

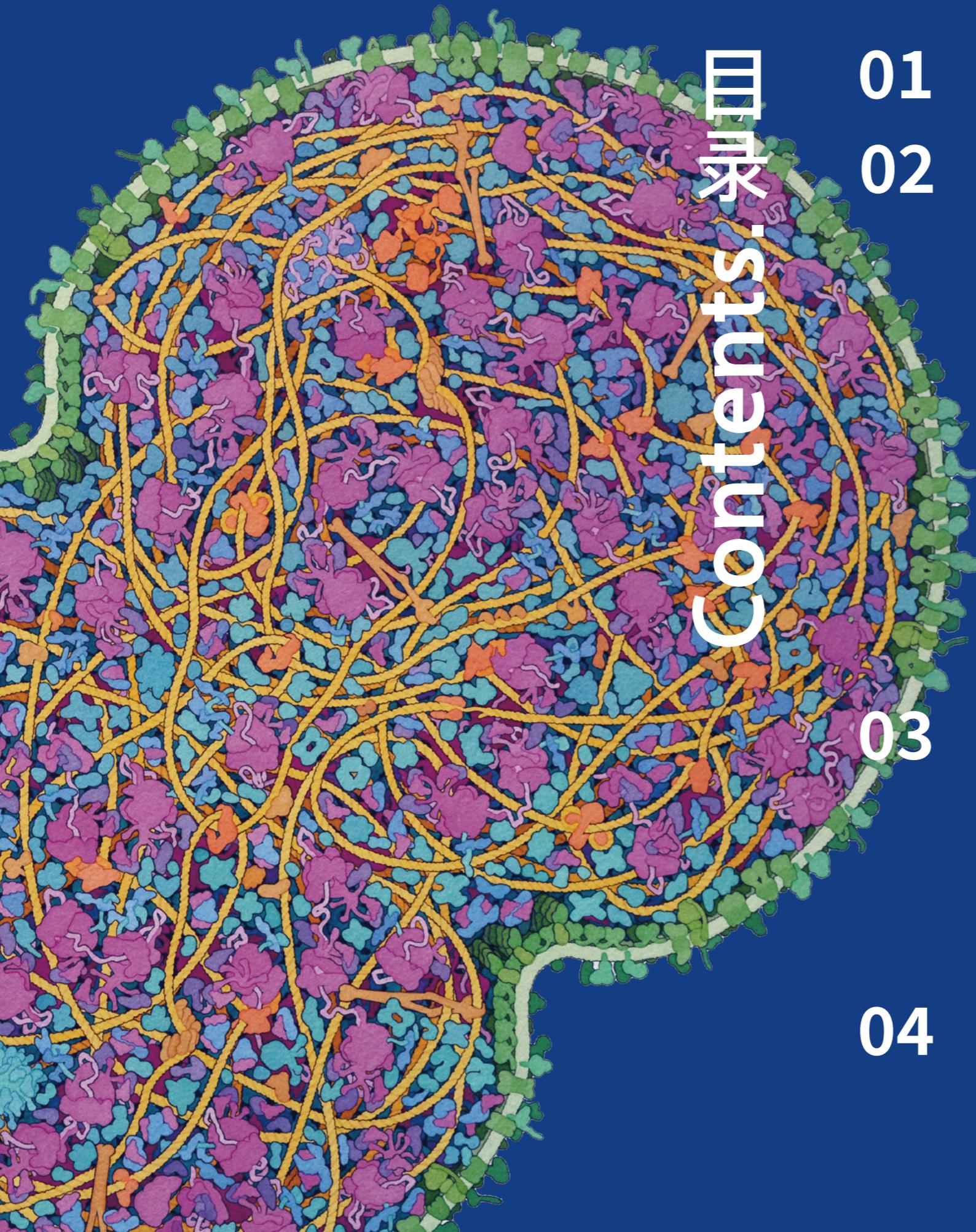
Quarterly Journal of FRCBS

# 北京生物结构 前沿研究中心

隋森芳院士课题组报道无类囊体膜蓝藻的束状藻胆体在不同光强诱导下的结构适应性变化机制

Cell | 刘念课题组合作揭示携带二价组蛋白修饰的复合型转座子调控造血系统分化和衰老

Cell | 刘俊杰团队与合作者揭示CRISPR系统起源的关键分子机制



# 目 录 contents

01

02

03

04

概述

01

科研速递

09

生物结构前沿知识发现与建立

- 隋森芳院士课题组报道无类囊体膜蓝藻的束状藻胆体在不同光强诱导下的结构适应性变化机制
- Cell | 刘念课题组合作揭示携带二价组蛋白修饰的复合型转座子调控造血系统分化和衰老
- 陈春来合作揭示先锋转录因子RFX5调控核小体状态的分子机制
- 陈春来课题组合作破解DNA糖基化酶损伤修复过程靶标搜索的“速度-稳定性悖论”
- 肖百龙合作揭示机械力受体PIEZ01遗传突变导致胎儿水肿新机制以及潜在药物治疗策略
- 杨茂君教授合作发现人源肌酸转运体(hCRT)的底物摄取与抑制机制
- 欧光朔实验室揭示驱动蛋白-2与鞭毛内运输复合物耦合的保守机制
- Cell | 刘俊杰团队与合作者揭示CRISPR系统起源的关键分子机制

19

生物结构新技术开发

- 龚海鹏课题组与合作者开发生成模型TopoDiff利用全局几何感知提升蛋白质骨架设计
- 陈春来课题组合作利用硫醚编辑策略驯服蛋白质标签中隐藏的“染料杀手”
- 李雪明课题组和电子系沈渊课题组合作开发基于柱面展开的螺旋参数测定方法

23

学术交流

- Ben Lehner /翁晨春等分享蛋白质与基因突变功能解析
- 斯坦福大学李进教授深入解析RNA编辑与自身炎症性疾病的关联
- Roel Verhaak教授解读胶质瘤治疗反应与耐药机制
- ACS Publications(美国化学会)出版人Catherine Goodman博士解读学术出版的前沿与未来
- 现代“神农尝百草”:罗成研究员探索新药研发新范式
- 许菲教授分享基于机器学习的纤维状蛋白从头设计

31

2025年第四季度工作重点

# 2025第三季度

## 笃行致远，协同共进

“积力之所举，则无不胜；众智之所为，则无不成。”2025年第三季度，北京生物结构前沿研究中心（以下简称“中心”）在科研探索、技术开发与学术交流等方面持续迈进，展现出蓬勃的科研活力与稳健的发展势头。

在科研成果方面，中心科研团队聚焦生物结构的前沿科学问题，产出了一系列具有重要学术影响的成果。隋森芳院士课题组揭示了无类囊体膜蓝藻束状藻胆体在不同光强诱导下的结构适应机制，为理解光合作用调控提供了新视角；刘念课题组在*Cell*上合作发表研究，解析携带二价组蛋白修饰的复合型转座子在造血系统分化与衰老中的调控机制；刘俊杰团队在*Cell*合作发表研究，揭示CRISPR系统起源的关键分子机制；陈春来团队在转录调控与DNA修复领域再获突破，系统阐释了先锋转录因子RFX5对核小体状态的调控机制，并与合作者破解了DNA糖基化酶损伤修复过程中的“速度-稳定性悖论”；肖百龙团队合作揭示PIEZ01突变导致胎儿水肿的新机制，为临床干预提供了潜在策略。与此同时，杨茂君教授与合作团队解析了人源肌酸转运体的底物摄取与抑制机制，欧光朔团队阐明了驱动蛋白-2与鞭毛内运输复合物的耦合规律，为理解细胞运动的分子基础提供了关键线索。

在技术方法开发方面，中心科研人员积极推动结构生物学与人工智能的深度融合。龚海鹏团队与合作者开发的生成模型 TopoDiff 通过全局几何感知提升蛋白质骨架设计能力，为蛋白设计领域注入了新的算法动力；陈春来团队合作提出“硫醚编辑”策略，有效驯服蛋白质标签中的“染料杀手”问题；李雪明与沈渊团队联合推出基于柱面展开的螺旋参数测定方法，为结构精密测量提供了创新工具。这些成果充分体现了中心在交叉领域技术创新上的开拓精神。

在学术交流方面，中心持续打造高水平学术交流平台，多位国内外学者受邀来访并开展精彩报告。Ben Lehner与翁晨春教授分享了蛋白质与基因突变功能解析的最新进展；斯坦福大学李进教授深入探讨RNA编辑与自身炎症性疾病的联系；耶鲁大学Roel Verhaak教授解析了胶质瘤治疗反应与耐药机制；美国化学会(ACS Publications)出版人Catherine Goodman博士展望学术出版的未来方向；中国科学院上海药物所罗成研究员以“现代‘神农尝百草’”为题介绍新药研发的新范式；江南大学许菲教授则分享了基于机器学习的纤维状蛋白从头设计研究。系列讲座内容丰富、思想交锋热烈，为中心师生拓宽了学术视野，激发了科研灵感。

“路虽远，行则将至；事虽难，做则必成。”面对新一轮科技革命的浪潮，北京生物结构前沿研究中心将继续以开放的姿态拥抱创新，以坚实的步伐深耕科研，以协同的精神汇聚力量，推动结构生物学与多学科交叉研究迈向新的高峰。

