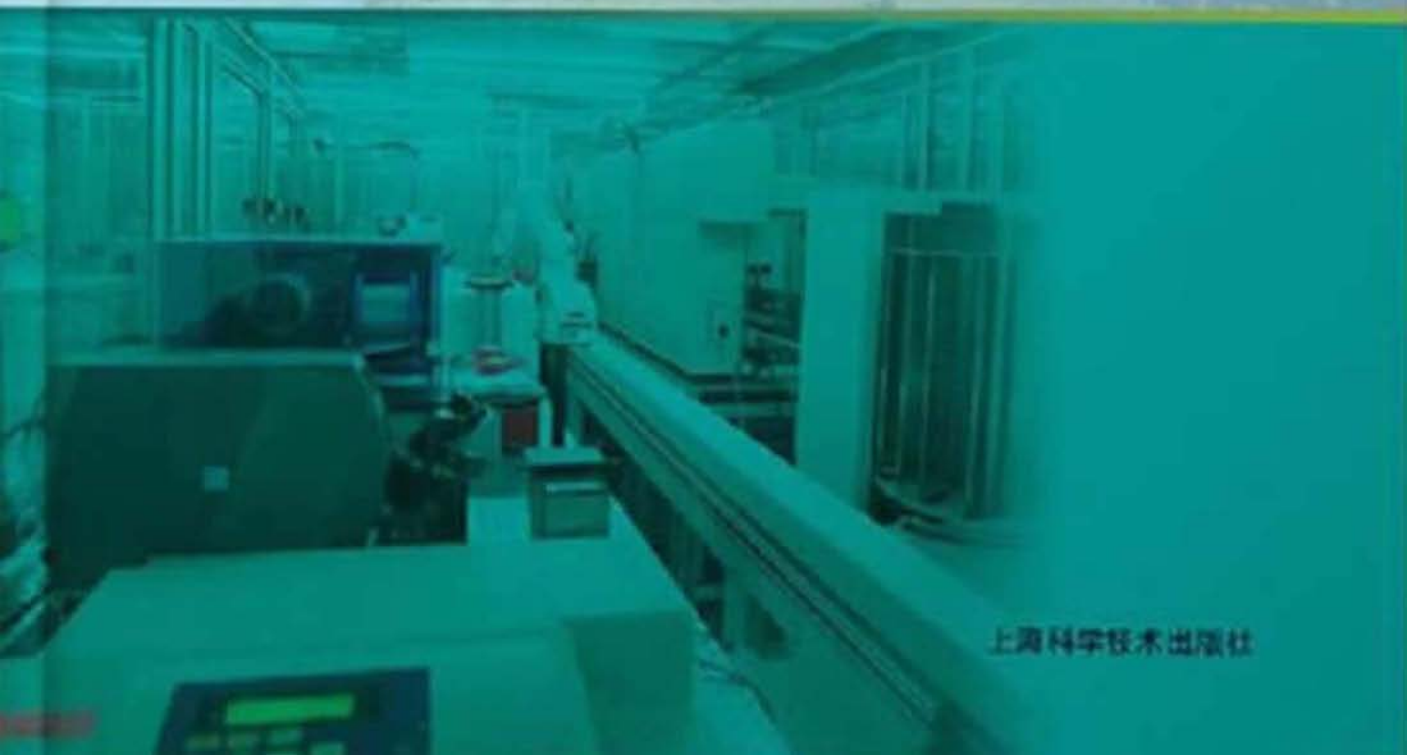




科学 专著：大科学工程

# 国家蛋白质科学研究 (上海) 设施的 设计与研制

主编 雷鸣 副主编 张荣光



上海科学技术出版社

# 国家蛋白质科学 研究(上海)设施的 设计与研制

主 编 雷 鸣

副主编 张荣光

上海科学技术出版社

Shanghai Scientific & Technical Publishers

---

图书在版编目(CIP)数据

国家蛋白质科学研究(上海)设施的设计与研制 /  
雷鸣主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2018.12  
(科学专著: 大科学工程)  
ISBN 978-7-5478-4179-2

I. ①国… II. ①雷… III. ①蛋白质—科学研究—基  
础设施建设—研究—中国 IV. ①Q51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 206294 号

---

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助

封面照片由崔一鸣、高馨提供

国家蛋白质科学研究(上海)设施的设计与研制

主 编 雷 鸣

副主编 张荣光

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行  
上海科学技术出版社  
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235 www.sstp.cn)

