

综述与专论

结构生物学研究的一些新进展

王大成

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 近年来, 结构生物学的发展呈现出快速增长的新态势. 精确测定的生物大分子结构以指数曲线增加, 速率已达到 5.1 个/d. 截止 1998 年 4 月的统计, 已从 PDB 库释放出来的生物大分子原子坐标套数已达 7 454. 同时, 以精确结构知识为基础揭示生命活动的规律已达到前所未有的深度和广度. 在技术和方法方面, 近年来第三代同步辐射的应用与一些新方法的结合, 可用极小的晶体测定极大的结构, 使某些膜蛋白及亚细胞器的精确结构测定成为可能. NMR 溶液结构测定的分子质量已突破 35 000, 电子晶体学阐释结构的分辨率已接近 0.3 nm, 可探测的动态过程的时间尺度已达到 10^{-9} s. 结构生物学与基因组学的结合正在产生一个新的科学领域: 结构基因组学 (structural genomics), 它在未来后基因组时代的生物学中占有重要地位.

关键词 结构生物学, 进展, 方法, 前景

学科分类号 Q61, Q71

生命科学进入 90 年代, 一个重大的发展是结构生物学时代的降临. 1993 年英国《自然 (Nature)》杂志首次召开以结构生物学为主题的国际学术会议, 宣称结构生物学时代已经开始, 并正在发展成为生命科学中重要的前沿学科. 自那时以来, 这一领域的发展极为迅速, 本文就笔者所知的一些近况作一简要评介.

结构生物学是以生命物质的精确空间结构及其运动为基础来阐明生命活动规律和生命现象本质的科学. 现代分子生物学的发展已充分证实, 生命现象的主要物质基础是以蛋白质、核酸、糖、脂质为代表的生物大分子, 所以结构生物学的核心内容是生物大分子及其复合物和组装体的三维结构、运动和相互作用, 以及他们与正常生物学功能和异常生理现象的关系. 本文将以这一认识为基础, 主要涉及与生物大分子相关的结构-功能研究方面的新进展.

1 新增长, 新态势

生物大分子及其复合物的完整、精确和动

态三维结构, 是结构生物学研究的主要基础, 也是其发展的重要标志. 目前, 可用于完整、精确、实时测定生物大分子三维结构的主要物理方法包括: X 射线晶体结构分析, 多维核磁共振 (NMR) 波谱解析, 和电子显微镜二维晶体三维重构 (电子晶体学, EC). 这些方法的不断成熟与现代分子生物学最新成就的结合, 使在原子水平测定的生物大分子的三维结构在近年来出现了前所未有的新增长, 使结构生物学的发展呈现新的态势. 这体现在下述三个方面.

a. 精确测定的生物大分子结构近年来以指数曲线 (加速度) 增加. 根据国际蛋白质数据库 (Protein Data Bank, PDB) 的统计数据, 自从 1959 年首次用多对同晶置换法测定肌红蛋白的三维结构以来, 在 1988 年以前的 30 年间, 大约有 400 多个生物大分子空间结构得到测定. 其间每年测定结构的数量几乎保持不

收稿日期: 1998-04-27, 修回日期: 1998-07-10

变, 总量增加十分平缓, 如图 1 所示. 到 1988 年, 结构测定速度急剧增加到 129 个/年, 特别最近 5 年, 以加速度的趋势攀升, 1995

年至 1997 年测定结构的速率已从 3.3 个/d 增长到 5.1 个/d (图 1)^[1]. 这显示出研究方法的成熟已达到广泛应用的程度.

