

国家蛋白质科学研究 (上海) 设施

综述及基本情况

设施概述

国家蛋白质科学研究(上海)设施(以下简称“蛋白质设施”)是国家“十一五”规划建设的重大科技基础设施,是全球生命科学领域首个综合性的大科学装置。蛋白质设施包含海科路园区技术系统和位于上海光源内的蛋白质结构与动态分析系统(俗称“五线六站”,即复合物、微晶体、高通量晶体结构分析线站和X射线小角散射、时间分辨红外谱学、红外显微谱学与成像蛋白质动态分析线站)2个部分,主体建筑面积约为3.3万平方米。蛋白质设施于2015年7月通过国家验收后正式开放运行。2017年9月蛋白质设施正式加入张江实验室。张江实验室的建设是中国科学院和上海市政府认真贯彻落实习近平总书记关于建设具有全球影响力科创中心重大决策的切实举措,是院市双方站在国家科技创新总体布局高度,面向全球科技创新发展态势作出的一项重大部署。2018年是蛋白质设施实现转折跨越的关键一年,在张江实验室的带领下,蛋白质设施始终牢记责任,主动抓机遇、迎挑战,凝心聚力推创新,为建设张江实验室及具有全球影响力的科创中心提供强有力的科技支撑。

蛋白质设施按功能划分为9大技术系统,包括自主研发的规模化蛋白质制备系统、蛋白质结构与动态分析系



统、900 m 核磁为主兼顾液态和固体样品的蛋白质核磁共振分析系统、300 kV 电镜为主的集成化电镜分析系统、分析蛋白质修饰与相互作用的质谱系统、超高分辨率显微镜等组成的复合激光显微镜系统、生物型原子力显微镜和光镊检测仪等组成的分子影像系统和数据库与计算分析系统等 9 个研究系统。通过 9 大系统间的研究技术结合与互补，构成实现蛋白质科学研究的一站式科研及服务平台。

总体目标与学术方向

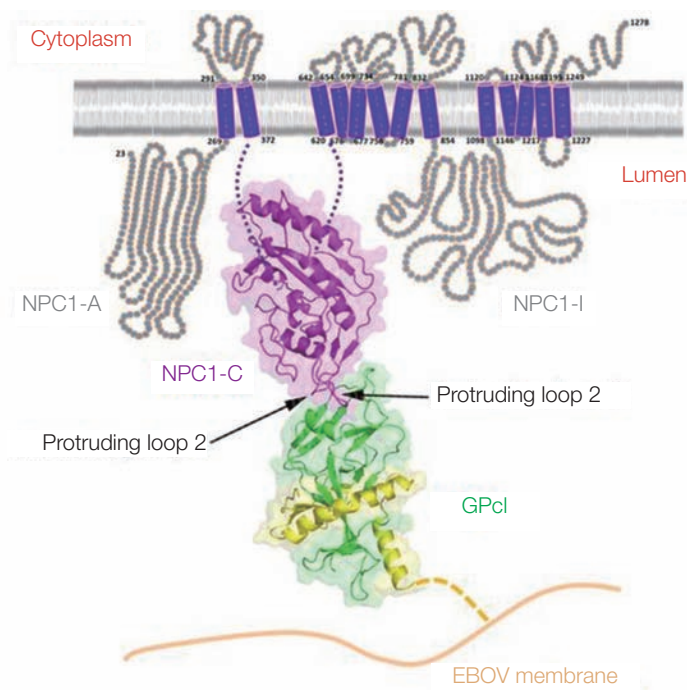
蛋白质设施的科学目标是依托第三代同步辐射装置“上海光源”开展蛋白质结构生物学相关研究，分析蛋白质修饰和相互作用，研究蛋白质的分子活体成像，阐释蛋白质与化学小分子之间的相互作用；开展蛋白质相关的计算生物学与系统生物学研究；大力发展蛋白质研究的新方法和新技术；以新药物靶点的发现为突破口，结合创新药物的发展，研究蛋白质药物新靶标功能活动的结构特征，形成国际一流的蛋白质科学研究体系和我国蛋白质科学及技术的重要创新基地。

蛋白质设施将围绕细胞与蛋白质结构功能解析、新技术新方法研究以及蛋白质设计与应用等方向开展深入的研究，为生物医药和类脑智能提供坚实的实验技术支撑。蛋白质设施的技术人员将继续为用户提供一流的技术服务和实验方案，为用户的实验设计及结果分析提供优质的服务。

研究进展与成果

发现并阐明了埃博拉病毒入侵人体的一种新机制

埃博拉病毒是引起人和灵长类动物发病且致死率很高的生物安全四级烈性病毒。据世界卫生组织统计，自1976年首次被发现至今，埃博拉病毒已在非洲肆虐了近40年。2014年3月开始的一场扎伊尔型埃博拉病毒疫情，共导致了28000多人感染，死亡人数接近11000人。2016年1月，中国科学院微生物研究所、中国疾病预防控制中心高福研究团队，利用国家蛋白质科学研究（上海）设施，率先解析出了NPC1分子的腔内结构域C的三维结构和激活态糖蛋白与腔内结构域C的复合物三维结构，从而在分子水平上阐释了一种新的病毒膜融合激发机制（第5种机制）。这种新型机制与之前已知的4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，也为抗病毒药物设计提供了新靶点。相关成果发表于国际权威学术期刊*Cell*。