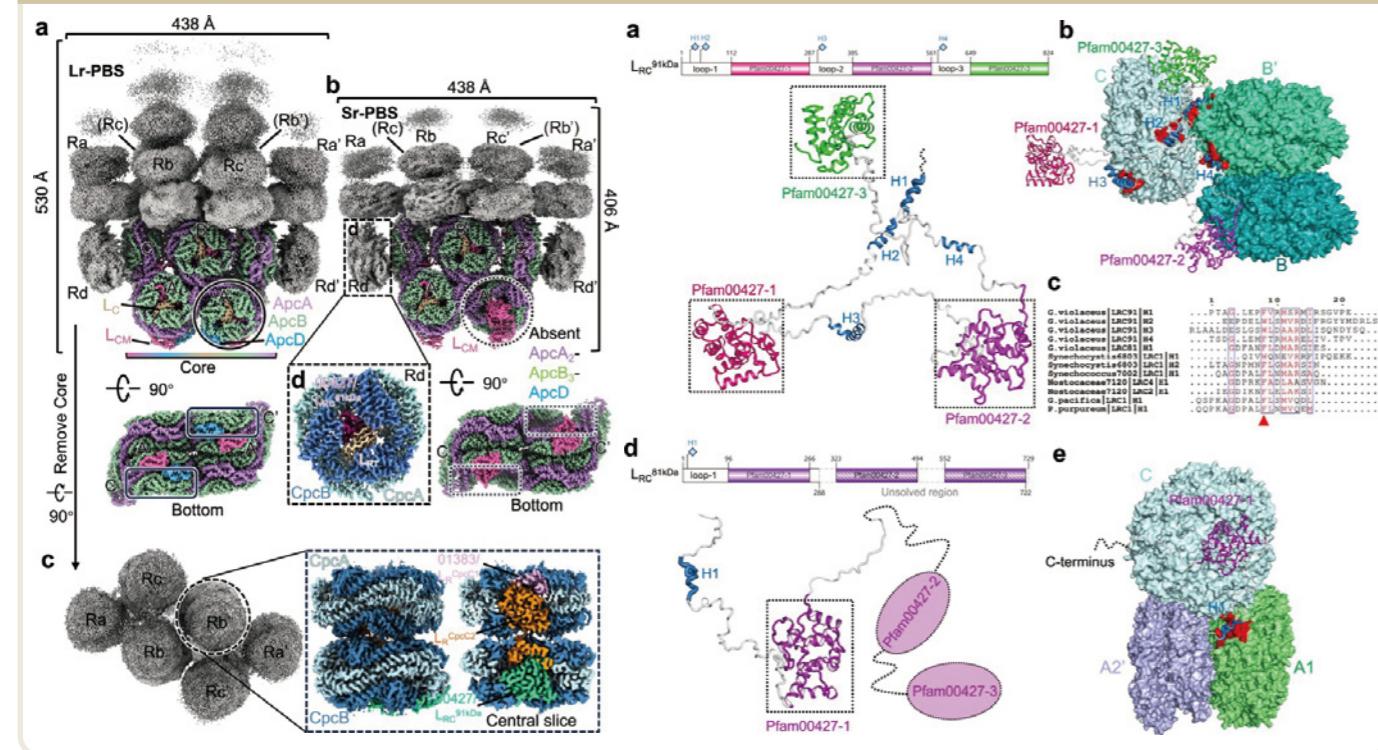
## 隋森芳院士课题组报道

### 无类囊体膜蓝藻的束状藻胆体在不同光强诱导下的结构适应性变化机制

光合作用起始于光能的高效捕获，再通过能量的高效传递使光能到达光反应中心，从而开启电荷分离。有氧光合生物在进化中形成了不同捕光复合体。藻胆体是蓝藻和红藻的色素-蛋白超分子捕光复合体，位于类囊体膜上，能够高效捕获光能并传递给位于类囊体膜内的光系统II和I。

2025年7月1日，隋森芳院士课题组在*Nature Communications*期刊上在线发表题为《无类囊体膜蓝藻Gloeobacter violaceus的束状藻胆体在两种不同光状态下的结构适应性变化》(Light-induced structural adaptation of the bundle-shaped phycobilisome from thylakoid-lacking cyanobacterium *Gloeobacter violaceus*)的研究论文。该研究通过冷冻电镜单颗粒技术，首次解析了无类囊体膜蓝藻G. violaceus束状藻胆体(phycobilisome, PBS)的高分辨三维结构，揭示了无类囊体膜蓝藻中束状PBS的组装，以及其在应对光照变化时的适应性机制。该工作为藻胆体的进化过程以及蓝藻的光保护机制提供了重要信息，也为人工模拟光合作用研究提供了新的理论依据。

## RESEARCH



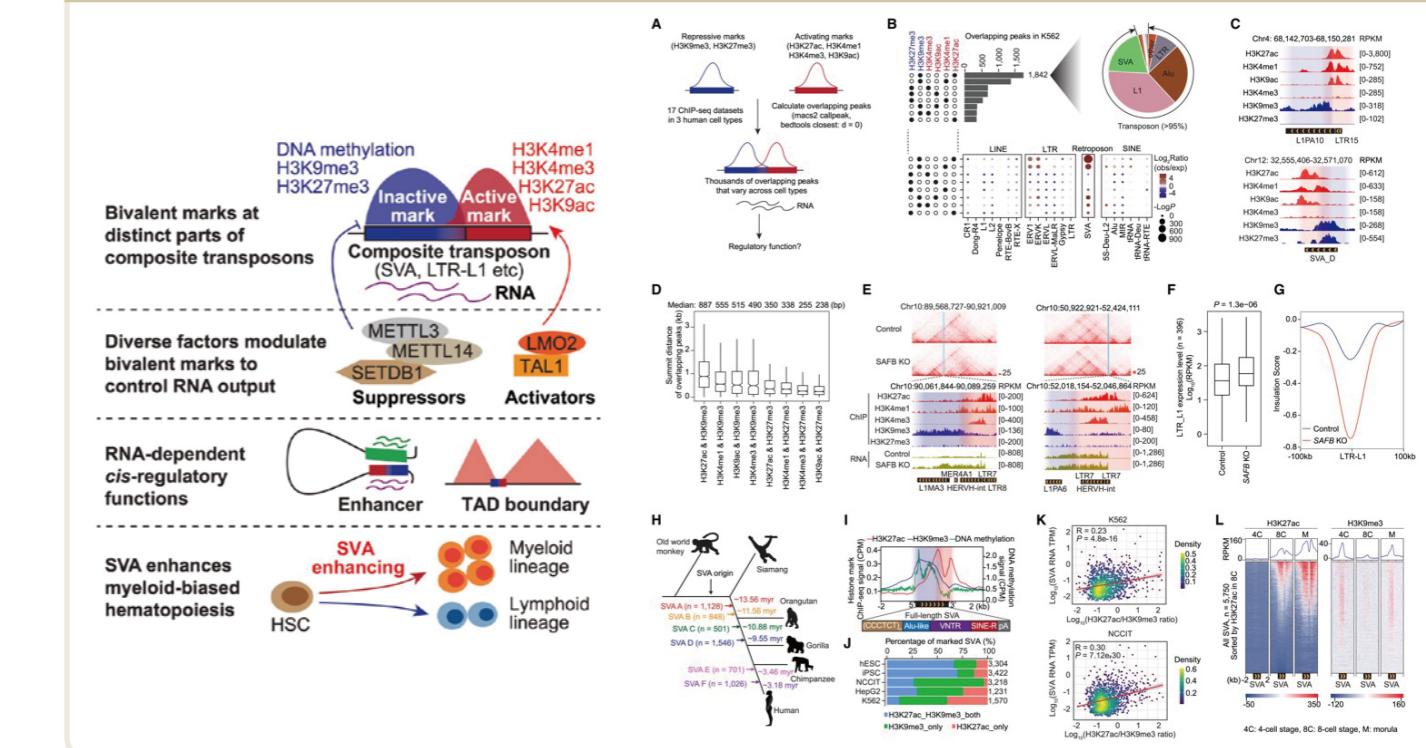
## Cell | 刘念课题组合作揭示

### 携带二价组蛋白修饰的复合型转座子调控造血系统分化和衰老

真核生物DNA与组蛋白共同形成染色质，染色质上的表观遗传修饰(如组蛋白修饰、DNA甲基化等)影响DNA的转录活性。其中，二价染色质是指基因组上同时被激活性组蛋白修饰和抑制性组蛋白修饰共同标记的染色质区域，如H3K4me3和H3K27me3共同标记的二价启动子，H3K4me1和H3K27me3共同标记的静息增强子等。这些二价染色质对于谱系基因表达和谱系分化发育具有重要作用。然而，人类基因组中是否还有更多类型的二价染色质？二价染色质的调控机理和功能是什么？目前尚未得到全面深入的解析。

2025年8月6日，刘念课题组合作在*Cell*上发表了题为“Composite transposons with bivalent histone marks function as RNA-dependent enhancers in cell fate regulation”的研究论文。该研究首次揭示了H3K9me3和H3K27ac标记的二价染色质对复合型转座子SVA(复合型转座子SINE-VNTR-Alu, 简称SVA)的协同调控机理和生物学功能，并证明了SVA的RNA依赖性增强子活性及其在造血系统分化和衰老相关髓系偏好性造血中的重要生理意义，提示其有望成为干预造血发育异常和造血衰老的潜在靶标。

## RESEARCH



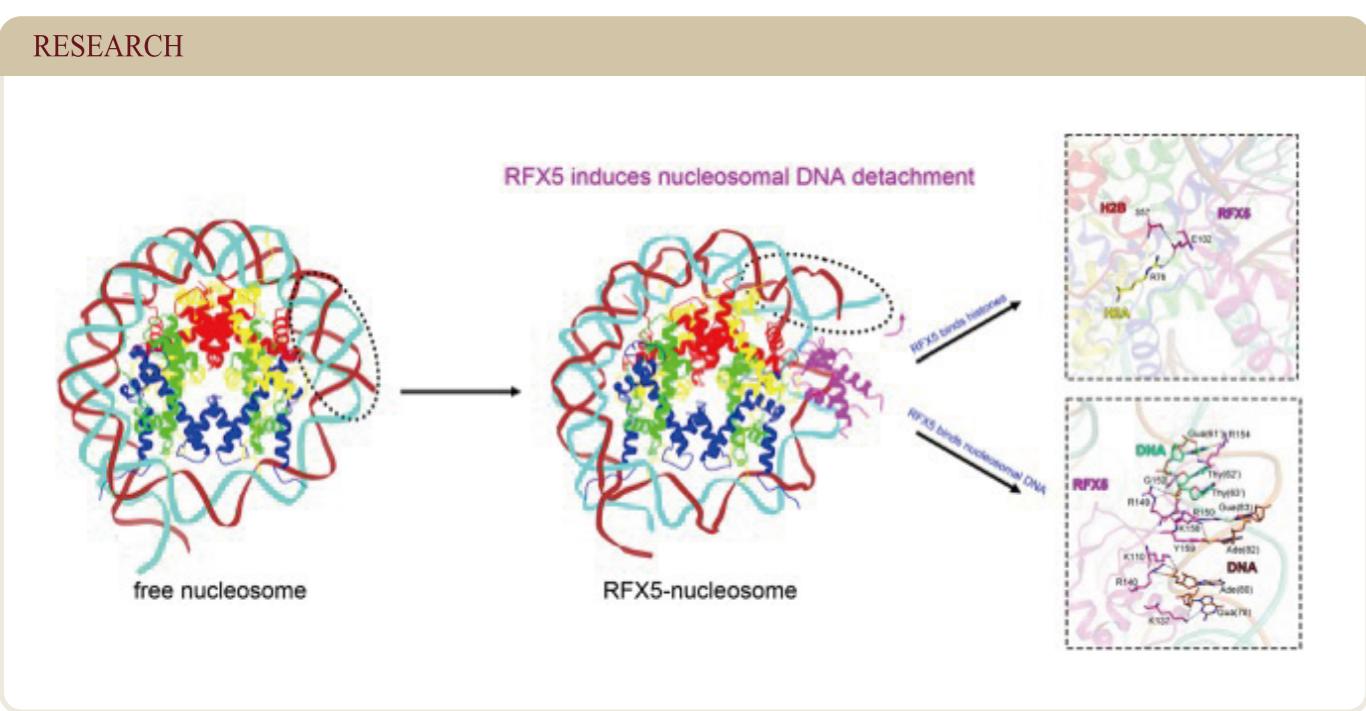
## 陈春来合作揭示 先锋转录因子RFX5调控核小体状态的分子机制

真核生物细胞中，大部分基因组DNA被组蛋白八聚体缠绕形成核小体，并进一步折叠成染色质，维持基因调控网络的稳定，但同时也对转录因子形成了天然屏障。然而，一类被称为“先锋转录因子”(pioneer transcription factor)的特殊因子能够突破这一障碍。它们能直接结合核小体，并可以靶向沉默状态的染色质，随后招募其他表观因子、染色质重塑蛋白等，改变染色质可及性进而调控基因表达网络，建立细胞的新命运。

