

# 分子细胞科学卓越中心人员研究领域布局

## 一、领域整体布局

细胞是生命活动的基本单位。生物的生长、发育、繁殖与进化等一切生命活动都以细胞为基础。多细胞生物包含多种形态与功能各异的细胞,所有这些细胞都是由单个的受精卵分裂、增殖、分化而来的。为什么受精卵可以产生所有类型的细胞?为什么在生命个体发育过程中细胞的形态和功能会发生转变?为什么某种组织的细胞(如肝细胞、神经细胞、肌肉细胞)一旦形成就会稳定维持它的特性?为什么有机体的正常细胞可以转变为不正常的癌细胞或其它病变细胞?关于细胞的这些待解之谜是当代生命科学基础研究的热点前沿。作为生命的基础,细胞里包含众多种类的分子,如 DNA、RNA 和蛋白质等,这些分子相互作用,构成了细胞的各种亚结构,展现了纷繁复杂的各种生命现象,实现了细胞的基本生命活动。对于这些分子功能以及分子事件的研究和理解是解码生命奥秘的关键所在。

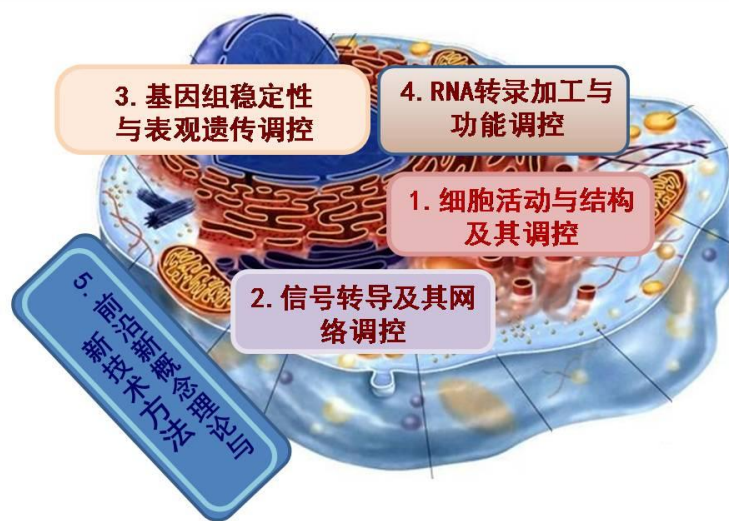
从学科领域的角度来说,生物分子(如 DNA、RNA 及蛋白质等)的化学特性和它们如何协同组装成大分子复合物和细胞亚结构,及其在细胞物质与能量代谢过程中的功能是生物化学与分子生物学研究的最基本问题;破解细胞(如受精卵)增殖并特化为各种细胞、组织和器官,进而创造出生命个体的奥秘,是细胞生物学与发育生物学研究的最基本的问题;有机体正常细胞何以转化为病变细胞(如癌细胞),揭示其内在机制是分子细胞转化医学研究的最基本问题。不同学科关注的最基本问题可归结到“细胞命运决定与分子调控”,回答这一问题将帮助阐释“细胞的生命本质与活动规律”。

细胞的生命活动依靠细胞内成千上万的分子来执行。绘制一张细胞基本生命活动的分子调控图谱是分子细胞研究领域终极目标之一。而要真正实现这一目标,除了运用传统的分子细胞研究方法,还需要

借助和发展不同于经典实验生命科学的新技术和新方法，进行多学科交叉，系统研究细胞生命活动规律。

分子细胞科学卓越中心将着眼于细胞这一基本生命单元，从分子入手，集中优势力量、协同攻关“细胞的命运决定与分子调控”这一重大科学问题。中心将采用“4+1”的模式部署研究方向，以（1）“细胞活动与结构及其调控”、（2）“信号转导及其网络调控”、（3）“基因组稳定性与表观遗传调控”和（4）“RNA 转录加工与功能调控”作为主攻方向，运用（5）“前沿新概念理论与新技术方法”作为创新手段和新突破口，致力于破解生物分子如何调控细胞增殖、分化与转分化、细胞凋亡与坏死、衰老与病变等关于细胞“生”、“老”、“病”、“死”命运的奥秘。具体地说，“细胞活动与结构及其调控”着重阐释细胞的结构、活动及其时空动态变化。“信号转导及其网络调控”、“基因组稳定性与表观遗传调控”和“RNA 转录加工与功能调控”着重揭示生物分子对细胞生命活动的调控。“前沿新概念理论与新技术方法”旨在探索发现新的科研方式与途径，提升分子细胞科学研究的能力。

