

## 中国科学家完整揭示葡萄糖转运蛋白工作机理

## GLUTs:潜在的肿瘤治疗靶点

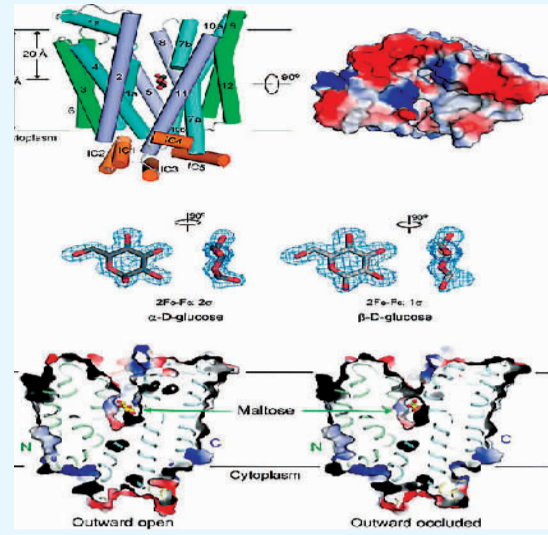
为药物研发打开方便之门

本报北京7月19日电(记者赵永新、赵婀娜)继去年在世界上第一次解析出人源葡萄糖转运蛋白GLUT1的三维晶体结构后,清华大学颜宁研究组又获得重大进展:获得人源葡萄糖转运蛋白GLUT3处于不同构象的3个高分辨率晶体结构,并通过与GLUT1的结构比对,完整揭示出葡萄糖转运蛋白底物识别与转运的分子机理,为基于结构的小分子肿瘤药物设计提供了直接依据。

7月15日,《自然》杂志在线发表了相关文章《葡萄糖转运蛋白识别与转运底物的分子基础》,文章共同第一作者为清华大学生命科学联合中心博士后邓东、一年级博士生孙鹏程,通讯作者为颜宁。

葡萄糖是地球上各种生物最主要的能源物质,不仅为生长代谢提供能量,还参与合成其他生命组成大分子。葡萄糖分子高度亲水,无法自由通过疏水的细胞膜,其进出细胞需要依靠膜上的“搬运工”——葡萄糖转运蛋白GLUTs。人体中的GLUTs共有14种,目前研究比较清楚的是GLUT1、2、3、4(简称GLUT1-4)。它们负责向人体的不同组织转运葡萄糖,其中GLUT1主要负责葡萄糖进入红细胞和跨越血脑屏障,GLUT2主要在肝、脾、小肠等内脏细胞中发挥作用,GLUT3负责为神经系统摄取葡萄糖,GLUT4则是肌肉和脂肪组织的主要葡萄糖转运蛋白。

近年来的科学研究显示,GLUTs与肿瘤的临床诊断和药物研发关系密切。越来越多的研究发现GLUT1和GLUT3在多种实体瘤中过量表达,这是由于肿瘤细胞的快速增殖使其所处的环境严重缺氧,需要通过GLUTs过量摄入葡萄糖,GLUT1和GLUT3因此被视作潜在的肿瘤细胞标志物,具有重要的临床诊断价值。前期的动物实验还显示,一些GLUT1转运抑制剂在抑制小鼠肿瘤生长方面表现出较好的效果,这使得GLUTs成为



▲人源葡萄糖转运蛋白GLUT3处于不同状态的3个晶体结构。(来源:清华大学生命科学院官网)

## ■延伸阅读

攻克癌症糖尿病再进一步

英国《自然》杂志刊登GLUT1研究成果

据新华社电(记者张漫子)清华大学医学院颜宁教授研究组在世界上首次解析了人源葡萄糖转运蛋白GLUT1的晶体结构,初步揭示其工作机制以及相关疾病的致病机理,在人类攻克癌症、糖尿病等重大疾病的探索道路上迈出了极为重要的一步。该成果以长文形式发表在6月5日出版的英国《自然》杂志上。

此成果一经发表,得到国际学术界广泛关注。美国科学院院士、美国人文与科学院院士、加州大学洛杉矶分校教授罗纳·魁百克表示:“人们终于首次成功解析了人源膜转运蛋白在原子分辨率水平上的晶体结构,这是50年以来的重大成就。”

