

生物大分子开放研究实验室

The State Laboratory of Macromolecule Biology

赵康源

(中国科学院生物物理研究所生物大分子实验室)

一、实验室概况

生物大分子开放研究实验室设于中国科学院生物物理研究所,是由国家计划委员会和中国科学院共同投资建立的国家重点实验室。它主要从事生物大分子结构与功能的基础研究和应用基础研究,近期主要研究方向包括酶的催化和调控原理,酶的动力学与不可逆抑制动力学,生物大分子(包括酶、功能蛋白、多肽激素和核酸等)的空间结构、构象运动及其与功能的关系和以膜脂—膜蛋白的相互作用为中心的生物膜的结构与功能的研究。该实验室注重联系医学、农业等实际,开展应用基础研究,不断开拓研究成果的应用前景。

在上述研究领域内,该实验室具备强有力的学术带头人,现有研究员7人,其中学部委员2人,博士生导师3人;同时拥有一批经验丰富、年富力强的中青年骨干,并配备有合适的中初级研究技术力量,还有一批年轻有为的博士生、硕士生,基本上形成一支结构合理、实力雄厚的研究队伍。三年来,该实验室获得国家级一等奖一项,部委级一等奖两项、二等奖两项、三等奖三项,共计八个获奖项目。

坚持开放、流动,是建设一个朝气蓬勃的开放实验室的重要方针。根据目前开展的研究工作,现实验室人员总数为80人,其中固定研究技术人员39人,流动客座人员39人,专职管理人员2人,兼职管理人员3人。

为了加强对实验室的学术领导,设立了由室内外有关科学家18人(其中所外12人)组成的学术委员会,对研究室的方向,研究课题的申请和研究工作进展等进行审核和评议。学术委员会采取召开会议和通信联系的方式开展工作,并随时接受国内外研究课题的申请,及时组织进行评审。

为了与国际同行保持经常联系,及时了解国际研究动向,有利于实验室掌握和确定研究战略,该实验室还成立了“国际科学委员会”(International Scientific Committee),由15名国际著名科学家组成。其中有两名诺贝尔奖获得者,有4名曾任或现任国际生物化学学会或生物物理学会主席等职。

二、主要研究方向和内容

生物大分子的结构、功能、运动及其相互关系的研究是当前分子生物学的中心研究内容之一,也是当今世界性的前沿科学领域。对生物大分子的研究,包括蛋白质体系(包括酶),蛋白质-核酸体系和蛋白质-脂质体系(即生物膜),涉及生命现象最本质的内容,与各个层次的重要生命活动密切相关。因此,对生物大分子的研究正在全面推动生物学的发展,连最古老的生物分类和进化也不例外,分子分类学和分子进化学的出现就是证明。同时,对生物大分子研究知识的积累,正成为生物学领域一些重要的新生长点的主要基础。如最近十几年,细胞生物学,神经生物学和发育生物学已成为三个主要生长点,它们以活细胞,高级神经活动系统、组织与器官的发生为研究对象,正在将分子水平的生命活动规律与生命体各个层次的生命活动以至生命的全过程有机联系起来,从而在新的高度揭示生命的奥秘。而这些新领域的主要基础依然是对于蛋白质、核酸等生物大分子的已有研究成果;而有关对它们的研究的新成果又不断地推动细胞生物学、神经生物学和发育生物学研究的纵深发展,把从分子水平上揭示生命的本质与有机体的整体生命活动规律联系起来。显然,生物大分子结构与功能的研究对不断促进生物学的新发展具有十分重要的意义,是生命科学研究中的

前沿。

分子生物学是当代生命科学理论研究中的边缘学科,而且具有广泛应用前景,使生物学开始以空前主动的态势对人类社会生活和物质生产产生重大影响。1973年重组DNA获得成功,开始了基因工程。以此为基础,最近十几年来生物技术正作为前途远人的高技术产业在世界范围内兴起。进入80年代,由于对生物大分子研究的深入,积累了相当数量的蛋白质的空间结构知识,提供了定向分子设计的基础;加上DNA合成技术的改进和基因定位突变技术的出现,提供了按预定目的改造基因的可能。这方面的结合又开辟出一个新领域——蛋白质工程。它可以通过基因修饰,对蛋白质定向改造,产生出性能比天然蛋白质更加符合人类需要的新型蛋白质分子,从而为生物大分子结构与功能关系的研究开辟了新的途径,为人类控制和改造生物性状展现了前所未有的美好前景。所以,研究生物大分子的重要意义已不仅限于认识生命,而且还与在分子水平研究生物体的改造和利用以直接为国计民生服务密切相关。

