

登山的快乐是在爬山的过程中

——施蕴渝院士学术成长经历

左锟澜¹, 黄剑良¹, 相强宇¹, 高婉莹¹, 吴宗震¹, 刘欢^{1,2*}

1. 中国科学技术大学科技史与科技考古系, 合肥 230026

2. 病毒学国家重点实验室, 武汉 430072

摘要 以国内最早从事生物大分子分子动力学模拟以及结构与动力学的核磁共振波谱研究的学者施蕴渝院士为研究对象, 通过文献分析、查阅档案、口述访谈等方式, 梳理了施蕴渝院士在计算生物学、蛋白质结构、动力学与功能研究, 表观遗传学调控与衰老等领域所取得的重要研究成果, 以及组建团队、争取重大科研项目、奖掖后学、领导学院与学科建设等方面的具体情况。概述了施蕴渝院士的学术成长经历与贡献, 结合个人因素与社会环境的互动, 探讨了施蕴渝成为优秀科学家的影响因素。

关键词 施蕴渝; 计算生物学; 结构生物学; 生物物理; 学术经历

20世纪50年代, 以生物大分子结构与功能的关系和动力学为基础来阐明生命现象的结构生物学逐渐成为热点方向。1970—1974年, “北京胰岛素结构研究组”的科学家们采用X射线晶体学方法联合攻关, 先后在分辨率4Å、2.5Å和1.8Å的条件下测定了亚洲地区第一个蛋白质晶体结构——猪胰岛素三方二锌晶体, 1970年也被视为中国结构生物学的历史起点^[1-2]。在以基因组全序为基础的后基因组时代中, 结构生物学有助于从整个基因组及

其全套蛋白质产物的结构与功能机理的角度了解生命活动的全貌, 揭示生命物质世界的各种前所未知的规律, 为人类的社会经济生活服务^[3-4]。20世纪70年代末80年代初, 西方科学家开始采用二维核磁共振波谱及分子动力学模拟技术, 使生物大分子溶液中三维空间结构的测定与蛋白质动力学的研究有了新的进展。将这2项重要结构生物学研究方法引入国内并加以创新的科学家正是施蕴渝院士(图1)。

收稿日期: 2023-11-03; 修回日期: 2023-11-25

基金项目: 中国科学技术协会老科学家学术成长资料采集工程项目(2023070510CG112902); 科学技术部“合成生物学”国家重点研发计划项目(2018YFA0902400)

作者简介: 左锟澜, 硕士研究生, 研究方向为科学技术史, 电子信箱: nemo12@mail.ustc.edu.cn; 刘欢(通信作者), 副教授, 研究方向为科学技术史、医学史、生命科学史, 电子信箱: liuhuan520@ustc.edu.cn

引用格式: 左锟澜, 黄剑良, 相强宇, 等. 登山的快乐是在爬山的过程中——施蕴渝院士学术成长经历[J]. 科技导报, 2024, 42(10): 94-104; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.11.01641



图1 施蕴渝院士,中国生物物理学与结构生物学家

20世纪80年代中期,施蕴渝率先在中国科学技术大学(简称“中科大”)建立了生物大分子计算生物学实验室,深入研究与蛋白质分子设计及药物设计有关的基础理论和方法学以及生化反应速率理论及酶作用机理,取得了一批具有国际先进水平的理论成果,是国内生物大分子分子动力学模拟领域的开创者。她从20世纪80年代中期开始采用二维核磁共振方法研究生物分子的溶液构象,运用结构生物学方法研究基因表达调控与细胞命运决定的分子机理,在中科大领导建立了生物分子核磁共振波谱学研究的实验室。

1 成为物理学家是中学时代的梦想

施蕴渝于1942年出生在重庆,父亲施士元是中国最早的核物理研究者之一,长期在南京大学任教,母亲孙瑞瑾是英语教师。1945年抗战胜利后,施士元一家随战时西迁的中央大学搬回南京。施蕴渝在南京师范大学附属小学、附属中学度过了美好的少年时代,形成了对科学的强烈兴趣。1958年,为适应国家科学事业发展和对尖端科技人才的需要,中国科学院在北京创办了中科大。施蕴渝希望研究核物理,于1960年报考了中科大近代物理系,但最终被生物物理系录取,该系1964年并入中科大物理系,施蕴渝于1965年毕业(图2)。

科学前沿不断发展,科学家需要终身学习。中科大深厚的基础课教学,使施蕴渝在科研中能快速



图2 1965年中科大物理系生物物理专业60级毕业班师生合影

掌握新知识。1965年,施蕴渝毕业后被分配到原卫生部中医研究院做实习研究员,同年9月,作为年轻的大学毕业生被安排到山西大同附近贫困的浑源县接受工农兵再教育。1970年,她作为家属随中科大从北京迁到合肥,在中科大附小当老师。1972年,中科大招收工农兵学员,她开始在生物物理专业担任助教,为学员补习中学数理化课程,也参与基础化学、生物化学课程的教学。

2 赴意大利留学

1978年,在党的十一届三中全会的指引下,在全国改革开放的春风中,中科大在全国大学中率先实行对外开放,选拔优秀青年教师赴欧美进修。1978年,施蕴渝成为中科大生物系第一个通过教育部公派出国外语考试的教师。她报名学习分子生物学专业,并于1979年5月赴意大利罗马大学(Sapienza Università di Roma)。抵达之初,施蕴渝便在生命学院的阅览室了解到计算生物学研究方向。因为对数学物理的兴趣,她心生好奇,便向导师提出想要学习计算生物学。

