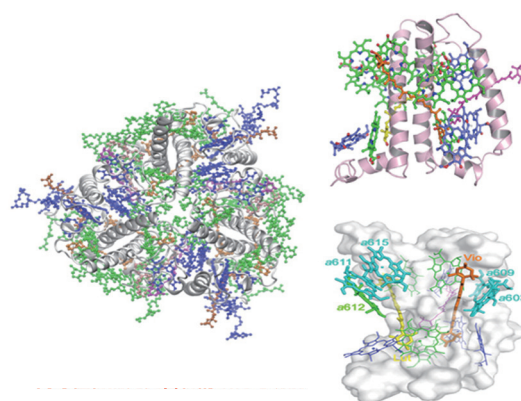


## 9 真核膜蛋白和蛋白质复合体结构与功能关系

后基因组时代，“生命蓝图”的绘制已初现端倪，而生物体如何实现自身这一最为复杂、最为精密的“机器”的正常运转？生物大分子及其复合体是生命活动的“执行者”，生物大分子的功能与结构是破解生命奥秘的关键。以“生物超大分子复合体的组装调控与细胞生命过程关系”为核心科学问题，围绕真核细胞膜蛋白、染色质结构与细胞命运决定、感染与免疫的结构基础等前沿方向，开展真核细胞膜蛋白结构与功能研究，解析高等植物光合膜蛋白及其复合体的三维结构，阐明跨膜信号传递重要蛋白质的结构基础；研究从染色质结构到细胞命运决定的分子机理，阐明 30 nm 染色质纤维超分子复合体的组装和调控机理；研究感染与免疫的结构基础，解析全病毒颗粒的原子分辨率结构、炎症小体、新型病毒的核蛋白-RNA 复合体结构。取得以下成果：

### (1) 30 nm 染色质的高级结构与细胞命运决定

利用冷冻电镜三维重构技术解析的 30 nm 染色质左手双螺旋高清晰三维结构，继 DNA 结构解析后，在理解染色质如何装配问题上迈出重要一步，解决了染色质到底是单股纤维还是双股纤维这个根本性的问题。2014 年 4 月 25 日，“染色质左手双螺旋高清晰三维结构”在 *Science* 上以长幅研究论文报道。



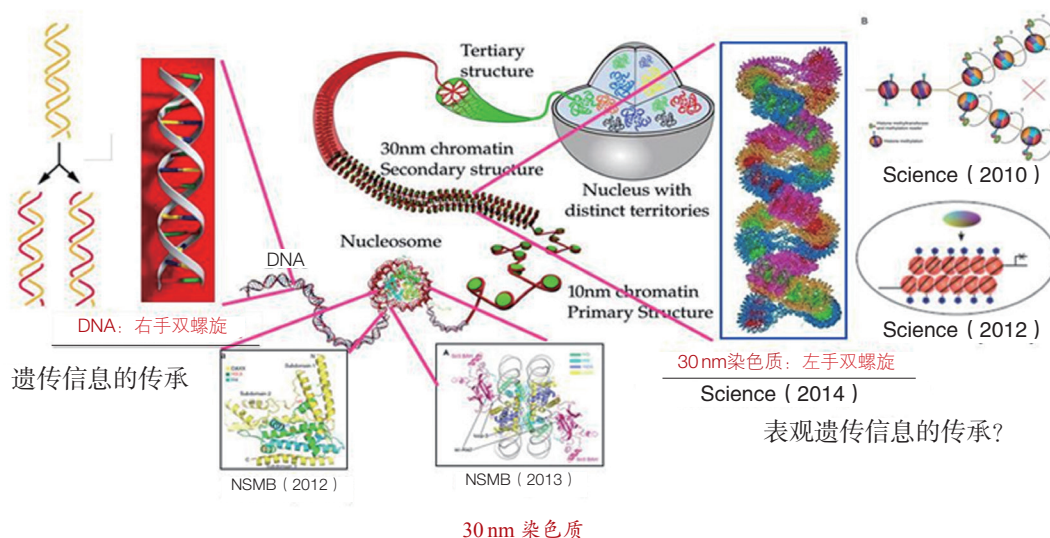
捕光复合物

### (2) 高等植物捕光复合物的结构与功能

在国际上率先完成了菠菜主要捕光天线复合物 LHC-II、次要捕光复合物 CP29、植物光保护蛋白 PsbS 的高分辨率晶体结构解析工作，相关成果发表在 *Nat. Struct. Mol. Biol.*、*Plant Cell* 等期刊。首次发现了一种新型的膜蛋白三维结晶方式，获得国家自然科学奖二等奖。