时间	增长数量	
1959~1987	250	
1988	100/年	0.3/d
1990	320/年	0.9/d
1995	1300/年	3.5/d

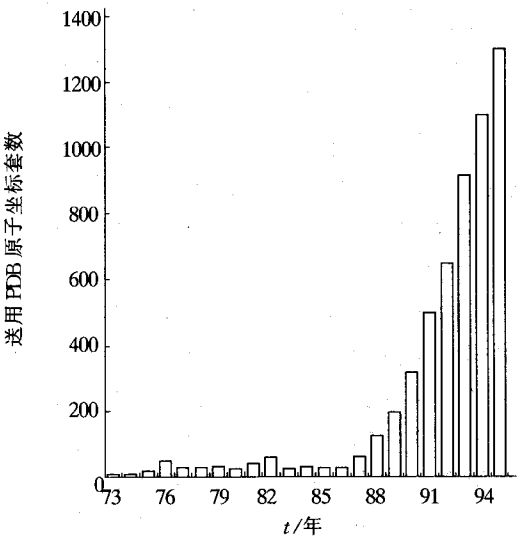
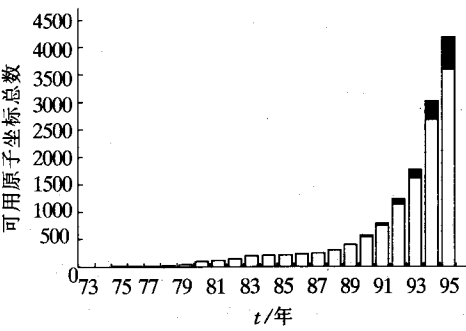
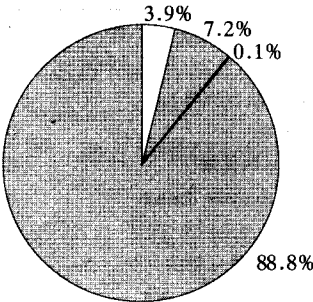


图 1 历年 PDB 库中生物大分子三维结构变化情况^[1]
■: NMR; □: X 射线.

b. 生物大分子精确三维结构知识已有大量积累. 图 2 是以 1998 年 4 月 PDB 发布的数据^[2]为基础, 已经在原子水平测定的生物大分子三维结构的分类统计. 从中可以看到, 目前已从 PDB 库释放出来可用的生物大分子原

子坐标数已达 7 454, 其中以蛋白质所占比例最大 (88.8%); 由于固有的结构多样性, 对糖的精确结构了解至今仍然很少. 如以研究方法分类, 可以看到 X 射线晶体结构分析方法测定的结构仍占主导地位 (81.9%); 用

总数	7 454
●蛋白质、肽、病毒	6 617
○蛋白质/核酸复合物	289
●核酸	536
●糖	12



●晶体结构	6 102
○NMR 结构	1 170
●理论模型	182

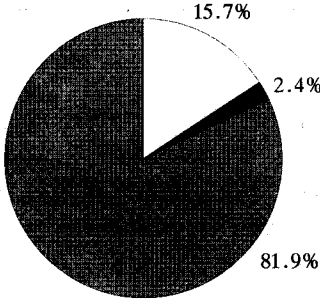


图 2 已从 PDB 库中释放的生物大分子原子坐标分类统计数据
统计时间到 1998 年 4 月, 基本数据取自文献 [2].

NMR 方法测定的结构数量也有了迅速的增长 (15.7%), 而且其完整结构测定的分子质量上限已经突破 35 000; 电子晶体学方法 (electron cryslallography, EC) 测定的高分辨率结构仍然十分有限. 这种研究对象和研究方法的格局, 在可以预见的将来大概仍会基本保持. 显然, 我们已经有了丰富的原子水平的结构知识, 可以用于许多生命活动的机理研究. 按此态势发展, 专家预计, 到 2000 年, 将有 15 000~ 25 000 原子水平的生物大分子结构可资利用.

c. “结构研究”与“生物学研究”的结合越来越紧密, 重要的结构生物学研究课题具有越来越强的学科综合性、协同性和边缘性. 事实上, 结构生物学的主要方法和技术基础全部来自现代物理、化学、数学的最新发展, 没有这种多学科的交叉贡献, 就没有结构生物学时代的出现. 同时, 没有分子生物学和生物化学提供的广泛的功能研究基础, 特别是如果没有分子生物学发展提供的 DNA 重组蛋白, 就不可能有现在这样色彩纷呈的功能结构被测定, 也不可能有一系列重要生物功能在精确结构基

础上的阐明. 这种态势必将推动结构生物学不断发展进入新的深度和广度.