## 核心科学问题：细胞的命运决定与分子调控



## 二、领域方向布局

### 研究方向一：细胞活动与结构及其调控

细胞不仅是地球上姿态万千的生命中能独立存活的最小单元，也是形成复杂生命的组织、器官的最小功能单元。自我繁殖、自主活动和多样性是生命区别于非生命的重要特征，而这些特征都依赖于细胞结构的动态性。真核细胞是由细胞质膜包裹的，含有细胞核、内膜系统等细胞器和细胞骨架、染色体等结构的复杂个体。细胞的内部结构不是一成不变的，而是处在高度时空依赖性的、有规律的动态变化之中。这种规律性动态变化不仅是细胞增殖和维持其基本生命活动所必需的，也是细胞能够改变其形态和命运、发挥各种功能的基础。不同状态（如细胞增殖、分化、运动、衰老和死亡）、不同组织的细胞，同一组织但不同类型细胞，甚至不同物种的同类细胞都会呈现出不同的形态、结构和功能。另一方面，特定功能和状态的细胞又需要维持特定的形态和结构。由于各种类型的细胞都是从卵细胞逐渐发育分化而来，细胞维持和改变其形态、结构和功能的能力以及相关的分子调控机理，便成为认识生命多样性和复杂性的重要科学问题。对这些问题的研究和认识是生命科学中向下衔接分子生物学和生物化学，向上衔接发育生物学和动物学的桥梁与纽带，对认识肿瘤等疾病的发生发展也具有重要意义。

本研究方向将从“细胞形态和功能的可塑性”、“细胞器的发生与功能”、“细胞特化结构的形成、变化与功能”这三个层次或方面分进合击，探索细胞膜、细胞骨架和细胞器等各种亚细胞结构的形成、时空动态性、相互关联及分子调控机理，阐明细胞形态和功能多样性的维持与改变的调控机制。

### 研究方向二：信号转导及其网络调控

信号转导是细胞接收、整合和响应环境信息的主要途径。细胞通

过胞膜或胞内受体感受信息分子的刺激，将这些外界信号转导为细胞内各种分子的变化，从而改变细胞内代谢、生长、死亡和其他功能。然而，细胞中的信号传递并没有人们起初预言的那么简单，因为细胞在增殖、分化和死亡过程中，为了响应各种环境信号变化，进化出了许多条信号转导通路。而且，信号通路之间又相互牵连和相互对话，增添了信号转导网络的复杂度。这种复杂性给细胞信号转导的研究带来了前所未有的挑战。信号通路的耦合、协同如何构成复杂而精确的信号转导调控网络，从而决定细胞命运成为这一领域的关键科学问题，而鉴定信号通路中新的分子功能、新的修饰方式以及新的胞内信号传递调节方式一直是国际公认的研究前沿。另外，细胞信号转导异常与很多复杂性疾病（如癌症、糖尿病、神经退行性疾病等）相关，因而细胞信号转导的研究对于加深认识生命过程和揭示生命的本质、阐明疾病的发生发展机制和规律都具有重要的科学意义。

本研究方向将从“信号转导途径关键节点”、“信号转导途径间的协同”和“信号转导网络及其调控”三个层面入手，点到线、线到网，最终探明细胞信号的传导网络，破解细胞各条信号通路间的对话机制，阐释它们调控细胞命运的功能机制，揭示细胞信号通路与重大疾病的关系。

### 研究方向三：基因组稳定性与表观遗传调控

生物体的遗传信息主要储存在基因组（染色体）中。基因的稳定及变化是物种传代和进化的基础。基因组的稳定性保证了基因在染色体及细胞核中的正确位置，保证了基因的正常的时空表达，从而使细胞在各种分子行使正常功能的前提下顺利完成各项生命活动。基因组（染色体）不稳定（如发生 DNA 突变、染色体移位或融合、染色体拷贝数增减等）会直接造成 DNA 复制、RNA 转录或蛋白质合成错误，使细胞不能进行正常生命活动，这也是细胞衰亡及很多疾病发生的生

物学基础。因此，研究基因组稳定性及表达调控网络是生命科学研究的前沿。

表观遗传调控研究是近年来进展最为迅速的一个领域。表观遗传是指不涉及 DNA 序列改变、可稳定遗传的基因表达方式。其主要研究对象是存在遗传信息的染色体和染色质，涉及包括 DNA 修饰(DNA 甲基化)、组蛋白修饰(组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等)、染色体重塑等复杂的生物化学过程。表观遗传在传统的遗传理论(基因决定论)的基础上增加了一层基因表达的调控方式，给细胞的增殖、分化和死亡等生命过程的研究增加了崭新的内容，同时也带来了巨大的挑战。因为表观遗传调控研究的复杂性和难度远胜于人们对于基因的研究。为此，世界各国对表观遗传调控研究高度重视，各类大型研究计划应运而生(如美国 NIH 表观基因组路线图计划,以及以此为基础的国际人类表观基因组协会计划等)。研究 DNA 甲基化、组蛋白修饰等调控染色质结构的分子机理有助于深化对细胞的增殖、分化和死亡等生命过程基本规律的认识。