RFX5是目前唯一被报道具有此类“先锋”功能的RFX家族成员，主要参与第二类主要组织相容性复合体(class II major histocompatibility complex, MHC II)的表达调控，其功能缺失会导致裸淋巴细胞综合征(Bare lymphocyte syndrome, BLS)等疾病。前期研究表明，RFX5在体外可以结合核小体，并在体内能够介导核小体重塑，但其具体的分子机制尚未明确。

2025年7月31日，陈春来副教授合作在*Nucleic Acids Research*上发表了文章*Structural basis of nucleosome binding and destabilization by the extended DNA binding domain of RFX5*，首次从结构层面揭示了RFX5如何结合核小体并调控其状态，为先锋转录因子调控核小体状态的分子机制提供了新的见解。

## RESEARCH

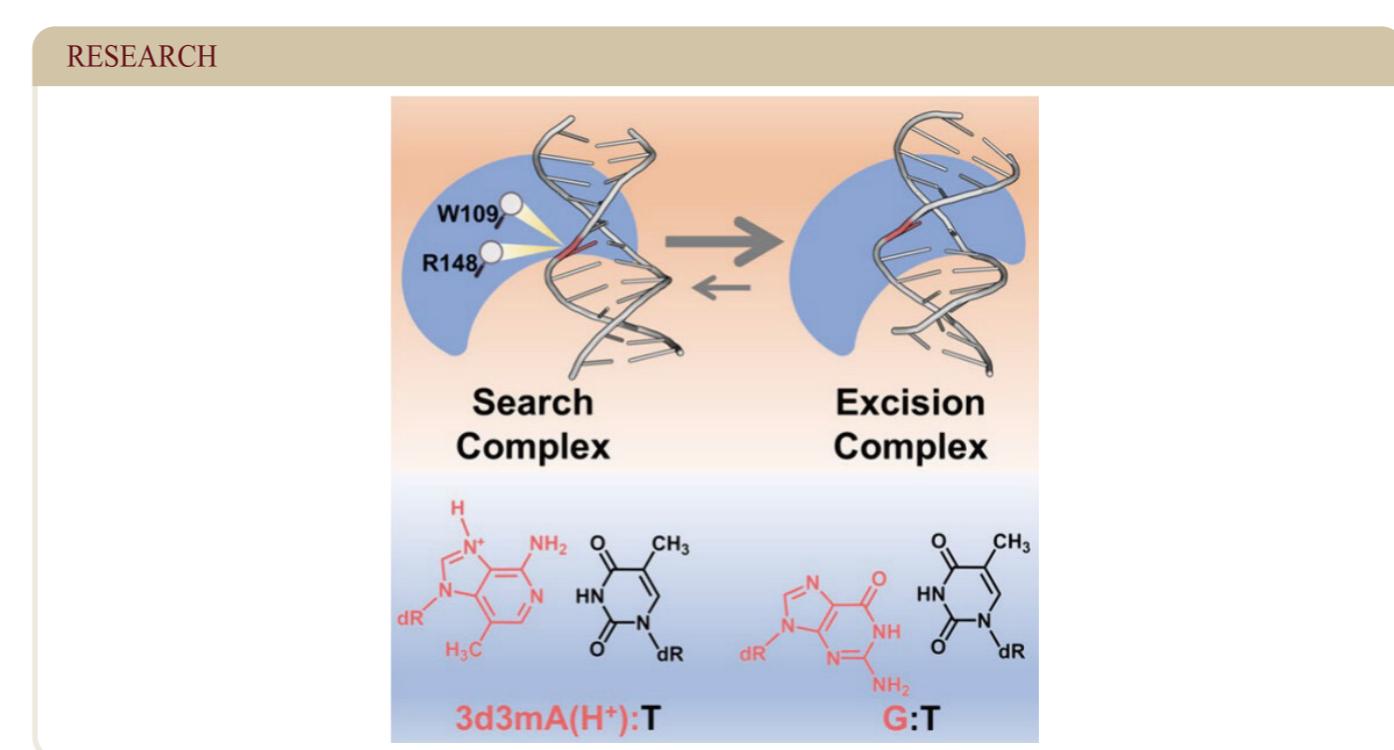


## 陈春来课题组 合作破解DNA糖基化酶损伤修复过程靶标搜索的 “速度-稳定性悖论”的“速度-稳定性悖论”

DNA糖基化酶是一类重要的DNA结合蛋白，能够特异性识别并修复受损碱基，从而维持基因组的稳定性，防止细胞因DNA损伤积累而引发毒性和致死效应。然而，这类蛋白在执行功能时面临一个根本性挑战：如何在快速扫描基因组DNA的同时，又能精准识别并稳定结合特定的损伤位点？这一矛盾被称为“速度-稳定性悖论”(speed-stability paradox)。尽管DNA糖基化酶及其他DNA结合蛋白普遍面临这一难题，但其分子机制仍未被完全阐明。

2025年8月12日，陈春来课题组合作在《物理化学快报》(*The Journal of Physical Chemistry Letters*)在线发表了题为“蛋白质-DNA相互作用调控AlkD构象动态以促进靶标高效识别”(*AlkD's Conformational Dynamics Regulated by Protein-DNA Interactions for Effective Target Recognition*)的最新合作研究成果。本研究从分子机制层面阐明了AlkD通过构象动力学调控解决“速度-稳定性悖论”的核心原理：其与DNA的相互作用促使蛋白在高速扫描与稳定结合两种状态间动态转换。研究不仅鉴定出关键残基W109和R148在损伤识别与切除过程中的分子开关作用，更重要的是建立了构象动态变化与修复功能间的直接关联。此外，本研究将高时空分辨率的扫描FRET-FCS技术与分子动力学模拟相结合，这种多尺度研究方法为揭示其他DNA结合蛋白的靶标搜索与识别机制提供了普适性研究范式。

## RESEARCH



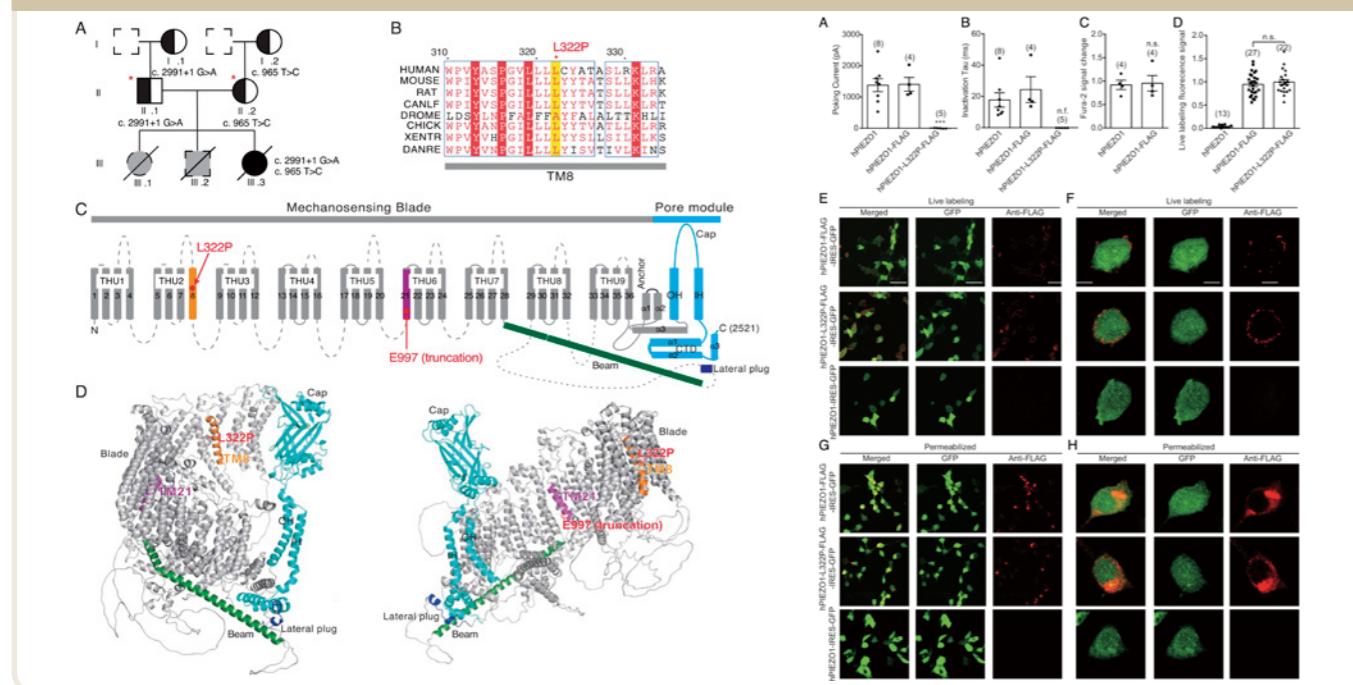
## 肖百龙合作揭示

# 机械力受体PIEZ01遗传突变导致胎儿水肿新机制以及潜在药物治疗策略

2025年8月11日,肖百龙教授团队合作在《美国国家科学院院刊》(Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS)发表题为《PIEZ01基因L322P变异通过影响离子通道机械激活而非化学激活的方式引起胎儿水肿发生》(The fetal hydrops-associated single-residue mutation L322P disrupts mechanical but not chemical activation of the PIEZO1 ion channel)的研究论文。

机械门控PIEZ01离子通道在遗传学上与多种生理及病理生理过程相关。PIEZ01敲除小鼠会发生淋巴管发育缺陷,人类PIEZ01无义突变则与常染色体隐性遗传的全身性淋巴管发育不良及非免疫性胎儿水肿相关。然而,PIEZ01依赖的生物学过程是否直接由其固有机械敏感性介导仍不清楚。本研究鉴定出一个与人类胎儿水肿相关的PIEZ01单残基突变L322P(对应小鼠的L329P位点)。该突变体在对细胞膜戳刺或牵张刺激时均未能表现出机械激活电流,但保留了正常的细胞膜表达及其小分子激活剂(如Yoda1和Jedi1)的响应能力。值得注意的是,Yoda1可恢复该突变体的机械响应能力。研究证实了PIEZ01机械敏感性缺失与胎儿水肿病理表型之间的直接关联,揭示了利用PIEZ01小分子激活剂对源于PIEZ01机械敏感缺失所导致的全身性淋巴管发育不良及胎儿水肿遗传性疾病的治疗潜力。

