

国家蛋白质科学研究 (上海)设施

NFPS

科学背景

生命科学研究关系着人类健康和社会可持续发展，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，探索蛋白质的奥秘，已成为全球生命科学研究的热点，也是国际生命科学前沿领域激烈竞争的制高点。

蛋白质是由基因编码、多种氨基酸聚合而成的生物大分子，是所有生命形式与生命活动的主要物质基础和功能执行者。蛋白质研究的突破将促进揭示生命现象的本质，从根本上阐明人类重大疾病的机理，为临床诊治提供新的方法和途径，同时推动医药、生物能源、生物材料等新型生物技术产业的发展。

为此，我国“中长期科技发展战略规划”将蛋白质研究列为基础研究四大科学研究计划之一，并将建设蛋白质科学研究设施纳入国家重大科技基础设施计划予以支持。2008年11月14日，国家发改委批复蛋白质科学研究设施国家重大科技基础设施项目建议书，希望通过建设蛋白质科学研究设施，创建我国蛋白质科学研究和技术创新基地，形成具有国际一流水平和综合示范作用的蛋白质科学研究支撑体系，全面提升我国蛋白质科学研究能力。

设施概况

国家蛋白质科学研究(上海)设施(简称“上海设施”，National Facility for Protein Science in Shanghai, NFPS)依托中科院上海生命科学研究院建设，座落于上海市张江高科技园区，总建筑面积3.3万平方米，于2010年12月26日正式开工，2014年3月建成，

2014年5月进入试运行阶段，2015年7月通过国家验收。NFPS完成总投资7.56亿元，是继上海光源（SSRF）后第二个落户浦东张江的国家重大科技基础设施。

NFPS主要围绕蛋白质科学研究的前沿领域和我国生物医药、农业等产业发展需求，建设高通量、高精度、规模化的蛋白质制取与纯化、结构分析、功能研究等大型装置，实现技术与设备的集成化、通量化和信息化。NFPS建成了用于蛋白质结构研究的9大技术系统，包括：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、质谱分析系统、复合激光显微镜系统、分子影像系统和数据库与计算分析系统。其中，蛋白质晶体结构分析系统与蛋白质动态分析系统共“五线六站”依托SSRF建设。

NFPS是当今全球生命科学领域首个综合性的大科学装置，集先进科学装置和大型设备之大成，具有强大前沿科学和技术突破能力以及产业推动潜力，成为国际上有重要影响的大型综合研究创新基地，是探索生命奥秘的国之利器。NFPS的建成引起了国内外同行的高度关注，为上海率先建成世界级蛋白质科学中心奠定了良好的基础。

研究综述

NFPS的科学目标是依托第三代同步辐射装置SSRF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。NFPS将

试运行成效

NFPS是国家投资兴建并支持运行的，以各类先进大型设备为基础的，围绕蛋白质科学研究的大型公共研究平台。本着“开放合作、资源共享”的原

“大科学中心”建设是中科院实施“率先行动”计划中研究所分类改革举措之一。2014年11月，依托NFPS与SSRF的中科院“上海大科学中心”作为首批试点“大科学中心”正式启动筹建。上海大科学中心旨在建设开放共享的大型公共科技创新平台，规划和布局大科学装置和设施的长远发展，聚集国内外相关科研力量，支撑前沿交叉领域科学研究，产出重大原创性成果，开展高水平国际合作，推进产学研深度融合，创新和研发相关重大关键技术，集聚和培养高层次人才，成为我国科学创新基地、技术创新基地和人才聚集高地，成为具有全球影响力和世界一流水平的大科学中心，为中科院研究所分类改革起到了示范引领作用。



2013年12月，SIAIS理事会成员Richard Lerner、陈竺一行参观中心

推动我国蛋白质科学技术能力完成从个别研究向整体研究、从定性研究向定量研究、从静态研究向动态研究、从离体研究向活体研究、从单一生命科学研究向跨学科交叉研究、从小规模单一型研究向大规模复合型研究、从主要依赖国外技术向自主创新7个方面的战略转变。

则，面向多用户、多领域开放，开展科学研究和国内外交流。

NFPS 2014年5月开放试运行，截至2015年11

月底，各系统累计运行95 000多小时，共执行用户课题800多个；服务150多家单位，以中科院和高校科研机构为主，覆盖北京、上海、香港等地；同时吸引了一批跨国企业和国内外优秀科学家开展前沿课题研究。用户使用NFPS的设备和服 务做出了一系列重要

核心创新成果



2015年7月中科院院长白春礼、上海市市长杨雄、国家发改委副主任林念修等调研NFPS

在NFPS建设过程中，通过关键技术自主创新、设备自主研制、系统优化等多种综合举措，集成了具有不同空间和时间分辨率的仪器和设备，形成了蛋白质研究的先进技术体系。自主研发了多项国内首创、国际一流的蛋白质研究技术和方法，在分析精度、检测极限和处理通量上均取得了突破。

