

# 胡俊杰：用“十八般武艺”跨界解经典难题

●本报记者 李晨阳

去年底，中国科学院生物物理研究所研究员胡俊杰团队把一篇论文投到《自然-通讯》杂志。没想到，杂志编辑被“难”住了。

“我很难为这篇论文找到合适的审稿人。”编辑坦言，“因为这项研究太跨学科、太交叉了。”幸运的是，尽管最后只找到2位审稿人，但他们都给出了正面评价，使文章得以顺利发表。

这篇论文试图回答的问题是：细胞中的内质网是如何形成管状的？在探索这个难题的过程中，研究人员可谓用上了“十八般武艺”：化学交联、生物成像、人工智能(AI)结构预测、3D打印……相关专业知识涉及生物化学、细胞生物学、结构生物学、AI等多个学科。这让编辑很难找到对上述领域都有深入了解的学者。

写这样一篇论文，可不是为了炫技。

早在2008年，还是博士后的胡俊杰就在《科学》上发表论文，指出内质网管状结构的形成仅需要一类特定的膜蛋白。但由于这种蛋白自身的特殊性质，不论是他，还是很多更知名的同行学者，都迟迟无法成功解析其结构。

“这代表了一类难以解析结构的蛋白。”胡俊杰说，“在最近这篇论文中，我们将多种方法组合，特别是创新性采用了近年来爆火的AI结构预测和3D打印技术，巧妙解决了这个问题。”可见，这“十八般武艺”还真的一个都不能少。

之后，他们又采用相似的策略，解析了另一种在片状内质网形态维持中有着重要作用的蛋白。相关论文发表于《细胞科学杂志》。

## 探究“50纳米”的秘密

在著名科幻小说《银河系漫游指南》里，有一个非常经典的梗：“宇宙的终极答案是‘42’。”

而在像宇宙一样复杂的微观细胞世界里，也有这么一个神秘的数字：50纳米。

“‘内质网’这种细胞器，相信大家都不陌生。”胡俊杰对记者说，“但很少有人注意到，每个细胞只有一张内质

网，所有的内质网结构，不管看起来是粗面片状的，还是光面管状的，都是‘连通’的，事实上就是一张网——就像长寿面一样，看起来满满的一碗面，其实只有一根。”

高等动物细胞中片状内质网的厚度是50纳米，管状内质网的直径也是50纳米。有趣的是，决定前者厚度和后者直径的是不同蛋白，但它们在“50纳米”这个数字上达成了某种默契，这让细胞中的管状内质网和片状内质网能够顺畅地连接在一起。而在酵母菌这样的单细胞真核生物中，这个“默契”的数字则是30纳米。

胡俊杰近期连续发表的这两篇文章，探究的正是决定片状内质网厚度和管状内质网直径的两种蛋白结构。他选取的主要成管蛋白名叫Yop1p，而片状部分的支撑蛋白则是桥连蛋白Climp63。

成管蛋白Yop1p是胡俊杰的“老熟人”了。他在博士后期间的课题就是管状内质网的成形机制。2008年他发表在《科学》的论文指出，包括Yop1p在内的一个蛋白家族，是内质网能够形成管状结构的充分必要条件，纯化的Yop1p在体外重组后就能形成管状膜结构。

从那时起，他就希望能解析这类蛋白的结构，看看内质网的形态究竟是怎样被塑造的。

但他没想到，实现梦想要在15年之后。

## 将各种先进“武器”融会贯通

Yop1p蛋白的结构之所以难以解析，有这样几个原因。

传统的蛋白质结构解析方法主要包括两大类：冷冻电子显微镜和X射线晶体学。Yop1p由于分子量太小，不适用于冷冻电子显微镜。而它从膜上被纯化出来后，又总被裹在一层去垢剂中，难以形成晶体。更大的困难是，Yop1p蛋白的分子间有一些弱相互作用力，会使它们随机形成数量不等的寡聚体。这些长短不一的“贪吃蛇”进一步增加了还原单个蛋白结构的难度。

路都堵死了，怎么走？

结构生物学领域近年来闯出的一匹“黑马”——AI结构预测技术帮了大忙。他们先通过AI深度学习模拟出了Yop1p蛋白单体的大致结构，发现这个蛋白分子内的跨膜区等元件相互锁定在一个较为稳定的位置，换句话说，每一个Yop1p分子都是一块形状稳固的积木。

然后，他们运用化学交联的手法，把蛋白之间有弱相互作用的位置一一寻找出来，这样就获得了拼装Yop1p多聚体的“图纸”。

接下来，他们用3D打印技术将这个蛋白打印出来。有趣的事情发生了：两个蛋白模型按照之前鉴定的结合位点互相对准，“咔嗒”一下，就被严丝合缝对在一起。

“就像拼乐高一样。”胡俊杰笑道。

当用这种方法把4个蛋白拼接在一起时，就会看到一个有着特定弧度的结构，胡俊杰喜欢把它叫作“脚手架”。多个“脚手架”塑造内质网的膜结构时，就会让膜自然地弯曲起来，形成管状。更令人惊喜的是，Yop1p四聚体的弧度正好吻合酵母内质网管所需的30纳米膜曲度。

经过这样一连串的“组合拳”，胡俊杰团队终于成功揭秘了Yop1p蛋白聚合的模式以及曲膜的核心机制。

之后，他们又运用类似策略预测了桥连蛋白Climp63的结构。他们发现，单个Climp63蛋白的长度不到30纳米，两个Climp63蛋白形成“尾尾相对”的二聚体，长度恰好是50纳米！

时隔15年，他们终于获得了原先无法解析的蛋白结构。这个过程既得益于技术的进步，也体现了灵活运用各种方法、打好“组合拳”的研究思路。

审稿人表示，论文的最大亮点之一，就是“作者使用了巧妙的策略”。

近年来流传着一种说法：随着AI预测蛋白质结构的能力越来越强，结构生物学家们有可能“失业”。而胡俊杰的这些工作则证明，AI对科学家来



胡俊杰和《自然-通讯》论文的另一位作者合影(左一为向云,右一为吕蕊)。受访者供图

说,并非竞争对手,而是“最佳助手”。

## 跨界交叉更能“玩转”科学

尽管这两篇论文都获得了传统方法几乎无法解析的蛋白质结构,但胡俊杰不认为这些工作是单纯的结构生物学研究。“我们研究的重心还是在内质网的形态和功能上。”他说。

例如,Yop1p在哺乳动物中的同源蛋白REEP1,与一种人类遗传性疾病——痉挛性截瘫密切相关。他们的工作也由此揭示了管状内质网与这些疾病的内在联系。

作为一名生命科学领域的学者,胡俊杰的专业背景相当丰富。他本科在复旦大学学习生物化学专业,毕业后赴美留学,在纽约大学医学院学习研究胰岛素信号转导的结构基础。2005年,他获得药理学系博士学位,之后在哈佛医学院细胞生物学系/霍华德·休斯医学研究所从事博士后工作,研究管状内质网的成形机制。2012年,时年33岁的胡俊杰获得首届霍华德·休斯医学研究所国际青年科学家奖,是当时年龄最小的人选者。

生物化学、细胞生物学、药理学、结构生物学、生物物理学……这些不同领域的专业积淀成了胡俊杰科研生涯的宝贵财富。再后来,AI结构预测、3D打印……他积极接触各种新兴技术,并把它们应用在科学探索中。

“我常常鼓励学生们去学习、尝试各种技术和方法,对于很多传统思路无法解决的科学难题,破局的关键点往往就在这里。”胡俊杰说。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-023-38294-y>

<https://doi.org/10.1242/jcs.260976>