## RESEARCH



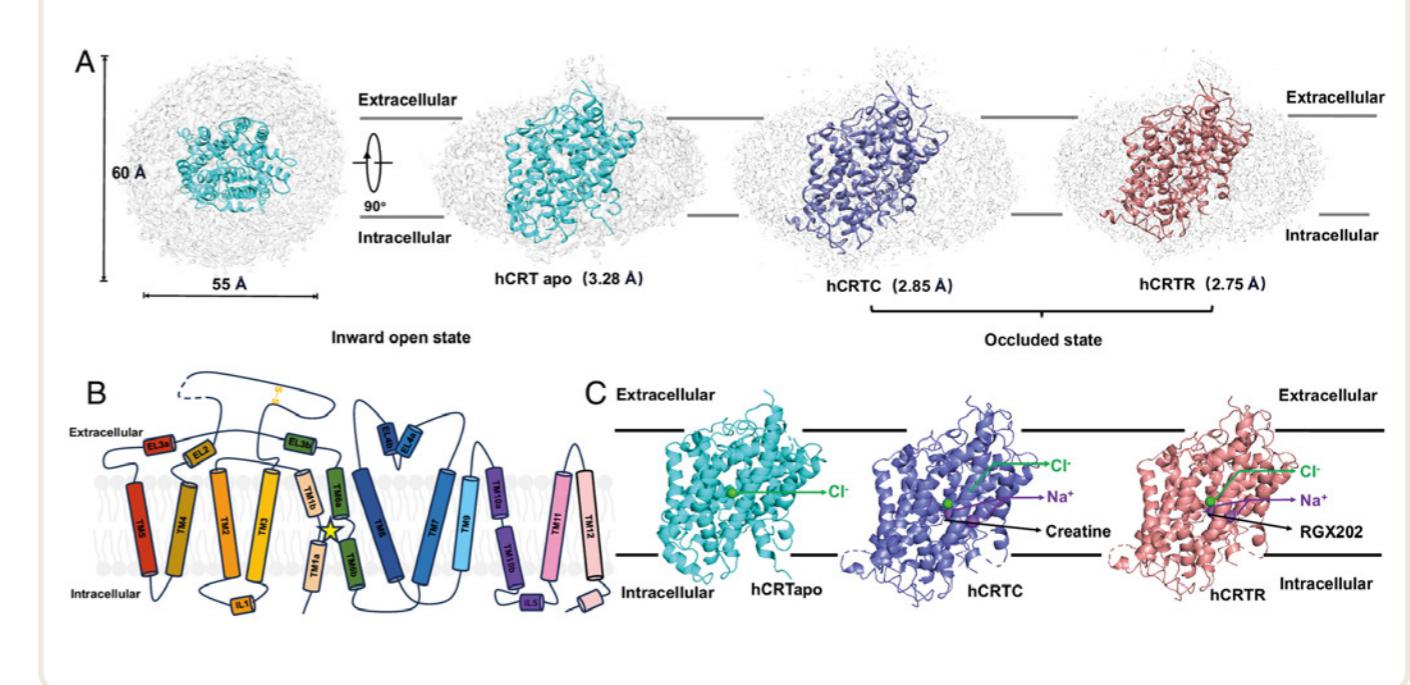
## 杨茂君教授合作发现

# 人源肌酸转运体(hCRT)的底物摄取与抑制机制

人源肌酸转运体(Human Creatine Transporter, hCRT, SLC6A8)是一种位于细胞膜上的Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>依赖性同向转运蛋白,介导肌酸进入细胞,在维持脑和肌肉组织的能量稳态中发挥核心作用。hCRT功能障碍会导致脑肌酸缺乏综合征(cerebral creatine deficiency syndrome 1, CCDS1),引发智力障碍、癫痫及语言发育迟缓等严重疾病。目前,hCRT相关疾病仍缺乏有效的治疗方式。另一方面,hCRT通过摄取肌酸维持代谢高度活跃肿瘤的ATP储备,因此也被视为抗癌药物研发的重要靶点。已有临床研究报道,处于II期临床试验的化合物RGX202作为hCRT的竞争性抑制剂,可诱导肿瘤细胞凋亡并抑制结直肠癌的生长。

2025年9月2日,杨茂君团队合作在《PNAS》发表合作研究论文Structural insights into the substrate uptake and inhibition of the human creatine transporter (hCRT)。该研究解析了hCRT在apo状态(hCRTapo)、底物结合状态(hCRTc)以及竞争性抑制剂RGX202结合状态(hCRTR)下的高分辨率冷冻电镜结构。研究者结合AlphaFold2建模与功能实验,揭示了hCRT的底物识别与转运机制和CCDS1相关致病突变对hCRT蛋白表达的影响。

## RESEARCH

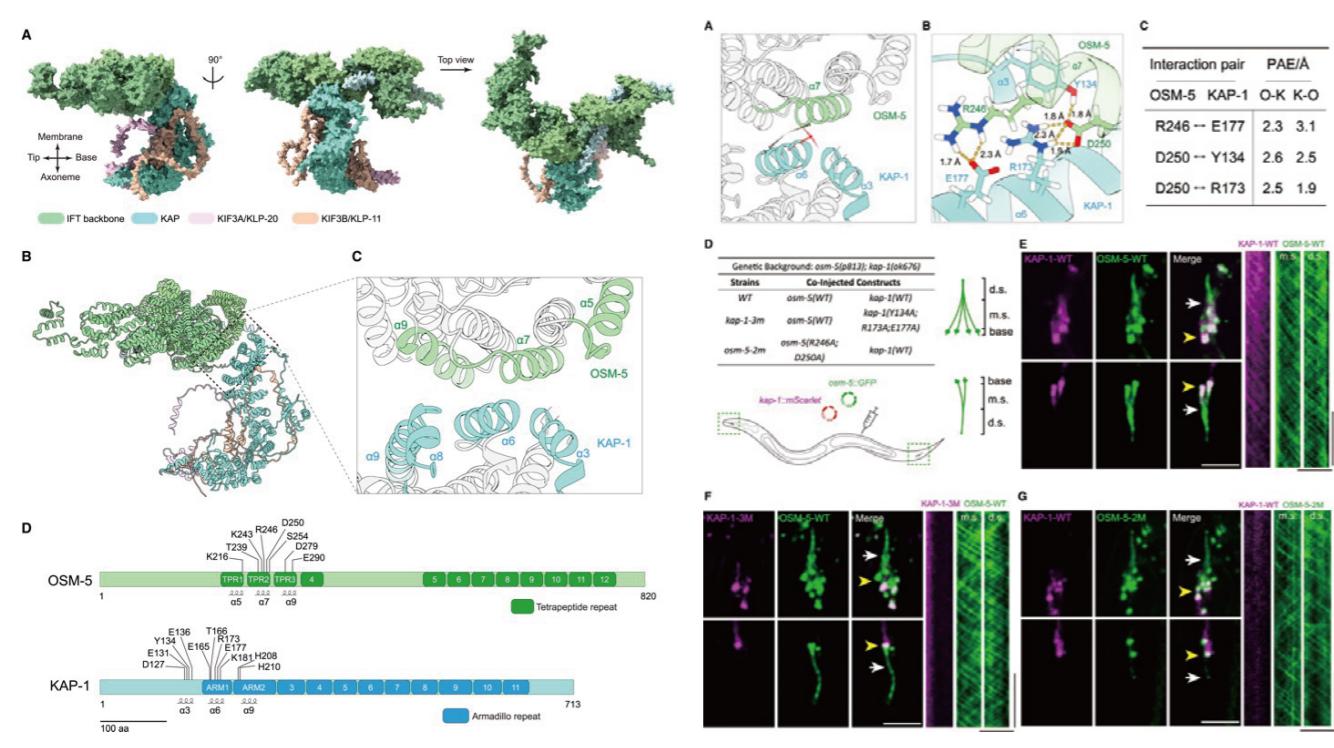


# 欧光朔实验室揭示 驱动蛋白-2与鞭毛内运输复合物耦合的保守机制

纤毛是进化上保守的细胞器，充当关键的信号中心，控制从感知到发育模式的各种生理过程。这些天线样结构的组装和维持依赖于鞭毛内运输(IFT)，一种由运动蛋白和多亚基复合物介导的双向运输系统，可沿着基于微管的轴丝运送货物。在关键马达中，异源三聚体驱动蛋白2驱动正向运输，但其与IFT复合物耦合的分子机制仍未完全解决。

2025年9月17日，欧光朔教授课题组在《Current Biology》发表题为“IFT88-KAP相互作用介导驱动蛋白-2与IFT耦合的保守机制”(*IFT88-KAP interaction defines a conserved mechanism for kinesin-2-IFT coupling*)的研究论文。该研究通过AlphaFold结构预测、系统突变筛选、线虫遗传互补与人类细胞验证等多项技术，首次揭示IFT88/OSM-5通过其TPR结构域与驱动蛋白-2的KAP亚基ARM重复区形成保守静电互作界面，直接介导驱动蛋白-2与纤毛内运输(IFT)机器的耦联，为纤毛发生障碍相关疾病的机制研究与靶向干预提供了新理论框架。