上海中华商务联合印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 33 插页 30

字数 700 千字

2018 年 12 月第 1 版 2018 年 12 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-4179-2/Q·61

定价: 278.00 元

---

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

## 内容提要

国家蛋白质科学研究(上海)设施(NFPS)是我国为适应对蛋白质结构与功能的重大基础科学研究需要,把蛋白质科学研究推向世界一流水平,在“十一五”和“十二五”期间兴建的国家重大科技基础设施,其中包括九大系统的先进科学仪器装置和大型成套设备,即规模化蛋白质制备系统、蛋白质核磁共振分析系统、集成化电镜分析系统、质谱分析系统、复合激光显微镜系统、分子影像系统、数据库与计算分析系统,还有位于“上海光源”(SSRF)内的蛋白质晶体结构分析系统和蛋白质动态分析系统(统称“五线六站”)。

本书围绕该设施建设的目的意义,规划、审批、建筑安装、工艺测试和系统验收过程,各个系统的具体设备配置、性能、运行原理、操作特点和使用维护的注意事项,以及在设施开放服务过程中用户所取得的举世瞩目的成果,全面进行了介绍与阐释,帮助读者理解该设施在蛋白质研究以及其他相关研究中的巨大应用潜力,掌握具体使用其中设备仪器的方式方法,懂得它在世界同类设施中名列前茅的地位。为此,撰稿人员提供了大量表格、实物照片、示意图,细致描述了建筑安装进程、测试流程和实验结果,力求让专业读者对设施有全面周详的了解。对于书中所涉及的一些较为专门的科学概念,亦以脚注形式加以简明扼要的解释。

本书撰稿人就是参加 NFPS 建设、维护和开放服务,同时利用 NFPS 设备开展研究的科技人员,其目标读者为生物物理学与分子生物学特别是涉及蛋白质研究各学科领域的研究和教学人员及学生、材料科学与单分子技术的研究教学人员及学生。由于本书较为注重语言上的深入浅出,在行文上把平实的轮廓性介绍与深入的分析结合起来,因此相信也能供其他对我国大科学工程感兴趣的读者阅读,以了解我国这一大科学设施之概貌。

## 编写人员名单

主 编：雷 鸣

副主编：张荣光

撰稿人：于 洋 王 艳 王鑫艳 孔亮亮 邓 玮

刘志军 许先慧 牟 波 苏 晨 李俊睿

李 娜 吴 萍 何淑芳 汪利俊 张盈怡

张 珺 张蔚哲 周晓洁 姚德强 袁青宁

高 馨 唐雨钊 曹 禹 彭 超

## 《科学专著》系列丛书序

进入 21 世纪以来,中国的科学技术发展进入到一个重要的跃升期。我们科学技术自主创新的源头,正是来自科学向未知领域推进的新发现,来自科学前沿探索的新成果。学术著作是研究成果的总结,它的价值也在于其原创性。

著书立说,乃是科学研究工作不可缺少的一个组成部分。著书立说,既是丰富人类知识宝库的需要,也是探索未知领域、开拓人类知识新疆界的需要。特别是在科学各门类的那些基本问题上,一部优秀的学术专著常常成为本学科或相关学科取得突破性进展的基石。

一个国家,一个地区,学术著作出版的水平是这个国家、这个地区科学研究水平的重要标志。科学研究具有系统性和长远性、继承性和连续性等特点,科学发现的取得需要好奇心和想象力,也需要有长期的、系统的研究成果的积累。因此,学术著作的出版也需要有长远的安排和持续的积累,来不得半点的虚浮,更不能急功近利。

学术著作的出版,既是为了总结、积累,更是为了交流、传播。交流传播了,总结积累的效果和作用才能发挥出来。为了在中国传播科学而于 1915 年创办的《科学》杂志,在其自身发展的历程中,一直也在尽力促进中国学者的学术著作的出版。

几十年来,《科学》的编者和出版者,在不同的时期先后推出过好几套中国学者的科学专著。在 20 世纪三四十年代,出版有《科学丛书》;自 20 世纪 90 年代以来,又陆续推出《科学专著丛书》《科学前沿丛书》《科学前沿进展》等,形成了一个以刊物名字样科学为标识的学术专著系列。自 1995 年起,截至 2010 年“十一五”结束,在科学标识下,已出版了 25 部专著,其中有不少佳作,受到了科学界和出版界的欢迎和好评。

