

常院士：

您好。祝您 2008 年身体健康，事业顺利。

我是西安交通大学生物工程专业的一名大三学生。我希望能考取您的研究生，做膜蛋白的解析工作，并且想于今年暑假到您实验室参观与学习。希望您能接纳。

我一直对膜蛋白的三维结构和功能解析很感兴趣，高中时听说人类破解了“基因天书”，我感到很震惊。现在才知道要想破解“人类天书”，路还很长，而且首先得明确什么是关键。不错，就是蛋白质。蛋白质是构成人体的重要组分，其作用非常广泛，体内绝大多数酶是蛋白质，仅这一点就可说明蛋白质的重要地位。当然，蛋白质还充当激素、结构物质等角色。蛋白质的一个不容忽视的作用是作为生物膜上的结构和功能物质。生物膜功能涉及物质运输、能量转换、信号转导等重要生命活动，其中无不涉及蛋白质的作用，蛋白质一方面保证了膜适当的流动性，还可以作为物质运输的载体或通道、胞外信号的受体、膜酶等等。由此，看来解析膜蛋白的三维结构和功能意义确实非同寻常。

膜蛋白的解析史上有两个重要事件：一个是米歇尔教授等在世界上第一个解析膜内在蛋白，他们以 0.32nm 的高分辨率给出了紫色细菌光和反应中心的三维结构，接着又对其功能进行了阐释。可以说其成果是膜蛋白解析领域的一个里程碑。另一个是麦金农对离子通道的解析和阿格雷对水通道的解析，他们都做出了非常杰出的成果，并且都获得了诺贝尔奖。

2004 年，您在 Nature 上发表了关于菠菜主要捕光复合物(LHC-II)的晶

体结构的文章，1) 在 0.272nm 分辨率测定了重要光合膜蛋白 LHC-II 的晶体结构，发现了膜蛋白结晶的第三种类型；2) 建立了包括膜蛋白、色素分子和脂分子在内的蛋白脂质体的完整的 LHC-II 结构模型，提供了近三万个(29038)独立的精确的原子坐标；3) 首次基于精确的结构数据对高等植物的光能吸收、传递和光保护等热点问题进行了探讨。这无疑是对植物光合作用研究的跨越性贡献，我非常敬佩您，更是您做研究的态度。也正是这一点，是我决定考取您的研究生。我会是实验室最勤奋的一位，是最耐得住寂寞的一位，最富创造性的一位。

当然，膜蛋白的解析并非易事。当前主要研究的大都是膜内在蛋白，其特点是整合在膜内，具有两亲特性，要想将其从膜上分离出来需要特殊的去垢剂及适当的条件才能不致失活或结构变化。当前解析膜蛋白的方法主要是 X 射线衍射法、NMR 和电镜三维重建，其中 X 射线衍射法的最大特点是分辨率极高，可达 0.1nm，这是由 X 射线的特性决定的。其高分辨率决定了 X 射线衍射法的重要地位。NMR 则可以用来显示蛋白质构象变化的整个动态过程，但是对于非水溶性的蛋白却有局限性。当然，Klug 发明的低温电镜三位重建技术也在一些方面发挥作用。总之，X 射线衍射法还是最主要的，自 X 射线被伦琴发现到布拉格父子提出布拉格方程，然后建立 X 射线晶体学以来，X 射线已经为人类做出了巨大的贡献，特别是在医学上的应用。当然，X 射线也为数十人获得诺贝尔奖创造了条件。

当前，摆在众人面前的难题便是如何获得能够用于 X 射线衍射的蛋白质晶体（一般是单晶）。单晶要求高纯度、无孪晶、方向性好等。

米歇尔教授在完成紫色细菌光合反应中心的解析之后，专门出了一本书讲蛋白质结晶学。当然，蛋白质结晶过程极为复杂，受众多因素影响，蛋白质纯度、pH、温度、水活、载体等都很重要。有人曾在低重力条件下进行实验，效果很好。考虑到蛋白质晶体结构的维持大部分靠水分子间作用（含水 30%-70%），而膜蛋白的两亲性又使得其在水中难以形成稳定的规则排列的晶体，于是有人提出用另一种特殊溶液替代水。蛋白质结晶学现已成为一门艰难而有重大意义的学科，我认为如果谁能在此领域做出成绩，其意义远大于 10 个乃至 100 个膜蛋白的解析。

以下是我的简介：

我叫范敏锐，21 岁，汉族，家在陕西咸阳。2005 年 9 月入学在信息工程专业，但非兴趣所在。2006 年 4 月恰逢米歇尔教授来交大作报告，深受影响。于是，突破困难，进入生命学院生物工程专业。努力学习，同时关注生命科学前沿发展，如泛素研究、染色质重塑以及端粒等。平时喜欢关注科研动态，对 Nature、Science、Cell 上的文章都看过一些，对阅读英文文献不存在太大问题。现在四六级已经都通过，正在辅修德语，即将考托福。并且时常读 Science 在线文章以提高英语阅读能力。至今，我已接触过 4 位诺贝尔奖获得者，即米歇尔、野依良治、阿龙·切哈诺沃及恩斯特（高分辨率 NMR 的发明者），对我影响最深的是米歇尔，野依良治让我明白了兴趣的重要性，切哈诺沃告诉了我泛素化及类泛素化在染色质重塑方面的知识，鼓励我最多的是恩斯特，并且我们合影留念，他让我明白了科研历程的艰辛和 passion 的重要性。

我的科研实践经历包括：

- 1) 果酒发酵，收获是掌握了酵母菌的计数和实验数据的分析及处理；
- 2) 黄豆脲酶的提取及动力学参数测定等，收获是掌握了脲酶的提取及纯化、分子量测定、最适温度及 pH 测定、抑制剂研究方法等；
- 3) 太白参对苯丙芘导致的小鼠细胞 DNA 损伤的抑制作用，收获是掌握了 PBS、细胞裂解液等的配制，最重要的是初步掌握了单细胞凝胶电泳法分析损伤 DNA，另外还有一些氧化还原酶活性的测定；
- 4) 参与关于肠道菌群平衡的体外模拟研究方案的设计及化学基因组学中小分子靶蛋白的实验方案设计。
- 5) 参与苯并芘对乳腺癌细胞中甲基化影响的研究方案的设计，并即将投入研究。

我愿意为中国生命科学事业的发展作毕生努力。我会最努力，最认真，最诚实，敢于创新。

希望您在百忙之中能回复，非常感谢

此致

敬礼

晚辈 范

敏锐

2008 年 2

月 24 日