## RESEARCH



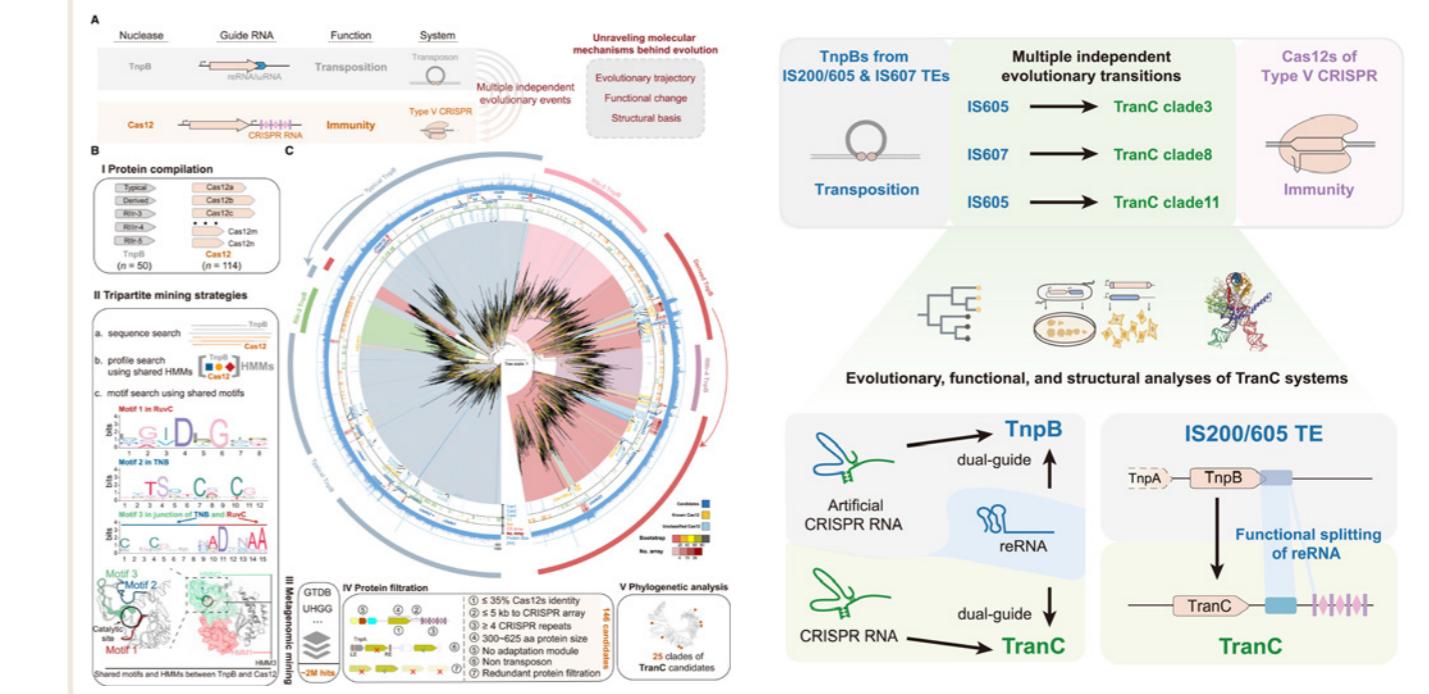
# Cell | 刘俊杰团队与合作者 揭示CRISPR系统起源的关键分子机制

CRISPR-Cas系统是原核生物的获得性免疫系统，能够在CRISPR RNA的指导下特异性切割入侵的外源核酸。其中，分别以Cas9和Cas12为效应蛋白的type II类和V类CRISPR系统已成为当前基因组编辑的重要工具，广泛应用于基础研究、医学和农业等多个领域。阐明CRISPR系统从转座子起源的分子机制，是该领域长期悬而未解的科学难题。

2025年9月29日，刘俊杰团队合作在《细胞》期刊发表题为“功能性RNA分裂驱动V型CRISPR系统从转座子的演化产生”(*Functional RNA splitting drove the evolutionary emergence of type V CRISPR-Cas systems from transposons*)的研究论文。

研究团队历经7年深入探索，首次发现并定义了连接转座子与CRISPR之间长期缺失的关键进化中间体，命名为TranC (Transposon-CRISPR intermediate)，弥合了CRISPR进化历程中的缺口。研究揭示，驱动TnpB转座酶向Cas12系统演化的核心机制源于引导RNA的“功能性分裂”，而非蛋白质结构的根本性改变。这一发现不仅破解了Cas12起源的分子机制之谜，也首次以实验证据阐明了RNA层面的创新如何驱动复杂分子机器的进化进程。

## RESEARCH

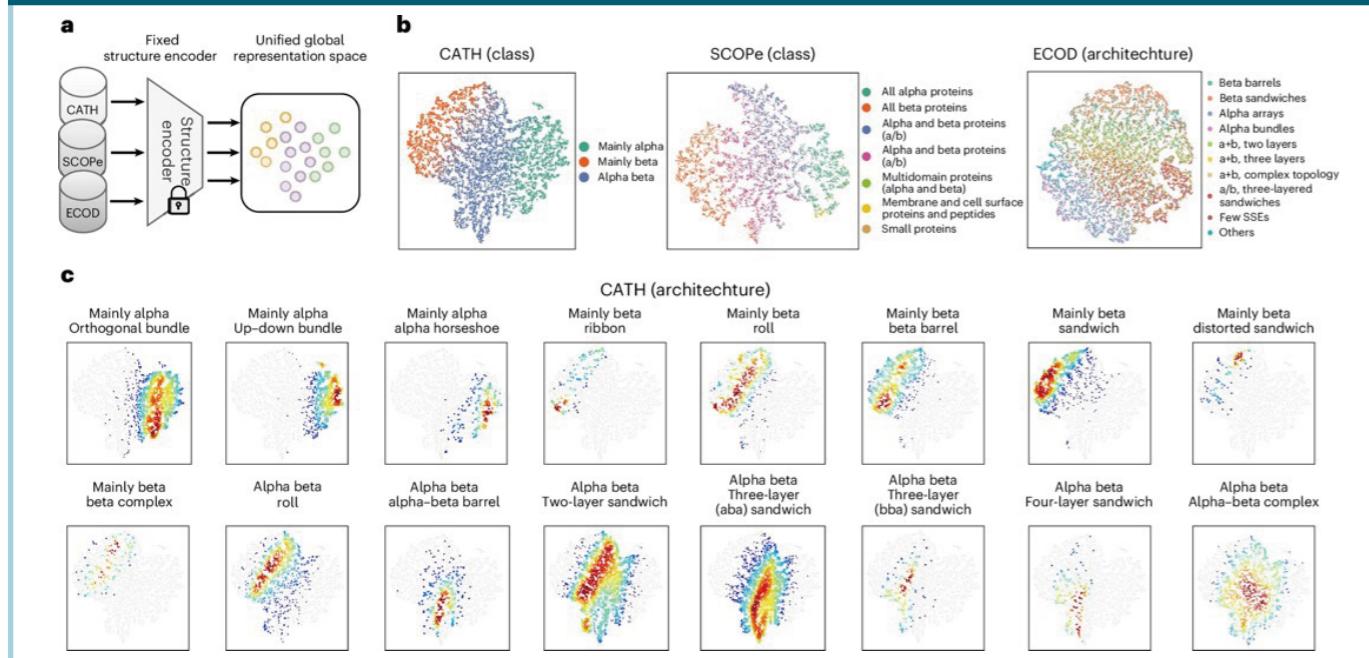


# 龚海鹏课题组与合作者开发 生成模型TopoDiff利用全局几何感知提升蛋白质 骨架设计

2025年6月18日，龚海鹏课题组与合作者在《自然-机器智能》(Nature Machine Intelligence)发表了题为“利用全局几何潜在编码改进基于扩散的蛋白质骨架生成”(Improving diffusion-based protein backbone generation with global-geometry-aware latent encoding)的研究论文。该研究面对当前蛋白质设计领域中扩散生成模型(diffusion-based generative models)的关键瓶颈，提出了深度生成模型框架TopoDiff。TopoDiff通过无监督地学习一个能够捕捉蛋白质全局几何特征的低维潜空间(latent space)，显著提升了生成蛋白质骨架的多样性和对自然蛋白质折叠空间的覆盖度，并实现了新颖的多维度、可解释的生成过程控制。研究团队通过该方法成功设计并验证了一系列具有全新拓扑形式的 $\beta$ 折叠蛋白。

在从头蛋白质设计的实践中，我们长期面临着一个“只见树木，不见森林”的困境。TopoDiff在继承了现有模型对于局部结构的精细刻画能力基础上，构建了全局几何拓扑这个抽象层级。正是这一设计，赋予了模型理解、表征并最终控制“整体”的能力，让“森林”的全貌得以清晰展现。我们希望本工作蕴含的核心思想——即通过学习和运用多层次的结构表示，从而实现真正意义上的“自顶向下”式设计——能够启发更多后续工作。循此路径，我们或许能一步步迈向那个终极目标：随心所欲地设计出精密、智能、能够执行复杂生命任务的蛋白质机器。

RESEARCH



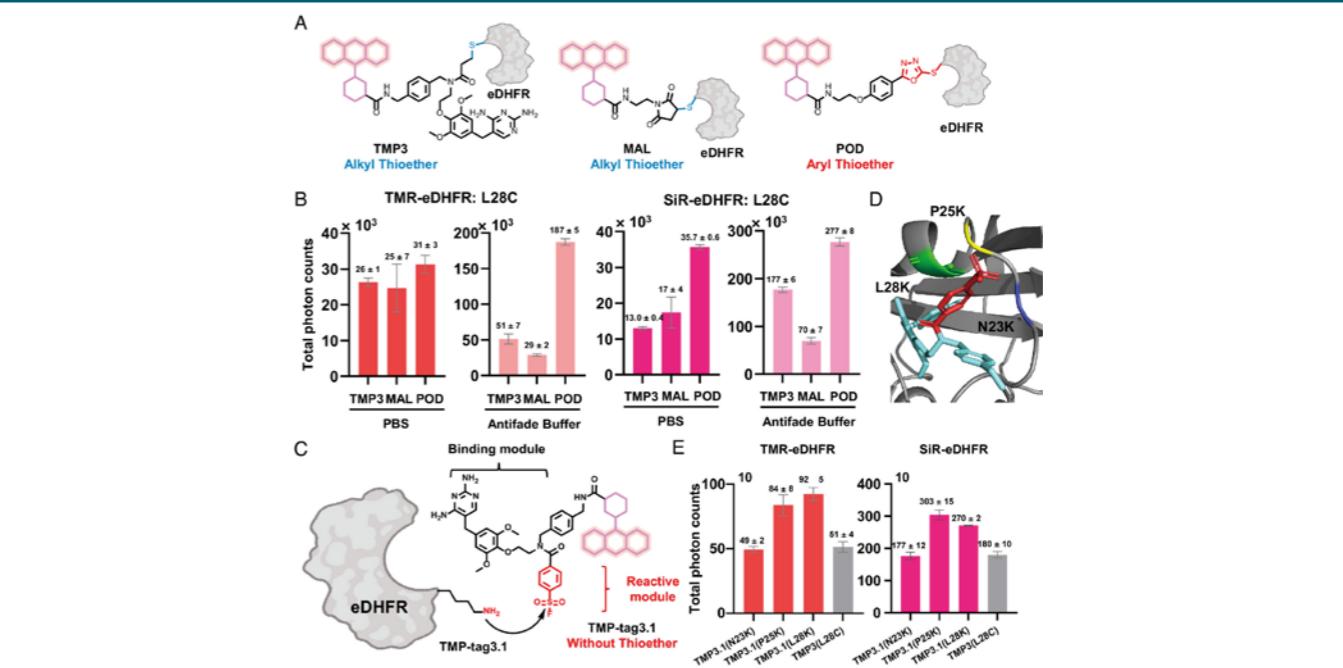
# 陈春来课题组合作 利用硫醚编辑策略驯服蛋白质标签中隐藏的 “染料杀手”