于是,施蕴渝从生物学院被介绍到物理化学学院,开展用半经验位能函数开展多肽构象的能量优化的计算工作。当时在国际上具有代表性的能量优化成果是对环10肽Gramicidin S的能量优化^[5],她在导师指导下开展了另一个环状多肽构象Cyclosporin A的能量优化的计算工作;同时,还在罗马

大学物理化学学院及意大利国家科学委员会下的结构化学研究所学习用核磁共振波谱技术研究多肽蛋白质的构象和动力学方法。施蕴渝回忆作为访问学者在罗马大学的两年时说,“我们开阔了眼界,知道了中国跟世界上有多少大的差距,知道了为什么需要改革开放,知道了应该如何搞科研。”

3 艰苦创业,开展计算生物学研究

1981年5月,施蕴渝回到中科大后,副校长钱临照建议物理教研室的年轻教师王存新、负汝槐加入她的团队,后来化学物理系年轻教师黄复华也加入,组成一个交叉学科的科研团队,共同开展蛋白质构象和动力学研究。20世纪80年代初,中国改革开放刚开始,没有任何人才经费的支持,他们便开展了对仪器要求较低的计算生物学研究。

1976年,哈佛大学化学系的Martin Karplus开始做生物大分子的分子动力学模拟,分子动力学模拟逐渐成为研究生物大分子构象和动力学的重要方法,当时国内外知之甚少,而施蕴渝较早对该领域开始了研究。在1983年为施蕴渝的“蛋白质分子动力学研究”国家自然科学基金申请书的推荐信中,理论物理所研究员彭桓武的意见为:“分子动力学模拟工作是较新发展的,又是较重要的基本工作,国内其他单位尚未开展这方面的工作。中科大生物系施蕴渝及物理中心和化学物理系几位同志,已有一定的工作经验。”

当时中科大的计算机条件很差,哪怕一个不太大的分子,计算机就跑不动。1984年,施蕴渝看到荷兰年轻学者Wilfred van Gunsteren提出的通过约束键长降低自由度,减少计算量的方法以及随机动力学模拟代替溶液中的分子动力学模拟,提高了计算速度,于是她给Wilfred van Gunstere写了一封电子邮件,并获得他的程序包。Wilfred van Gunstere曾经在哈佛大学Martin Karplus实验室进修,研究了该实验室做生物大分子分子动力学模拟的程序包“CHARMM”^[6],后来设计了自己实验室做生物大分子分子动力学模拟的程序包“GROMOS”^[7]。20世纪80年代初,中科大的国际交流非常活跃,施蕴

渝邀请Wilfred van Gunstere到中科大交流,二人建立了深厚的友谊,团队成员也在此期间全面理解了GROMOS,并能在此基础上做方法优化,逐渐进入国际行列。

1984年,施蕴渝担任中科大生物系副主任,负责生物系的科研工作。当时的生物系仅有教师十余人,科研项目寥寥无几,她申请经费也出现了困难。1985年,施蕴渝团队才以“蛋白质分子动力学研究”项目申请到第一笔国家自然科学基金5万元。他们改进了GROMOS,在中科大计算机中心通过世界银行贷款买的Hollywell DPS-8计算机完成了部分工作。1985年,施蕴渝作为访问学者到当时国际上该领域一流的荷兰格罗宁根大学(University of Groningen)物理化学系(图3),师从Herman J C Berendsen和Wilfred van Gunstere学习蛋白质计算机分子动力学模拟;同时也在其实验室完成了去五肽胰岛素(DPI)的计算机分子动力学模拟工作(图4)^[8]。当时生物分子的分子动力学模拟主要在真空中进行,此项工作是国际上在晶体环境下模拟的第4个蛋白质,在力场、长程力的范围、反



图3 1985年施蕴渝在荷兰格罗宁根大学访学留影
(第一排右2为施蕴渝)

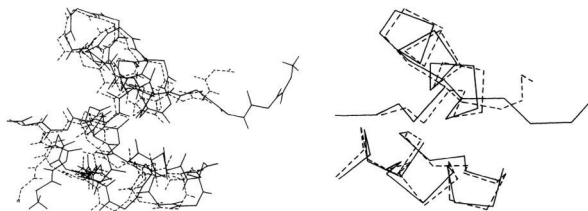


图4 施蕴渝等根据DPI骨架的分子动力学时间平均结构(折线)叠加在X射线结构(折线)上的作图

离子的引入等方面有所改进,结果经X射线晶体衍射检验,优于前3个蛋白质,使中国分子动力学模拟工作达到国际上同类工作的先进水平。

1986年3月,中国提出并批准了国家高技术研究发展计划(即“863计划”),中科大生物系的徐洵、王培之与施蕴渝为负责人分别成功申请到“863计划”课题葡萄糖异构酶的蛋白质工程、枯草杆菌蛋白酶的蛋白质工程和蛋白质分子设计中新技术的研究,施蕴渝团队在该项目的支持下购买了一台VAX3500计算机,这才使得计算有了设备支持。

