

冷冻电子显微技术 ——2017年度诺贝尔化学奖成果简析

马成英, 高宁

膜生物学国家重点实验室; 北京大学-清华大学联合生命科学中心; 北京大学生命科学学院, 北京 100871

摘要 2017年度诺贝尔化学奖授予瑞士洛桑大学的 Jacques Dubochet、美国哥伦比亚大学的 Joachim Frank 和英国 MRC 分子生物学实验室的 Richard Henderson 3 位科学家。本文简要介绍冷冻电镜的发展历史、3 位诺贝尔奖获得者在冷冻电镜技术发展过程中的贡献以及国际和国内的最新研究进展。

关键词 冷冻电镜; 2017 年诺贝尔化学奖; 生物大分子结构

2017 年 10 月 4 日, 诺贝尔奖组委会宣布将诺贝尔化学奖授予瑞士洛桑大学的 Jacques Dubochet、美国哥伦比亚大学的 Joachim Frank 和英国 MRC 分子生物学实验室的 Richard Henderson (图 1), 以表彰这 3 位科学家在冷冻电镜技术发展中做出的重大贡献。



Photo: Félix Imhof © UNIL [CC BY-SA 4.0]
Jacques Dubochet
Prize share: 1/3



Photo: B. Winkowski © Columbia University Medical Center
Joachim Frank
Prize share: 1/3



Photo: MRC Laboratory of Molecular Biology
Richard Henderson
Prize share: 1/3

图 1 2017 年诺贝尔化学奖获得者, 从左到右依次为 Jacques Dubochet、Joachim Frank 和 Richard Henderson (图片来源: www.nobelprize.org)

1 冷冻电镜技术的起源和发展

结构生物学技术是现代生命科学中的重要研究手段, 通过解析生物大分子的高分辨三维结构理解它们之间如何相互作用, 如何发挥各自的生物学功能。冷冻电镜、X 射线晶体学 (X-ray crystallography) 和核磁共振 (nuclear magnetic reso-

nance, NMR) 构成了解析蛋白质高分辨结构的 3 种主要结构生物学手段。冷冻电镜, 即冷冻电子显微技术 (cryo-electron microscopy, cryo-EM), 是在低温状态下, 通过使用透射电子显微镜观察冷冻样品的一种显微技术。根据样品处理方式的不同, 冷冻电镜技术又可以分为电子晶体学、单颗粒重构技术和电子扫描断层成像技术。伴随冷冻电镜硬件设备的发展和计算方法的改进, 利用单颗粒重构技术已经获得了大量的高分辨的蛋白质复合物结构。更为重要的是, 这一方法可以解析传统的蛋白晶体学和 NMR 技术难以处理的复杂生物样品的高分辨结构, 例如分子量相对较大的多亚基分子机器、膜蛋白复合物等。

电子显微镜诞生于 20 世纪 30 年代, 随后被广泛的应用到生物样品的二维形态表征中, 很多重要的细胞生物学发现 (例如细胞内各种细胞器) 都是采用这一显微技术。与此同时, 也正是在 X 射线的晶体学技术的黄金发展时期, 一整套的衍射理论和数据处理方法被逐渐建立。20 世纪 60 年代, 英国 MRC 分子生物学实验室的 Aaron Klug 尝试了将晶体学的理论和方法用于电子显微镜所拍摄图片的处理, 首次建立了基于电子显微镜所采集数据的三维重构技术。在这篇标志着“电镜三维技术”诞生的划时代论文当中, Klug 和他的学生 David DeRosier 使用重金属离子 (比如醋酸铀) 对蛋白质进行染色, 然后再使用透射电镜进行数据收集, 通过分析具有螺旋对称性的 T4 噬菌体尾巴的电子衍射花样, 从而重构出其三维结构^[1]。这一早期的三维重构技术被称为电子晶体学, 这种技术要求样品具有一定的周期性 (对称性), 从而能够产生