荧光探针是活细胞成像与生物分子动态研究的核心工具。近年来,染料-自标签蛋白(self-labeling protein tags, SLPs)因其高度的通用性和灵活的染料适配性,成为超分辨成像、单分子检测、膜电位记录等先进成像技术中的关键组件。然而染料在长时间成像中仍面临光漂白这一“老问题”,而此前相关优化几乎均集中于染料本身的化学修饰,而对于蛋白质微环境对染料带来的影响很少受到关注。

2025年7月18日,陈春来课题组合作在《美国科学院院报》杂志(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*)在线发表了题为“通用硫醚编辑策略增强自标记标签上罗丹明的光稳定性”(*Thioether editing generally increases the photostability of rhodamine dyes on self-labeling tags*)的最新合作研究成果。研究团队先前发现,染料附近的硫醚(thioether)基团是导致染料快速光漂白的“染料杀手”,而在广泛应用于活细胞荧光成像的染料-自标签蛋白(self-labeling protein tags, SLPs)体系中,硫醚同样也是影响染料光稳定性关键因素之一。

本研究提出染料微环境中的“硫醚效应”广泛影响了细胞成像中的光稳定性并部分带来了不同SLPs中的光稳定性差异。并且，这一影响往往主要集中于成像的前期，成像的后期由于硫醚光氧化过程而逐渐被抑制。应用“硫醚编辑”策略，研究团队优选了HaloTag:M175L突变体，这一SLP蛋白质标签可显著提升多种罗丹明染料的光稳定性，从而助力活细胞成像和超分辨显微成像，并拓展了荧光分子微环境调控染料性质的研究维度。

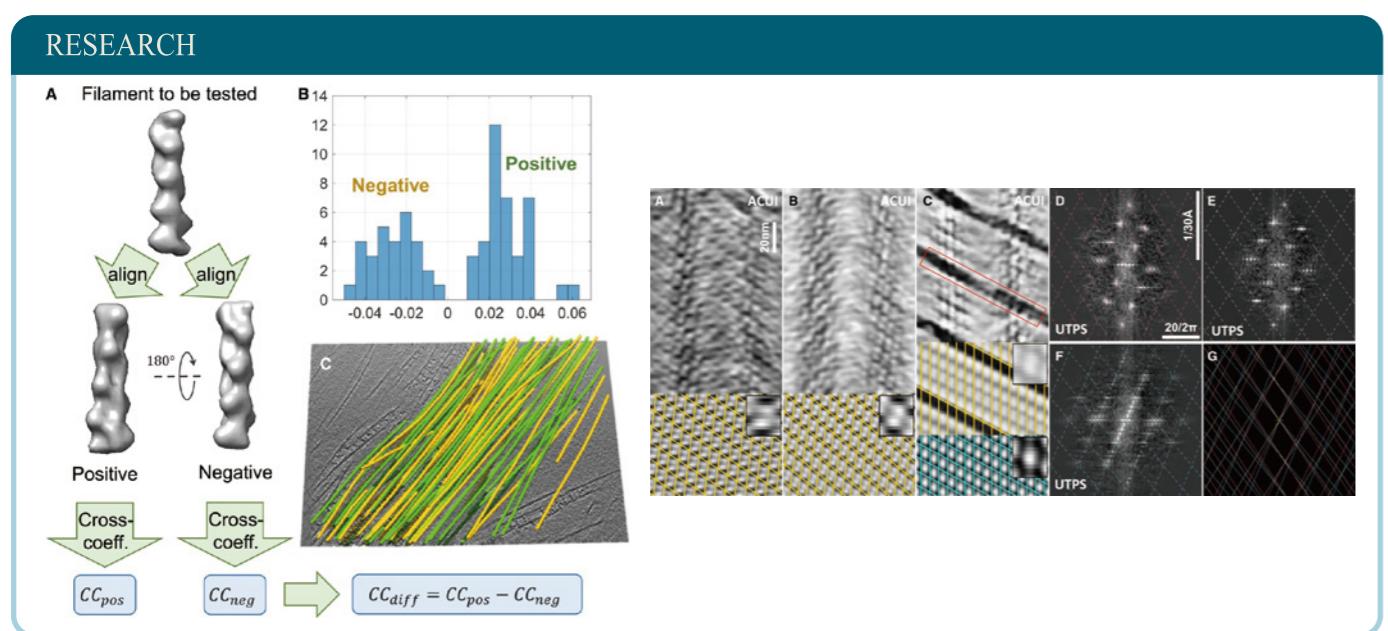
RESEARCH



## 李雪明课题组和电子系沈渊课题组合作开发 基于柱面展开的螺旋参数测定方法

螺旋组装体广泛存在于细胞环境中，在细胞形态维持、物质运输、信息传递等的多种生物过程中扮演着重要角色，其三维结构的解析对于揭示相关的生物过程机制有重要的意义。螺旋参数的测定是实现螺旋结构三维结构解析的关键基础。目前常用的测定方法是层线法，通过对螺旋组装体电镜图像的功率谱中的线段状衍射图样进行测量与标定，以实现螺旋参数的解算。在实际应用中，冷冻电镜图像的极低信噪比、螺旋组装体的柔性形变以及功率谱中的贝塞尔重叠现象等问题，容易导致层线的模糊与偏移，使得该类方法的应用具有极大挑战性。此外，传统的层线法主要针对单颗粒图像设计，不适用于冷冻电子断层图像，制约了在原位结构解析中的应用。

2025年7月17日，李雪明副教授课题组和清华大学电子工程系沈渊教授课题组联合在《结构》(Structure)杂志在线发表研究论文，题目为“基于柱面展开的螺旋参数精确测量方法”(*Accurate helical parameter estimation based on cylindrical unrolling*)。该论文报道了一种名为`HELIS`(*HELix Is Simple*)的方法以及同名的软件，依托柱面晶格分析实现冷冻电子断层图像中的螺旋参数测定。该方法首先通过最小旋转标架方法实现弯曲螺旋组装体的拉直，并将其沿着轴线展开，得到具有二维晶格结构的展开密度图；然后通过聚合多个不同半径的柱面信息，得到增强的衍射功率谱；最后利用功率谱中的衍射点位置确定倒易基向量并解算螺旋参数。除此之外，`HELIS`软件中还集成了螺旋纤维追踪、单纤维三维重构以及相对极性估计等功能，便于用户观察与分析样品中螺旋组装体的形态及相互关系。



## Ben Lehner /翁晨春等分享蛋白质 与基因突变功能解析



Ben Lehner 教授

学术荣誉：  
英国皇家学会会士  
英国医学科学院院士

嘉宾简介：

Ben Lehner博士现任英国剑桥Wellcome Sanger研究所“生成与合成基因组学”负责人，同时担任西班牙巴塞罗那基因组调控中心(CRG)的ICREA教授，以及剑桥大学生物化学荣誉教授。

他的研究方向主要是利用大规模平行合成、筛选与测序实验，结合机器学习方法，从大尺度上量化、理解并预测序列与功能之间的关系，尤其关注大分子(如蛋白质)的生物物理特性，包括稳定性、聚集性、亲和力、特异性、变构效应，以及mRNA剪接和调控等。此前，他的研究曾深入探讨遗传学中的基础问题，例如：为什么基因完全相同的个体仍会表现不同；一代的生理和环境如何影响下一代；为何不同基因的突变率差异巨大；以及突变之间如何相互作用从而改变分子功能和个体性状。

他的科研成果获得了广泛认可，曾获Bettencourt生命科学奖、Eppendorf奖、Balfour奖、EMBO金奖章等多项国际奖项，并当选英国医学科学院院士和英国皇家学会院士。

2025年8月4日下午，北京生物结构前沿研究中心“生物结构前沿学者讲坛”举办了一场别开生面的专题讲座。本次活动突破以往“一场讲座、一位嘉宾”的形式，分为主旨报告、特邀报告和学生分享三个环节，共有五位嘉宾围绕蛋白质结构与基因突变功能解析的前沿研究，展示了最新科研成果。活动由欧光朔教授主持。

首位主旨报告嘉宾、英国皇家学会会士及英国医学科学院院士 Ben Lehner 教授，作了题为“Mutate everything: mapping the energetic and allosteric landscapes of proteins at scale”(全面诱变：大规模绘制蛋白质能量与变构景观) 的学术报告。第二位特邀报告嘉宾、中国科学技术大学特任教授翁晨春，带来了题为“High-Throughput Measurement, Prediction and Application of Gene Mutation Effects: the allosteric inhibition landscape of KRAS”(基因突变效应的高通量测定、预测与应用：KRAS变构抑制全景图) 的报告。在学生报告环节，欧光朔实验室的三位研究生分别介绍了各自的研究工作。





**Jin Billy L**

Professor, Department  
Stanford University

# 斯坦福大学李进教授深入解析RNA编辑与自身炎性疾病关联

**李进 (Jin Billy Li) 教授**

**嘉宾简介:**

李进 (Jin Billy Li) 博士, 现任斯坦福大学遗传学系教授。本科与硕士毕业于清华大学, 博士毕业于美国圣路易斯华盛顿大学, 随后在哈佛医学院完成博士后研究。2010年, 他在斯坦福大学创建了自己的实验室, 专注于研究由ADAR酶介导的RNA编辑。

李进教授的研究主要聚焦两个方向: 一是阐明RNA编辑的核心生物学功能——通过修饰双链RNA (dsRNA) 来避免免疫系统的错误攻击, 从而为癌症和自身免疫疾病的治疗提供新思路; 二是利用ADAR酶开展定点RNA碱基编辑, 突破CRISPR/Cas DNA编辑的部分局限, 在罕见病和常见病的治疗上展现出巨大潜力。

2025年8月8日上午, 北京生物结构前沿研究中心系列讲座“生物结构前沿学者讲坛”, 特邀斯坦福大学李进教授作了题为“*Insufficient RNA Editing Underlies Genetic Risk of Autoinflammatory Disease*”(RNA编辑不足导致自身炎性疾病遗传风险) 的精彩报告。王宏伟教授主持了本次讲座。

PAGE 16

北京生物结构前沿研究中心 | 学术交流



## Roel Verhaak教授解读胶质瘤治疗反应与耐药机制

2025年8月11日, 耶鲁大学医学院神经外科教授Roel Verhaak应邀在北京生物结构前沿研究中心作题为“*Molecular and genetic treatment response in glioma: lessons learned*”(胶质瘤治疗反应的分子与遗传机制:研究启示)的学术报告,由郗乔然教授主持。Verhaak教授是国际知名的肿瘤基因组学专家,也是GLASS(Glioma Longitudinal AnalySiS)组织的发起人之一。



**Roel Verhaak 教授**

### 嘉宾简介：

Roel Verhaak博士现任美国耶鲁大学医学院神经外科Harvey and Kate Cushing讲席教授、神经外科教授。他在荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心获得博士学位,随后在Broad研究所/达纳-法伯癌症研究所开展博士后研究,并获得荷兰癌症协会资助。在此期间,他参与了“癌症基因组图谱计划”(TCGA)数据分析,并主导发现和鉴定了胶质母细胞瘤的基因表达亚型,这一研究成果于2010年发表在《Cancer Cell》,成为该领域的重要里程碑。