2 新技术, 新水平

在技术和方法方面, 近年来对结构生物学影响最大的莫过于第三代同步辐射的出现和实际应用. 第一个将硬 X 射线建于第三代同步辐射上的是欧洲同步辐射装置 (ESRF), 于 1994 年开放使用. 继之, 在美国的 Argonne (1996) 和日本的 Nishih Harima (1997) 建立和开放了能量更大的第三代同步辐射中心 (表 1), 这被《Science》列为 1997 年 10 大科学成就之一. 第三代同步辐射产生的 X 射线新光源具有的主要特点包括: 极高的亮度 (brightness) (比过去的同步辐射光源至少强 100 倍), 极细锐的聚焦 (可比过去细 100 倍), 以及可灵活“裁剪”波长 (提供多种波长). 如在 ESRF 的细微聚焦线上, 可在 1 s 内将 2 000 亿光子聚焦到只有 10 μ m 直径的点上^[3,4]. 这一新的技术条件与一些新的方法相结合, 对于生命物质精细结构的研究产生了重大影响, 使其达到前所未有的水平 (表 2).

表 1 第三代硬 X 射线同步辐射

名 称	所在地	开放时间	最大能量/GeV	计划的出光数
European Synchrotron Radiation Facility	Grenoble, France	1994	6.0	52
Advanced Photon Source	Argonne, United States	1996	7.0	70
Spring-8	Nishih Harima, Japan	1997	8.0	61

表 2 生物大分子结构研究的当前水平

最小晶体	~ 40 μ m (六方)	菌紫质	0.25 nm
最大晶胞	110 nm/ 160 nm	蓝舌病毒	0.28 nm
最大结构	1000 亚基	约 10 ⁴ ku (蓝舌病毒)	
最大膜蛋白	248 ku	细胞色素 bc ₁	0.29 nm
	200 ku	细胞色素 c 氧化酶	0.28 nm
最大核酸	160 nt RNA	Group I ribozyme domain	0.28 nm
最大蛋白/ 核酸复合物	206 ku	核小体	0.28 nm
最快的时间分辨率	4 $\times$ 10 ⁻⁹ s	CO-肌红蛋白复合物的光解过程	
最大的 NMR 结构	37 ku	trp repressor-operator DNA complex	
最高分辨率 EC 结构	0.34 nm	植物集光复合体 II	
	0.35 nm	菌紫红质	

a. 极大地降低对晶体大小的要求, 从而有力地推动了如膜蛋白这类极难结晶的重要生命物质的精细结构研究. 迄今, X 射线晶体结构分析仍然是生物大分子精细结构测定的主要方法, 但其成功运用的前提条件是必须有足够大的优质单晶体. 对一般光源, 高分辨率结构要求有接近 mm 量级的晶体; 对过去的同步辐射光源, 也要求晶体尺度有 0.1 mm 左右. 运用第三代同步辐射的 X 光源, 对高分辨率结构的最新水平的晶体大小是 20~ 40 μm ^[5], 其具体实例是膜蛋白菌紫红质 (bacteriorhodopsin, bR) 的结构解析. bR 的晶体结构研究经历了 20 年未获结果, 其主要原因是晶体或者过小或者质量不好 (disorder). 直到运用 ESRF 的第三代同步辐射光源, 仅用 20~ 40 μm × 20~ 40 μm 的六方晶体, 于 1997 年成功地解析了 0.25 nm^[5] 分辨率的精细结构.