为了继续促进中国学者对前沿工作做有创见的系统总结,“十二五”期间,《科学》的编者和出版者决定对科学系列学术著作做新的延伸,将科学

专著学术丛书扩展为三个系列品种,即《科学专著:前沿研究》《科学专著:生命科学研究》《科学专著:大科学工程》,继续为中国学者著书立说尽一份力。\*

随着中国科学研究向世界前列的挺进,我们相信,在科学系列的学术专著之中,一定会有更多中国学者推陈出新、标新立异的佳作问世,也一定会有传世的名著问世!

周光召

《科学》杂志编委会主编

2011年5月

---

\* 出版者注:在2017年,科学专著学术丛书又增加了第四个系列品种——《科学专著:自然资源》。

## 序

生命科学是 21 世纪自然科学中极为重要的学科,众多科学问题的解决有待于生命科学研究的突破。这个领域的挑战和机遇并存。生命科学与人类健康和疾病,与农业、林业、畜牧水产业生产,与国防安全有着密切的关系。蛋白质是由基因编码、由多种氨基酸聚合而成的生物大分子,是一切生命活动的承担者,也是生物体最重要的组成成分和生命活动最基本的物质基础。生物体的生长发育、遗传变异、认知与行为、进化与适应性等一切生命科学问题的奥秘,都可以而且必须从蛋白质及其与其他生物分子的相互作用中,找到证据和答案。生命科学的突破有赖于从整体角度,在分子、细胞、组织和器官等各个不同水平上认识蛋白质。随着“人类基因组计划”的实施与生命科学进一步的发展,对蛋白质结构及功能的系统性阐明,成为生命科学领域的下一个重要目标,由此促成了蛋白质科学的飞跃式发展。从结构与功能上对蛋白质进行全面分析,有助于人类了解和回答生命科学中的重大基础理论问题,也有助于人类从根本上阐释各类重大疾病的发生发展机理,进一步推动疾病的检测与治疗,延缓衰老和提高全人类的生活质量,有助于提高农作物、畜产品、水产品的产量与质量。蛋白质科学与技术的突破,也将推动生命科学产业的发展。蛋白质药物包括抗体药物及疫苗,无疑对医药产业有着举足轻重的影响力。在全球竞争的大背景下,世界各国发达国家纷纷建立或计划建立先进的大型科研设施,以支持本国的蛋白质科学研究。

习近平总书记曾说,我们国力增强了,要有凝心聚力办大事的自信,关键是要把最好的资源配置起来,让各类人才的智慧充分发挥,聚天下英才而用之,通过大家一个个人生梦、事业梦的实现,促进整个中国梦的实现。生命科学研究作为我国实现伟大复兴的重要一环,仍然存在一些亟待解决的突出问题。为切实推进我国的生命科学研究,2008 年 11 月,国家发展和改革委员会批准投资建设国家蛋白质科学研究(上海)设施(NFPS),希望通过这一研究设施的建设,创建我国蛋白质科学研究与技术创新的基地,形成具有国际一流水平和综合示范作用的蛋白质科学研究支撑体系,全面提升我

国蛋白质科学研究能力。此项目成为我国生命科学领域的第一个大科学工程项目。目前,设施已顺利建设完成,并且高质量地通过了国家验收。国家蛋白质科学研究(上海)设施的建设与落成,是我国生命科学领域大科学装置建设史上的一件大事,标志着中国的蛋白质科学研究基础设施进入了第一梯队。她集成了具有不同空间和时间分辨能力的仪器与设备,形成了蛋白质研究的先进体系,在分析精度、检测极限和处理通量上均取得了突破,其中包括可以获得原子分辨率尺度的三维结构信息的同步辐射光源装置、可以阐明蛋白质相互作用动态界面及相互作用过程中动力学特征的核磁共振设备、可以解析高分子量蛋白质复合物的电子显微镜技术设备等。

国家蛋白质科学研究(上海)设施主要建成九大系统,实现了蛋白质结构研究五大能力的提升,即规模化蛋白质制备能力、多尺度结构分析能力、多层次动态研究能力、蛋白质修饰与相互作用分析能力、数据库与计算分析能力。这五大研究能力的提升,极大地增强了中国科研的实力,并将随着实际需求的加大和不断进行的后续完善与改进,从源头上拓宽我国科学技术自主创新的渠道。

