

# 中华大地迅速掀起实战化军事训练热潮



昨日，中央军委隆重举行2018年开训动员大会，中共中央总书记、国家主席、中央军委主席习近平向全军发布训令。

开训动员大会主会场——中部战区陆军某集团靶场，7000余名官兵全副武装、威武列队，近300台装备整齐列阵、气势磅礴。同时，全军设4000余个分会场，陆军、海军、空军、火箭军、战略支援部队、武警部队设野战化分会场。全军上下以饱满的政治热情、高昂的战斗意志，在中华大地迅速掀起实战化军事训练热潮。

图为主会场部队官兵宣誓。

新华社记者 李刚摄

## 新时代 新气象 新作为

■本报首席记者 许琦敏

今天，中国科学院上海药物研究所又一篇G蛋白偶联受体(GPCR)结构生物学论文登上英国《自然》杂志。自去年5月以来，来自张江综合性国家科学中心的生命科学重磅成果接连登上《自然》《细胞》等国际顶级学术刊物。全长胰高血糖素受体、人源大麻素受体、视紫红质受体与休止蛋白复合物结构……一年不到，就解析出六个高难度G蛋白偶联受体(GPCR)结构，并快速向新药研发推进，这不得不说是张江“药谷”的独到优势。

成果井喷的背后，是上海科学家抓住历史机遇，引进世界级领军人才，及时搭建平台，不断优化整合资源的八年坚持。从2007年世界上第一个GPCR结构被“看清”至今，全球共发表45个GPCR新结构，其中近三分之一来自张江。如今，上海张江已与美国斯坦福大学、斯克里普斯研究所一起，成为全球三大GPCR研究中心之一。

果断出手抓机遇，八年崛起GPCR研究高地

GPCR是人体内的一个蛋白质大家族，有826个成员。据统计，在目前全球治疗性药物市场中，靶向GPCR药物占比高达27%，该类别药物在2011-2015年间销售总额约8900亿美元。

由于GPCR针脚般七次跨膜的结构太不稳定，直到2007年，科学家才找到办法，利用同步辐射光源，第一次解析出它的清晰结构。这开启了GPCR研究的新时代。

位于张江的中国科学院上海药物研究所看到了这一历史性机遇。中国科学院院士、药物所所长蒋华良介绍，2007年起，他们着手引进领军人才。2010年，国家“千人计划”引入世界著名结构生物学家徐华强，成立受体结构与功能研究中心。2011年，药物所先后引进GPCR研究泰斗、美国斯克里普斯研究所雷蒙德·斯蒂文斯教授，以及他的两位高徒吴蓓丽和赵强。同时，所里有20多个相关课题组整合到这个中心，为GPCR研究搭建起从结构生物学到新药研发的“绿色通道”。

当高速铁路、高速公路不断见证中国经济发展速度时，串联城乡的农村公路也考验着中国社会发展的深度。

过去5年，全国新建农村公路127.5万公里，约98.3%的建制村通上了水泥路，通客车率达到96.5%以上，这意味着群众“抬脚踏上水泥路、出门坐上公交车”的梦想正逐步成为现实。

在成绩面前，偏远地区之难、车难行的现状仍不容忽视，这是全面建成小康社会不得不补齐的短板。同时，如何建好、管好、护好、运营好这些“毛细血管”，也需要持之以恒攻坚克难。

路是农村的命脉，路通了，农村才能振兴

2017年中央经济工作会议上，“乡村振兴”和“精准扶贫”成为未来一年经济工作的重点。交通作为扶贫开发的重点领域，也是脱贫的先决条件。

“要想富，先修路。”这句说了几十年的话，在广大农村地区依然应验。在吉林省公主岭市双山镇，78岁的兴林中心村党委书记曹发喜开着车在村里的水泥路上转弯。10多年来，他带领村民修了42公里路，实现了户户通。