经过5年攻关研究,颜宁研究组先后在研究思路和实验技术上相继获得重要突破,最终成功获得了GLUT1的晶体结构,在结构生物学的前沿领域确立了中国的领先优势。

潜在的肿瘤治疗靶点。因此,GLUTs的结构生物学及生物化学研究有望在上述潜在应用提供重要的分子基础。

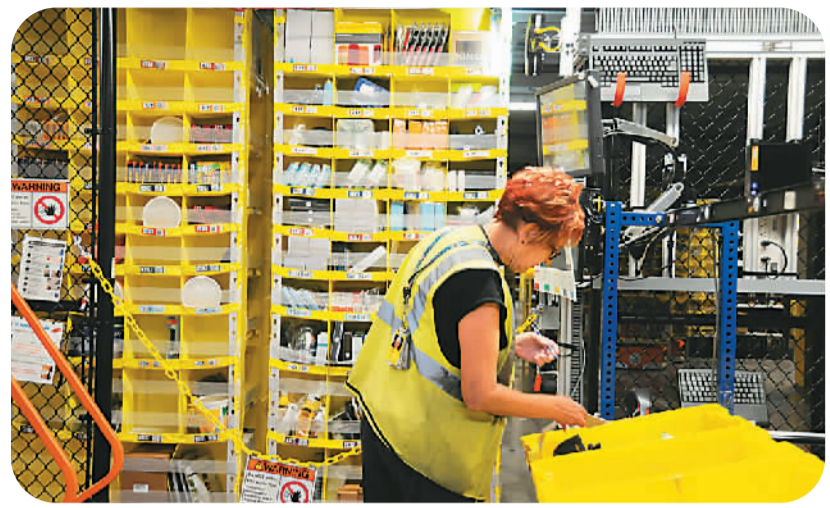
过去8年来,颜宁研究组一直致力于系统揭示GLUTs的结构与工作机制。2014年初,研究组解析出备受关注的入源GLUT1的三维结构,成为世界上第一个入源次级转运蛋白晶体结构。

据颜宁介绍,GLUT1的结构处于向胞内开放的状态,只是GLUTs蛋白在行使转运功能过程中众多构象的一种。为揭示整个转运过程,获得GLUTs处于其他不同转运状态下的结构信息至关重要;为理解GLUTs识别底物(参与生化反应的物质)的机理,则需获得它们与底物结合的复合物结构。针对这些问题,颜宁研究组精心设计实验,利用膜蛋白脂立方相结晶和微聚焦X-射线衍射,最终解析出GLUT3处于3种不同状态的高分辨率晶体结构。其中GLUT3与底物分子葡萄糖的复合物晶体结构处于向胞外闭合的状态,分辨率高达1.5埃(1埃等于0.1纳米),是目前为止分辨率最高的转运蛋白结构。这一超高分辨率首次清晰地表明,GLUT3可以识别葡萄糖 $\alpha$ 和 $\beta$ 两种异构体。

为进一步得到GLUT3蛋白向胞外开放的构象,研究组通过加入竞争性抑制分子麦芽糖或者纤维二糖,并最终获得了GLUT3与麦芽糖结合的向胞外开放和向胞内闭合两种状态下的晶体结构。至此,通过进一步比较GLUT1向胞内开放的结构,GLUTs家族蛋白通过交替开放转运底物的整个过程已基本清晰。

科学家指出,颜宁研究组的这一成果不但是GLUTs家族转运机制研究的突破性进展,也为转运蛋白领域和膜蛋白结构生物学领域的研究起到了导向作用。同时,高分辨率GLUT3与底物结合的结构也为小分子肿瘤抑制剂的研发打开了方便之门。

## 中国海淘热带动亚马逊生意



随着购买海外商品的中国消费者增加,美国互联网零售业巨头亚马逊通过采用智能机器人等先进技术提升效率,正踌躇满志地实施其中国跨境电商电子商务布局。有机构预测,到2018年,中国“海淘”人数将增至约3560万人,年消费额达到上万亿元人民币。

图为7月16日,在位于美国加州特雷西的亚马逊特雷西运营中心,一名工人根据订单捡货。新华社记者 马丹摄

## 民盟盟员美术作品展开幕

本报北京7月18日电(记者叶晓楠)由民盟中央和中国美术馆共同主办的“继往开来——中国民主同盟盟员美术作品展”今天在中国美术馆开幕。

本次展览共展出民盟盟员美术家作品近200件,包括国画、油画、版画、雕塑、素描、书法等。展出的作品有潘天寿、刘海粟、庞薰琹、蒋兆和、吴作人、刘开渠、滑田友、沙孟海、邓散木、刘继卣、吴冠中、李桦、何海霞、赵望云等已故大师的传世经典,有些作品为首次展出;有戴泽、范曾、罗尔纯、吴良镛、刘秉江等影响于当代画坛的著名老画家的扛鼎之作;还有以吴为山、陈振濂等为代表的活跃在当今美术界的中青年美术家的艺术精品。展览还展出了黄炎培、张澜、沈钧儒、楚图南、费孝通等民盟领导人的若干手稿和书法作品。