自1986年起,施蕴渝在“七五”期间任863课题“蛋白质分子设计新技术的研究”的课题组长,“八五”期间领导863“分子设计尖端技术的跟踪与研究”课题,在学校的大力支持下与牛立文一起购置了计算机图形工作站SGI 4D/50GT,通过引进消化国外程序,深入开展了酶与底物、药物与受体结合自由能及稳定性的计算机仿真以及约束力做功计算自由能剖面的方法,为这些方法的发展做出贡献,打下了计算机辅助分子设计的基础^[9]。施蕴渝与合作者在研究“可以用自由能计算来预测蛋白质突变体的稳定性吗”中指出,当前国际上在自由能模拟中存在着包括如何正确表示去折叠状态、自由能分项问题、自由能计算中的采样误差等问题,并对Peter Kollman等国际著名实验室的工作提出了看法,在国际上引起较大反响^[10]。1994年9月《Proteins》的编者对这篇论文专题评论认为,“论文是一个挑战也是一个警告,一个挑战是要克服施等人指出的困难,一个警告是反对不严格地使用这些激动人心的新方法”^[11]。

蛋白质及其周围溶剂之间的静电相互作用对于了解酶的反应机理十分重要。国际上主要有2种模型:微观模型和连续介质模型。在微观模型方面,施蕴渝及其合作者将连续介质模型与国际上著名的微观的蛋白质偶极朗之万偶极(PDL)模型结合,作了改进^[12]。在连续介质模型方面,国际上现成的商品化分子设计软件价格昂贵且不断更新,蛋白质静电相互作用的研究国际上主要使用有限差分法解静电方程方法,不能将真正的介电常数归因于像单个生物分子这样小的系统^[13]。施蕴渝实验

室独立发展了解决蛋白质静电问题的边界元方法,形成了独立的软件包MACBEM。该方法将三维问题化为二维问题处理,可以处理无限大的溶剂问题,并在三角面元划分、解非线性泊松-玻尔兹曼方程等方面做出了创造性的工作^[14]。他们从结构分子生物学角度揭示噬菌体CI阻遏蛋白和操纵基因的特异性相互作用及其在基因调控过程中的分子开关机制,并以环状十肽短杆菌肽和环孢霉素A为模型,首次将随机动力学模拟方法用于模拟生物大分子溶液的构象与动力学^[15]。

自1990年起,施蕴渝担任攀登计划“生命中重要化学问题的研究”课题组长,开展生化反应速率理论及酶作用机理的研究。施蕴渝领导团队建立了适合研究溶液环境和酶环境反应的计算机仿真方法,将程序包GROMOS与半经验量子化学程序AM1/PM3结合,形成少数自由度用量子化学处理、其他自由度用经典力学处理的程序包,从而可以研究反应过程的动力学效应,是当时国际上少数可作这样工作的程序包之一^[16]。他们利用上述程序包研究了水溶液中由一个平面结构变为四面体的中间配位化合物的亲核加成反应的环境因素对反应路径和势能面的影响,证明溶剂对势能面有很大影响,而且液相反应和气相反应遵从不同的反应路径,从而说明环境因素对反应过程起到极为重要的作用。

分子设计主要包括空间结构预测和性能预测2个方面,随着空间结构测定技术的快速发展,已知结构可作为配体作用对象的生物大分子的数量迅速增加,分子设计理论工具的滞后更突出,性能预测方法学的研究愈显重要。当时国外大的生物技术公司、制药公司都有专门分子设计的研究队伍,在发展分子设计的技术和软件的同时,也与实验工作者开展蛋白质和药物分子设计。“九五”期间,施蕴渝继续担任863项目“分子设计关键技术的研究”课题组长。1999年,刘海燕、施蕴渝等发表基于蛋白质空间结构进行全新药物设计的Dyco-Block方法,采用多拷贝的随机动力学模拟方法,充分考虑作为药物靶标蛋白质受体构象的柔性。在上述工作的基础上2001年博士生朱江进一步发展

了 F-DycoBlock 方法,不仅采用多拷贝的随机动力学模拟用于蛋白质受体,充分考虑蛋白质受体构象的柔性,而且将多拷贝的随机动力学模拟用于药物分子片段来开展药物先导化合物的分子设计与筛选,并建立了用溶剂可接触表面进行药物分子片段分簇与筛选的方法。这是国际上较早开展的基于药物分子片段的药物先导化合物设计的研究工作。在此基础上,刘海燕带领博士生杨跃东将上述方法改进,使之易于使用,形成了易于扩展、灵活性更高的采用多拷贝随机分子动力学的具有我国自主知识产权的新程序包 F-DycoBlock,并将其应用于设计新型选择性蛋白质抑制剂的筛选。F-DycoBlock 用分子片段寻找结合位点而不是在数据库中搜寻已知化合物,可设计全新的配体;用比较精确的分子力场,而不是人为规定的势函数^[17]。上述方法已在环氧合酶抑制剂设计上得到检验^[18]。

施蕴渝等在国内学术期刊发表了关于计算生物学方面的论文 30 余篇,被国外学术期刊包括综述性期刊多次引用,生物大分子计算机模拟获 1996 年中国科学院自然科学二等奖和 1999 年国家自然科学三等奖。