经过多年发展,我国蛋白质科学研究领域涌现出一批优秀的专业人才,而且在管理机制方面积累了经验。国家蛋白质科学研究(上海)设施在建设过程中汇集了其中的科研及管理英才,在建筑安装、设备采购、用户调研、工艺验收等方面均取得了非常大的成功。这本由国家蛋白质科学研究(上海)设施原主任雷鸣研究员组织撰写的专著《国家蛋白质科学研究(上海)设施的设计与研制》,从科学和技术层面,系统地总结了该大科学装置的设计与研制经验,是为我国其他大型基础类科学研究设施建设提供宝贵借鉴的书籍,同时向我国生命科学领域的科学家们介绍了这一先进技术平台的性能特点、测试操作和突出应用成果。我作为生命科学研究领域的一员,很荣幸地参与了国家蛋白质科学研究(上海)设施的立项建设过程。我的实验室和全国数百个实验室一样,很多科研工作是基于此设施开展与进行的,也得到了设施工作人员的专业指导。他们的辛勤工作和无私奉献,大大推动了课题的进展。作为中国蛋白质研究力量的一分子,我对我国蛋白质科研设施的长足进步倍感欣慰和自豪,对设施的建设者及运行管理者充满敬意,在此深表感谢。

党的十九大提出新时代坚持发展中国特色社会主义的战略任务,要实现建成社会主义现代化强国的宏伟蓝图,实现中华民族伟大复兴的中国梦,必须拥有强大的科技实力和创新能力。国家蛋白质科学研究(上海)设施是探索生命科学奥秘的“国之利器”,也是我们迈向世界科技发展前列的得力阶梯。她的自主创新居于国际领先水平,她也正在为我国生命科学领域的科学家们作出辛勤的奉献。我相信,她将持续为科学研究提供并且创造强有力的支撑,以推动我国的生命科学事业不断登上新的高峰。



中国科学院院士

中国科学技术大学教授

2018年10月23日

## 前 言

子曰“工欲善其事，必先利其器”。在我国由制造大国向创造大国转型的重要时期，如何将中国的科学研究打造成支撑国家建设的强劲引擎，可谓科学界头等大事之一。为善成此事而打造一批具备超强探索力的科研设施，并形成刺向前沿、揭示未知的“国之利器”，不仅体现了国家的战略需求，也是中华民族为全人类文明所作出的贡献。在这一时代背景下，国家蛋白质科学研究(上海)设施应运而生，标志着我国在生命科学领域从跟随者向先行者的角色转换。

蛋白质作为最重要的生物分子，是生物功能的主要执行者，也是生命活动的承载体。认识蛋白质不仅是人类了解自身的必经之路，而且是对抗疾病、改善健康的关键一环。我国曾举全国之力，为蛋白质科学作出过重要贡献，然而囿于国力所限以及人才匮乏的事实，数十年来只能在西方科学家的背影后面亦步亦趋，反复用纪念曾经的成就来掩盖长期停滞不前的尴尬。经过长时间的国力发展与技术积累，中国的“蛋白质人”终于迎来了属于自己的发展契机！一方面，我国的制造能力足以支撑以蛋白质科研为核心的设备建造，同时多年的引才计划形成了合理的人才储备，使得蛋白质科研设施的建设具备了现实性；另一方面，精准医学在 21 世纪突飞猛进，需要强大的蛋白质科学基础设施提供理论支撑和实现技术。这意味着，蛋白质科研设施将不是一个精致而昂贵的“科学家玩具”，而会成为关乎人民健康水平提高和生活方式改善的创新工厂。由此，人们足可理解蛋白质科研设施建设的必要性。

蛋白质分子是在空间折叠上高度复杂、时间过程上高度动态，同时还处于高度交互的信息与物质网络之中的生物大分子。理解蛋白质的功能运转和调节方式，意味着需要拥有物理、化学、生物数据采集与分析之强大能力的复杂仪器系统。这些系统的任何子模块的设计与制造，都是相当困难的工程，更遑论为发挥这些系统的最大能力，需要将所有的模块集成化，来形成联动大装置。这就使整个设施的建设难度成数量级地增长。为了克服这样的困难，我们将全国乃至全球范围内处于各个子系统的专家和技术人员

