

张磊 理学博士，教授，博士生导师

西安交通大学理学院应用物理系 西安交通大学青年拔尖人才 A 类教授

教育和培训

机构名称及所在地	程 度	时 间	专 业
西安交通大学	理学学士	2003年7月	应用物理学
西安交通大学	理学硕士	2006年5月	理论物理（斑图动力学）
西安交通大学	理学博士	2010年6月	凝聚态物理(电子显微镜学)
美国加州大学旧金山分校	联合培养博士	2008年10月/ 2010年2月	蛋白结构与功能(电子显微镜)
美国劳伦斯伯克利国家实验室	博士后	2011年1月/ 2014年1月	蛋白结构与功能(电子显微镜)

工作经历

机构名称及所在地	职 位	时 间
劳伦斯伯克利国家实验室，美国	物理学家博士后	2011年1月 - 2014年1月
劳伦斯伯克利国家实验室，美国	项目科学家	2014年2月 - 2015年9月
西安交通大学	物理学教授	2015年9月 - 今

研究领域

本课题组长期从事软凝聚态物质大分子显微成像和结构与功能的研究，即应用先进的透射电子显微镜器材，发展和应用下一代软硬件技术，实现对单个软物质对象（尤其是结构活性高和分子量小的生物大分子，特别是具有极大生物医药学价值的蛋白质大分子）的纳米尺度的高分辨成像，并重构研究对象的高分辨三维结构，从而揭示其结构与功能。该方向是一门集物理、数学、生物、化学、计算机和工程学为一体的交叉学科，是凝聚态物理的一个新方向和前沿领域。

目前具体学术研究主要集中在对人体脂蛋白（心血管疾病关键蛋白）的结构与功能研究，以及高结构活性的软物质大分子的动态结构研究等方面，得到了多项国家自然科学基金、美国国立卫生研究院（NIH）、美国国家能源部（DOE）以及大型医药企业项目的支持。

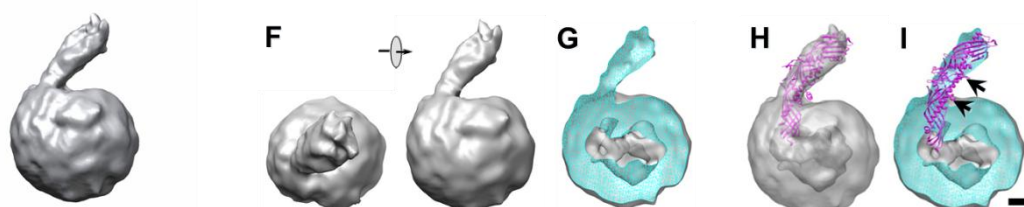
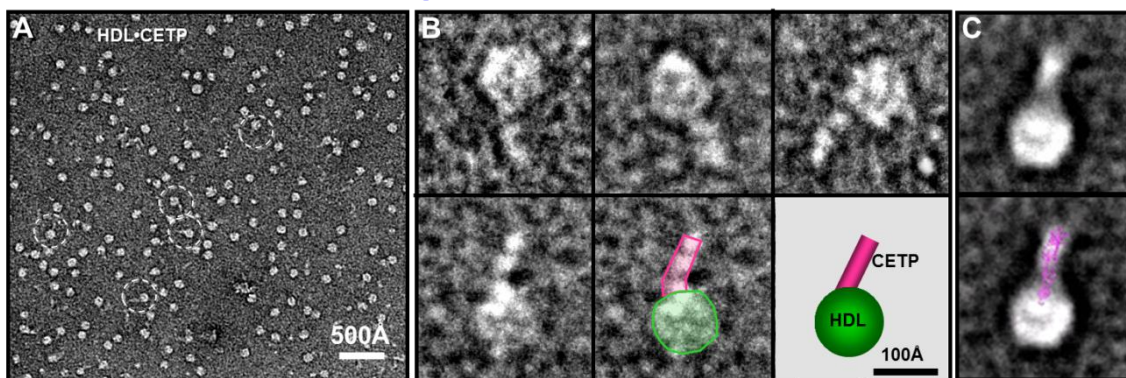
目前主要的研究方向为：