4 开展蛋白质结构、动力学与功能研究

20 世纪 80 年代, X 射线晶体衍射可以在原子分辨率下提供有关蛋白质和核酸三维结构最完整的信息,是生物大分子空间结构测定最主要的方法。1974 年的生物磁共振国际会议(ICMRBS)上,苏黎世联邦理工学院(ETH Zürich)的物理化学家 Richard Ernst 教授提出了第一个二维核磁共振实验,并用密度算符对二维核磁共振原理进行了详尽的理论阐述,自此 2D NMR 技术迅速发展,Ernst 获得 1991 年诺贝尔化学奖。1979 年,苏黎世联邦理工学院的生物物理学家 Kurt Wüthrich 将 2D NMR 用于蛋白质结构测定^[19]。

1985 年,在格罗宁根大学访问期间,施蕴渝在 Wilfred van Gunstere 的建议下师从 Robert Kaptein 和 Rolf Boelens 学习生物大分子二维核磁共振波谱研究方法和理论,并开展了天花粉胰蛋白酶抑制剂

的二维核磁共振方面的研究。施蕴渝回忆说:“我在意大利也是学习的这两方面内容,正合我意。这是个很新的领域,当时国内只有少数实验室在尝试用二维核磁共振波谱研究方法解析蛋白质溶液结构,但是一直没有成功,我在荷兰学习的时候先弄懂二维核磁共振的理论,找到了国际上这方面最早的研究者 Ad BOX 的博士论文,论文把二维核磁共振波谱的理论写得非常的清楚^[20]。我大学的时候只学过普通物理,四年级上了一门很简单的量子力学导论课,没有真正学过量子力学,这套理论与量子统计有关,但是我的数理基础很好,可以自学。后来我把这个论文带了回来,认真学习明白了理论及实验方法。”

4.1 领导建立中国科学院重点实验室

20 世纪 90 年代初,中科大副校长钱临照院士在中科大理化中心工作人员的建议下向中国科学院要仪器,获得了核磁共振谱仪,而施蕴渝团队因承担中国科技部的项目,最终核磁共振谱仪落到她的实验室。她立刻将不久前加入课题组的教师吴季辉推荐到瑞士诺贝尔奖得主 Kurt Wüthrich 实验室学习。后来,中国科学院武汉物理与数学研究所的研究生夏佑林以及龚庆国、张家海等也加入施蕴渝团队,生物大分子核磁共振方面的研究逐渐开展起来。当时国内结构生物学研究主要集中在中国科学院生物物理研究所、上海有机化学研究所、福建物质结构研究所以及少数高等院校,与国际先进水平尚有差距。1996 年,施蕴渝领导筹建了中国科学院重点实验室——中国科学技术大学结构生物学实验室(图 5)。梁栋材院士主持的专家论证意见为,“中国科学技术大学结构生物学实验室有明确的研究方向和较好的研究基础,有较高水平的学术带头人,包括年轻的学术带头人。已形成一支以年轻人为主体的研究队伍。在生物大分子晶体学、核磁共振波谱学以及分子设计与计算机模拟三个领域已形成了一些有意义的课题。多年来圆满完成了多项国家级及部委级科研任务,在国内外重要刊物发表了一批较高水平的科学论文,建立了良好的国际科研合作关系。已拥有基本的仪器设备和实验条件。在国内高校中也有一定的学术地位。”



图5 中国科学院中国科学技术大学结构生物学开放实验室论证会(左图为施蕴渝汇报时拍摄)

该实验室已具备对外开放条件”^[21]。

1997年4月,中国科学院中国科学技术大学结构生物学开放研究实验室正式成立,施蕴渝任实验室主任,牛立文、刘海燕任实验室副主任,梁栋材任实验室学术委员会主任。此后,实验室的研究工作从单纯的生物大分子三维结构分析逐步调整为重要功能蛋白质及其配体的三维结构、结构基因组学以及结构生物学和计算生物学的方法和技术等3方面,实验科学与理论分析相结合,特别关注重要细胞活动过程和生物分子相互识别作用的研究,形成了更为完整的结构生物学研究体系^[21]。

随着技术的进步,多维核磁共振波谱技术逐渐成为测定蛋白质溶液结构、研究蛋白质空间结构与功能的重要手段。20世纪末,施蕴渝团队在生物系建立了多维核磁共振波谱研究蛋白质空间结构的基本方法(图6)。他们用异核多维核磁共振成功测定了人rRNA上游结合因子hUBF的HMG-BOX1与HMG-BOX5的结构与功能,这是用异核多



图6 施蕴渝与吴季辉老师在实验室开展研究工作

维核磁共振方法完全在国内测定的第一个蛋白质的三维结构^[22]。实验室逐渐成为当时国内能开展异核三维共振实验测定蛋白质三维空间结构的极少数实验室之一,缩短了和国际水平的差距^[23-24]。

4.2 争取重大项目

2000年,人类基因组计划即将完成,以蛋白质结构与功能研究为中心的后基因组时代即将开始,国际上结构基因组学(Structural Genomics)研究已经开始。蛋白质三维结构测定不仅是许多重要蛋白质功能研究的基础,也是创新药物研究、基于蛋白质空间结构合理设计药物的基础。美国、法国、英国、德国、日本、以色列的科学家于2000年4月在英国剑桥召开会议,讨论国际合作方式^[25]。结构基因组计划的目的是系统测定所有蛋白质的三维结构,特别是无序列同源性的蛋白质,分类并根据一级结构预测空间结构。