“路是农村的命脉，路通了，农村才能振兴。”曹发喜回忆，10多年前，路不好村里什么产业也做不起来，只能在贫困中打转。如今，平均每7户就有一台机动车。

全球近三分之一 G 蛋白偶联受体结构出自上海，新药创制链条能级不断提升

# 张江“药谷”：夯实新药基础研究高地

上海科学家再次完成高难度蛋白质结构解析

## 调控血糖的“大门”这样打开

本报讯（首席记者许琦敏）在细胞世界中，血糖怎样被释放到血液中，使血糖浓度升高？最近，上海科学家利用X射线蛋白质衍射技术，观察到了掌管血糖释放的蛋白质机器——胰高血糖素受体(GCGR)被启动的那一瞬间的景象。今天凌晨，英国《自然》杂志发表了这项研究成果。2型糖尿病是当今世界上最主要的慢性代谢性疾病之一，在中国，血糖异常的人超过一亿。人体内的血糖究竟是如何调节的？GCGR是其中关键的一员——它可以启动机体提高血糖的程序。中国科学院上海药物研究所研究员吴蓓丽、赵强联合相关科研团队，成功解析了全长GCGR与胰高血糖素类似物 NNC1702 结合的复合物晶体结构。

“这次我们解析的结构，非常接近于GCGR在体内被启动的真实情况。”吴蓓丽在接受记者采访时说，GCGR是一个庞大的B型G蛋白偶联受体，一部分“身体”在细胞膜上，如针脚般七次跨越细胞膜；另外一部分在细胞外。由于结构庞大，这类蛋白质的结晶非常困难，所以要清楚看到它的结构难度非常高。去年，吴蓓丽和赵强课题组用一种小分子和一种抗体蛋白，稳定住GCGR，看到了它平静时的模样。而这次，他们则挑战更高难度，窥探它被胰高血糖素激活起来的样子。

弹簧棒状一样的胰高血糖素是怎样启动这个庞然大物的呢？科学家在结构解析后推测出了令人吃惊的启动方式：胰高血糖素将自己的头先伸进GCGR细胞外的那部分，紧接着GCGR就开始挪动整个庞大的身躯——连接细胞内外两部分的连接肽

很快地，在这一平台之上，一篇篇高水平GPCR研究论文接连登上《细胞》《自然》《科学》。与此同时，这些成果迅速被用于新药研发。2013年，吴蓓丽在《科学》发表协助HIV入侵人体的细胞因子CCR5的三维精细结构，论文发表前就已开始新药筛选，如今该抗艾滋病候选药物即将完成临床前研究。

2011年起，上海科技大学iHuman

研究所、复旦大学药学院、浙江大学，以及位于张江“药谷”的十几家制药公司陆续加入平台，形成了一个贯通产学研的GPCR研发联盟。迄今，该联盟共发表13个GPCR高清图解，占全球所有发表结构的近三分之一。

螺旋式上升，提升新药创制链条能级

早在上世纪初，药物所就在GPCR

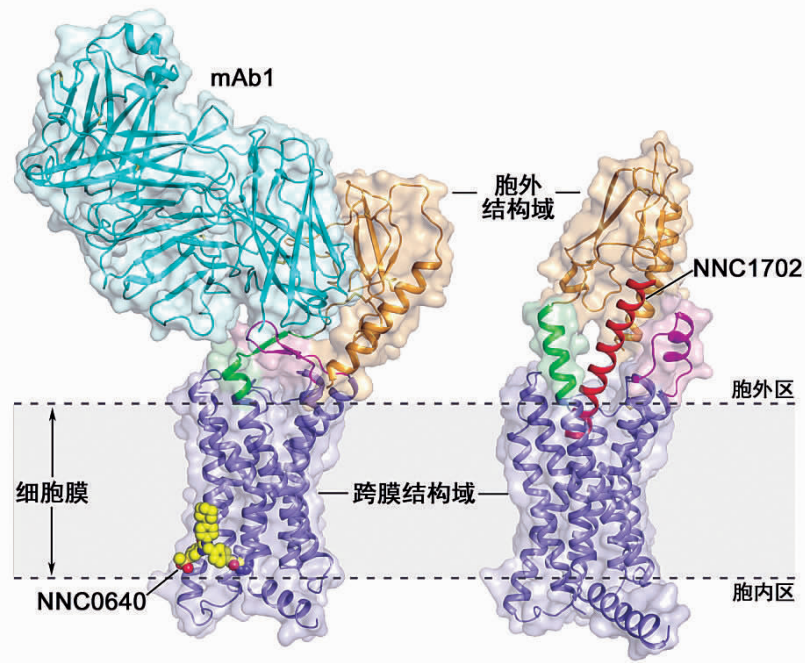
相关的生物学、药理学研究领域有了深厚积累，赵承毅、池志强、金国章等老一辈科学家的研究工作都与这一领域有关。结合GPCR结构的基础研究，这些积累使张江的GPCR研究在世界上独树一帜。然而，结构越解越快，原先做生物学、药理学研究，乃至计算机药物设计的课题组都开始大呼“来不及做研究”。最近，药物所已考虑为这些课题组扩容。