目前, 国际蛋白质数据库中已有近 7 000 个蛋白质精细三维结构, 但高分辨率的膜蛋白仅有 10 来个 (表 3). 这极大地限制了我们对这类重要生命物质结构-功能的了解. 造成这种状况的重要原因来自膜蛋白固有的两亲性特性, 因而极难在水溶性体系中结晶. 最近, Landau 和 Rosenbusch 超脱纯水溶体系, 提出运用模拟的脂立方相 (lipidic cubic phase) 来生长膜蛋白的三维晶体, 被认为是膜蛋白结晶的新观念新途径^[6, 7]. 这一模拟的膜系统包含适当比例的脂、水和蛋白质, 形成一个结构化的、透明的三维脂排列, 它被可相互沟通的水通道系统所充满. 由于这种组织方式更加适应于膜蛋白的两亲特性, 有望从中获得更多更好的膜蛋白单晶体. 这种结晶方法的改善和晶体工程 (crystal engineering) 的应用与新一代同步辐射光源的结合, 很有可能打开膜蛋白精细结构测定的闸门.

b. 以前所未有的技术优越性提供了测定极大而复杂的蛋白质、DNA、RNA 及其复合物, 特别是一些细胞器、亚细胞器精细结构的可能性. 用通常的 X 光源, 可以测定原子水平结构的蛋白质分子的尺寸大体局限于直径

7.5 nm 左右; 对于病毒这样大的分子组装体, 其晶胞大体在 100 nm 左右, 测定其精细结构就十分困难. 问题主要在两个方面: 一是大晶胞内所含原子数极多, 经 X 光照射后产生的衍射点也很多, 在普通光源 (甚至过去的同步辐射光源) 上经常会发生重叠, 无法辨识和探测; 另一是含大晶胞的晶体所产生衍射点强度过弱, 特别在高分辨率, 一般都不能与背景相区分. 高亮度和极细聚焦的第三代同步辐射 X 光源使第一个问题获得基本解决, 使第二个问题获得明显改善. 现在研究的病毒比 Rossmann 等在 1985 年测定的第一个动物病毒 (感冒病毒, 分子质量 8.5×10^6) 大多了. 目前, 用第三代同步辐射光源 (ESRF) 测定的最大结构是蓝舌病毒 (bluetongue virus), 它包含约 1 000 个蛋白质亚基, 晶胞一边长约 110 nm, 高 160 nm^[3, 4]. 当然, 随着技术的进一步发展, 还可能有很大的精细结构得到测定.

表 3 已测定的膜蛋白晶体结构 (原子分辨水平)		
膜蛋白	分辨率/nm	报道时间
光合色素反应中心	0.30	1985
大肠杆菌膜孔蛋白 OmpF	0.24	1992
大肠杆菌膜孔蛋白 PhoE	0.30	1992
光合细菌膜孔蛋白	0.18	1992
麦芽糖孔蛋白	0.31	1995
光合细菌集光复合体	0.25	1995
脱氮副球菌细胞色素 c 氧化酶	0.28	1995
牛心细胞色素 c 氧化酶	0.28	1996
牛心线粒体细胞色素 bc ₁ 复合体	0.29	1997
菌紫红质	0.25	1997
钾通道	0.32	1998

这种可精细测定结构的尺度的急剧增加, 具有重要的生物学意义. 事实上, 几乎所有重要生物功能都是通过多种重要生物大分子相互作用实现的, 因此测定这些大分子复合物, 特别是它们的高级组织形式亚细胞器和细胞器的原子水平的精细结构无疑是结构生物学的重要

目标。由于第三代同步辐射光源的应用,近年来在这方面已有了长足的进展。1997年9月,《Nature》报道了核小体核心颗粒(nucleosome core particle)的0.28 nm分辨率结构^[8,9],其中80%的蛋白质原子和全部DNA原子的位置均被测定。这是一个含有8个组蛋白和一条复杂缠绕的DNA链(146 bp)的高度复杂结构(分子质量206 ku),由于它提供了诠释染色质中与DNA相关的调节过程的许多分子机理的结构基础,因而被认为具有里程碑意义。以此为基础,测定一串核小体结构从而阐释更有序的染色质(chromatin)结构的研究已在筹划中。此外,蛋白酶体(26 S, 2 000 ku),细菌核糖体(2 500 ku, 大亚基含30个蛋白+2 RNA, 小亚基含20个蛋白+1 RNA)等细胞器的高分辨率精细结构测定都在紧张地进行之中。这一方向的继续发展,特别是结构研究与基因组研究的有机结合,将完全打通细胞生物学与分子生物学的界限。