集中整合成为精干的设计与建设队伍,使过去各自为战的“小分队”,在建设过程中逐步形成为蛋白质科学技术的“联合舰队”,克服了诸多技术困难,终于形成了本设施的九大技术系统,即规模化蛋白质制备系统(第2章)、蛋白质核磁共振分析系统(第5章)、集成化电镜分析系统(第6章)、质谱分析系统(第7章)、复合激光显微镜系统(第8章)、分子影像系统(第9章)、数据库与计算分析系统(第1—9章相关内容)及位于上海光源内的“五线六站”——蛋白质晶体结构分析系统(第3章)和蛋白质动态分析系统(第4章)。经过不断改善与磨合,具备了五大蛋白质科研能力——规模化蛋白质制备能力、多尺度结构分析能力、多层次动态研究能力、修饰与相互作用分析能力、数据库与计算分析能力,能够全面支撑我国蛋白质科学研究所面临的大部分技术与仪器需求。

除了技术上需要克服的种种困难,在大科学设施的建设过程中,大量的非技术性困难也是现实的问题。设施建设是为了支持创新,但其本身就是一项前无古人的创新性工作。如何调动技术人员积极性,如何形成适应大联合系统所需的新型管理制度,如何应对旧科研体制的滞后性所带来的阻力与干扰,都是建设人员需要殚精竭虑、不断创新,有时甚至作出妥协,才能一一加以处置的问题。

本专著的第1章总括介绍了建设这样国际先进的蛋白质研究大科学设施的重大意义、主要目标和决策及实施过程,从第2章到第9章具体介绍各个技术系统的原理、配置、性能、安装调试和开放服务情况,第10章介绍设施开放服务的管理制度建设,还有用户通过使用设施所取得的若干尤其突出的成果。编写的具体分工如下:第1章,汪利俊、曹禹、高馨;第2章,牟波、邓玮、张珺;第3章,姚德强、张蔚哲;第4章,李娜、唐雨钊、周晓洁;第5章,刘志军;第6章,孔亮亮、袁青宁、张盈怡、李俊睿;第7章,彭超、吴萍、苏晨;第8章,于洋、何淑芳、王艳;第9章,王鑫艳;第10章,许先慧。

国家蛋白质科学研究(上海)设施的建设已经一曲终了,但是它的运行正是发轫之初,前途尚远。在这样一个时刻,我们全体蛋白质设施的设计者、建设者和运行者再次坐在一起,将过去9年时间里所做的种种努力加以总结回顾,将我们的欣然所得与无奈之舍,均原原本本地呈现于读者面前,希望能让热爱蛋白质研究的科学家们了解本设施的特点,更好地利用这一

“利器”以善佳事；希望能为准备或者正在进行科学设施建设的同行们提供参考，使他们的建设过程更加顺利，成果更加辉煌；也希望普通的读者看到我们这本书，能够对我国的科学设施建设工作有所了解，感受我国蛋白质科研事业的谟烈与艰辛。当然，我们更希望自己亲手建设的蛋白质设施，能够跨越险滩、直济沧海。愿她在征途上从此一帆风顺，与其他的科研院所携手，助力中华民族之伟大复兴！

雷 鸣 张荣光

2018年5月1日

# 目 录

第 1 章 总论 .....	1
1.1 国内外发展趋势与现状 .....	2
1.2 建设的必要性 .....	5
1.3 上海设施建设的目标 .....	8
1.4 建设历程 .....	9
1.5 科学意义和社会效益 .....	15
1.6 推进分类改革,“率先行动”争创一流 .....	17
参考文献 .....	18
第 2 章 规模化蛋白质制备系统 .....	19
2.1 规模化蛋白质制备系统概述 .....	19
2.2 系统建设目标、技术方案和验收指标 .....	20
2.3 规模化克隆和蛋白质可溶性筛选模块 .....	22
2.4 多种体系蛋白质表达模块 .....	32
2.5 大规模蛋白质纯化模块 .....	49
2.6 蛋白质性质表征模块 .....	52
2.7 自动化结晶和观察模块 .....	53
参考文献 .....	56
第 3 章 蛋白质晶体结构分析系统 .....	57
3.1 科学目标与建设目标 .....	57
3.2 系统构成与系统设计 .....	59
3.3 蛋白质微晶体结构线站(BL18U1) .....	60
3.4 蛋白质复合物晶体结构线站(BL19U1) .....	83
3.5 高通量晶体结构线站(BL17B1) .....	93
3.6 线站总体 .....	102
3.7 束线调试及验收测试 .....	110
3.8 运行开放以及用户成果 .....	138
参考文献 .....	138
第 4 章 蛋白质动态分析系统 .....	140
4.1 同步辐射生物 X 射线小角散射线站 .....	140
4.2 同步辐射红外谱学线站 .....	175
参考文献 .....	212