收稿日期: 2017-11-25; 修回日期: 2017-12-05

作者简介: 马成英, 博士后, 研究方向为生物大分子结构与功能, 电子信箱: mcy0916@163.com; 高宁 (通信作者), 教授, 研究方向为细胞内大型蛋白-核酸复合物形成的分子机器的精细结构及工作分子机制, 电子信箱: gaon@pku.edu.cn

引用格式: 马成英, 高宁. 冷冻电子显微技术——2017 年度诺贝尔化学奖成果简析[J]. 科技导报, 2017, 35(23): 28-32; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.23.004

特定的高信噪比的衍射花样。电子晶体学方法随后被用于多种生物样品的结构解析,例如螺旋结构的样品、病毒和二维晶体等。例如,1975年,Henderson和Unwin利用电子晶体学解析了分辨率为7 Å的第一个膜蛋白的三维结构:具有7次跨膜螺旋的细菌视紫红质结构^[2]。Klug因其在电子晶体学的奠基性贡献荣获1982年度诺贝尔化学奖。

电子晶体学法在膜蛋白结构解析上的一个比较大的挑战就是需要获得比较规则的二维晶体。而高质量的二维晶体样品的获取在实验上非常困难,这也导致了电子晶体学的广泛应用受到了限制。另外一个限制因素是负染染料会对蛋白质结构造成破坏,而且大颗粒的重金属染料也会影响最终三维结构的分辨率。1974年,Ken Taylor和Robert Glaeser利用冷冻的水化过氧化氢酶晶体获得了高分辨电子衍射花样^[3],第一次在实验上证明低温可以有效的保持生物样品的完整性及降低电子辐照损伤。接下来,Dubochet等在1980年发展了利用液态乙烷冷冻生物样品并获得玻璃态冰的方法^[4],电子显微技术从此进入了“冷冻”时代。这一冷冻技术很快在电子晶体学应用中带来重大突破。例如,借助样品冷冻,Henderson等在1990年将细菌视紫红质的分辨率提升到了3.5 Å^[5]。一些其它的重要生物大分子复合物也通过电子晶体学的方法获得了原子分辨率的结构,如植物捕光复合物^[6]、微管蛋白二聚体^[7],及分辨率高达1.9 Å的水通道蛋白AQP0^[8]。

在电子晶体学方法发展的同时,以Joachim Frank为代表的科学家另辟蹊径,提出可以通过收集大量的“全同”的生物大分子的二维投影照片,在数据处理阶段合并这些大量的不同投影方向的照片从而获得三维结构的方法。这一方法具有非常高的普适性,不需要生物样品具有任何对称性或者周期排列,其核心是可以利用计算机技术在数据处理过程中对二维投影照片进行分类平均以提高信噪比^[9]。这一技术就是冷冻电镜技术中目前应用最为广泛的单颗粒重构技术。在1980—2010年间,多个研究组加入到单颗粒技术的方法开发中,诞生了一系列各有特长的数据处理软件,包括SPIDER、IMAGIC、EMAN、XMIPP、FREALIGN、RELION等。自2013年以来,伴随冷冻电镜硬件设备和计算方法的改进,单颗粒技术获得了革命性的发展,已经有大量的原子分辨率的结构获得解析。

2 3位获奖者在这一领域的突出贡献

Jacques Dubochet生于1942年6月,1973年获得日内瓦大学和巴塞尔大学的生物物理学博士学位。1978年到1987年,作为组长任职于欧洲分子生物学实验室。1987—2007年,作为教授任职于瑞士洛桑大学。Dubochet发展了快速冷冻技术以观察生物细胞内的蛋白复合物或者纯化的生物样品^[4]。其早期主要贡献是建立了将蛋白周围的水溶液快速冷冻并使蛋白分子状态保持自然状态的方法(图2)。这一基于液态乙烷和液氮进行冷冻制样并形成无定形冰(玻璃态冰)