c. 同步辐射可产生多波长X射线,与通过重组DNA途径定位引进重原子的分子生物学方法相结合,将大大减少重原子衍生物制备的困难,加快结构测定的速度。目前测定生物大分子新结构的基本方法仍然是多对同晶置换法,运用这一方法,除母体外,至少需一个引入重原子衍生物的结晶。80年代后期,Hendrickson成功地运用不同波长作用于同一金属离子(或重原子)测定了蛋白质晶体结构,被称为多波长反常衍射法(multiwavelength anomalous diffraction, MAD)。第三代同步辐射的强光源可在更大范围调制出多波长。同时,通过基因定位诱变可在蛋白质中引进专一结合特定金属离子的氨基酸。此二者相结合,使MAD方法获得越来越多的应用,正在成为一个常用方法,从而使结构测定的速度大大加快。

d. 运用高亮度强光源可以极快速度获取衍射数据,从而使研究快速运动和动力学过程成为现实可能。APS用极高强度的光记录衍射可达30幅/s;ESRF称已可在纳秒(ns)的尺度,以100 ps的重复速率,观察分子事件

以及与其他分子的反应或形貌变化^[3,4]。因此,确已可能用类似“拍电影”的方法反映事件发生的动态过程,这是前所未有的。已有报道,运用Laue法,在ESRF上实现了在ns尺度观测肌红蛋白与CO复合物光解过程中的结构变化^[10]。因此,已经产生了“纳秒时间分辨晶体学”这一崭新的领域。

此外,多维核磁共振波谱技术测定完整生物大分子结构的分子质量已突破35 ku^[11]。价值700万美元的900 MHz核磁共振仪将于1998年夏季在美国Pacific Northwest National Laboratory安装。为适应后基因组时代中对结构测定的需求,1 000 MHz(GHz)的新一代NMR谱仪也已在筹划中^[12]。用电子晶体学解析膜蛋白结构的分辨率已接近0.3 nm,已可使大多数非氢原子准确定位。

生命物质精细结构的研究极大地依赖于复杂的技术条件,长期以来科学家在这一领域中主要是处于“能够研究什么就研究什么”的被动状态。由于近年来技术的长足进步,加上在原则上已可以通过重组DNA方法(基因工程)产生自然界中已存在的蛋白质,一个“想研究什么就可以研究什么”的新时期正向结构生物家迎面走来。

3 新深度,新前景

近年来,以精确三维结构知识为基础揭示重要生命活动的规律已达到前所未有的深度和广度。几乎每一个重要生物大分子及其复合物高分辨率结构的阐明都揭示了一项基本的结构-功能相关机理,其范围已经涉及大多数重要的生命活动,如生长、运动、呼吸、免疫、消化、光合作用、信号传导、遗传信息的传递、表达和调控等。下面就最近一年多来笔者所见报道,列举一些实例:

a. 在阐明细菌光合作用中心复合物的三维结构之后,近来又测定了细菌集光蛋白复合物(light-harvesting complex LH1和LH2)的三维结构^[13],从而较完整地揭示了细菌光合作用系统I的运行机理。特别对其中光能高效

传递的时-空关系和分子机制的了解, 已为提高现有光能利用机构(如光电池)显示了新的方向和途径.

b. 在首次测定抗体-抗原复合物三维结构之后, 近年先后测定了一系列白细胞抗原 MHC I, II, 特别是 CD1d1^[14] 以及多种 T 细胞受体及其复合物^[15] 的晶体结构, 使免疫反应的体液途径和细胞途径的本质规律得到越来越清晰的了解. 由此推动与医学应用相关的“抗体工程”已经成为一个广泛瞩目的极为活跃领域.