自主研发了国内首套将软件控制、硬件设备和生物应用进行整合的规模化蛋白质制备系统，实现了蛋白质制备全流程的高度集成和流水线作业，在样品处理通量上超过半自动化系统10倍、超过传统的人工系统100倍，居于国际领先水平。

在国内首次研制成功级联双插入件光束线，自主研制了级联前端区关键设备、红外引出镜等光学部件。蛋白质微晶体光束线采用了创新的束线光学设计，实现了微聚焦光斑尺寸的灵活调节。微聚焦和复合物两条晶体学线站在国内首次实现无快门数据收集和数据处理、结构测定自动化，提高了线站的使用效率。建成了国内首条基于同步辐射三代光源的小角X射线散射和红外生物专用线站，小角线站配备了

成果，有多项研究成果发表在*Nature*、*PNAS*等高水平国际学术刊物上。NFPS成立了用户委员会，建立了各项规章制度，运行管理规范高效，试运行稳定可靠，得到了用户的广泛好评。

自动样品装置、无散射狭缝以及数据自动分析处理程序包，实现了自动上样、数据采集和结果输出。各光束线的技术指标与总体性能均达到了国际同类线站的先进水平。

针对核磁系统，成功开发了基于分子片段重组的蛋白质结构解析新方法；针对质谱分析系统，成功开发了非变性方法，可鉴定分子量为700 kDa的蛋白质复合物；针对电镜系统，实现了无结晶状态下对生物大分子样品的近原子分辨率（ $\sim 3\text{--}4\text{ \AA}$ ）观察和结构重建。上述系统均达到国际领先水平。

在管理上自主研发了科研物资管理系统（e-Supply[®]），并获国家计算机软件著作权。该系统整合了当前流行的电子商务技术，并与国家科研经费管理结合起来，实现了科研物资与供应的现代化管理，对于科研经费、专项经费的把控与管理，对提高采购效率、降低科研成本、确保科研任务的完成具有重要意义。



2014年4月工艺测试专家现场指导



2014年7月，国际电镜会议合影

研究成效

NFPS 建设同步筹建国家蛋白质科学中心·上海（简称“蛋白质中心”），支撑设施建设、集聚培养人才、衔接运行管理、开展科学研究和国内外交流、提升综合能力。截至2015年7月，蛋白质中心已到位17名学术带头人，其中包括中组部“千人计划”3人，国家“杰出青年科学基金”获得者3人，中组部“青年千人计划”5人，中科院“百人计划”6人，中科院“引进杰出技术人才”1人，形成了具有国际竞争力的蛋白质科学研究团队。蛋白质中心学术带头人作为首席科学家共承担国家重大科学研究计划3项，科研团队承担了包括中科院战略性先导科技（B类）专项在内的一系列国家重大科学研究计划和上海市重点研究项目。蛋白质中心定位于蛋白质科学研究，研究内容涵盖染色质结构与功能的调控、跨膜分子信息传递、非编码RNA以及结构生物学新技术和

方法研究等学科领域。

近两年来，蛋白质中心科研团队使用NFPS开展相关研究，并取得一系列重要研究成果，发表在*Nature*、*Cancer Cell*等一系列国际权威学术期刊上。代表性成果包括：揭示钙离子调控的人体免疫系统工作新机制（*Nature*）；解析丙型肝炎病毒感染的重要蛋白结构并阐明其与抑制剂作用的分子机理（*Nature*）；发现基于多肽类YAP抑制剂的肿瘤治疗新途径，为以胃癌为代表的肿瘤治疗提供了新的策略（*Cancer Cell*）；阐明端粒酶催化蛋白亚基与RNA亚基识别机制在进化上的保守性，为治疗端粒相关疾病的新型药物的研发开辟了崭新的方向（*Nature Structural and Molecular Biology*）；发现MST4激酶调控免疫炎症的功能机制（*Nature Immunology*）等。

国际合作与交流

蛋白质中心致力于推进国际学术活动并积极推进各层次技术人才的培训计划，与美国国立健康研究

院、阿贡国家实验室等著名研究机构建立了长期合作关系。Frontier NCPSS Series 前沿论坛成功举办了



2014年5月，专家评审运行经费

国际会议、讲座、用户培训等学术交流活动十余次。2014年4月，HKL 3000上海地区讲习班在NFPS成功举办；7月成功举办了为期5天的面向200多名NFPS用户的“The Frontier NCPSS Series 前沿论坛之冷冻电镜三维分子成像国际研讨会暨第七届郭可信电子显微学与晶体学暑期学校”；10月、12月分