1. 开发和应用多种透射电子显微镜技术，揭示运载人体胆固醇的胆固醇酯转移蛋白的结构与机理，对脂蛋白体系进行深入的结构-功能研究，对人类心血管疾病类药物的研发提供关键支持。

心血管疾病是人类健康的第一杀手，而人体胆固醇含量过高是导致心血管疾病的最重要因素之一。作为胆固醇运输的主要蛋白质，高/低密度脂蛋白和胆固醇酯转移蛋白是其中的关键生物大分子。由于脂蛋白的结构活性非常强，目前透射电子显微镜是最佳的结构探测工具；更关键的是，透射电镜可以直观地观察到蛋白质之间的相互作用形式，为其结合机理方面的研究提供了关键数据。

借助课题组开发的优化负染色方法和冷冻正染色技术，我们首次应用透射电镜研究了胆固醇酯转移蛋白与脂蛋白的结合形态，以及各种脂蛋白的结构，相关结果发表在 *Nature Chemical Biology*, *Structure*, *Scientific Reports*, *Journal of Lipid Research* 等高水平学术期刊上。

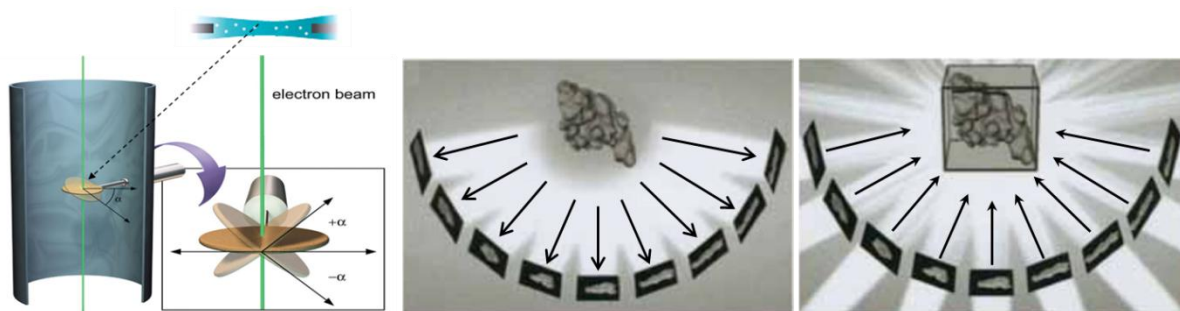
未来我们将继续这一研究路线，继续深入研究脂蛋白家族的结构与功能机理。



Zhang, Ren, et al., Nature Chemical Biology, (2012), 8(4):342-9

- 继续开发和应用透射电子显微镜的电子断层成像技术，完善 Individual-particle electron tomography 方法，研究单个软物质大分子的空间结构和动态变化。