c. 1997 年底, 由 8 个组蛋白亚基和 146 bp DNA 分子组成的核小体的三维结构在 0.28 nm 分辨率阐明^[8], 其中 80% 的蛋白质原子和全部 DNA 原子的空间位置都被准确测定(图 3). 这是目前在原子水平测定的最大也是最复杂的蛋白质-核酸复合物三维结构, 是复杂结构研究的一个里程碑. 这一结构的阐明为揭示细胞核功能的动态图景, 包括作为蛋白质合成第一步的基因转录、DNA 复制和修复, 提供了精确的结构基础.



图 3 核小体核心颗粒的三维结构

复合物骨架全貌, 包括 146 bp DNA 和 8 个组蛋白分子的主链. 左图为沿 DNA 超螺旋轴观察, 右图为垂直此轴. 近似二次轴与顶部的 DNA 中心垂直.

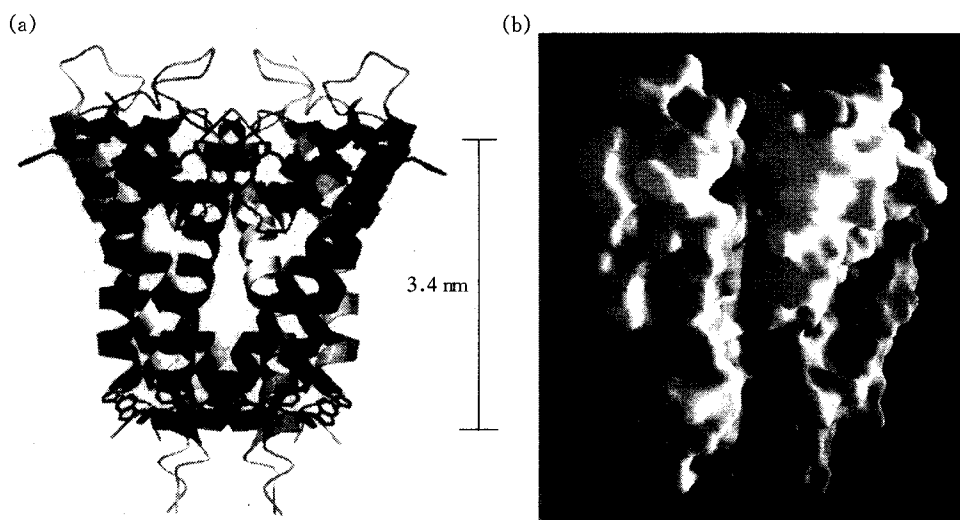
d. 近一年多, 连续有几个高分辨率膜蛋白三维结构测定成功, 先是细胞呼吸链中两个关键酶细胞色素 c 氧化酶 0.28 nm 分辨率^[16] 和细胞色素 bc₁ 复合物 0.29 nm 晶体结构测定^[17], 使我们对细胞呼吸中的电子传递机制

有了新认识. 这是目前测定的分子质量最大的膜蛋白结构(200 ku/独立单位). 紧接着是菌紫红质 0.25 nm 分辨率精细三维结构的测定^[5], 以及最近报道的第一个离子通道(K⁺通道)蛋白 0.32 nm 分辨率结构的阐明(图 4)^[18].

e. 在癌基因发现整 20 年之后, 第一个癌基因蛋白 Src (酪氨酸激酶 cSrc) 及其同源蛋白 HcK 的精细三维结构也在 1997 年被首次测定^[19]. 这是一种同时具有正常功能和在一定条件诱发下可引起细胞恶性生长(致癌)的“两面派”分子, 精确的结构显示了 Src 的“变脸”机制. 在此基础上开辟了运用分子开关机理, 寻求使 Src 分子保持关闭状态以使其对细胞无害, 进行药物设计用于癌症防治的新途径. 在这期间报道的与重要疾病密切相关的另一个重要结构是一全长重组朊病毒(prion)蛋白 mPrP (23~231) 的 NMR 溶液结构^[20], 显示其 C 端肽段(121~231)是螺旋, N 端 20~120 片段是柔性无序的基本特征, 为研究朊病毒的特殊致病机理——构象转换致病建立了结构基础.