生物大分子的研究主要包括三大领域:蛋白质体系(包括酶)、蛋白质-核酸体系(中心是分子遗传学)和蛋白质-脂质体系(即生物膜)。

根据多年来在生物大分子研究方面已有的基础和特点,结合该领域内今后的发展趋势,该实验室主要从事与生物大分子有关的基础研究和部分应用基础研究。主要研究方向是:

1. 酶的催化与调控原理研究、酶的化学及空间结构变化与活力变化的关系、酶作用动力学与不可逆抑制动力学、分子生物学前沿的酶学研究,以及蛋白质生物合成中肽链的折叠。

2. 生物大分子(包括酶、功能蛋白、多肽激素和核酸)的空间结构测定及其与功能关系的研究,以及蛋白的分子设计和分子改造。

3. 以膜脂-膜蛋白相互作用为中心,研究双层脂和非双层脂结构对膜蛋白构象与功能的影响,以及脂双层与非双层的相互转变对能量转换、信息传递、蛋白质跨膜运送的影响。同时,结合我国实际在生物膜与疾病、生物膜与药物、生物膜与农作物抗性等方面开展一些应用基础研究。

围绕上述研究方向,近期主要开展以下内容的研究:

1. 酶的催化机制及调控原理研究

酶的催化机制及调控原理,研究酶变性或别构调节过程中分子特别是活性部位构象变化与催化作用的关系。

酶的动力学与不可逆抑制动力学,在邹承鲁的不可逆抑制动力学理论基础上,进一步从抑制及活化动力学,多底物反应酶的不可逆抑制,及活

化动力学等方面发展完善邹氏理论,并探讨该理论在药物筛选等方面的应用。

细胞代谢相关酶,从胰岛素与受体结合有关的蛋白质二硫键异构酶研究入手,开展某些在肿瘤和其它重要疾病中有关细胞代谢酶的研究,特别是有关核酸代谢酶的研究。

蛋白质的折叠特别是在蛋白质生物合成过程中新生肽链的折叠,研究肽链折叠成为具有功能活性的特定的三维结构的条件及其在遗传工程及蛋白质工程中的可能应用。

2. 生物大分子的空间结构与功能关系的研究

胰岛素三维结构与功能关系的研究,通过对一系列具有不同生物活性的活性敏感胰岛素衍生物和不同种属来源胰岛素的X-射线结构分析及其结构变化与活力差别的比较研究,查明胰岛素原发作用的可能机理,同时通过晶体学修正,测定高分辨率高精度结构,研究蛋白质晶体中水的作用,以及蛋白质晶体中分子的精细立体化学。

一些重要的蛋白质和核酸分子的空间结构,构象运动及其与功能关系的研究,将特别重视各种酶蛋白,与核酸相互作用的蛋白质及它们的衍生物,以及与能量传递光合作用密切相关的蛋白质。首先通过X-射线衍射技术测定其空间结构,进而综合运用晶体学修正、波谱技术、分子动力学方法等研究蛋白质分子的运动性能,了解蛋白质的结构、运动与其生物功能的关系。

以空间结构研究为基础,为开展胰岛素及其它蛋白质的分子设计提供依据,并研究其空间结构与生物功能的关系,进而与蛋白质工程相结合,寻求在分子水平控制和改造蛋白质的方法与途径。

3. 生物膜的研究

围绕膜脂-膜蛋白相互作用,研究双层脂和非双层脂结构对膜蛋白构象与功能的影响,以及脂双层与非双层的相互转变对能量转换、信息传递、蛋白质跨膜运送的影响。

膜蛋白结构的研究,将选择一些比较重要的膜蛋白(如线粒体 H^+ -ATP酶的可溶性部分 F_1 ,“第三类质子泵”,支原体Mg-ATP酶等)进行结构(包括空间结构)分析。