## 长沙会战浙籍阵亡将士英灵还乡

7月18日,以“接英灵回家”为主题的长沙会战中华抗战浙江籍阵亡抗战将士英灵回家公祭仪式在湖南郴州市资兴市举行。

1941年,在第二次长沙会战中,国民革命军第74军在长沙东部春华山高地阻击日军,数千将士壮烈牺牲,许多烈士的遗体由当地老百姓埋葬。

新华社记者 李 朵摄



## 袁隆平华南超级稻 早季亩产最高738.5公斤



7月18日,“杂交水稻之父”袁隆平团队主持的“华南双季超级稻年亩产3000斤技术”的攻关项目在广东省兴宁市验收,早季平均亩产为703.9公斤,最高产量达738.5公斤。图为袁隆平(前左二)在现场查看水稻。新华社记者 吴涛摄

## 北京周口店遗址考古 “北京人”用火现新证据

本报北京7月19日电(记者余荣华)记者近日从北京市文物局获悉,在北京周口店北京人遗址第1地点(猿人洞)2009年—2014年的清理发掘过程中,出土了大量具有科研价值的人类文化遗存。古人类用火遗物、遗迹的密集出现,为“北京人”用火行为的研究提供了重要的科学素材。

据介绍,近30年来,部分西方学者质疑“北京人”用火及保存火种的能力。此次发掘先后完成了猿人洞剖面第3层和第4层的清理工作,一个重要发现是火塘、原地烧结土、烧石、烧骨等古人类用火遗物、遗迹密集出现。

## “优衣库试衣间不雅视频”上传者被刑拘

据新华社北京7月19日电(记者卢国强)北京警方19日晚通报“三里屯优衣库试衣间不雅视频”事件调查情况,据悉,已有1人因涉嫌传播淫秽物品罪被刑事拘留,3人被行政拘留。北京警方负责人说,这段视频中的两名当事人于4月中旬在试衣间内发生性关系并用手机拍摄视频,在将视频传递给微信朋友时流出,并被上传至互联网。

目前,孙某某(男,19岁,黑龙江省齐齐哈尔市)将淫秽视频上传新浪微博的行为涉嫌传播淫秽物品罪,被依法刑事拘留,另外3人因传播淫秽信息被依法行政拘留。警方表示,对于视频中的两名当事人正在进一步处理中。

## RoboCup 机器人世界杯合肥开赛

## 2000 中外选手巅峰对决

本报合肥7月19日电(吴月辉、何曙光)第19届RoboCup机器人世界杯19日在合肥开赛,来自美国、法国、日本、澳大利亚等47个国家和地区的2000多名选手将在这里展开为期5天的巅峰对决。

## ● 19年来创新性最强

RoboCup机器人世界杯自1997年8月在日本名古屋首次举行以来,已成功举办了18届,是当前国际上级别最高、规模最大、影响最广泛的机器人赛事,其主要目的是提供一个高标准的比赛平台,竞赛内容涉及智能机器人各类关键技术的前沿研究和系统集成。

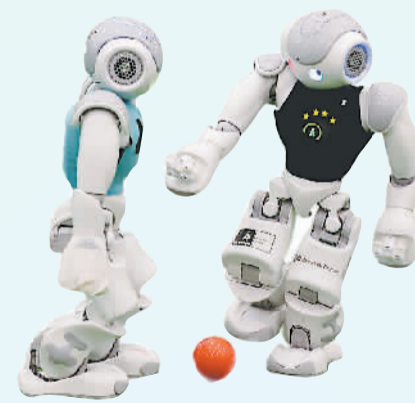
据主办方介绍,本届比赛吸引了来自美国卡内基梅隆大学、中国科技大学等一批世界一流大学的科研团队和知名学者参赛。比赛分为专业组和青少年组,其中专业组比赛项目共有11个大项,分为服务机器人、救援机器人、机器人足球三大系列。

“作为一项国际顶级的机器人赛事,比赛规则体现了当前机器人的研究热点。”RoboCup中国委员会主席陈小平介绍说,“本届机器人世界杯是19年来创新性最强的一次世界杯。”

## ● 姿态识别技术分提高

陈小平说,机器人世界杯是专业赛事,每年都会提出新的要求,今年的比赛也不例外,主办方在比赛规则上做了一些新的调整和改变。比如就服务型机器人来说,以往比赛的“人脸识别”技术分值较高,今年则将其分值适当降低,转而增加了“姿态识别”技术方面的分值。

他解释说,之所以做出这样的改变是因为近年来人脸识别技术已经发展得很好,而姿态识别技术方面还很不成熟,希望通过比赛推动前沿技术研究。



▲机器人球员在比赛中。徐勇摄(人民图片)

据了解,在以往历届比赛中,裁判工作都是由人来完成。而本届比赛首次引入了服务型机器人标准测试系统,由它来完成大部分裁判工作。自动测试系统通过安置在赛场周围的12个摄像头,可以从12个方向观察机器人行为,同时进行高精度监测,最终对机器人性能做出客观、定性和精确的评价。



▶一款智能机器人在表演舞蹈。新华社记者 张 瑞摄