此外, 目前最大的 RNA 晶体结构(group I ribozyme domain)^[21], 第一个一氧化氮合成酶^[22]、第一个关键细胞骨架蛋白(微管蛋白 tubulin)^[23] 的三维结构都在近期相继报道. 相对于已经积累的生物大分子三维结构信息库而言, 上述这些只能算是挂一漏千的举例, 但已可显出这方面研究已经达到的深度和广度.

近年来, 由于人类基因组计划异乎寻常的快速进展, 已经肯定大约在 2004 年可以完成人基因组全部 30 亿碱基序列的测定, 甚至有人计划到本世纪末测定基因组的基本序列. 由此, 国内外各个方面都在热烈讨论基因组测序之后的生物学, 跃跃欲试地准备跨入“后基因组时代”(postgenome era). 显然, 未来这一时期的中心任务是揭示基因组及其所包含的全部基因的功能, 并在此基础上阐释遗传、发育、进化以及功能调控等基本生物学问题. 由于基因的功能最终主要是通过其表达产物蛋白

图4 K⁺通道三维结构

(a) 4个亚基组成的通道分子骨架; (b) 三维结构揭示的离子通道全貌(剖面, 溶剂可及表面)。

质来实现的, 事实上我们毕竟不能只用 DNA 语言去确定疾病的分子机理, 因此要了解基因组全部功能活动最终也必须回到蛋白质上来。又由于任何天然功能蛋白质都具有特征的三维结构, 因此查明细胞中全套蛋白(以现在的知识了解对人体大约是 100 000)的精确结构及其功能表现, 方可与基因组相结合展示生命活动的全景。现在认识得比较清楚的是基因组与功能的结合, 有所谓“功能基因组学”; 以及结构与功能的结合, 即结构生物学。从发展趋势看, 生命物质的精确结构研究必然与基因组学相结合, 从而产生新的科学领域, 最近国际上对之已赋予一个合适的名称“结构基因组学”(structural genomics)^[24]。显然, 这也是结构生物学发展的新前景。事实上, 结构测定与基因组的“联姻”已经开始, 已有三家实验室各自启动了测定基因组已知的三种微生物中全套蛋白质结构的计划^[24]; 1998 年开春已经报道召开了首届结构基因组学研讨会 (structural genomics workshop) (Argonne, USA)^[25]。

十分显然, 21 世纪的基因组之后的生命科学, 为结构生物学的发展开拓了新空间, 展现了新前景。

参 考 文 献

- 1 Protein Data Bank Quarterly Newsletter, #81, July 1997
- 2 Protein Data Bank, PDB Holding List, Entries loaded on April 15, 1998
- 3 Hellemans A. X-ray find new ways to shine. *Science*, 1997, **227** (5330): 1214~1215
- 4 Service R F. Brightness speeds search for structure great and small. *Science*, 1997, **227** (5330): 1217~1219
- 5 Pebay-Pegroula, E, Rummel G, Rosenbusch J P *et al.* X-ray structure of bacteriorhodopsin at 2.5 Angstroms from microcrystals grown in lipidic cubic phase. *Science*, 1997, **227** (5332): 1676~1686
- 6 Landau E M, Rosenbusch J P. Lipidic cubic phase: a novel concept for the crystallization of membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 14532~14535
- 7 Luzzati V. Biological significance of Lipid polymorphism: the cubic phase. *Curr Opin Struct Biol*, 1997, **7** (5): 661~668
- 8 Luger K, Mader A W, Richmond R K *et al.* Crystal Structure of the nucleosome core particle at 2.8Å resolution. *Nature* 1997, **389** (6648): 251~260
- 9 Featherslone C. Research get their first good look at the nucleosome. *Science*, 1997, **277** (5333): 1763~1764
- 10 Srajer V, Teng T-Y, Ursby T *et al.* Photolysis of carbon monoxide complex of myoglobin: nanosecond time-resolves crystallography. *Science*, 1996, **274** (5293): 1726~1729
- 11 Kay L E, Gardner K H. Solution NMR spectroscopy beyond 25 kDa, *Current Opinion in structural biology*, 1997, **7** (5): 722~731