## 目 录

第 5 章 核磁分析系统 .....	215
5.1 核磁系统概述 .....	215
5.2 核磁系统的初步设计方案 .....	216
5.3 核磁设备的安装、调试、验收 .....	233
5.4 核磁系统的开放运行成果 .....	250
参考文献 .....	253
第 6 章 电镜分析系统 .....	255
6.1 科学目标与建设目标 .....	255
6.2 电子显微镜 .....	257
6.3 透射电镜样品的基本制备技术 .....	269
6.4 电镜数据的收集及处理 .....	287
6.5 电镜系统的工艺测试与验收 .....	295
6.6 电镜系统用户成果介绍 .....	300
参考文献 .....	303
第 7 章 质谱分析系统 .....	305
7.1 科学目标与建设方案 .....	305
7.2 蛋白质样本制备模块 .....	310
7.3 蛋白质高分辨鉴定模块 .....	320
7.4 蛋白质修饰的规模化分离和定位模块 .....	325
7.5 功能蛋白质及其相互作用的定量分析模块 .....	327
7.6 安装调试 .....	329
7.7 测试验收 .....	339
7.8 用户开放成果 .....	354
参考文献 .....	371
第 8 章 复合激光显微镜系统 .....	374
8.1 科学目标 .....	375
8.2 工程工艺设计 .....	377
8.3 设备的到货、安装与调试 .....	379
8.4 测试与验收 .....	395
8.5 运行开放与用户成果 .....	427
参考文献 .....	440
第 9 章 分子影像系统 .....	442
9.1 系统概述 .....	442
9.2 系统设计方案 .....	443
9.3 系统安装、调试及研究计划 .....	451

9.4 系统测试与验收 .....	453
9.5 系统开放运行成果 .....	469
参考文献 .....	473
第 10 章 用户开放服务 .....	475
10.1 用户服务管理流程 .....	475
10.2 用户会议及培训 .....	476
10.3 用户成果管理 .....	478
参考文献 .....	488
索 引 .....	489
图 版	

# 图 版



图 2-7 高通量自动化构建系统安装调试

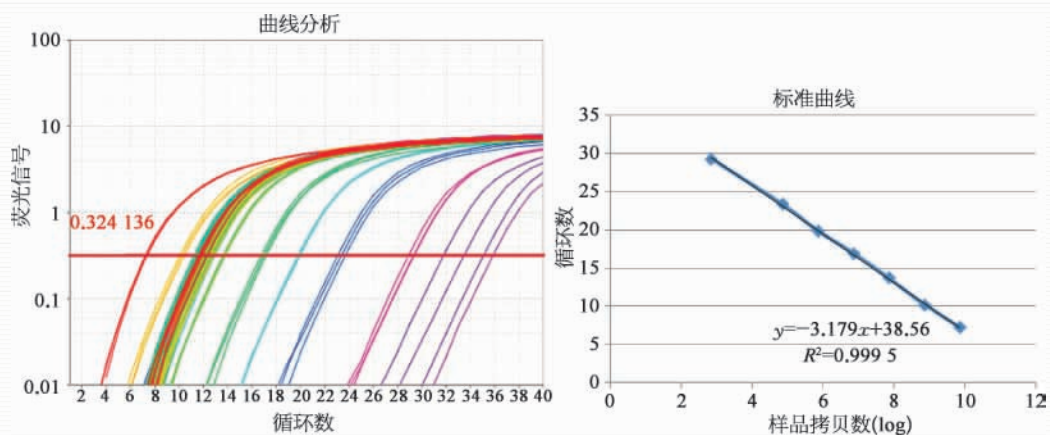


图 2-20 实时荧光定量 PCR 数据的扩增曲线分析和标准曲线