着我国现代化进程的加快,农业耕地和水资源的短缺已成农业发展中的主要问题。通过生物技术改良农作物的性状以及提高产量是当前农业发展的重要解决方案。植物的抗逆性受到多种基因调控,其编码蛋白具有特殊的结构与性能。植物

的抗干旱、盐碱、极端低温等是在长期的进化过程中形成的保护机制,当植物遭遇逆境时,植物体内就会诱导产生大量的特异蛋白,这些特异蛋白参与了植物对逆境的反应,协同调整植物生理生化以及代谢的变化,从而适应外部逆境,提高植物对逆境的抗性。因此,上海设施对植物抗逆性蛋白的结构与功能研究将有助于我国农业科学的发展。

目前我国土壤和农作物中残留农药的问题日趋突出,为解决粮食、农畜产品和蔬菜等存在的质量问题,通过转基因技术培养具有抗病虫害的农作物新品种是一个重要的解决方案。在这类研究中,利用上海设施认识这些抗性基因编码的蛋白质的结构与功能,将有助于研究人员在分子水平上更好地设计新品种的性状。

4.4 为解决生态环境和能源问题提供新思路

生态环境和能源与人口、健康、农业问题一样也是当今人类面临的重大问题。特别在发展中国家,提高工业化程度是发展生产力、改善人民生活的必然要求,但同时能源和对环境的压力也日趋加大。运用生物技术寻找新的能源转化和利用方式、处理和加工富含纤维素的生物质资源、分解和利用工业废弃物和副产物是新世纪“绿色工业”的迫切需要。破解自然界碳素循环中的关键蛋白质的结构并研究其功能和机理对新能源的开发和利用具有极高的理论价值。光合作用作为碳素循环的起始途径,是生成我们目前所利用的大部分能源的原始反应。我们已经在光合作用的主要捕光复合体结构和功能方面有重大突破。微生物是极为复杂的一类生物,虽然在进化上处于低级阶段,但在维护生物圈内物质和能量的正常循环中起着不可替代的作用。但人类

对微生物作用机理的认识还远远不够。我国是农业大国,系统了解并充分发挥微生物对农业废弃物的分解转化能力,对我国的能源战略具有特殊意义。显然,所有这些研究都需要上海设施强大的综合性整体研究能力作为基本的技术支撑。

为顺应人类能源和环境问题的需要,美国能源部科学办公室发布了“从基因组到生命(Genomics To Life, GTL)”计划。在2007年之前拨款1.07亿美元,通过对生命现象基本的、深入的和系统的了解,为2050年解决能源安全问题和实现生物能源的广泛应用提供基础,并有助于了解地球碳循环、稳定大气中二氧化碳浓度对气候的影响,解决工业废物(尤其是核废料和金属)的清除问题。这项计划的核心就是,建立一个综合的研究设施,开展对蛋白质结构、蛋白质相互作用、蛋白质功能的规模化系统性研究。由此可以看出,上海设施在该类研究中起关键作用。

4.5 为全社会的科学普及提供新资源

本项目将积极利用设备先进、信息丰富的有利条件,积极致力于科学传播与普及工作,成为生命科学领域的国家科普教育基地。本项目的设计充分考虑了科普宣传工作的需要,贯穿开放、通透的设计理念,使大型先进设备做到开放运行,便于观摩和宣传。

4.6 为人才培养创造有利条件

上海设施按照“开放合作、资源共享”的原则,为多用户、多领域开展开放研究和国内外交流,提供科研和交流平台,其将有效地促进我国蛋白质科技工作者及研究生科研能力与水平的提高,为培养更多的科技人才创造有利条件。

(相关图片请见封二、封三)



蛋白质科学研究(上海)设施

National Facility for Protein Science in Shanghai

蛋白质科学研究(上海)设施

2005年列入国家“十一五”计划,2010年正式开工,预计2013年底竣工验收,总投资7亿元。该设施围绕蛋白质结构-功能关系这一核心,重点建设蛋白质晶体结构分析系统等9大系统,形成规模化蛋白质制备能力等5大能力,将提升我国在生命科学及生物技术领域的核心竞争力,促进我国生物技术与医药产业、农业与环境保护、重要生物资源的开发与利用等的快速发展



蛋白质科学研究(上海)设施于2010年12月26日在上海浦东科技园举行了开工仪式,上海市委副书记、市长韩正和中科院副院长江绵恒、施尔畏、李家洋等领导出席并一起启动打桩推杆



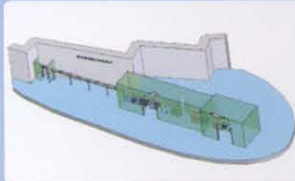
蛋白质科学研究(上海)设施

National Facility for Protein Science in Shanghai

建设9大系统·形成5大能力



规模化蛋白质
制备系统



蛋白质晶体结构
分析系统



蛋白质核磁共振
分析系统

• 规模化蛋白质
制备能力

• 多尺度结构分
析能力

• 多层次动态研
究能力

• 修饰与相互作
用分析能力

• 数据库与计算
能力

(相关内容请见第118页)



集成化电泳
分析系统



蛋白质动态
分析系统



蛋白质修饰与相互作用
分析系统



复合激光显微镜
系统

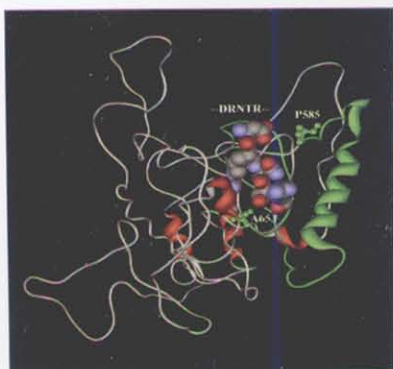


分子影像
系统



数据库与计算
分析系统

典型应用



本设施可广泛应用于蛋白质、酶和膜蛋白等生物大分子的结构、运动、功能相互关系的研究，从原子、分子和细胞水平等多层次上揭示生命活动的规律和本质，为事关人口健康的一些重大生命科学问题提供依据。

2003年，上海生命科学研究院药物所、生化与细胞所等单位联合攻关，在SARS病毒基因克隆、蛋白质表达与结构分析及药物设计等方面取得重要进展。获得的SARS病毒E蛋白、N蛋白和3CL蛋白酶样品，被用于抗SARS病毒药物的体外筛选。左图为CD13分子（S蛋白受体）内D438-P814的三维空间结构图，其中绿色部分即为与S蛋白的结合区。

流感病毒RNA聚合酶由PB1、PB2和PA三个蛋白质亚基组成，但PA的功能一直未明。中科院生物物理所、南开大学、清华大学的研究人员协同合作，在2008年完成了禽流感病毒H5N1毒株RNA聚合酶复合体PA亚基的羧基端（PA_C）与PB1氨基端短肽（PB1_N）复合体的三维结构，2009年又进而解析了含有约256氨基酸残基的PA氨基端精细三维结构，并首次证明了禽流感病毒RNA聚合酶的核酸内切酶功能在PA亚基上。这一成果为相关药物研发提供了一个原子水平的精细结构平台。右图为禽流感病毒RNA聚合酶亚基PA氨基端三维空间结构图。

