

生物大分子科教融合卓越中心研究领域布局

一、领域整体布局

中心将以生物大分子功能与结构研究为主线，对应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”的核心研究内容，设置“染色质与遗传信息解码”、“膜蛋白结构功能与生物膜整合”和“生物大分子复合体研究的新技术新方法”三个研究领域，如下。

核心科学问题：生物大分子功能与结构与细胞生命过程的关系



二、中心的方向布局

（一）染色质与遗传信息解码

基因表达与调控的本质是遗传信息的维持与解读，这一过程包括DNA所编码的遗传信息的维护、检索、转录和所编码蛋白质的合成，也包括DNA、RNA和蛋白质在内的一系列重要生物大分子或者参与基因表达的调控过程、或者作为基因表达的产物对细胞的功能起着至关重要的作用。基因表达与调控系统的损伤是多种重要疾病的起因。解析基因表达调控过程中关键生物大分子的功能与结构，既在揭示基因

表达与调控的规律、理解基因表达调控与细胞功能间的关系方面有着重要的学术意义，也为相关疾病的干预手段研发方面提供理论基础。

研究方向如下：

（1）染色质结构与功能

由于真核生物 DNA 以染色质的方式存在，染色质的结构对遗传信息的维护、检索和转录起着极其重要的调控作用，本团队将重点研究染色质的高级结构和功能；染色质高级结构的形成和调节机制是学术界长期关注的焦点问题，团队成员近期在该方向取得了重大突破，利用冷冻电子显微单颗粒三维重构技术成功解析了 30 nm 染色质纤维的结构，这一技术路线的突破使得研究 30 nm 染色质高级结构的形成和调控成为可能。本团队将针对性研究染色质装配与修饰系统的分子机制，力争在核小体和染色质修饰酶的复合体结构解析方向上取得国际上的突破。染色质组成与修饰影响其高级结构，并最终实现对基因表达的调控作用，本团队将揭示一批染色质修饰实现基因表达调控的分子机制，并勾勒新的染色质信号通路、研发新的以染色质为靶标的基因表达干预手段。此外，本团队还将对 DNA 损伤响应和基因组维护过程中的多个重要复合体开展结构生物学研究，通过解析若干关键蛋白复合体及蛋白核酸复合物的晶体结构，阐述其调控分子机制，以期全面深入理解基因转录、损伤应对和维护过程的结构基础和分子机理，并为药物研发奠定基础。

（2）RNA 对遗传信息解码的调控

RNA 是基因表达调控中的关键分子，mRNA 在转录、剪接、修饰、运输、定位、翻译和降解等环节均可受到其调节，最终影响蛋白质的合成。近期在生物体内发现了大量的非编码小 RNA，能在多个层面影响基因的表达，大大增加了基因表达调控网络的复杂性。此外，在人类基因组中还存在 1 万多个长非编码 RNA 基因，对其功能和结构的研

究才刚刚开始，这个领域孕育着巨大的创新机会。另外，非编码 RNA 在疾病的诊疗和作为调控基因表达的生物技术也已经显现了重要的应用价值。因此，对 RNA 的深入研究和利用将对生命规律认识、人类健康、生物产业产生深远影响。本团队旨在揭示 RNA 在基因表达调控中的作用，将围绕非编码 RNA 的发现、非编码 RNA 的功能、RNA 蛋白质复合物的结构和功能、RNA 修饰和加工、RNA 在发育和疾病中作用、RNA 研究的新技术等内容开展系统性研究。

(3) 遗传信息解码与细胞功能

基因表达受到多种因素的调控，其正确时空表达对细胞发挥特定功能起着至关重要的作用。例如：基因在神经元中的特异表达与表观调控决定了神经元从基本神经电信号传递到高级认知等各方面的特殊功能；在免疫系统中，表观遗传控制着天然免疫细胞谱系特定转录因子的表达，确保天然免疫细胞谱系的发育分化和免疫效应。本团队将选择神经系统、天然免疫系统等重点方向研究基因表达调控与细胞功能的相互关系，在分子、细胞等水平上深入揭示基因表达与细胞功能的机制；深入分析病原感染时天然免疫应答的新型细胞亚群和功能分子，探究天然免疫抗感染的区域免疫特性和效应机制。

