

图片说明：最新得到的GPCR膜蛋白结构图。

图片来源：Nature 454, 183-187; 2008

蛋白表达、溶解和结晶这一系列技术瓶颈的突破，使得研究膜蛋白的原子结构成为可能。

细胞中有大约30%的蛋白质是膜蛋白，不过人们现在还不是很清楚这些膜蛋白的原子结构。到目前为止，在PDB（Protein Data Bank）中只有不到1%的资料是膜蛋白的结构数据。这不是说膜蛋白的结构不重要，相反，膜受体蛋白非常重要，它们是大部分药物的作用靶点。但由于一直缺乏很好的膜蛋白大量可溶性表达技术，因此也就得不到足够的蛋白晶体用于结构分析。即使是结构基因组学（文后小词典）这项旨在分析每一个蛋白家族结构的学科，也因为存在技术难题而没有将研究重点放在膜蛋白上。

现在，经过传统结构生物学家和结构基因组学家的不懈努力，蛋白表达、溶解和结晶这一系列的技术瓶颈都得到了突破，并且已经出现了部分成果。

2007年和2008年，学术界接连发表了好几篇具有里程碑意义的文章，这几篇文章都是有关G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）晶体结构这一传统结构学难题方面的论文。

诸如美国纽约膜蛋白结构协会（New York Consortium on Membrane Protein Structures, NYCOMPS）和膜蛋白结构中心（Center for Structures of Membrane Proteins, CSMP）这样的结构基因组学研究组织和其他的几家国际性研究组织正在携手共同努力制定一个高效的、规范化的技术流程来研究膜蛋白结构。到目前为止，已经得到了几个膜蛋白的结构资料。与此同时，不需要使用蛋白晶体来研究结构的固态核磁共振（solid-state NMR）技术也得到了飞速发展，不过该技术在敏感度和分辨率方面还需要进行进一步的改进。

现在还不太可能得到一个“通用的、万能的”技术流程来分析所有的蛋白质结构，因此还需要开发出其它一些针对不同蛋白质结构分析的研究方法。我们相信，未来几年会出现更多的研究膜蛋白结构的方法，在PDB中也会找到更多膜蛋白结构数据。

原文检索：Nature Methods Published online: 17 December 2008; doi: 10.1038/ Nmeth.f. 240

YORK/编译

小词典

结构基因组学（structural genomics）

结构基因组学是一门用结构生物学方法研究整个生物体、整个细胞或整个基因组中所有的蛋白质和相关蛋白质复合物的三维结构的学科。它主要利用实验方式（X射线晶体学、核磁共振谱学和电子显微学）来测定蛋白质结构，同时结合同源建模（homology modelling）这一计算方式来推测蛋白质结构。

和传统结构生物学不同的是，利用结构基因组学所测定的蛋白质结构通常是功能未知的蛋白质。这促使科学家创立了结构生物信息学，利用三维结构信息来预测蛋白质功能。结构基因组学重视快速、高通量的蛋白质结构测定，而同步辐射装置是实现这一目标的重要实验装置之一。

结构基因组学是继人类基因组之后又一个国际性科学大热点，主要目的是试图在生物体的整体水平上（如全基因组、全细胞或完整的生物体）测定出（以实验为主、包括理论预测）全部蛋白质分子、蛋白质—蛋白质、蛋白质—核酸、蛋白质—多糖、蛋白质—蛋白质—核酸—多糖、蛋白质与其它生物分子复合体的精细三维结构，以获得一幅完整的、能够在细胞中定位以及在各种生物学代谢途径、生理途径、信号传导途径中全部蛋白质在原子水平的三维结构全息图。在此基础上，使人们有可能在基因组学、蛋白质组学、分子细胞生物学以致生物体整体水平上理解生命的原理。同时，对疾病机理的阐明和疾病的防治也都有重要的应用意义。

这一学科的起源可以追溯到二十世纪九十年代中后期加拿大、日本和美国等国出色的航天科学技术，而后大量基因组信息的发现、蛋白质表达的研究、计算方法的建立、生物分子核磁共振和X射线结晶的发明，使得结构基因组学发展成为一门独立的学科。

可以这样概括国际结构基因组计划的内容：选择目的基因、构建表达质粒、规模化地表达纯化蛋白质、用X-射线晶体衍射、核磁共振波谱（NMR）系统测定蛋白质的三维结构，特别是空间结构类型未知（无序列同源性）的蛋白质，进而对蛋白质分类，根据蛋白质的一级结构预测其空间结构、功能。

结构基因组学的研究，将成为基于蛋白质空间结构合理设计药物的基础，同时有助于开展结构生物学的方法学研究。

八

光学显微镜观察较厚样品不再是难题

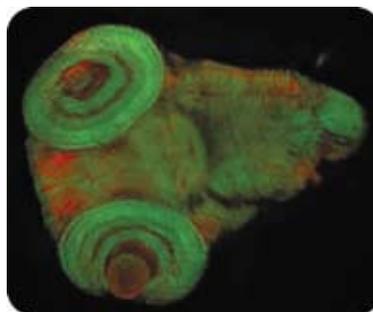
随着对较厚样品光学成像能力的增强，使用光学成像技术来观察活体内的生物过程正逐渐成为可能。

生物体都是三维结构的，即使活体状态下的细胞也很少会像它们在培养皿中那样呈现出单独的单层状态。不过，在进行活体研究时历来就存在技术困难，尤其是在活体成像技术方面更是没有什么突破。

生物组织大部分都是不透光的，而且对光的散射能力特别强，因此，观察较厚组织时很难获得质量较好的图像。例如，使用传统的共聚焦显微镜就无法观察厚度超过数百微米的样品，但果蝇幼虫（fruitfly larva）、哺乳动物的胚胎（mammalian embryo）或者组织切片等样品的厚度通常都要远远超过这个范围。另一方面，研究人员也希望能获得这些样品的整体图像，从而能对这些样品的组织结构和基因表达情况有个整体了解，不过这些要求对于传统的光学成像技术来说都难以达到。尽管现在有了核磁共振成像技术（magnetic resonance imaging, MRI），在观察的深度方面有了一定的提高，但图像的分辨率还远远达不到要求。

因此，在类似共聚焦显微镜（confocal microscopy）这类高分辨率的成像技术和能进行活体观察但分辨率较低的成像技术（如MRI）之间就出现了一道分水岭。不过，最近几年间出现的几种新的光学成像技术有望消除这道鸿沟。

单层光显微技术（light sheet microscopy）这项最近获得改进的传统技术能对厚达数毫米的样品进行观察，并能进行荧光成像。该技术已经成功用于观察细小生物体和胚胎组织。去年，有科研工作者使用改进的单层光显微技术观察斑马鱼胚胎在24小时内的发育状况，并获得了数千个细胞的整体图像。



图片说明：鳞胚胎（Medaka embryo）的光学图像。

图片来源：Nat. Methods 4, 311-313; 2007.