的方法一直沿用至今,在各种各样的冷冻电镜技术中扮演了非常重要的作用。Dubochet之后进一步发展了各种冷冻技术用于细胞制样,推动冷冻制样进入了更广泛的应用。

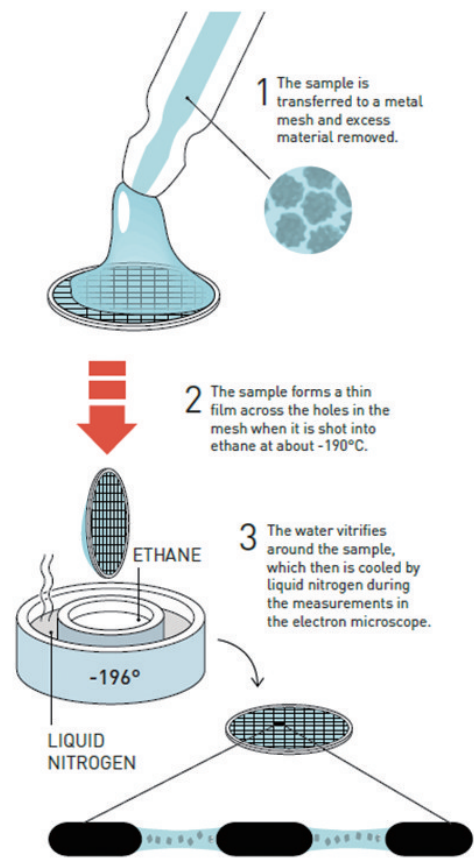


图2 Jacques Dubochet发明的冷冻制样方法
(图片来源:www.nobelprize.org)

Joachim Frank1940年出生于德国,1970年在Walter-Hoppe的指导下于慕尼黑工业大学获得博士学位,2006年当选为美国艺术与科学、美国国家科学院两院院士,目前是哥伦比亚大学生物化学与分子生物物理学系教授。Frank是目前冷冻电镜三维重构最常用的方法——单颗粒重构技术的创始人。Frank发展了处理不同取向的单颗粒大分子复合物的二维投影的方法,提出了单颗粒重构的思想,并开发了用于单颗粒三维重构的一系列计算方法和相关软件SPIDER。1975年, Frank认识到“精确的发现并对位大量的模糊的单颗粒投影间的结构特征”是这一方法的核心环节^[9],并且在后续几十年的工作中持之以恒解决一个个的技术困难,发展了一些列用于二维单颗粒投影的分类、平均、三维重构的算法。同时, Frank最早利用冷冻电镜解析了生物体内蛋白质翻译机器核糖体的三维结构,对于核糖体的结构和功能的研究也做出了巨大贡献。

Richard Henderson于1945年出生于苏格兰, MRC分子生物实验室教授,于1983年当选英国皇家学会院士。1975年, Henderson与Unwin合作,利用电子晶体学首次获得分辨率为

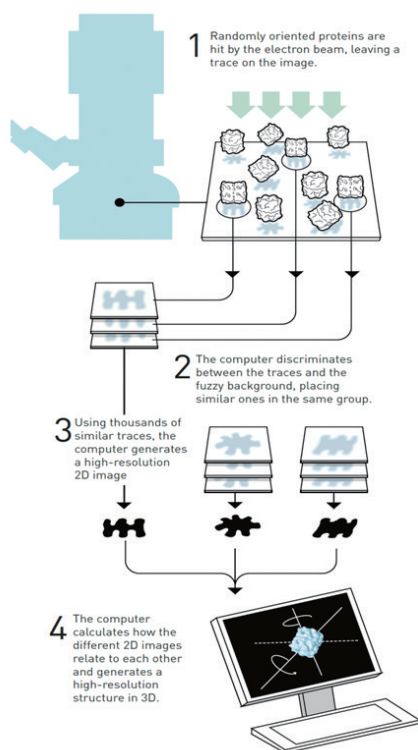


图3 Joachim Frank 建立的冷冻电镜单颗粒三维重构的方法
(图片来源: www.nobelprize.org)