别与安道尔、莱卡显微公司共同举办面向100余名设施用户的“The Frontier NCPSS Series 前沿论坛之超高分辨率显微成像”系列讲座与培训；2015年6月成功举办“2015年核磁共振与药物开发国际研讨会暨暑期学校”。

蛋白质中心筹建期间，多位诺贝尔奖得主及各国科学家来访中心，充分肯定了中心的建设进展，并希望中心可以在新技术、新方法等的研究上有所突破，建成国际一流的蛋白质科学研究创新基地。

此外，中心还携手数家生物医药领域跨国企业，整合双方强大的生命科学设备与技术资源，先后与GE医疗生命科学、贝克曼库尔特等公司形成良好的合作机制，在海科路园区建立共建实验室，并基于NFPS独一无二的综合性、交叉性的科研仪器设备，重点投入力量推进新技术、新方法的研究与发展，凝聚人才致力于蛋白质科学的研究。

未来展望

创建我国蛋白质科学和技术的重要创新基地

NFPS 将为蛋白质科学研究提供强有力的技术支撑。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。NFPS的建立将成为国际一流的蛋白质科学研究支撑体系、将成为我国蛋白质科学和技术的重要创新基地。

为创新药物的研发和诊治疾病提供技术手段

NFPS 将聚焦于蛋白质药物靶标的发现。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NFPS强大的综合研究能力，它将成为发现新药靶的重要平台。

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为农业发展中的主要问题。通过生物技

术来改良农作物的性状以及提高产量是当今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，当植物遭遇到逆境时，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，NFPS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。

为解决生态环境和能源问题提供新思路

生态环境和能源问题与人口、健康和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，工业化程度的提高是发展生产力、改善人民生活的必然要求，但同时对能源的消耗和对环境的破坏也日趋严重。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。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NFPS强大的综合性整体研究能力作为基本的技术支撑。

为科学普及提供新资源

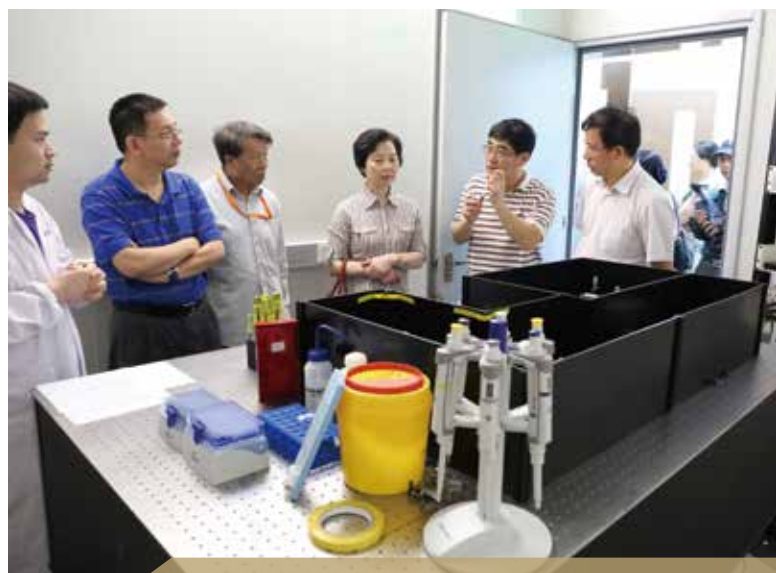
NFPS积极利用设备先进、信息丰富的有利条件，致力于科学传播与普及工作，努力成为生命科学领域的国家科普教育基地。NFPS的设计充分考虑科普宣传工作的需要，贯穿开放、通透的设计理念，在不影响科研工作的前提下，使大型先进设备做到开放工作，便于观摩和宣传。NFPS积极举办媒体开放日、媒体

见面会等活动，来自包括央视、上海地方等近30家主流媒体对NFPS进行过采访报道，展示了国家级重大科技基础设施风采，提高了设施的社会公众知名度。同时，NFPS科技人员积极面向社会开展科普讲座、科普社会实践等活动，努力为提升公众科学素养做出贡献，担当起科学家的社会责任。

为国内人才培养创造有利条件

NFPS按照“开放合作，资源共享”的原则，面向多用户、多领域开放，开展科学研究和国内外交流，提供科学研究和交流的平台，将有效促进我国生命科学工作者及研究生的科学研究能力和水平提高，为我国培养更多的国内科技人才创造有利条件。

未来，NFPS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的优势，助力国内生物医药产业，为实现上海创新驱动发展战略，带动长三角地区经济发展、建设全球有影响力的科创中心提供强有力的科技支撑。



2014年6月，专家现场指导工艺验收