(二) 膜蛋白结构功能与生物膜整合

生物膜是细胞重要组成部分之一。膜系统处于不断的更新与重构之中，膜的这种动态特征使细胞生命活动得以实现。在真核生物中，细胞内膜系统，包括核膜、内质网、高尔基体、运输囊泡、溶酶体、自噬小体及线粒体等将细胞分隔为不同的功能区域，使细胞的各种生命活动在相对独立又相互关联的环境中有序进行。膜蛋白在生物膜的形成、结构和功能维持方面发挥着重要作用。其中，包括参与生物膜之间的融合、分裂，调节蛋白质及脂类等物质的合成与运输，参与内膜系统比如细胞吞噬、自噬、细胞分泌、溶酶体的形成以及各种运输

囊泡的动态平衡。生物膜动态维持失衡会导致一系列相关重大疾病包括肿瘤、神经退行性疾病、先天性免疫疾病等的发生。生物膜又是抵御外界病原感染的天然屏障—肝炎病毒、流感病毒、结核杆菌等危害性极大的病原体要进入生物体内实施感染及复制必须先突破细胞膜甚至核膜的物理屏障。对病毒与宿主生物膜相互作用、病毒在宿主内复制及宿主对病毒应答的机制的深入研究,对控制和抵抗病毒入侵具有重要的意义。本领域将在膜蛋白功能与结构、细胞内膜系统的动态维持和病毒跨膜三个方向上系统而深入地研究生物膜相关蛋白在膜系统形成与其稳态维持及在病毒感染中的功能和作用机制。

研究方向如下:

(1) 膜蛋白功能与结构

膜蛋白在膜相关各种生命活动中发挥着不可或缺的作用。一方面,膜蛋白是膜的结构组分;另一方面,膜蛋白是细胞或细胞器与周围环境进行物质、能量和信息交换的主体。深入理解膜蛋白及其复合物的功能与结构有助于对膜蛋白异常引起的相关疾病的预防和治疗。本方向将研究在不同活动中起重要作用的膜蛋白,包括细胞膜脂生成过程中的关键膜蛋白复合物、介导信号传导膜蛋白、真核转运膜蛋白、细胞自噬过程中的膜蛋白及复合物等的功能与结构。同时,为解决多个亚基膜蛋白复合物的制备和结构研究难题,拟对膜蛋白超大复合物的制备与结晶策略进行探索,大力发展膜蛋白复合物的纯化、晶体生长及后处理、结构解析的新方法新技术。

(2) 细胞内膜系统的动态维持

真核细胞的内膜系统是指在结构、功能和形成过程中相关的、相互流动并处于动态平衡的内膜网络,内膜系统的动态维持对膜相关的生命活动过程有着重要的生理意义。本方向将利用遗传学、细胞生物学以及膜生物学的方法,借助超高分辨显微成像技术和电镜技术、超

大复合体外重组技术、电生理技术等，来揭示各种细胞器包括内质网、自噬小体、溶酶体和囊泡等如何协同实现膜结构的动态重构，最终揭示生物膜动态重构与人类重大神经疾病之间的密切关系。本团队将建立多细胞生物内膜系统的观察研究体系，发现一些参与调控内膜系统形态发生和维持的重要因子，并研究这些超大分子复合物的作用机理和调控机制，如内质网和溶酶体形态和动态的变化对自噬-溶酶体通路中膜动态变化的影响；揭示内膜系统一系列动态膜融合的精调控过程，阐释内膜系统形态和动态变化对膜相关的生命过程的影响，如自噬小体成熟过程中与各种内吞小体的一系列动态膜融合的精调控过程；研究特化细胞中一些特异内膜结构的动态和功能；深入分析控制神经元突触与非突触囊泡转运的关键基因在囊泡形成、定向运输、质膜融合和内吞过程中的功能。