7 Å 的细菌视紫红质的结构^[2]。这是首次观测到膜蛋白的跨膜螺旋结构,也是首次利用该技术看清楚蛋白样品的二级结构。1990年,经过10多年的努力,Henderson通过冷冻制样最终解析了冷冻状态下的细菌视紫红质二维晶体结构^[5],这也是冷冻电镜技术所获得的第一个原子分辨率的结构。除了这些早期的电子晶体学的贡献,Henderson还在单颗粒技术发展的不同阶段做出了重大的推动性工作。他最早通过理论分析指出了单颗粒方法获得原子分辨率结构的各种限制因素,提出在合适的成像条件下,即使50 Kd大小的样品的原子分辨率也可由数千张投影照片获得^[10]。Henderson的另外一项重要贡献是他和电镜制造公司合作最早进行了用于冷冻电镜数据收集的DDD相机的研发。目前冷冻电镜高分辨数据的采集均使用DDD相机。

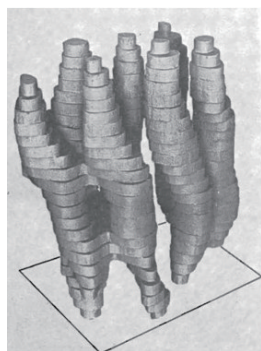


图4 Richard Henderson于1975年解析的视紫红质的结构
(图片来源: www.nobelprize.org)

3 冷冻电镜技术的研究进展

近几年来,伴随硬件设备和计算方法的改进,运用冷冻电镜单颗粒重构的方法能够得到原子分辨率的三维模型,用来进行生物大分子复合物组装和功能的研究。冷冻电镜三维重构的基础是基于收集大量的不同取向的投影图片。最早冷冻电镜的图片是使用胶片来记录,但是需要对胶片进行显影和数字化处理。随后发展的CCD(charge-coupled device)相机能够应用于自动化数据收集中,但是CCD采集照片首先是将电子信号转变成光信号,然后再转化成电信号进行检测,这一信号转换过程导致高分辨信息的损失,影响最终的分辨率。近几年来,冷冻电镜领域发生了几个重要的革命性的技术突破,最主要的是电子直接探测相机(DDD, direct electron detector)的发明。目前使用的金属氧化物半导体感光元件(CMOS)能够在1 s内获得几百张图片,通过对这些时序曝光的图片进行漂移的矫正和叠加,能够大幅度的保持图片中的高分辨信息。例如,UCSF的程亦凡组开发了对整个照片的frame进行图像漂移矫正的算法,并整合到了MotionCorr程序中^[11],利用这些矫正算法,程亦凡和合作者David Julius组首次得到了分辨率为3.4 Å的膜蛋白TRPV1的三维结构^[12]。而在新型的DDD出现之前,基于冷冻电镜单颗粒技术所获得的高分辨率的结构只存在于高对称性的生物样品,其中代表性的科学家为UCLA的周正洪教授,他的课题组率先获得了原子分辨率的病毒颗粒^[13]。

TRPV1高分辨结构解析之后,随着DDD相机在世界各电镜中心的大范围推广,大量的近原子分辨率的结构被解析出来,推动了结构生物学领域的技术革命^[14]。进一步的最新发展包括相位板(例如Volta Phase Plate)技术,使许多小蛋白的结构也能够被解析出来。比如,Sexton等运用B类GPCR-G蛋白复合物的结构^[15],Danev等解析了分子量仅为64 kDa的分辨率为3.2 Å的血红蛋白的结构^[16]。此外,冷冻电镜数据的高效分类算法也在这一轮技术革命中扮演了重要的不可缺少的角色,代表性人物为RELION的开发者SjorsScheres^[17]。

4 中国科研人员的相关研究情况

20世纪80年代,郭可信、李方华、冯瑞和王仁卉等中国科学家参与了早期生物电镜技术的发展和应^[18]。与此同时,国内许多优秀的青年科学家也积极到国外冷冻电镜实验室进行学习。20世纪90年代,国内的一些科研工作者也独立开展了冷冻电镜技术的研究,包括清华大学的隋森芳、中山大学的张景强及中国科学院生物物理研究所的徐伟。2008年,清华大学购买了国内第一台高端冷冻电镜Titan Krios,随后中国科学院生物物理研究所和国家蛋白质科学中心(上海)也建立了以Titan Krios为核心的冷冻电镜平台,国内的冷冻电镜学科发展自此进入了一个快速发展期。其中代表性的工作为2014年朱平组和李国红组解析的30 nm染色体纤维结构^[19]。2014年之后,由于冷冻电镜的相机设备的升级,国内多个研究组利用冷冻电镜发表了优秀的高水平的文章。

