

# 上海同步辐射光源 简报

总 021 期

第 006 期

2012 年 10 月 29 日



上海光源国家科学中心（筹）  
中国科学院上海应用物理研究所

## 上海光源第三届用户学术年会圆满落幕

2012 年 9 月 5 日至 7 日，上海光源第三届用户学术年会在中国科学院上海应用物理研究所张江园区（上海光源）召开，来自国内及日本、印度的 67 家单位共 247 位专家和代表参加了此次会议，中科院上海分院朱志远副院长、基金委数理科学部物理二处蒲钊处长等领导应邀出席了会议。

会议开始由上海光源国家科学中心（筹）副主任何建华研究员主持，上海应用物理研究所所长、上海光源国家科学中心（筹）主任赵振堂致开幕辞，上海光源首席科学家徐洪杰研究员作了欢迎讲话。本次会议共有 8 个大会邀请报告、4 个装置报告、62 个分组报告以及 23 份海报，涵盖了上海光源首批七条光束线站具有代表性的学科领域。

在大会上何建华研究员、董宇辉研究员和张国斌研究员分别对上海光源、北京同步辐射装置、合肥光源一年来的运行开放情况做了介绍，并由上海光源国家科学中心（筹）副主任邵仁忠研究员报告了上海光源二期工程立项进展情况。

大会邀请了相关领域用户专家做邀请报告，包括：中科院物理所孙力玲研究员的“新型铁基超导体高压同步辐射研究”报告，中科院生物物理所许瑞明研究员的“核小体组装、修饰和识别的结构基础”报告，清华大学柴继杰教授的“植物受体激酶的结构生物学研究”报告，北京大学裴坚教授的“GIXD 在聚合物场效应晶体管中的应用”报告，浙江大学高超教授“氧化石墨烯液晶与 SAXS 表征”报告，苏州大学孙旭辉教授“同步辐射技术在纳米材料研究中的应用”报告，上海交通大学杨国源研究员“对小

动物脑卒中后微小血管的实时动态研究”报告，中科院上海应用物理所黄庆研究员“同步辐射 X-ray 细胞成像”报告。分组报告也精彩纷呈，展现了用户近年来取得的丰硕成果。

会议讨论气氛浓厚，用户相互间进行了深入地交流，各线站工作人员也与用户进行了交流与讨论。与会专家和代表对上海光源的运行开放工作给予了充分肯定，并对线站升级、课题申请、实验技术发展等方面提出了一些意见和建议。

用户会期间还进行了上海光源用户重点课题评审。重点课题是在广泛征询用户专家意见后慎重推出的课题类型，对已有较好研究基础的课题组提供稳定的机时支持，促进其开展深入、系统、及时的创新性研究，推动相关领域的学科发展。重点课题经过初评-函评-会评程序，此次共有 38 位用户做了重点课题答辩报告，由评审专家组经过讨论后投票推选。