- 12 Service R F. NMR researchers look to the next generation of machines. *Science*, 1998, **279** (5354): 1127~ 1128
- 13 McDermott G, Prince S M, Freer A A *et al.* Crystal structure of an integral membrane light-harvesting complex from photosynthetic bacteria. *Nature*, 1995, **374** (6522): 517 ~ 521
- 14 Zeng Z-H, Castano A R, Segelke B W *et al.* Crystal structure of mouse CD1: an MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science*, 1997, **277** (5324): 339~ 345
- 15 Garcia K C, Degano M, Stanfield R L *et al.* An $\alpha\beta$ T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science*, 1996, **274** (5285): 209~ 219
- 16 Tsukihara T, Aoyama H, Yamashita E *et al.* The whole structure of the 13-subunit oxidized cytochrome c oxidase at 2.8 Å. *Science*, 1996, **272** (5265): 1136~ 1144
- 17 Xia D, Yu C A, Kim H *et al.* Crystal structure of the cytochrome bc₁ complex from bovine heart mitochondria. *Science*, 1997, **277** (5322): 60~ 66
- 18 Doyle D A, Cabral J M, Pfuetzner R A *et al.* The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science*, 1998, **280** (5360): 69~ 77
- 19 Xu W, Harrison S C, Eck M J. Three dimensional structure of the tyrosine kinase cSrc. *Nature*, 1997, **385** (6617): 595~ 609
- 20 Rick R, Hornemann S, Wider G *et al.* NMR characterization of the full length recombinant murine prion protein mPrP (23~ 231). *FEBS Letter*, 1997, **413**: 282~ 288
- 21 Cate J H, Gooding A R, Podell E *et al.* Crystal structure of group I ribozyme domain: principles of RNA packing. *Science*, 1996, **273** (5282): 1678~ 1685
- 22 Crane B R. The Structure of nitric oxide synthase oxygenase and inhibitor complexes. *Science*, 1997, **278** (5337): 425 ~ 431
- 23 Ehrenstein D. Structure of key cytoskeletal protein Tubulin revealed. *Science*, 1998, **279** (1): 176~ 178
- 24 Rost B. Marrying structure and genomics. *Structure*, 1998, **6**: 259~ 263
- 25 Shapiro L, Lima C D. The Argonne structural genomics workshop: Lamaze class for the birth of a new science. *Structure*, 1998, **6**: 265~ 267

Some Recent Progress in Structural Biology.

WANG Da-cheng (*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*).

Abstract Recent years the structural biology have been developing very fast and growing into a new phase. The rate of determination of biomacromolecular structure has been reached to 5. 1/ day and goes up as an exponential curve. To the date of April '98, the released coordinates from PDB have been 7 454. Meanwhile the structure research combines with the functional research to gain insight into mechanisms of many biological process. The application of the third generation synchrotron radiation has greatly impact on X-ray crystal structure determination. With very bright X-ray from the synchrotron, one can start from very small crystals and gain a big structure, and also detect the instantaneous change of structure in time scale of 10^{-9} s. It therefore may open the door for the structure determination of membrane proteins and large complex and assembly as nucleosome core particle. The molecular weight of solution structure determined by NMR has beyond 35 000. Now the structural biology is marrying with the genomics to produce a new “big science”, the structural genomics, which will provide a large step towards the understanding of life in the postgenomic ear.

Key words structural biology, progress, methodology, prospective