例如,施一公组解析了 mRNA 剪切体的结构^[20],颜宁组解析了真核电压门控的钙离子通道结构^[21],杨茂君组解析了人源的呼吸链超级复合物结构^[22],隋森芳组解析了海洋红藻藻胆体的结构^[23],柳振峰组和章新政组解析了光系统 II-捕光复合物 II 的超级复合体结构^[24],颜宁组和高福组合作解析了埃博拉病毒感染受体 NPC1 的结构^[25],高宁组获得了核糖体组装和翻译调控复合物的高分辨结构^[26-27],王宏伟组获得了 RNA 代谢相关复合物的结构^[28],尹长城组和孙飞组解析了开放态 RyR1 的结构^[29],叶克穷组解析了核糖体组装前体相关复合物的结构^[30],张勤奋组和合作者对多种病毒的结构进行了研究^[31],毛有东组解析了人源蛋白酶体 26S 的结构^[32],徐彦辉组解析了 DNA 依赖的蛋白激酶复合物结构^[33],向焯组利用冷冻电镜和晶体学相结合的方法研究了噬菌体穿膜的机制^[34],陈柱成组和李雪明组合作解析了染色质重塑复合物 Snf 的结构^[35],柴继杰组和隋森芳组解析了天然免疫通路的 NLRC4 多聚体结构^[36],从尧组解析了蛋白质折叠机器 TriC/CCT 等复合物的结构^[37],陈雷组和高宁组合作解析了胰细胞来源的 ATP 敏感钾离子通道结构^[38],蔡刚组解析了 DNA 损伤应答相关的激酶复合物的结构^[39]。

同时,国内的冷冻电镜方法学也获得了长足进展。孙飞组和张法组长期合作,开发了一系列冷冻电镜数据处理的软件^[40-42],李雪明组与曾坚阳组开发了基于深度学习算法的颗粒挑选软件^[43],刘洪荣组和程凌鹏提出了新的病毒颗粒重构算法^[44],王宏伟组和雷建林合作实现了基于球差校正和相位板等新附件的数据收集新策略^[45],王佳伟组开发了基于冷冻电镜密度图的自动建模软件^[46]。

近年来,国内的冷冻电镜发展进入了快车道,众多单位投入资金购置高端冷冻电镜。可以预期,在未来的几年,会有一大批的具有国际影响力的方法学和应用的研究成果涌现。

参考文献 (References)