何建华副主任作了闭幕总结，表示上海光源将努力为用户提供更好的实验平台，不断提高用户管理水平与运行服务水平，进一步促进用户成果产出。

## 上海光源生物大分子晶体学线站用户接连在《自然》发表两项研究成果

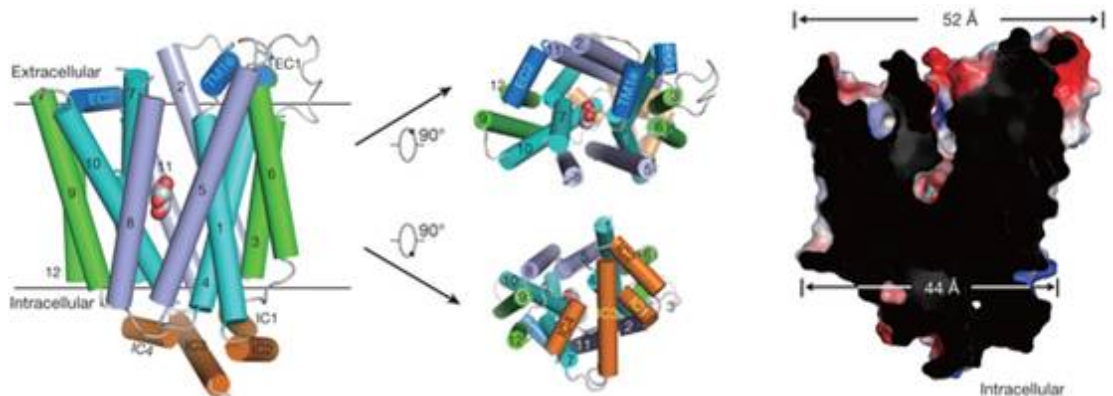
## ● 葡萄糖转运蛋白 GLUT1-4 的结构与机理研究

2012年10月18日，清华大学医学院颜宁教授研究组在 Nature 以 Research Article 的形式发表了题为 Crystal structure of a bacterial homologue of glucose transporters GLUT1-4 的研究论文，报道了人的葡萄糖转运蛋白 GLUT1-4 在大肠杆菌中的同源蛋白 XylE 的晶体结构，并且运用生化手段对其工作机理进行了研究。

从低等微生物到高等动物如人类，葡萄糖代谢对于细胞维持正常生理功能有着至关重要的作用。但是葡萄糖无法自由通过由磷脂双分子层构成的疏水细胞膜，细胞对葡萄糖的摄入需要借助于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白，其中一类属于主要协同转运蛋白超家族（Major Facilitator Superfamily，简称 MFS），它是大脑、神经系统、红细胞、各个器官中最重要葡萄糖转运蛋白（glucose transporters，简称 GLUT）。这类葡萄糖转运蛋白家族包含多个成员，其中科学家对 GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4 这四个蛋白研究最为深入，且证实与多种人类疾病的产生密切相关，如婴儿癫痫发作、Fanconi-Bickel 综合症、糖尿病、肥胖等。但是目前科学界对这一类重要蛋白的结构信息知之甚少。

颜宁教授领导的研究组一直将人体葡萄糖转运蛋白及其在各物种中同源蛋白的结构与功能研究作为主要方向。XylE 是大肠杆菌中负责将 D-木糖以质子依赖的方式同向转运进入细胞。它与人的 GLUT1-4 蛋白有着高达 50% 的序列相似性，进化上高度保守。利

用上海光源生物大分子晶体学线站，颜宁研究组获得了 XylE 与其两个抑制剂的复合体结构，加上使用日本 SPring-8 光源获得的 XylE 与底物 D-木糖的复合物结构，共得到了三个复合物结构。XylE 蛋白的三维晶体结构呈现出典型的 MFS 家族折叠方式——由 12 个跨膜螺旋组成 N 端和 C 端两个以假两次轴对称的结构域。与已知结构的 MFS 超家族其它成员不同，XylE 呈现出一种向细胞外侧开放、部分封闭的全新构象，并且具有一个独特的由 4 个  $\alpha$  螺旋组成的胞内结构域。她们在获得的三个复合物的结构找到了与底物结合的重要氨基酸残基，并通过生化实验分析，验证了这些残基在底物识别与转运过程中起到的作用。尤为重要的是，序列比对显示这些残基在 GLUT1-4 中完全保守，从而第一次揭示出 GLUT1-4 识别底物的分子基础。利用计算机软件同源建模，研究组搭建了人的 GLUT1 蛋白的三维结构。这一结构模型由于是以具有高度同源的 XylE 蛋白的晶体结构为基础，比以往研究报道的结果更为准确。根据这个结构模型，研究组进一步研究了 GLUT1-4 与相关人类疾病相关的突变残基的功能与致病机理。



葡萄糖转运蛋白 GLUT1-4 在大肠杆菌中的同源蛋白 XylE 的晶体结构

## ● 一类新型抗生素药物靶点的结构与功能研究

2012年10月21日，清华大学生命学院杨茂君研究组在 Nature 在线发表了题为 Structural insight into the type-II mitochondrial NADH dehydrogenases 的科研论文，首次报道了二型 NADH-泛醌氧化还原酶 Ndi1 的晶体结构，并对其生理功能和工作机制进行了详细的研究。