受全球结构基因组学研究活动的鼓舞,2001年夏天,中国科学院启动了结构基因组项目,施蕴渝作为项目负责人领导“造血干细胞及血液系统疾病相关蛋白质的结构基因组学研究”^[26]。2002年,施蕴渝作为项目负责人领导了国家重大科技专项:由中科大牵头,中国科学院生物物理研究所、上海生命科学研究院、北京大学、上海第二医学院参加的863项目“与白血病及其他人类重大疾病及重要生理功能相关的蛋白质的结构基因组研究”^[27]。

在项目经费支持下,他们构建了1936个表达载体,纯化了512个蛋白质,测定了136个蛋白质及其复合物的三维结构。在短短的3~4年时间所得

到的蛋白质及其复合物的三维结构,几倍于过去几十年中国所测定的蛋白质结构,极大推动了结构生物学在中国的发展,也与国家中长期科技发展战略规划“蛋白质研究计划”相衔接。美国结构基因组计划一期研究主要目标蛋白质来自原核生物,但中国的项目从一开始就将研究目标主要集中于研究人和高等真核生物的蛋白质,特别是研究与人类重大疾病及重要生理功能相关的蛋白质,注意研究蛋白质复合物,重视研究结构与功能的关系,而这正是美国第二期结构基因组计划关心的问题。

通过课题的组织实施,中科大新购置了当时国内最先进的高亮度、小光斑聚焦转靶X光机,以及600MHzNMR谱仪配低温探头,建设了蛋白质结构测定的实验技术平台(图7)。原核生物蛋白质表

达的成功率是10%~15%,而对于高等真核生物,特别是人蛋白质,成功率低至3%~5%。成功获得毫克数量级的、均一、纯的、可溶、稳定的适合作核磁实验的样品是主要的技术瓶颈;解决的办法是改变片段长度与各种条件大量筛选。整体来说,在技术层面上中国与国际上差距不大,但是国际上有很大的投入,施蕴渝回忆说:“国际上结构基因组计划,注重发展结构基因组研究的方法技术,采用机器人,自动化,实现高通量基因克隆,表达,蛋白质分离纯化,筛选,晶体生长,发展新的同步辐射装置,而且带动了一批先进仪器设备的研究和生产。我们自己也开始自主研发自动化蛋白晶体摄像记录系统和实验室管理系统。但我们主要靠人海战术,缺乏自动化。”

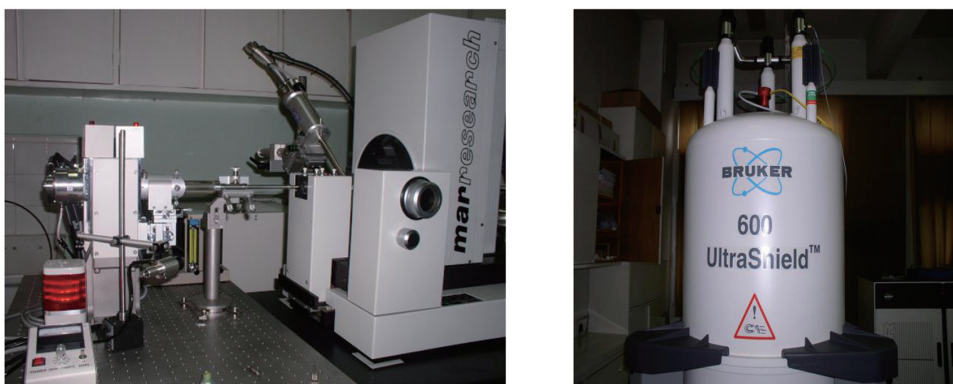


图7 中科大购置当时最先进的小光斑聚焦转靶X光机(左)、600 MHzNMR谱仪(右)

4.3 领导国家自然科学基金委员会支持的创新人才团队

对表观遗传调控机制和基本规律的深入研究,是全面理解细胞命运决定的关键。2006—2010年,施蕴渝领导了973项目“真核基因表达调控的重要蛋白质动态复合物”,从功能的角度重点研究表观遗传调节和细胞连接相关蛋白质,包括剪切体复合物活化过程、染色体重塑、组蛋白修饰所涉及的关键蛋白质机器,开展核磁共振样品的新的标记方法及核磁共振波谱新技术的引进与研究^[28]。2008年,施蕴渝团队开始用多维核磁共振波谱研究生物大分子之间的相互作用、结构与功能,如Nectin-AF-6与claudin-ZOs系统蛋白质相互作用

的三维结构基础(图8^[29])及其与跨膜蛋白、转录因子的相互作用等^[29,30]。尽管核磁共振可以解的蛋白质的分子量的极限已经得到突破,但是当时用核磁研究大的复合物,还限于少数国际上领先的实验室和少数例子^[31]。

2000年之后,施蕴渝主讲了《生物信息学》《生物化学与分子生物学进展》《结构生物学进展》《生物学导论》《蛋白质分子生物学》等课程。在国家自然科学基金委员会的资助下,2006年暑期在中科大举办了结构生物学暑期学校,给全国近100位研究生系统上了蛋白质晶体学、生物核磁共振、生物电镜、计算生物学与结构生物信息学的研究生课程。2002—2012年,施蕴渝院士担任教育部高等