- [1] De Rosier D J, Klug A. Reconstruction of three dimensional structures from electron micrographs[J]. *Nature*, 1968, 217(5124): 130-134.
- [2] Henderson R, Unwin P N. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy[J]. *Nature*, 1975, 257(5521): 28-32.
- [3] Taylor K A, Glaeser R M. Electron diffraction of frozen, hydrated protein crystals[J]. *Science*, 1974, 186(4168): 1036-1037.
- [4] Adrian M, Dubochet J, Lepault J, et al. Cryo-electron microscopy of viruses[J]. *Nature*, 1984, 308(5954): 32-36.
- [5] Henderson R, Baldwin J M, Ceska T A, et al. Model for the structure of bacteriorhodopsin based on high-resolution electron cryo-microscopy [J]. *Journal of Molecular Biology*, 1990, 213(4): 899-929.
- [6] Kuhlbrandt W, Wang D N. Three-dimensional structure of plant light-harvesting complex determined by electron crystallography[J]. *Nature*, 1991, 350(6314): 130-134.
- [7] Nogales E, Wolf S G, Downing K H. Structure of the alpha beta tubulin dimer by electron crystallography[J]. *Nature*, 1998, 391(6663): 199-203.
- [8] Gonen T, Cheng Y, Sliz P, et al. Lipid-protein interactions in double-layered two-dimensional AQP0 crystals[J]. *Nature*, 2005, 438(7068): 633-638.
- [9] Frank J. Averaging of low exposure electron micrographs of non-periodic objects[J]. *Ultramicroscopy*, 1975, 1(2): 159-162.
- [10] Henderson R. The potential and limitations of neutrons, electrons and X-rays for atomic resolution microscopy of unstained biological molecules[J]. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 1995, 28(2): 171-193.
- [11] Li X, Mooney P, Zheng S, et al. Electron counting and beam-induced motion correction enable near-atomic-resolution single-particle cryo-EM[J]. *Nature Methods*, 2013, 10(6): 584-590.
- [12] Liao M, Cao E, Julius D, et al. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy[J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 107-112.
- [13] Zhang X, Jin L, Fang Q, et al. 3.3 Å cryo-EM structure of a nonenveloped virus reveals a priming mechanism for cell entry[J]. *Cell*, 2010, 141(3): 472-482.
- [14] Kuhlbrandt W. Biochemistry: The resolution revolution[J]. *Science*, 2014, 343(6178): 1443-1444.
- [15] Liang Y L, Khoshouei M, Radjainia M, et al. Phase-plate cryo-EM structure of a class B GPCR-G-protein complex[J]. *Nature*, 2017, 546(7656): 118-123.
- [16] Khoshouei M, Radjainia M, Baumeister W, et al. Cryo-EM structure of haemoglobin at 3.2 Å determined with the volta phase plate[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 16099.
- [17] Scheres S H. RELION: Implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination[J]. *Journal of Structural Biology*, 2012, 180(3): 519-530.
- [18] Wang H W, Lei J L, Shi Y G. Biological cryo-electron microscopy in China[J]. *Protein Science* 2017, 26(1): 16-31.
- [19] Song F, Chen P, Sun D P, et al. Cryo-EM study of the chromatin fiber reveals a Double Helix Twisted by tetranucleosomal units[J]. *Science*, 2014, 344(6182): 376-380.
- [20] Zhang X, Yan C, Hang J, et al. An atomic structure of the human spliceosome[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 918-929.
- [21] Wu J, Yan Z, Li Z, et al. Structure of the voltage-gated calcium channel Ca(v)1.1 at 3.6 Å resolution[J]. *Nature*, 2016, 537(7619): 191-196.
- [22] Wu M, Gu J, Guo R, et al. Structure of mammalian respiratory super-complex I1III2IV1[J]. *Cell* 2016, 167(6): 1598-1609.
- [23] Zhang J, Ma J, Liu D, et al. Structure of phycobilisome from the red alga *Griffithsia pacifica*[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 57-63.
- [24] Wei X, Su X, Cao P, et al. Structure of spinach photosystem II-LHCII supercomplex at 3.2 Å resolution[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 69-74.
- [25] Gong X, Qian H, Zhou X, et al. Structural insights into the niemann-pick C1 (NPC1)-mediated cholesterol transfer and ebola infection[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1467-1478.
- [26] Wu S, Tutuncuoglu B, Yan K, et al. Diverse roles of assembly factors revealed by structures of late nuclear pre-60S ribosomes[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 133-137.
- [27] Ma C Y, Kurita D, Li N N, et al. Mechanistic insights into the alternative translation termination by ArfA and RF2[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 550-553.
- [28] Liu J J, Bratkowski M A, Liu X, et al. Visualization of distinct substrate-recruitment pathways in the yeast exosome by EM[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2014, 21(1): 95-102.
- [29] Wei R, Wang X, Zhang Y, et al. Structural insights into Ca(2+)-activated long-range allosteric channel gating of RyR1[J]. *Cell Research*, 2016, 26(9): 977-994.