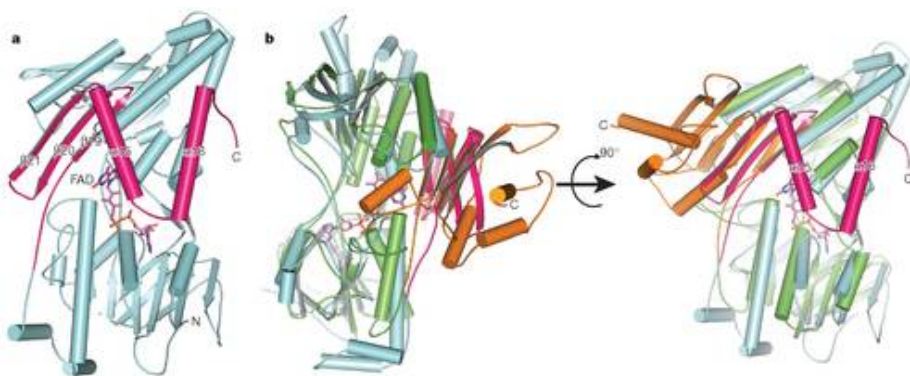
位于线粒体内膜上的呼吸链是生物体最重要的能量来源，由复合物 I-V 组成，它将代谢过程中产生的电子从 NADH 或 FADH<sub>2</sub> 向氧分子传递的系统，最终生成 ATP 为生物体提供能量。其中的复合物 I，又称 NADH-泛醌氧化还原酶（NDH-1），是这些电子进入电子传递链最重要的入口。在多种生物中，复合物 I 可以被一类称为二型 NADH 氧化还原酶（NDH-2）的蛋白所取代，这类蛋白以 FAD 为辅基催化电子从 NADH 传递给泛醌（UQ）。NDH-2 在多种病原微生物中高度保守，如结核杆菌、疟原虫、刚地弓形虫等。由于在呼吸链中的重要地位，这类蛋白一直被认为是一个重要的药物靶点。同时，很多人类疾病尤其是帕金森氏病等神经退行性疾病都与复合物 I 的缺陷有关，而外源表达的 Ndi1 蛋白（酿酒酵母的一种 NDH-2）可以在包括小鼠在内的多种生物中取代缺陷的复合物 I 使机体恢复正常。此外该蛋白在果蝇中的表达可以大大延长果蝇的寿命。因此 Ndi1 也被认为是一个潜在的基因治疗靶点。

的解释，而且存在多处矛盾亟待解决。杨茂君研究组经过多年的不懈努力，最终利用上海光源生物大分子晶体学线站成功解析了 Ndi1 这一重要蛋白质的高分辨率晶体结构及 Ndi1 与 NADH、UQ 以及 NADH-UQ 三种底物复合物的晶体结构。有趣的是，在所有晶体结构中，Ndi1 均以同源二聚体形式存在，这与先前认为其可能以单体形式发挥功能的猜测不同。生物信息学和结构分析发现，Ndi1 具有一个在 NDH-2 中高度保守的 C 端结构域（CTD），该结构域介导了 Ndi1 二聚体化，进而使其形成一个广泛的疏水区域，这赋予了 Ndi1 附着在线粒体内膜上的特性。随后的生物化学和细胞生物学实验都证实了以上的观点。同时，三种 Ndi1-底物复合物结构的解析首次证明了在 Ndi1 中同时存在两个泛醌结合位点。结合电子顺磁共振实验的结果，最终提出了 Ndi1 催化电子从 NADH 传递给泛醌 UQ 的机制。这些研究结果不但很好的解释了当前许多看似相互矛盾的生化数据，而且为研究 NDH-2 介导电子传递的详细机制、针对 NDH-2 的药物设计以及更好地将 Ndi1 应用于基因治疗提供了基础。

在该研究中，杨茂君课题组主要通过大量的结构生物学研究提出了该家族蛋白的可能的工作机制，然后综合运用了生物信息学、生物化学与分子生物学、细胞生物学、遗传学、以及物理学等多学科手段证明了这些发现，

系统地研究了该家族最具代表性的蛋白 Ndi1 的各方面特性，全方位地展示了该蛋白发挥其线粒体呼吸链电子传递入口这一重要生物学功能的机理，是迄今已报道的对该蛋白家族的研究中最系统、最全面的一次

研究。研究中所涉及的四个晶体结构全部是利用上海光源成功测定，上海光源为该项研究的完成提供了及时有效的支持。



二型 NADH-泛醌氧化还原酶 Ndi1 的晶体结构

自 NDH-2 于 1966 年被首次发现以来，人们对其生化特性和催化机制进行了大量的研究。但由于缺少这类蛋白的结构信息，现有的许多生化数据始终得不到很好