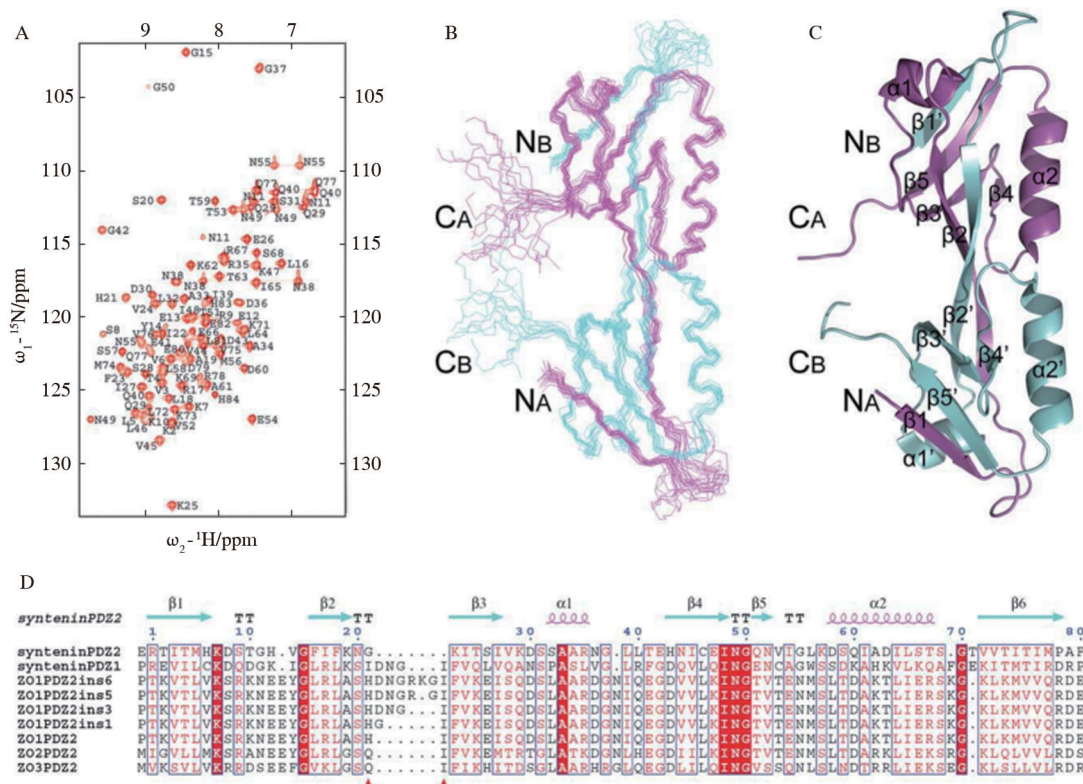


图8 ZO1 PDZ2结构域与PDZ结构域的序列联配

学校生物科学与生物工程教学指导委员会主任,与高教出版社一起推动全国高校生物科学与生物工程教学改革。

《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020)》中,“非编码核糖核酸的表达调控与功能”作为科学前沿被列入主要研究方向,发展非编码RNA科学与技术已成为国家的前瞻性战略部署。2013年1月24日,中国科学院学部学科发展战略研究——RNA研究的战略研究项目启动会在北京的中国科学院生物物理研究所召开。后来,施蕴渝领导了中国科学院生物学部与国家自然科学基金委员会联合开展学科发展战略研究项目, RNA研究的若干重大科学问题凝聚了国内一批活跃在ncRNA这一新的前沿领域第一线研究的中青年科学家,推动了2014年国家自然科学基金委员会发布“基因信息传递过程中非编码RNA的调控作用机制”重大研究计划立项。后来,施蕴渝也开展了非编码RNA与蛋白质相互作用的结构生物学基础研究,并用核磁共振波谱研究动态的RNA结构。

5 衰老与退行性疾病的分子细胞机理研究

施蕴渝的实验室除开展核磁共振波谱实验外,还开展蛋白质晶体学实验、冷冻电镜实验以及其他生物物理实验,研究蛋白质结构、动力学与功能。她与中科大生命科学与医学部2019年从欧洲按中共中央组织部人才计划引进的项晟祺博士合作,使用生物固体核磁共振研究的谱仪,研究无膜细胞器、细胞中的相分离相变与人类疾病,主要包括应激颗粒核心组分及相关蛋白质对应激颗粒组装及解聚调控的分子机制。2020年开始,施蕴渝团队开展了衰老过程RNA结合蛋白调控的分子机理与退行性病变的发生发展机制的研究,重点研究线粒体基因表观遗传调控与退行性疾病的分子细胞机理^[32-35]。施蕴渝谈到对衰老与退行性疾病方面的研究时说:“衰老的分子细胞机制是一个复杂的、尚未解决的、引人入胜的重要前沿基础生物学问题;探究由健康衰老向退行性病变演化的调控因素,为

延缓衰老及退行性疾病的临床早期诊断和干预提供理论和实践依据是面向人民生命健康的国家重大战略需求。线粒体基因组的表观遗传调控涉及 mtDNA 修饰、转录因子 TFAM 修饰、mt-tRNA 修饰、mt-rRNA 修饰、mt-mRNA 修饰以及线粒体非编码 RNA 对基因表达的调节。这是一个新的研究领域,其分子机理目前还远未被人们了解清楚。”