### (3) CRISPR 系统中 Cascade 复合物的结构解析

Cascade 复合物的质量约为 405 kDa，外观上呈现出近似于“海马”的结构，通过深入研究，获得了分辨率为 3.05 Å 的 X 射线晶体结构，为研究 Cascade 如何发挥功能提供了重要依据，相关成果发表在 *Nature*、*PNAS* 等期刊上。



#### （4）细菌膜脂分子生成及膜蛋白组装

阐明了细菌脂多糖分子跨外膜转运与组装机理，阐明了革兰氏阴性细菌表面淀粉样纤维的生成机理，初步揭示新生 $\beta$ -桶状膜蛋白插膜生成机理，揭示了细菌将防御屏障的重要元件脂多糖运送到外膜上的机制，为开发出靶向细菌外膜的新抗生素策略开启了大门。相关成果发表在 *Nature*、*PNAS* 等期刊上。

#### （5）小RNA病毒感染和致病的分子机制研究

在小RNA病毒研究领域取得了一系列重要的突破，揭示了手足口病病毒、甲型肝炎病毒等感染的分子机制，开发出了抑制病毒感染的特效抑制剂，引领了国际相关领域的研究方向，为重大传染性疾病的防控提供了重要的科学依据，相关成果发表在 *Nature*、*Nat. Struct. Mol. Biol* 等期刊上。

### 专家点评

蛋白质机器是生命活动的主要执行者。对蛋白质机器复杂结构、功能、相互作用关系和动态变化规律的深入认识，是揭示生命现象本质的主要手段，也是人类由“认识自然”向“改造自然”前进的重要基石。过去的5年，是蛋白质科学飞速发展的黄金时期，以高分辨率电子显微镜、自由电子激光为代表的新技术、新方法取得历史性的关键突破，科研人员已经能够对纳米尺度的极微小蛋白质晶体甚至溶液态的蛋白质分子进行三维精细结构研究，实现了结构生物学家近一个世纪以来梦寐以求的重大技术突破，催生了一批蛋白质研究领域的重要科学突破。

中科院生物物理所是我国蛋白质结构研究的开拓者和重要基地之一，在老一辈科学家的艰苦努力下，完成了以胰岛素结构研究等为代表的重要成果，培养了一批我国结构生物学研究的优秀人才。在中科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”专项支持下，该所以“生物超大分子复合体的组装调控与细胞生命过程关系”为核心科学问题，围绕真核细胞膜蛋白、染色质结构与细胞命运、感染与免疫的结构前沿方向，开展真核细胞膜蛋白及超大蛋白质复合体结构与功能研究，在破解生物体最为精密的“蛋白质机器”正常运转的研究中取得了一系列重要的研究成果。例如，利用冷冻电镜三维重构技术解析的30 nm染色质左手双螺旋高清晰三维结构，是继DNA结构解析后，在理解染色质如何装配问题上的关键一步；解析了高等植物光合膜蛋白及其复合体的三维结构，阐明跨膜信号传递重要蛋白质的结构基础；解析全病毒颗粒的原子分辨率结构、炎症小体、新型病毒的核蛋白-RNA复合体结构，阐明了感染与免疫的结构基础，为重大传染性疾病防控工作奠定了重要基础。这些研究成果，在包括 *Nature*、*Science* 等国际顶级期刊上发表了一系列研究论文，获得了包括国家自然科学奖二等奖等在内的多项奖励，标志着中科院、生物物理所的真核膜蛋白和蛋白质复合体的研究，已经在国际相关研究领域占有重要的一席之地。

### 点评专家

饶子和 分子生物物理与结构生物学家，中科院院士，TWAS院士，国际欧亚科学院院士，爱丁堡皇家学会院士，清华大学/南开大学教授，中国科学技术协会常委，中国生物物理学会理事长，国际纯粹与应用生物物理联盟（IUPAB）主席（2014—2017年）；曾任中科

院生物物理所所长，南开大学校长等职。长期从事与新发、再发传染病病原体相关的蛋白质结构、功能以及创新药物的研究，取得了一系列重要的原创性成果。发表学术论文312篇，引用次数超过10000次，申报国家发明专利123项。