- [30] Sun Q, Zhu X, Qi J, et al. Correction: Molecular architecture of the 90S small subunit pre-ribosome[J]. *Elife*, 2017, 6.
- [31] Wang C Y, Zhang Q F, Gao Y Z, et al. Insight into the three-dimensional structure of maize chlorotic mottle virus revealed by cryo-EM single particle analysis[J]. *Virology*, 2015, 485: 171-178.
- [32] Lu Y, Wu J, Dong Y, et al. Conformational landscape of the p28-Bound human proteasome regulatory particle[J]. *Molecular Cell*, 2017, 67(2): 322-333.
- [33] Yin X, Liu M, Tian Y, et al. Cryo-EM structure of human DNA-PK holoenzyme[J]. *Cell Research*, 2017, 27(11): 1341-1350.
- [34] Xu J, Gui M, Wang D, et al. The bacteriophage varphi29 tail possesses a pore-forming loop for cell membrane penetration[J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 544-547.
- [35] Liu X, Li M, Xia X, et al. Mechanism of chromatin remodelling revealed by the Snf2-nucleosome structure[J]. *Nature*, 2017, 544(7651): 440-445.
- [36] Hu Z, Zhou Q, Zhang C, et al. Structural and biochemical basis for induced self-propagation of NLRC4[J]. *Science*, 2015, 350(6259): 399-404.
- [37] Zang Y, Jin M, Wang H, et al. Staggered ATP binding mechanism of eukaryotic chaperonin TRiC (CCT) revealed through high-resolution cryo-EM[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2016, 23(12): 1083-1091.
- [38] Li N, Wu J X, Ding D, et al. Structure of a pancreatic ATP-sensitive potassium channel[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 101-110.
- [39] Wang X, Ran T, Zhang X, et al. 3.9 Å structure of the yeast Mec1-Ddc2 complex, a homolog of human ATR-ATRIP[J]. *Science*, 2017, 358(6367): 1206-1209.
- [40] Han R, Wan X, Wang Z, et al. AuTom: A novel automatic platform for electron tomography reconstruction[J]. *Journal of Structural Biology*, 2017, 199(3): 196-208.
- [41] Deng Y, Chen Y, Zhang Y, et al. ICON: 3D reconstruction with 'missing-information' restoration in biological electron tomography[J]. *Journal of Structural Biology*, 2016, 195(1): 100-112.
- [42] Chen Y, Zhang Y, Zhang K, et al. FIRT: Filtered iterative reconstruction technique with information restoration[J]. *Journal of Structural Biology*, 2016, 195(1): 49-61.
- [43] Wang F, Gong H, Liu G, et al. DeepPicker: A deep learning approach for fully automated particle picking in cryo-EM[J]. *Journal of Structural Biology*, 2016, 195(3): 325-336.
- [44] Liu H R, Cheng L P. Cryo-EM shows the polymerase structures and a nonspooled genome within a dsRNA virus[J]. *Science*, 2015, 349(6254): 1347-1350.
- [45] Fan X, Zhao L, Liu C, et al. Near-atomic resolution structure determination in over-focus with volta phase plate by Cs-corrected cryo-EM[J]. *Structure*, 2017, 25(10): 1623-1630.
- [46] Zhou N, Wang H, Wang J. EMBuilder: A template matching-based automatic model-building program for high-resolution cryo-electron microscopy maps[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 2664.

Cryo-electron microscopy: Commentary on the 2017 Nobel Prize in Chemistry

MA Chengying, GAO Ning

State Key Laboratory of Membrane Biology; Peking-Tsinghua Joint Center for Life Sciences; School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract The 2017 Nobel Prize in Chemistry was awarded to Jacques Dubochet, Joachim Frank and Richard Henderson for their contributions to the development of cryo-electron microscopy (cryo-EM) in determining the solution structures of biomolecular assemblies. In this article, we briefly introduce the history of cryo-EM and comment on the essential roles these three scientists have played in realizing this cutting-edge technique. We also present a summary of recent research breakthroughs that were made by Chinese scientists.

Keywords cryo-electron microscopy; 2017 Nobel Prize in Chemistry; structure of macromolecules

(责任编辑 祝叶华)