6 结论

1998年,中科大成立生命学院,施蕴渝成为首任院长,当时整个学院的教员只有不到20人。20世纪90年代后期,国家经济形势好转,对科学、教育的投资加大,教育部出台了创建世界一流大学和高水平大学的“985工程”“211工程”以及长江学者奖励计划;中国科学院前院长路甬祥提出了知识创新工程;国家自然科学基金委员会成立杰出青年基金、优秀青年基金,为施蕴渝在任期间生命学院的人才引进提供了极大的支持。据施蕴渝回忆,“人才是第一位的概念。我作为院长,不能只为自己招人,要看整个学院的发展。我们学院有做结构生物学的、神经生物学的,也有做电生理,但没有分子细胞生物学或者与医学结合的方向。我在任的时候,引进了免疫学方向的田志刚、细胞生物学方向的姚雪彪和吴緬、植物学方向的向成斌、微生物学方向的孙宝林、细胞神经生物学方向的周江宁和王光辉、遗传与生殖生物学方面的史庆华、生物医药技术方面的魏海明等,争取把学科面拓宽一些,把我们做得弱的方面强化一些。中科大是研究型大学,不仅要教学还要科研。国外很多实验室采取PI制,我们生命学院也采取这种方式,年轻人不用都在我手下做事。我们不主张一个大教研室主任管许多人,而是让每个人有一定的独立性。早期中科大没有那么多钱,我们就建设公共平台,大型仪器由大家共同使用的。”

施蕴渝院士专注学术,不断探索新的科研方向,终身学习,她尤其强调中小学“爱的教育”和大学时期“交叉学科教育”对人的塑造,并将这一理念体现在她对学生的培养中。新中国成立后,国家按

照“以任务为经,以学科为纬,以任务带学科”的基本原则和“自力更生,迎头赶上”的方针发展科学技术,以科学技术为工具服务国家目标[36]。1978年,全国科学大会召开后,中国迎来了科学的春天。20世纪80年代,中国科技体制改革,在对国家重点项目实行计划管理的同时,使科学技术机构具有自我发展的能力和为经济建设服务的活力。施蕴渝院士的学术成长经历是这一时期科学家获益于国家科技计划、科学基金制、科研课题制等国家科技活动的管理和引导举措的典型实例[37]。施蕴渝院士曾在中科大少年班论坛中讲道,“我们的父辈遭遇了抗日战争,遭遇了内战,遭遇了新中国成立后的各种运动,不能专心地进行他们的研究。人生的道路往往是不平坦的,而且个人的命运与国家民族的命运是紧密相连的。与他们相比,我们是幸运的。同学们,你们比我们更加幸运,近代以来久经磨难的中华民族迎来了从站起来、富起来到强起来的伟大飞跃,迎来了实现中华民族伟大复兴的光明前景,你们进入大学以后,受到很好的教育,你们有很好的条件。但是我们还需努力,希望寄托在你们年轻一代身上。人生犹如登山,登山运动员的快乐,并不只是当他到达山顶那一刻,登山的快乐,应该是在爬山的过程中。”

“仰望天空、脚踏实地、努力奋斗、永不言弃”是施蕴渝院士给中科大少年班同学的寄语,也值得更多青年学子共勉。

参考文献 (References)

- [1] 王大成, 秦文明, 李娜, 等. 结构生物学研究在中国[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(10): 944-971.
- [2] 孙玉娜, 饶子和. 中国的X射线晶体学与结构生物学[J]. 现代物理知识, 2014, 26(5): 11-16.
- [3] 王大成. 后基因组时代中的结构生物学[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27(4): 340-344.
- [4] 邹承鲁. 结构生物学的时代已经开始[J]. 科技导报, 1995, 13(4): 7-11.
- [5] Dygert M, Gö N, Scheraga H A. Use of a symmetry condition to compute the conformation of gramicidin S1[J]. *Macromolecules*, 1975, 8(6): 750-761.
- [6] Brooks B R, Brucoleri R E, Olafson B D, et al.

- CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 1983, 4(2): 187-217.
- [7] van Gunsteren W F, Berendsen H J C. *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*. Biomos[M]. Groningen: University of Groningen, 1987: 1-221.
- [8] Shi Y Y, Yun R H, van Gunsteren W F. Molecular dynamics simulation of despentapeptide insulin in a crystalline environment[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1988, 200(3): 571-577.
- [9] 施蕴渝, 翟晓泉, 王存新, 等. 枯草杆菌蛋白酶E的分子动力学模拟和随机动力学模拟[J]. *生物物理学报*, 1993, 9(2): 303-308.
- [10] Shi Y Y, Mark A E, Wang C X, et al. Can the stability of protein mutants be predicted by free energy calculations[J]. *Protein Engineering*, 1993, 6(3): 289-295.
- [11] “分子设计尖端技术的跟踪与研究”的任务委托书和成果报告卷:1995[B]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(1995-KY-1282-1).
- [12] Xiang Z X, Huang F H, Shi Y Y. Calculation of solvation energy with a combination of the boundary element method and PDL model[J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1994, 98(48): 12782-12788.
- [13] Li L, Li C, Sarkar S, et al. DelPhi: A comprehensive suite for DelPhi software and associated resources[J]. *BMC Biophysics*, 2012, 5: 9.
- [14] 熊宇光, 王存新, 施蕴渝. 边界元法分子表面三角形面元划分的改进和程序的检验[J]. *生物物理学报*, 1998, 14(2): 318-324.
- [15] “CI阻遏蛋白和操纵基因的特异性相互作用”项目资金管理论文等卷:1987[B]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(1993-KY-1273-1).
- [16] 刘海燕, 施蕴渝. 分子动力学模拟程序库 GROMOS 与半经验量化方法 AM1 的结合[J]. *科学通报*, 1993, 38(18): 1727-1728.
- [17] Liu H, Duan Z, Luo Q, et al. Structure-based ligand design by dynamically assembling molecular building blocks at binding site[J]. *Proteins*, 1999, 36(4): 462-470.
- [18] Zhu J, Fan H, Liu H Y, et al. Structure-based ligand design for flexible proteins: Application of new F-DycoBlock[J]. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2001, 15(11): 979-996.
- [19] Wagner G, Wüthrich K. Sequential resonance assignments in protein 1H nuclear magnetic resonance spectra [J]. *Journal of Molecular Biology*, 1982, 155(3): 347-366.
- [20] Bax A. Two-dimensional nuclear magnetic resonance in liquids[D]. Delft: Delft University of Technology, 1981.
- [21] 中国科学院中国科学技术大学结构生物学开放研究实验室申请书:1997[B]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(2022-RW13-1-142_1256492).
- [22] Yang W L, Zeng W Y, Zhou D, et al. Cloning, expression, secondary structure characterization of HMG box 1 of hUBF from *E. coli* and its binding to DNA[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2002, 1598(1/2): 147-155.
- [23] “转录因子 DRTF/E2FDNA 结合结构域空间结构及功能的研究”项目的课题任务书:1996[B]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(2001-KY1245-1-2).
- [24] Zeng W, Zhang X, Tu X, et al. Expression and purification of the DNA-binding domain of the human transcription factor E2F1[J]. *Protein Expression and Purification*, 2001, 21(1): 99-104.
- [25] “分子设计关键技术的研究”项目的发展计划委托研究与开发合同书:1996[B]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(2001-KY1246-1).
- [26] Gong W M, Liu H Y, Niu L W, et al. Structural genomics efforts at the Chinese Academy of Sciences and Peking University[J]. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2003, 4(2/3): 137-139.
- [27] Shi Y Y, Wu J H. Structural basis of protein-protein interaction studied by NMR[J]. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2007, 8(2/3): 67-72.
- [28] Wang W W, Wang L J, Zou Y, et al. Cooperation of *Escherichia coli* Hfq hexamers in DsrA binding[J]. *Genes & Development*, 2011, 25(19): 2106-2117.
- [29] Ji P, Yang G, Zhang J H, et al. Solution structure of the second PDZ domain of Zonula Occludens 1[J]. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2011, 79(4): 1342-1346.
- [30] Liu Z J, Zhang J H, Wang X S, et al. Temperature-induced partially unfolded state of hUBF HMG Box-5: Conformational and dynamic investigations of the Box-5 thermal intermediate ensemble[J]. *Proteins*, 2009, 77(2): 432-447.
- [31] “细胞黏性连接及紧密连接处 Nectin-AF-6 系统及 claudin-ZOs 系统蛋白质相互作用的三维结构基础(项目批准号:30830031)”项目准结题通知、结题报告:2013[A]. 合肥: 中国科学技术大学档案馆(2013-KY1417-1-2).
- [32] Xu Z, Zhao J, Hong M J, et al. Structural recognition of the mRNA 3' UTR by PUF-8 restricts the lifespan of *C. elegans*[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(17): 10082-10097.

- [33] Shen S Y, Jian Y Z, Cai Z K, et al. Structural insights reveal the specific recognition of meiRNA by the Mei2 protein[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2022, 14(5): mjac029.
- [34] Liu X D, Shen S Q, Wu P Z, et al. Structural insights into dimethylation of 12S rRNA by TFB1M: Indispensable role in translation of mitochondrial genes and mitochondrial function[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(14): 7648–7665.
- [35] Yang Y, Ren R, Ly L C, et al. Structural basis for human ZBTB7A action at the fetal globin promoter[J]. *Cell Reports*, 2021, 36(13): 109759.
- [36] 曹希敬, 袁志彬. 新中国成立70年来重要科技政策盘点[J]. *科技导报*, 2019, 37(18): 20–30.
- [37] 路甬祥. 中国近现代科学的回顾与展望[J]. *自然辩证法研究*, 2002, 18(8): 1–7.

Academician Shi Yunyu's academic growth experience: The essence of mountaineering lies in the process of ascent

ZUO Kunlan¹, HUANG Jianliang¹, XIANG Qiangyu¹, GAO Wanying¹, WU Zongzhen¹, LIU Huan^{1,2*}

1. Department of History of Science and Scientific Archaeology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China
2. State Key Laboratory of Virology, Wuhan 430072, China

Abstract This study focuses on Academician Shi Yunyu, one of the earliest scholars in China to engage in biomolecular dynamics simulation and nuclear magnetic resonance spectroscopy research on the structure and dynamics of biomolecules. Through literature analysis, archival research, and oral history interviews, this research delineates the significant achievements of Academician Shi in the fields of computational biology, protein structure, dynamics, and functional research, as well as epigenetic regulation and aging. It details her efforts in team formation, securing major research projects, mentoring junior scholars, and leading the development of her institute and academic discipline. The study reconstructs her academic growth and contributions. By examining the interplay of personal factors and the social environment, this study discusses the influences that shaped Shi Yunyu into an distinguished scientist, offering insights for the academic community and society on fostering an agreeable academic atmosphere and research environment.

Keywords Shi Yunyu; computational biology; structural biology; biophysics; academic experience ●



(责任编辑 王丽娜)