2010年,Verhaak博士在美国得州大学MD安德森癌症中心建立独立实验室,长期致力于低级别和高级别胶质瘤的肿瘤演化及耐药机制研究。他的团队发起并建立了“胶质瘤纵向分析联盟”,收集并构建了大规模患者分子谱系数据库,系统解析了胶质瘤进展和复发过程中的遗传“印记”和细胞表型。团队还发现了染色体外DNA扩增是驱动胶质瘤的重要机制,并将其作为当前研究重点。2016年起,他的实验室加入杰克逊基因组医学实验室,2023年起转至耶鲁大学医学院神经外科。

Verhaak博士曾获AAAS Wachtel奖、安捷伦早期职业教授奖、Peter Steck纪念奖,并共同创立了生物科技公司Boundless Bio。



## ACS Publications (美国化学会) 出版人Catherine Goodman博士解读学术出版的前沿与未来

2025年8月27日下午,北京生物结构前沿研究中心“生物结构前沿学者讲坛”邀请到ACS Publications(美国化学会)出版人 Catherine Goodman 博士,作了题为“Behind the scenes of scholarly publishing”(学术出版的幕后解析)的专题报告。讲座由王新泉教授主持。



**Catherine Goodman 博士**

### 嘉宾简介：

Catherine Goodman博士自2006年起一直从事学术出版工作,曾任Nature Chemical Biology高级编辑、Journal of Biological Chemistry科学编辑,现任美国化学会(ACS Publications)出版部高级副出版人。在科研早期,她即成为ACS Publications的活跃会员,并在马萨诸塞大学期间参与酶类仿生、纳米颗粒组装及蛋白质折叠等研究工作,师从Vincent Rotello和Lila Gierasch教授;随后在宾夕法尼亚大学与William DeGrado教授合作开展蛋白质设计研究。现阶段,她主要负责Biochemistry期刊的运营管理,并统筹ACS Publications旗下十余本核心期刊的出版工作,涵盖物理化学、高分子化学及分析化学等重点领域。



## 现代“神农尝百草”：罗成研究员探索新药研发新范式

2025年9月18日上午，北京生物结构前沿研究中心系列讲座“生物结构前沿学者讲坛”在生物医学馆举行。中心特邀中国科学院上海药物研究所罗成研究员作题为《当现代药学遇到传统农业：现代“神农尝百草”新药开发范式的探索和实践》的学术报告，由李海涛教授主持。



## 许菲教授分享基于机器学习的纤维状蛋白从头设计



罗成 研究员

## 嘉宾简介：

罗成，中国科学院上海药物研究所研究员，2016年获国家杰出青年基金资助，入选科技部创新领军人才和中组部“万人计划”领军人才，上海市优秀学科带头人，国家重点研发计划项目负责人。任中国生物化学与分子生物学会酶学专委会副主任，中国药学会智能药物专委会副主任等。开发药物设计和化学生物学新技术，开展基于药物化学生物学的靶标新功能发现、药物作用机理研究和创新药物研发：发现丹酚酸（*Mol Cell* 2023、*Nat Commun* 2025、*APS B* 2025）等多个重要天然产物或内源代谢物的作用靶标；揭示了多个重要药物靶标TET2（*Nature* 2015）、NMDA受体（*Nature* 2021）等的动态调控机制；发现包括铜转运蛋白抑制剂（*Nat Chem* 2015）、YTHDF抑制剂（*Cancer Cell* 2023）等多个新靶标具有开发前景的先导化合物等。其中，靶向细胞自噬标志蛋白LC3的候选药物全球首个获准进入临床I期研究；靶向DNMT1的抗肿瘤候选药物完成成果转化；曾作为联合科学创始人和科学顾问助力ENSEMTEX公司开发CDK2药物（临床I期，2023年授权百济神州，总价13.3亿美元）。研究成果在*Nature*、*Cancer Cell*等杂志共发表SCI论文近300篇，H因子57，论著被引用>15000次。申请专利百余项（美国专利1项、PCT 10项），获得授权专利30余项（五类成果完成转化），研究获得阿斯利康（AstraZeneca）等国际药企资助；获得药明康德生命科学奖、镁伽机器人学者奖等。近年来大规模开展未知功效报道的天然资源中高活性药用活性成分挖掘，并在抑郁、耳鸣耳聋、卵巢早衰、I型糖尿病等精神神经类、代谢类难治疾病开始临床应用，推进福建、贵州、四川等多个省份的农业产品高质化开发，部分实施产业化。



许菲 教授

## 嘉宾简介：

许菲，女，2000年本科毕业于武汉大学，2007年博士毕业于美国罗格斯大学。2007至2014年在罗格斯大学先进生物技术及医学中心从事博士后研究。2015年1月至今，任江南大学生物工程学院教授，并获得第十一批国家级青年人才计划、江苏省双创人才、江苏省特聘教授、六大高峰人才（B类）。现致力于蛋白质与多肽的计算设计、制备、与性能研究。近年来以通讯/第一作者在*PNAS*, *Journal American Chemical Society*, *Nucleic Acids Research*发表了多篇原创性学术论文。本次报告系统介绍了其团队在利用机器学习方法进行纤维状蛋白从头设计方面的最新成果。

2025年9月25日，北京生物结构前沿研究中心系列讲座“生物结构前沿学者讲坛”迎来江南大学生物工程学院许菲教授，其作了题为《基于机器学习的纤维状蛋白的从头设计》的学术报告。讲座由蛋白质研究技术中心范仕龙博士主持。

许菲教授致力于蛋白质与多肽的计算设计、制备、与性能研究。近年来以通讯/第一作者在*PNAS*, *Journal American Chemical Society*, *Nucleic Acids Research*发表了多篇原创性学术论文。本次报告系统介绍了其团队在利用机器学习方法进行纤维状蛋白从头设计方面的最新成果。



# 2025 第四季度 工作重点

## 一、科研队伍建设

组织开展2023年度“卓越学者”项目到期考核工作，完成考核结果评审与公示，确保符合条件者顺利完成续签手续，进一步强化科研人才队伍的稳定与发展。

## 二、2025多肽设计大赛

推进2025多肽设计大赛相关事宜，完成第一轮设计序列的合成与性能测试，组织并提交第二轮序列。大赛以人工智能与结构生物学的结合为特色，通过实验验证参赛者设计的多肽分子，推动从“计算机设计”向“实验验证”的关键转化。

## 三、学术活动

- 10月11日，华盛顿大学(西雅图)沈浩博士来访，并举行学术讲座。
- 10月17日，*Nature Communications*编辑李文博博士应邀来访，并举行学术讲座。
- 10月28日，汉堡大学Kay Grünwald教授应邀来访，并举行学术讲座。
- 10月29日，普林斯顿大学Clifford Brangwynne教授应邀来访，并举行学术讲座。
- 11月10日，Advanced Science编辑Ada Hang-Heng Wong博士，应邀来访并举行学术讲座。
- 11月17日，中国科学技术大学叶晓东副教授应邀来访，并举行学术讲座。
- 11月18日，组织开展清华大学授予卡罗尔·罗宾逊名誉教授仪式暨主题演讲会。

- 12月1日，海德堡大学Petr Chlada教授应邀来访，并举行学术讲座。
- 12月4日，哈佛医学院周海霞博士授应邀来访，并举行学术讲座。
- 12月12日，中国科学技术大学石发展教授应邀来访，并举行学术讲座。
- 组织筹备将于2026年3月21-23日召开的“30 Years of Epigenetics: From Discovery to Therapy”学术研讨会。

TECHNICAL SUPPORT

# 技术支持

冷冻电镜平台  
Cryo-EM Facility

生物计算平台  
Biocomputing Platform

生物样品制备与鉴定平台  
Core Facility for Biomolecule Preparation

X射线晶体学平台  
X-ray Crystallography Facility

核磁技术平台  
Nuclear Magnetic Resonance Facility

# 冷冻电镜平台 Cryo-EM Facility

## 平台简介

世界一流的冷冻电镜平台是国家蛋白质科学研究中心(北京)设施清华基地的根基。清华大学冷冻电镜平台提供专业知识和系统资源运用冷冻电镜和三维重构技术来理解分子和细胞的结构。平台的主要仪器包括十台各类冷冻透射电子显微镜(含四台高端300千伏Titan Krios)、四台聚焦离子束/扫描电子双束显微镜、两台冷冻光镜和一系列相关辅助设备。



### 冷冻电镜平台已运行的仪器包括:

#### 透射电子显微镜

Titan Krios 300kV场发射透射电子显微镜(D3172)  
Titan Krios 300kV场发射带能量过滤扫描透射电子显微镜(D3418)  
Titan Krios 300kV场发射带球差校正及能量过滤透射电子显微镜(D3424)  
Krios G3i 300kV场发射带能量过滤透射电子显微镜(D3786)  
Tecnai Arctica 200kV场发射透射电子显微镜(D683)  
Talos Arctica 200kV场发射透射电子显微镜(9950610)  
Tecnai F20 Twin 200kV场发射扫描透射电子显微镜(D545)  
Tecnai Spirit BioTwin 120kV透射电子显微镜(D1266)  
Tecnai Spirit BioTwin 120kV透射电子显微镜(D1297)  
Tecnai Spirit Twin with iCorr 120kV透射电子显微镜(D1319)

#### 双束显微镜

Helios G5 Hydra (9959134)  
Helios G5 (9959553)  
Helios NanoLab G3 UC (9922567)

Aquilos 2 (9952021)

#### 冷冻关联光学显微镜

LSM 900 (4124410511)  
CorrSight (1044796)

#### 生物电镜样品制备系统

- a) 投入式冷冻仪
- b) 等离子清洗仪
- c) 高真空镀膜仪
- d) 高压冷冻仪
- e) 冷冻替代仪
- f) 超薄切片机
- g) 振动切片机

## 平台主管



雷建林 博士  
Jianlin Lei Ph.D.

## 技术专长

主要从事冷冻电镜新技术新方法的开发与应用,尤其侧重于开发高通量冷冻电镜自动化数据采集技术,以及用于提升电子显微镜性能的方法和技术。

## 联系方式

E-mail: jllei@tsinghua.edu.cn

## 平台合影



# 生物计算平台 Biocomputing Platform

## 平台简介

清华大学蛋白质研究技术中心计算平台(以下简称清华生物计算平台)通过搭建专用的高性能计算机集群,以承载和支撑大规模生物和医学计算为中心任务,充分利用其大数据处理和并行计算能力,并进一步为大数据地高效处理和分析提供创新机制。并且,通过信息资源整合和共享、统一管理和维护,不仅能有效节省购置成本和运营开支,还可以大幅度提升提高信息资源的使用效率,以更好的满足生命科学和交叉科学不断提出的新要求和挑战。



## 平台主管



杨涛 博士  
Tao Yang Ph.D.