蛋白质跨膜运送的研究,对‘引肽’形成两亲 α 螺旋的倾向性,被牵引蛋白质的去折叠,重折叠以及蛋白质跨膜运送过程中脂双层与非脂双层的转变等进行探索。

生物膜与克山病、大骨节病等的研究,探索微量元素硒预防这两种地方病的分子机理,通过药物(尤其是中药,如山莨菪碱)与生物膜的研究探索药物作用的分子机理。

生物膜与农作物的抗性(抗冷、抗旱等)的研究,探索较理想的综合鉴别指标以缩短育种周期并寻求提高抗生的可能途径。

通过上述研究,将在酶的催化机制及调控原理、酶的不可逆抑制及活化动力学,蛋白质在肽链合成时怎样折叠成具有表现其生物活力所必需的三维结构,在以酶、核酸、功能蛋白(包括膜蛋白)和肽激素等为对象的生物大分子的空间结构、运动与功能的关系以及膜脂-膜蛋白的相互作用对能量转换、信息传递、蛋白质跨膜运送的影响等方面,进行深入而系统的研究,以期在上述领域中提出新见解和建立新理论。同时在基础研究的基础上,紧密结合蛋白质工程和医、农等实际提供一批应用基础研究成果。

三、主要的实验装备与仪器

该实验室拥有开展生物大分子结构与功能研究的必要设备,其中包括Nicolet X-200 BX-射线面探测器系统,18kW旋转靶X-光机,DNA合成仪,Dionex停一流和温度跃迁装置,Mode 299T纳秒荧光光谱仪,CD谱仪,Jasco-500旋光分光计,Waters HPLC,Pharmacia FPLC,Beckman离心机系列产品(如L8-80,TL-100,L7-35和J-6 B等),Pharmacia-LKB Multiphore II(带激光扫描装置),Opton Axiovert405倒置显微镜,以及常规用的荧光和分光光度计等配套设备可供研究工作之需。

四、坚持开放流动的建室方针

该实验室实行边建设边开放的原则,在现有

的研究课题中,一半以上为外部课题,高级客座研究人员占整个实验室的高级人员数的一半以上。因此从课题设置和研究人员比例上均反映出较大的开放度。同时还曾接受来自美国、英国和加拿大的五名国外客座人员从事较长期的研究工作,并获得了好的研究成果。该实验室先后有36名中青年研究人员出国进修或从事合作研究,回国后在研究工作中起到了骨干作用。

五、国际学术交流

加强国际学术交流是把实验室建成世界一流水平的现代化实验室的重要途径。该实验室主要采取以下几种形式,以促进成果的向外交流和人才的走向世界。

1. 特别重视和抓好优秀论文在国际上有影响的学术刊物上的发表。有的论文受到了世界同行的好评与公认,如邹承鲁在酶的催化必需基团数目的计算方法及不可逆抑制动力学的理论上作出的创造性贡献为国际所公认,并已收入具有权威性的英、美、日的专著与教科书中。

2. 积极参加国际有关的学术会议,及时了解研究新动向。

3. 有目的的选派有关人员出国进修或从事合作研究。近几年先后派出了约30余人到相关实验室从事研究工作。

4. 认真做好国外科学家的短期来访、参观工作,认真组织来访科学家的学术报告活动,这对于及时了解国际相关领域的动态,活跃研究人员的学术思想、开拓思路亦是十分有益的。

(责任编辑 刘先曙)

(上接第64页)

的科学研究,为进入下一世纪作准备:1989年研技部对高速铁路研究投资1亿马克,同时也在投资加速磁悬浮列车试运行线路的建设;磁悬浮列车的噪音比普通高速列车还低得多,而且由于其推力大,可适当放宽对线路坡度的限制,这样,避免在许多风景区建隧道所造成的生态环境破坏。

Kretkowski认为:除了对减少交通事故、减少交通运输对环境的污染进行科学研究外,还要加强对交通运输政策等软科学的研究,如怎样利用合理的价格政策和税收政策来调节交通行业的合理发展、如何制定一些法令来减少不必要的交通量、如何保证对交通行业的合理投资等等。

Raschbichler说:过去20年里,研究技术部对磁悬浮列车研究投入大量资金,磁悬浮列车已成功地进行了多次系统性试验,对其技术经济指标进行优化的研究工作正在加紧

开展;联邦政府已计划首先建设杜塞尔多夫市与科隆一波恩飞机场之间的磁悬浮铁路;磁悬浮列车与普通高速铁路将互相兼容、互为补充,成为21世纪德国及欧洲中、长途快速运输的理想交通工具。

交通运输是我国国民经济发展的薄弱环节,远远满足不了国民经济发展及社会发展的需要。主要原因似在于缺少符合我国国情的交通运输政策,未对交通建设统筹规划,使有限的资金发挥最大效益。借鉴德国交通运输战后发展的经验教训,我国交通运输政策的核心似应是建设以铁路为主动脉,公路、水运、管道、航空均衡发展的综合运输系统。

(张延昭供稿)