(3) 病原体跨膜过程

病毒侵染细胞及其在细胞内的复制和组装离不开与宿主细胞膜（包括质膜和内质网等内膜系统）的相互作用。细胞内膜系统与病毒的胞内过程存在广泛的联系和相互作用。如细胞自噬过程中所形成的自噬小体与不同类型病毒蛋白之间存在相互作用，这种作用可加强或抑制自噬体囊泡的形成。本方向通过研究全病毒、病毒与宿主受体结合复合体、病毒在宿主内转录复制复合体及宿主应答复合体的功能与结构，阐明病毒与宿主生物膜相互作用、病毒在宿主内复制及宿主对病毒应答的机制，最终重现病毒跨膜侵染与宿主应答全过程，寻找干预病毒感染的新靶点和新途径。

(三) 生物大分子复合体研究的新技术新方法

中心以生物大分子，特别是在基因转录调控、病原宿主相互作用、细胞信号转导物质转运和能量转换、以及细胞内膜系统动态变化等过程中的超大分子复合体和膜蛋白复合体为研究对象，从微观（纳米）

到介观（微米），从分子到表观，从离体到在体，在多个尺度和水平上研究和理解生物大分子的精细结构与精确功能。为实现这一目标，必须在研究技术和方法上有新的建树，从而突破目前在生物大分子研究领域中的关键瓶颈，解决领域内长期以来尚未解决的难题，使得生物大分子的功能与结构研究进入一个全新的阶段。

研究方向如下：

（1）结构生物学新技术新方法

当前以高分辨率冷冻电子显微镜、自由电子激光为代表的基于全新物理原理的结构生物学新方法成为生物大分子结构研究的前沿和技术新生点，必将给生物大分子结构研究带来革命性的突破。因此，本领域的重要研究方向之一就是以高精度冷冻电子显微技术为核心的结构生物学新技术新方法，包括基于直接电子探测相机的冷冻电子显微单颗粒三维重构技术，冷冻电子显微高分辨率相位板技术，冷冻电子显微图像处理高性能计算技术，冷冻电子显微单颗粒断层扫描三维重构技术，基于冷冻荧光-电子断层成像技术的生物大分子复合体原位结构研究方法，综合质谱、冷冻电子显微和分子建模技术的超大分子复合体的三维组装结构的研究方法，微小晶体电子衍射结构解析方法，生物大分子的飞秒电子显微成像技术，以及基于全新物理原理的单分子结构解析新技术等。

（2）生物成像新技术新方法

2014 年诺贝尔化学奖—超分辨率荧光显微成像技术标志着生物成像技术新时代的诞生，单分子荧光成像技术的不断革新并与其他高分辨率生物成像技术的关联融合必将给生物大分子的功能研究带来革命性的突破。因此，本领域的另一重要研究方向就是以单分子荧光成像技术为核心的生物大分子成像新技术新方法，包括新型超灵敏影像探针技术，基于新型探针的纳米分辨率定位的单分子三维成像技术，

基于非线性结构照明的纳米分辨光学成像技术，基于概率统计和压缩感知原理的纳米分辨光学成像图像处理高性能计算技术，超分辨荧光显微与高分辨电子显微多尺度关联成像技术，以及单分子荧光成像与其他基于全新物理原理（如原子力、自旋共振、拉曼等）的单分子成像的关联技术等。

（3）纳米生物传感与生物器件

生物大分子的在体功能结构研究需要捕捉和探测多种单分子信号，对于这些信号的有效传感和响应一直是生物大分子在体功能研究的难点和热点。由生物分子功能组装体为单元所构成的纳米器件具有天然的灵敏度和特异性，可以有效捕捉和探测多种细胞内的单分子信号，被公认为是未来生物医学检测诊断的利器，对于细胞深层次生物大分子功能动态信息的研究至关重要。因此，本领域的第三个重要研究方向就是以生物分子功能组装体为核心的生物传感与生物纳米器件新技术新方法，包括通过功能生物分子自组装、生物基元件的分子进化及分子工程、生物与纳米材料耦合、单分子光谱学等方法构建高灵敏或高通量的纳米生物传感和生物器件，研究细胞深层次生物大分子功能与结构及动态信息，并为系统生物学研究和临床重大疾病的诊断提供先进平台技术。