## 技术专长

主要技术专长为计算生物, 算法优化与加速, 并行计算, VANETs安全, 操作系统安全。

## 联系方式

E-mail: yangtao@tsinghua.edu.cn

## 平台合影



# 生物样品制备与鉴定平台 Core Facility for Biomolecule Preparation and Characterization

## 平台简介

蛋白质分子的表达纯化和制备是所有蛋白质科学研究的基础。清华蛋白质设施的生物样品制备与鉴定平台在建成后具备规模效应,能充分发挥对蛋白质结构及功能研究的支撑作用。平台面向高校、研究中心、小型生物医药公司等单位,提供原核、酵母、昆虫细胞、哺乳动物细胞4种表达体系的小试及中试级别蛋白质表达制备相关服务,涵盖分子克隆,表达纯化,性质鉴定和相互作用分析,小分子化合物筛选等一系列相关研究。



## 平台主管



李文奇 博士  
Wenqi Li Ph.D.

平台目前拥有大量的表达载体质粒包括多种标签质粒(His, GST等标签)以及高效的表达菌株和细胞系,配套各种规格的生物反应器(5L-100L)以满足用户对每一个样品的高品质、多规格的表达需求;平台同时拥有十余台不同类型的AKTA蛋白纯化仪以及不同种类的纯化填料和层析柱,能同时间、大规模、批量进行不同蛋白质的分离纯化工作。在蛋白质的理化性质及相互作用研究方面,平台配备有几十余种大型仪器设备,如:分析超速离心机(AUC),静态光散射仪(SLS),荧光光谱仪,圆二色光谱仪(CD),等温滴定微量热仪(ITC),生物膜干涉仪(BLI),微量热泳动仪(MST),表面等离子体共振成像仪(SPRI)等。

生物样品制备与鉴定平台现有技术主管和技术员共12人,负责仪器的日常使用、管理和测试服务。详细信息及收费详情请登录蛋白质设施实验技术中心蛋白质制备与鉴定平台网站查询:  
<http://phoenix.tsinghua.edu.cn/ptxx/swypzbyjdpt.htm>

## 平台合影



## 联系方式

E-mail: liwenqi@tsinghua.edu.cn

# X射线晶体学平台 X-ray Crystallography Facility

## 平台简介

X-ray晶体学平台是国家蛋白质科学中心(北京)清华大学分中心的平台之一,位于清华大学生物医学馆U6-086-091室。平台具有全国最全面的蛋白质结晶所需的设备以及国际上顶尖配置的大分子单晶衍射仪和小角散射仪,这些设备可以为从事蛋白质结构研究的科研人员提供蛋白晶体筛选、观察、优化、数据收集、结构解析等方面的强大技术支持。平台设备全部实行对外开放,欢迎北京以及全国高等院校和科研院所的研究人员来校参观和使用。

详细信息及收费详情请登录X射线晶体学平台网站查询:  
<http://phoenix.tsinghua.edu.cn/ptxx/Xsxjxtpt.htm>



## 平台主管



范仕龙 博士  
Shilong Fan

## 技术专长

我的主要工作在于为大分子晶体学研究提供设备和技术服务,设备服务主要包括从前期液体制备,大分子晶体筛选、优化,数据收集和结构解析相关的各种自动化设备的使用和维护,技术服务主要是为非结构生物学实验室的大分子晶体学研究提供咨询和全程技术服务。

## 联系方式

E-mail: [fanshilong@mail.tsinghua.edu.cn](mailto:fanshilong@mail.tsinghua.edu.cn)

## 平台合影



# 核磁技术平台 Nuclear Magnetic Resonance Facility

## 平台简介

清华大学核磁技术平台是国家蛋白质科学研究中心(北京)设施清华基地的重要组成部分。平台配备有Bruker AVANCE III HD 800MHz、Bruker AVANCE III HD 600MHz和Bruker AVANCE NEO 500MHz三台液态核磁共振谱仪,均配有超低温探头和自动进样系统,可以为校内和校外用户提供高效方便的生物大分子样品测试与分析服务。

平台的核磁共振系统可用于1) 解析蛋白质和核酸等生物大分子在溶液状态下的三维结构;2) 研究生物大分子在各种时间尺度下构象的动态变化;3) 获取生物大分子和配体之间相互作用的信息;4) 开展靶向生物大分子的药物筛选。通过对这些核磁数据的分析,我们能很好地将蛋白质和核酸的“结构”、“动力学”、“功能”这三方面紧密联系起来。同时,利用该系统我们还致力于培养精通核磁共振技术原理、方法开发及其在生命科学中应用的专业人才。



## 平台主管



薛毅 博士  
Yi Xue Ph.D.

## 技术专长

主要运用液态核磁共振技术和计算生物学方法(特别是分子动力学模拟)来研究非编码RNA和固有无序蛋白的结构和动态特性。我们致力于发展新的核磁手段、样品标记方法来研究大的非编码RNA和核糖核酸蛋白复合物的三维结构和构象变化。我们也致力于发展新的计算方法把实验上获得的各种结构数据结合起来对构象高度可变的生物大分子进行建模,并且在此基础上开展基于生物大分子结构和动态的高通量药物筛选。

## 联系方式

E-mail: [yixue@mail.tsinghua.edu.cn](mailto:yixue@mail.tsinghua.edu.cn)

# 科研团队

## PRINCIPAL INVESTIGATORS AND MANAGEMENT TEAM



主任

**施一公**

院士  
Yigong Shi

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: shi-lab@mail.tsinghua.edu.cn



常务副主任

**王新泉** 教授

Xinquan Wang

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: xinquanwang@mail.tsinghua.edu.cn



副主任

**李海涛** 教授

Haitao Li

分子细胞生物学  
邮箱: lht@mail.tsinghua.edu.cn



副主任

**王宏伟** 教授

Hong-Wei Wang

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: hongweiwang@mail.tsinghua.edu.cn



副主任/办公室主任

**袁亚飞** 博士

Yafei Yuan

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: yuanyf@mail.tsinghua.edu.cn

**隋森芳** 院士  
Sen-Fang Sui

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: suisf@mail.tsinghua.edu.cn



**颜宁** 院士  
Nienng Yan

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: nyan@mail.tsinghua.edu.cn



**陈柱成** 教授  
Zhucheng Chen

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱: zhucheng\_chen@mail.tsinghua.edu.cn



**欧光朔** 教授  
Guangshuo Ou

神经生物学方向  
邮箱: guangshuoou@mail.tsinghua.edu.cn



**钱锋** 教授  
Feng Qian

物理和生物药剂学  
邮箱: qianfeng@mail.tsinghua.edu.cn



**肖百龙** 教授  
Bailong Xiao

神经科学, 药物筛选  
邮箱: xbaileon@mail.tsinghua.edu.cn



**俞立** 教授  
Li Yu

细胞, 发育和遗传方向  
邮箱: liyulab@mail.tsinghua.edu.cn



**龚海鹏** 副教授  
Haipeng Gong

生物信息学  
邮箱: hgong@mail.tsinghua.edu.cn



**李丕龙** 副教授  
Pilong Li

生物大分子液-液相分离  
邮箱:pilongli@mail.tsinghua.edu.cn



**李雪明** 副教授  
Xueming Li

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:lixueming@mail.tsinghua.edu.cn



**刘翔宇** 副教授  
Xiangyu Liu

结构生物学和基于结构的药物设计研究  
邮箱:Liu\_xy@mail.tsinghua.edu.cn



**王继纵** 助理教授  
Jizong Wang

植物生物学  
邮箱:wangjizong@mail.tsinghua.edu.cn



**向烨** 副教授  
Ye Xiang

微生物与传染病学  
邮箱:yxian@mail.tsinghua.edu.cn



**闫创业** 副教授  
Chuangye Yan

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:yancy2019@mail.tsinghua.edu.cn



**史航** 助理教授  
Hang Shi

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:hangshi@mail.tsinghua.edu.cn



**李赛** 副教授  
Sai Li

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:sai@mail.tsinghua.edu.cn



**刘俊杰** 副教授  
Jun-Jie Gogo Liu

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:junjiegogoliu@mail.tsinghua.edu.cn



**王佳伟** 副教授  
Jiawei Wang

生物物理、生物化学与分子生物学方向  
邮箱:jwwang@mail.tsinghua.edu.cn



**王童** 助理教授  
Tong Wang

交叉学科  
邮箱:tongwang@mail.tsinghua.edu.cn



**薛毅** 副教授  
Yi Xue

生物物理与结构生物学  
邮箱:yixue@mail.tsinghua.edu.cn



**张强锋** 副教授  
Qiangfeng Cliff Zhang

生物信息学  
邮箱:qczzhang@mail.tsinghua.edu.cn



## 行政支撑

### ADMINISTRATIVE SUPPORT

运营主管  
Operation Manager

**王晓婷**  
Xiaoting Wang

电话:010-62787063  
邮箱:wangxiaoting@mail.tsinghua.edu.cn  
北京生物结构前沿研究中心办公室B349



宣传主管  
PR Supervisor

**胡英囡**  
Yingnan Hu

电话:010-62772075  
邮箱:huyingnan@mail.tsinghua.edu.cn  
北京生物结构前沿研究中心办公室C106



财务管理  
Finance Specialist

**李进进**  
Jinjin Li

电话:010-62786400  
邮箱:lijinjin2586@mail.tsinghua.edu.cn  
北京生物结构前沿研究中心办公室C106



人事主管  
Personnel Management

**杨涵**  
Han Yang

电话:010-62789261  
邮箱:yanghan@mail.tsinghua.edu.cn  
北京生物结构前沿研究中心办公室B349



平面设计师  
Graphic Designer

**周可洲**  
Kezhou Zhou

电话:010-62780302  
邮箱:zhoukezhou@mail.tsinghua.edu.cn  
北京生物结构前沿研究中心办公室C106



**联系我们**  
CONTACT US

网址: <http://www.frcbs.tsinghua.edu.cn>  
通讯地址: 清华大学医学科学楼北京生物结构前沿研究中心办公室  
Beijing Frontier Research Center for Biological Structure Office,  
Medical Science Building, Tsinghua University,  
Haidian District, Beijing, 100084 China

2025 第三季 7-9月

总策划：袁亚飞 总编辑：胡英囝 美术编辑：陈彦甫



封面及插图由美国斯克里普斯研究所 (Scripps Research Institute) David S. Goodsell 教授绘制，原图由 RCSB Protein Data Bank 提供，遵循 CC BY 4.0 许可协议使用。  
在此对作者为结构生物学科普与传播所做的贡献致以诚挚谢意。

Image credit: D.S. Goodsell, RCSB PDB-101 (CC BY 4.0)