内吞体中病毒表面糖蛋白与内吞体膜上的NPC1受体结合的分子模式图

NPC1受体主要利用它的腔内结构域C的两个突出环状插入到病毒表面糖蛋白顶端的疏水坑里，进行相互作用

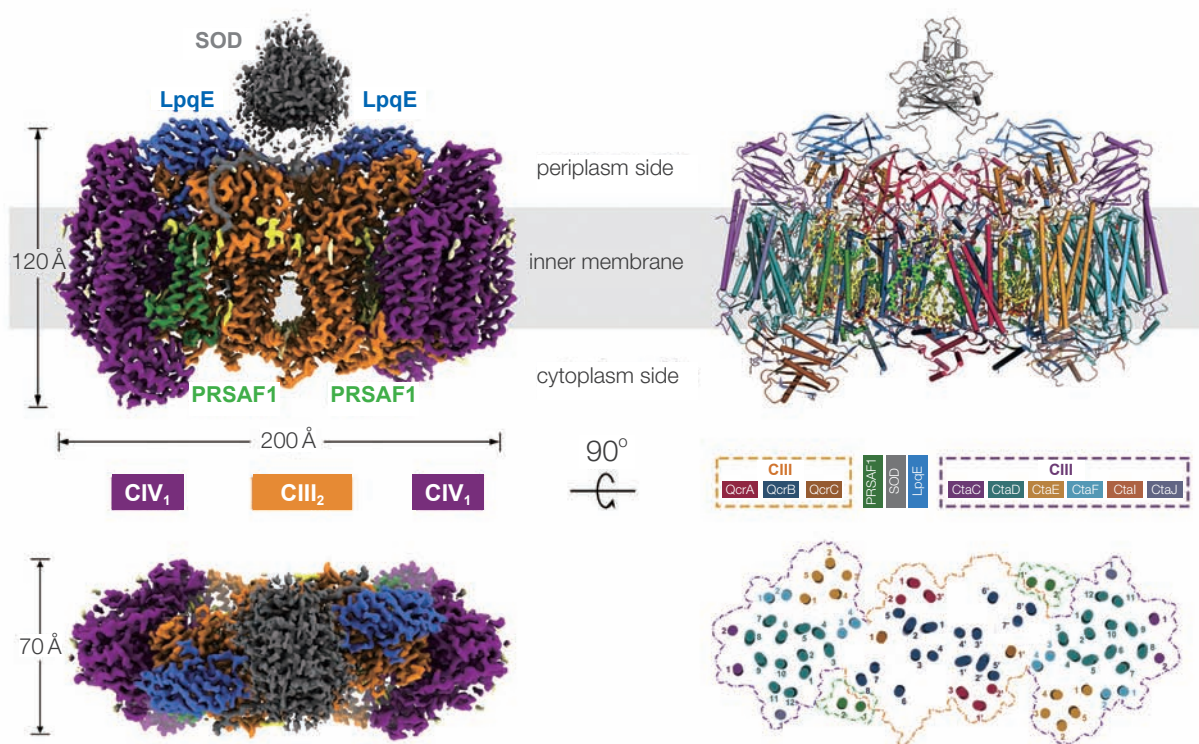
首次阐明了酵母剪接体激活的分子机制

由于真核生物中的基因编码区中存在不翻译成蛋白质的序列（称为内含子），染色体DNA转录出来的前体mRNA需要先将其中的内含子片段去除，才能进入核糖体进行蛋白质合成。内含子的去除需要由一个庞大、复杂而动态的分子机器——剪接体通过两步转酯反应来实现。获取剪接体在组装、激活、催化反应过程中各个状态的结构是最基础也是最富挑战性的结构生物学难题之一。2016年7月22日，施一公研究组首次报道了酿酒酵母剪接体分别处于激活状态和第一步催化反应后的近原子分辨率的剪接体结构，首次完整地展示了第一步转酯反应前后前体mRNA和其中起催化作用的snRNA的反应状态，以及剪接体内部蛋白组分的组装情况。2016年12月，施一公研究组捕获了性质良好的酿酒酵母剪接体样品，并利用先进的单颗粒冷冻电镜技术和高效的数据分类方法，重构出了总体分辨率分别为4.0 Å的冷冻电镜结构，再次率先报道了酵母第二步催化激活状态下的剪接体结构。该结构的解析，进一步补充了mRNA剪接过程的关键信息，描述了从第一步转酯反应到第二步转酯反应过程中剪接体催化反应活性中心内部组分的变化，以及关键蛋白的参与情况，为理解第二步反应所需的剪接位点是如何进入活性位点提供了重要的结构基础。相关成果发表于国际权威学术期刊*Science*。

破解结核病致病菌奥秘

清华大学饶子和院士团队基于分枝杆菌能量代谢系统呼吸链超级复合物高分辨率（ $3.5 \times 10^{-10} \text{ m}$ ）冷冻电镜结构的研究，揭示了生命体内一种新的醌氧化与氧还原相偶联的电子传递机制。也是首次通过结构生物学研究，发现超氧化物歧化酶（SOD）直接参与呼吸链系统氧化还原酶超级复合物的组装，并协同工作的现象。该项工作对于“摸清”致病菌的能量代谢路径至关重要，此项研究破解了结核分枝杆菌能量代谢的奥秘，为抗击耐药结核的新药研发奠定了重要基础。

设施质谱系统通过高分辨率质谱定性分析准确地解析出并确证了复合物中各个亚基组成（特别是对于低丰度亚基的确证），利用非标相对定量技术对于各个亚基的摩尔比作出了相应的推断，从而证实了用于结构解析复合物的正确性和完整性，是蛋白质复合物正确结构解析的第一道保障；同时，通过高覆盖率和高精度的蛋白质测序技术很好地区分了内源性亚基和外源性亚基的区别，保证了复合物解析的准确性。规模化蛋白质制备系统和电镜系统分别为研究工作的电镜样品制备和 300 kV 高分辨率数据收集提供了有力支持。该研究在 *Science* 以研究论文的形式在线发表。



依托该装置发表的破解结核病致病菌奥秘相关文章中的插图