

## 颜宁：专注结构生物学中的“硬骨头”

如一石激起千层浪，清华大学教授颜宁去普林斯顿大学就职的消息在华人科学圈引发巨大反响。支持者占多数，泼冷水的也不乏其人。事实上，隔行如隔山，本文来谈谈颜宁的研究工作。

2000年，颜宁在清华大学本科毕业，到美国普林斯顿大学分子生物学系攻读博士学位。2004年，博士毕业，之后，在普林斯顿大学继续做博士后。2007年，颜宁受聘清华大学教授。在清华大学工作了整整10年的她，最近接受了普林斯顿大学抛出的橄榄枝。

颜宁的主要研究工作是结构生物学。结构生物学到底有多重要？以最具说服力的诺贝尔奖为例，1901—2016年，在215次化学与生理学或医学奖中，有13次与结构生物学相关，占6%。其中，尤其是1962年沃森和克里克发现的DNA双螺旋结构，是近代生物学的基础，也是百年来科学领域最重要的发现之一。此次，颜宁获得资助的是美国霍华德休斯医学研究所(HHMI)选择的科学领域。HHMI是全球最具声望的针对生物和医学的私立基金组织，他们资助的科学家个个含金量十足。目前有超过300名科学家受到HHMI的资助，其中40人从事结构生物学相关的研究。结构是功能的基础，而生物大分子是所有结构中最具挑战的研究对象，所以结构生物学是化学和生物学共同追逐的对象。科学的赛跑里，在生物学从化学手里接棒之后，结构生物学就成了化学和生物学的圣杯。结构生物学也是同数学关系最密切的学科之一，是生物数学化的前沿阵地，而数学化常常是衡量一门学科逻辑性的重要考量。

颜宁现在的工作重点之一是解析GLUT1-4的结构并探索其功能的分子机制。GLUT1-4是葡萄糖转运蛋白，是负责细胞吸收葡萄糖的一种膜蛋白。膜蛋白是意义重大的一种蛋白。多数生物中20%~30%的基因编码的是膜蛋白；目前50%以上的药靶也都是膜蛋白。然而，膜蛋白又是很难分析其结构的一种蛋白，主要是因为它们在实验体系下，若想保持它们的天然结构很难。在HHMI研究结构生物学的40个科学家中，有19人是研究膜蛋白的，也能间接说明膜蛋白的

难度和意义。GLUT1-4本身作为具有12次跨膜结构的膜蛋白，难度尤其大。它相当于细胞吃饭的“筷子”，其意义不言而喻，很早就吸引了众多科学家的关注。早在1948年，Lefevre就推测，葡萄糖要想跨过脂质层的细胞膜，需要细胞膜上的一种特殊成分。20世纪50年代初，Widdas提出了一种便携机制，来说明葡萄糖的跨膜运输。20世纪70年代，人们发现了真核细胞表面的一种蛋白负责运输葡萄糖，但只是部分纯化了这种蛋白。直到1985年，葡萄糖转运蛋白GLUT1的基因才被克隆<sup>[1]</sup>。之后的近30年，人们一直没有攻克GLUT1-4的结构。业内人士甚至认为还要经过很长一段时间才有可能解析GLUT家族的结构。但是从2012年开始，颜宁课题组先在细菌和人的GLUTs上取得突破，解析了细菌和人的GLUT1的结构<sup>[2-3]</sup>。

GLUTs结构解析的难度在哪？其实GLUTs的蛋白并不大，有大约500个氨基酸。但是GLUTs的表达纯化尤其是结晶很难，而结晶（至少部分结晶）是确定蛋白结构的关键。蛋白结构不断变化，只有结晶才能清楚地观察它。那么颜宁课题组是如何解决这个结晶难题的呢？在他们的第1篇细菌GLUT1结构的文章里，轻描淡写说了句“系统性筛选GLUT1-4的各种变构体和同源物”<sup>[2]</sup>。这实际上包含大量的筛选工作，选择最易于结晶的变构体，可以说这是披沙拣金的工作，非常困难。在成功之前，没有人知道这条路是否走得通，毕竟近30年没有人成功过。而在她的第2篇关于人的GLUT1的文章<sup>[3]</sup>里，有了更细致的描述。蛋白难于结晶是因为有各种修饰，就像化浓妆不容易看清真容一样。他们改变了蛋白的一个氨基酸，这样GLUT1就不再有一种叫做糖基化的修饰了，但是依然得不到晶体。颜宁等推测，GLUT1作为葡萄糖转运蛋白这种生理功能非常重要的蛋白，结构上肯定有多种变化，而某些天然存在的变构体可能把这种多变的结构锁定到一种相对不易变化的状态上。他们发现有一种报道过的变构体就能实现对GLUT1的锁定。于是，就用这种双重锁定的方式，用2个突变解决了这一难题。

GLUTs的研究是颜宁很值得自豪的工作之一。她在HHMI的网页和自己的博客里都提到，在GLUT1结构解析之后，相关的一系列工作都会展开，尤其是脂质分子对膜蛋白的结构和功能的影响，而这是结构生物学最大的挑战之一。颜宁的工作不止于此，她还在结构生物学领域做过很多其他的重要贡献，比如解析离子通道蛋白的结构等。

很多科学结论的冲击性在于意想不到。比如诱导多能干细胞，4个基因就能让分化的细胞逆转；再比如基因组编辑，借助基因编辑“剪刀”就能精确编辑基因。然而，结构生物学，大家都知道肯定有个结构在内，只是不知道是什么，因而常常没有令人震撼的结论。震撼的科学发现就像“雾中看山”，待某个科学家把浓雾拨开，人们就会对展现出的美景叹为观止；而结构生物学研究就像“无雾看远山”，大家都可以时不时抬头眺望巍峨秀丽的山，但终究还是要低头继续赶易走的路。

爱因斯坦曾说，他不能容忍在木板最薄的地方钻孔的科学家；而颜宁，却专注在“厚木板”上钻“深孔”。面对结构生物学的难题，颜宁敢于迎难而上，并且取得了傲人的成果。自信和聪慧的她如果没有过人的勇气，是很难取得这样的成绩。颜宁的工作，像一块石头，会在自然科学领域占据重要的位置。

### 参考文献

- [1] Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2010, 298 (2): E141-E145.
- [2] Sun L, Zeng X, Yan C, et al. Crystal structure of a bacterial homologue of glucose transporters GLUT1-4[J]. *Nature*, 2012, 490 (7420): 361-366.
- [3] Deng D, Xu C, Sun P, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 121-125.

文/徐鑫

作者简介 潍坊医学院，讲师。

(责任编辑 王丽娜)