

科学家首次看清细胞表面“看门酶”

● 本报记者 江庆龄

近日,中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队联合上海交通大学医学院附属瑞金医院副研究员吴灿荣团队、临港实验室研究员蒋轶团队等,在《自然》发表论文,系统揭示了尿苷二磷酸葡萄糖神经酰胺葡萄糖基转移酶(UGCG)的整体架构、底物识别、催化反应及药物抑制机制。

难以看清的“总闸门”

人体由数十万亿个细胞组成,每个细胞都穿着一件外衣——细胞膜。这件外衣上点缀着不同装饰,其中糖鞘脂既是细胞膜的结构成分,又起到“徽章”的作用,参与细胞识别与黏附、信号传导等过程,也影响着神经系统和免疫系统的正常运作。

“糖鞘脂代谢异常可以直接导致戈谢病、法布里病、泰-萨克斯病等溶酶体贮积病,也与帕金森病等神经退行性疾病以及代谢性疾病、肿瘤的发生发展相关。”徐华强告诉记者。

人体内已经发现400多种结构各异的糖鞘脂,其中大多经过同一个关键起点——UGCG把1个尿苷二磷酸葡萄糖(UDP-葡萄糖)分子“贴”到神经酰胺上,生成葡萄糖基神经酰胺(GlcCer)。

“GlcCer正是绝大多数糖鞘脂共同的‘原坯’。”徐华强形象地解释道,UGCG就像整条生产线的总闸门,决定神经酰胺是留在原地还是被送进庞大的糖鞘脂加工网络。UGCG的活性稍有变化,就会对细胞膜的组成和信号产生显著影响。

这和UGCG的特性有关。UGCG个头不大,又深深嵌在高尔基体膜中,难以纯化和稳定观察。更棘手的是,它要处理的是两种性质截然不同的原料。亲水的UDP-葡萄糖存在于细胞质,疏水的神经酰胺则藏在“油性”膜中,传统技术手段很难“看清”UGCG将这两种分子凑到一起完成反应的过程。

徐华强团队借助冷冻电镜技术,结合定量酶学实验、定点突变、药理分析和计算机分子动力学模拟,捕捉到完整人源UGCG在8种不同工作状态下的分辨率结构,还原了UGCG完整的工作流程。

三个答案和一个意外发现

“这项工作可以概括为解答了三个难题,还有一个意外发现。”吴灿荣总结道。

首先,水里的UDP-葡萄糖和油里的神经酰胺如何相遇。

团队解析了UGCG不同状态下的结构后,发现UGCG具有三次跨膜架构。它用几段跨膜螺旋把自己锚定在膜上,真正干活的催化中心恰好位于细胞质与膜的交界处。得益于这种结构特点,UGCG形成了两条不同的“进料通道”。UDP-葡萄糖从细胞质一侧进入亲水口袋,神经酰胺则从膜内侧“横向”滑入疏水通道,两条通道最终在催化中心汇合。

“水相中的糖和膜里的脂能够实现空间对接,在水-油界面完成加工。”吴灿荣补充说,“UGCG对不同长

度的神经酰胺反应表现不同,进一步印证了神经酰胺从膜侧进入的模型。”

其次,UGCG是否像许多糖基转移酶一样,需要金属离子稳定带电的中间产物呢。

出人意料的是,无论是在反应体系中加入镁离子、锰离子,还是用螯合剂把金属“扣走”,UGCG的催化效率都相差无几。

原来,UGCG进化出了一套纯靠蛋白质自身完成催化的办法。3个带正电荷的精氨酸残基共同形成电荷网络,直接“兜住”UDP-葡萄糖上带负电的二磷酸基团。位于两种原料交汇处的天冬氨酸残基(Asp236)则负责“激活”神经酰胺,使反应得以发生。

最后,UGCG周围的“油脂邻居”会不会影响它干活。

研究团队发现,一种叫磷脂酰丝氨酸(PS)的膜脂能明显改变UGCG活性,而其他几种常见膜脂则没有这种效果。PS会“挤进”神经酰胺原本使用的疏水通道,占着位置却不参与反应,从而给UGCG“踩下刹车”。

“这提示我们,对于UGCG这类‘住在膜里’的代谢酶来说,膜脂成分可能也参与调节糖鞘脂的合成速度。”蒋轶表示,“这为理解细胞如何把膜的成分和代谢联动起来提供了新线索。”

在解析UGCG结构的过程中,团队还意外发现了一个具有物种特异性的调控元件——位于催化口袋附近的第196位酪氨酸残基(Y196)。Y196就像一道门闩,当UGCG与UDP-葡萄

糖结合时向上翻转,使通道相对收窄;当神经酰胺进入时,它向下转动,为脂质底物让出空间。

“如果把人源UGCG的Y196换回丝氨酸,酶对神经酰胺更亲和、反应更快,说明这个门闩起适度限流、精细调节反应速度的作用。”蒋轶强调,这并不意味着灵长类拥有另一套糖鞘脂合成路线,只是展现了一种更精细的进化调控,即灵长类靠Y196这一个残基的差异,微调了口袋的形状和酶的工作节奏。

药物用不同方式“掩上门”

在此基础上,他们进一步解析了UGCG与多种代表性抑制剂结合的结构,试图看清药物究竟如何把这道“总闸门”关小。

研究结果显示,相关抑制性药物虽然都能减少GlcCer生成,但“下手”的位置并不相同。其中,艾格司他等主要堵住UGCG的疏水通道,让神经酰胺无法正确就位。麦格司他则结合在更靠近UDP-葡萄糖口袋的位置,扰乱糖供体一侧的工作。

“这对新药设计很有意义。”徐华强指出,过去开发UGCG抑制剂主要靠大量化合物筛选和反复试错,现在可以直接比较不同药物的结合方式和选择性,从而更有针对性地设计出药代动力学、组织分布和适应证各不相同的新型药物。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10927-4>

新型人工智能框架有助提升癌症诊断可靠性

本报讯 近日,香港理工大学副教授张晓革团队研发出一套可信人工智能框架(TRUECAM)。该框架可应用于全切片影像分析,用作非小细胞肺癌亚型分类,同时提升数据和人工智能模型的可验证可靠性,为病理人工智能在癌症诊断中的安全应用奠定了重要基础。相关成果发表于《自然-生物医学工程》。

TRUECAM能评估人工智能对诊断结果的把握程度,并在结果存在较

高不确定性或输入数据超出模型适用范围时,主动提醒医生复核。同时,该框架可配合不同类型的人工智能模型,支持从病理影像到诊断结果的完整分析流程,协助医护人员更可靠地应用人工智能诊断结果。

该框架应用于全切片影像技术,即把玻璃载玻片上的组织切片扫描成高分辨率影像,让医生在电脑上以“虚拟显微镜”方式查看病理样本。研究表

明,TRUECAM不仅适用于非小细胞肺癌亚型分类,也可拓展至乳癌、脑癌和肾癌的亚型分类,甚至涵盖46个类别的泛癌切片分类,充分展现其广泛应用前景及临床转化价值。

作为一套通用框架,TRUECAM可应用于不同规模、架构、用途和复杂程度的病理人工智能模型,支持负责任的临床应用。框架具备三大核心功能,包括识别“超出适用范围”的输入

数据、自动筛选模棱两可及难以判断的图像区域,并采用“共形预测”技术,将诊断错误率控制在可接受的范围内。

张晓革表示,团队正进一步探索其他数据类型,例如分子谱、RNA定序和诊断报告等,拓展该框架的潜在应用范围。

(刁雯蕙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41551-026-01694-8>