本研究方向将涵盖基因的遗传调控和表观遗传调控两种调控方式，从以下 3 个方面开展研究：“基因表达及表观遗传调控”、“基因组及染色体稳定性”和“基因组信息网络及调控”，重点阐明基因表达调控和表观遗传调控在细胞增殖、分化与转分化、细胞凋亡与坏死以及衰老与病变等生命过程中的功能，描绘其分子调控图谱。

#### **研究方向四：RNA 转录加工与功能调控**

基因表达调控的一系列复杂步骤大都是以 RNA 为核心来完成。RNA 分子不仅可以传递遗传信息，还具有催化生化反应、维持大分子复合物结构和功能、调节基因表达等多种生物活性，是生物分子中的多面手。国际上，RNA 研究已成为生命科学领域发展最为迅速的前沿之一，尤其是近年来掀起了非编码 RNA 研究的热潮。非编码 RNA

(即非蛋白质编码 RNA, non-protein-coding RNAs, ncRNAs) 是由基因组转录产生的一类不同于 mRNA 的遗传信息分子。人类等高等生物基因组中尚存大量未知的非编码 RNA 基因。进一步发现和鉴定未知的非编码 RNA 基因是当前和今后一个时期国际研究的前沿和热点。我国对此已设立了专项研究计划, 以支持非编码 RNA 的研究。

本研究方向将从“非编码 RNA 代谢调控”、“RNA 结合蛋白及功能”以及“RNA 功能网络与调控”三个方面入手, 阐明 RNA 如何参与细胞增殖、分化与转分化以及生殖细胞的生成与成熟等重要生命活动。

#### 研究方向五: 前沿新概念理论与新技术方法

细胞是由 DNA、RNA、蛋白质、寡肽、脂质、代谢小分子等生物分子所组成, 细胞的各类活动(增殖、分化、活化、凋亡等)都是由这些活性分子相互作用而决定。研究细胞活动的分子调控既包括单个分子在细胞中的代谢及功能, 又牵涉到多个或多种分子的相互作用, 还涉及活性分子联络而成的网络, 这就需要综合利用单分子生物学、单细胞生物学、系统生物学等多种技术。

近年来基于计算机断层成像技术(computed tomography)的冷冻电镜技术(cryo-electron microscopy)等工具在很大程度上提升了直接观察的空间分辨率, 而多种超高分辨率的荧光显微技术突破了阿贝光学分辨率的局限, 促进了蛋白质的特异性定位和细胞内动态研究。改进和完善甚至发展新的超高时空分辨显微成像技术将是一个新趋势。中心将大力发展超高分辨率显微镜、光镊、原子力显微镜等前沿技术。研究单个分子(DNA、RNA、蛋白质、寡肽及脂质)在细胞中的精确定位、运动、以及功能; 并且在体外重构各类生物分子机器, 对关键生理过程的分子机制进行深入研究。

单细胞生物学是目前新兴的分子细胞研究技术。过去我们对细胞生命活动的认识大多来自于对细胞群体的研究, 而无法鉴别单个细胞

之间的差异性。单细胞生物学技术的发展将改变我们对诸多生物学过程的经典认识。例如基于细胞群体的研究发现一些细胞响应外界刺激属于线性响应模式，而单细胞研究表明这些细胞实际属于数字化响应模式（0 或 1）。中心将着力发展单细胞测序、单细胞质谱、质谱细胞流式术等新技术。这些新技术的运用将揭示单个细胞中的分子调控及其在体内命运决定的生理过程。

用于系统研究细胞活动分子调控的“组学”（基因组学、蛋白质组学、RNA 组学及表观遗传组学等）技术已被广泛运用，各种高通量的组学研究技术（如第二代高通量测序技术、第三代单分子测序技术、蛋白质组定量和修饰分析技术、脂质代谢组定量分析技术等）发展迅速。“组学”技术使分子细胞科学也进入了“大数据时代”，与之匹配的生物信息学与计算生物学技术不可或缺。

本研究方向聚焦细胞内分子实时行为与功能分析，提出前沿新概念理论，创建新技术和新方法，包括建立与发展“单分子技术”、“单细胞技术”、“脂质与寡肽检测技术”、“超高时空分辨显微成像技术”以及“计算与生物信息技术”等技术方法。