Electron tomography

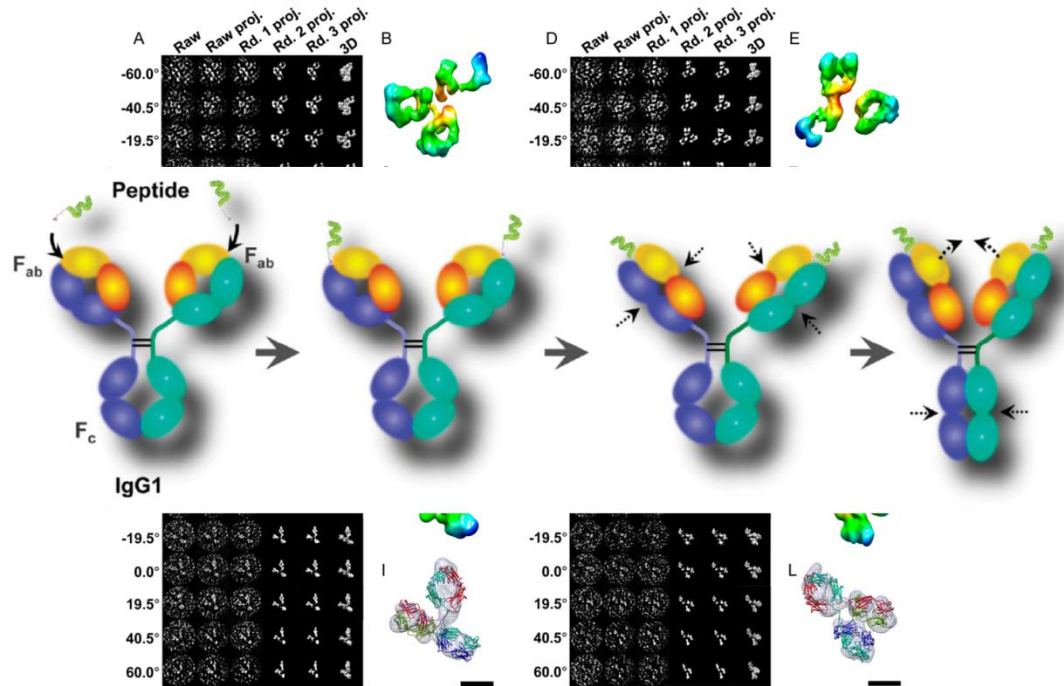


一般而言，蛋白质等软物质类大分子结构测定的主要手段包括 X 光晶体衍射法，核磁共振谱法，和传统的单颗粒电镜重构等方法。这些方法往往会受限于大分子是否能够结晶、分子量大小或结构是否单一等约束条件，所得到的一般是在某种特定条件下的大分子的固定态，往往无法获得任意单个蛋白质个体大分子的三维结构，从而无法捕捉到其动态变化过程和大分子之间的个体结构差异，影响对与之密切相关的功能的理解。

发展和利用多种优化的电子显微断层成像技术并有机结合独立开发的三维重构算法，我们发展了这套测定任意单个蛋白质个体分子的三维结构方法，并命名为“Individual-Particle Electron Tomography (IPET)”，将单物体电子断层成像技术的应用范围

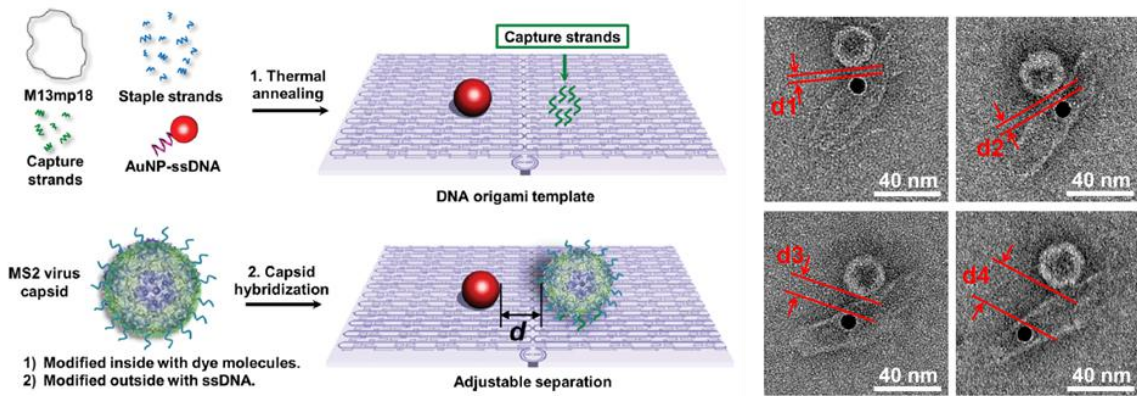
从以往的细胞尺度（微米）推进到了纳米尺度。近期，应用此方法，我们科研小组系统完成了对人体抗体及其药物复合物的动态结构的电子显微镜三维结构研究，以及双螺旋 DNA 空间动态结构的研究，所得结果发表在 Nature Communications 和 Scientific Reports 等高水平刊物上。

Application: Drug induced conformational change of single antibodies



Zhang and Ren, et. al., *PLoS One*. (2012) 7(1):e30249; Tong, Zhang, et. al., *Scientific Reports* 3: 1089 (2013).

3. 综合运用各种冷冻透射电镜技术，研究具有重大意义的软物质大分子（包括蛋白质、有机高分子、有机无机复合物等）的结构和机理。



ACS Nano, 8(8): 7896-7904 (2014)

联系方式:

邮箱: zhangleio@mail.xjtu.edu.cn

电话: 13072919527

地址: 陕西省西安市碑林区咸宁西路 28 号

西安交通大学理学院应用物理系

兴庆校区主楼 E1105 室, 邮编: 710049