“打破产学研壁垒，是GPCR在

开始像拧毛巾一样，从扁平变成卷曲，再带动整个GCGR去将胰高血糖素抱个满怀。就这样，GCGR改变了整个构象，从平静状态进入激活状态，开启一系列信号分子，最终让机体释放胰原，提升血液中的糖浓度。

吴蓓丽说，GCGR是治疗2型糖尿病药物的重要靶点，以前由于不清楚它的结构，人们对它如何识别信号、转导信息的机制难以清晰了解，以致目前还没有以它为靶点的药物问世。而这个研究则迈出了关键一步。他们刚获得GCGR高达3埃的精细结构，就立刻将它交给药物设计、药物化学、药物机理等方面的同事，开始遴选新药“苗子”。

此外，他们还运用各种手段，探索GCGR在一系列不同功能状态下构象的动态变化，使人们对GCGR的了解不断深入。



全长GCGR结构示意图：左为全长GCGR蛋白与小分子变构调节剂 NNC0640 以及拮抗性抗体 mAb1 结合的复合物晶体结构；右为全长GCGR蛋白与多肽配体 NNC1702 结合的复合物晶体结构。

(中科院上海药物所供图)

张江成功崛起的另一个关键。”上海科技大学iHuman研究所执行所长刘志杰说，通过GPCR研究联盟，使制药公司的资源可以支撑基础研究，而基础研究

的成果在发表前3-6个月就可进入公司的新药研发流程，这使新药研发大幅提升。

GPCR研究也在推动大科学装置的升级。上海光源为GPCR的解析提供了天然的便利，随着科研的推进，科学家对

光源使用提出了更高要求。比如，2015年，徐华强研究组利用世界最强光源——美国斯坦福大学硬X射线自由电子激光，解出了视紫红质受体与休止蛋白复合物的三维结构。如今，在上海光源之侧，软X射线自由电子激光装置也已启动。未来，在高水平科研需求与大科学装置的相互促进中，张江“药谷”的新药创制链条能级还将不断提升。

# 抬脚踏上水泥路，出门坐上公交车

——我国竭力破除农村交通“最后一公里”瓶颈

路3年大决战，累计投资883亿元，建设农村公路10.9万公里。

“以前车进不来、粮卖不出去，咋能不穷？又哪敢想致富？如今村路通到了家门口，我们再不为卖粮难、出行难发愁了！”吉林省通榆县新兴镇东兴村的兰淑芬大娘坐在热乎乎的炕上，说出了因交通改善而受益的千万百姓的心声。

出门就有班车坐，农村版“滴滴出行”想到哪儿就到哪儿

农村公路通了，但因为客运经营成本高、效益低，常常出现班车进不去、司机不愿跑的现象。同时也滋生了正规客车少、黑车到处转的安全隐患。

在贵州省黔东南苗族侗族自治州雷山县，尽管2015年底就实现了村村通公路，群众告别了肩挑背驮，但出行依旧不便。雷山县客运站站长王贵说，由于山高坡陡、村寨分散，导致客运班线分布不均，出现了“高峰期找车、平时车找人”等问题。

针对这一痛点，当地研发“通村村”智慧交通平台，提供电话咨询、汽车购票、公交查询、班车呼叫、出租车、包车等一系列服务。“这是一款农村版的‘滴滴出行’，利用大数据，实现人车信息匹配。”负责运维的贵州智通天下信息技术有限公司总经理罗永安表示，有路是硬件，还得有软件，不然就是美中不足的事儿。

为拉近城乡之间的距离，越来越多县区开始探索城乡客运公交一体化改革。通过专项补贴等手段，让农村群众享受到和城市公交一样的公共交通惠民服务。交通运输部提出要创新农村客运运营组织模式，到2020年实现具备条件的乡镇和建制村通客车比例达到100%。

“公交通了，我们可以直接把菜运到城区，一斤最少多赚0.1元，一年下来也有好几千元。”湖北省十堰市郧县柳陂镇吴家沟村种菜大户肖波说，以往到市区都是坐班车、摩托、黑“面的”，价格贵而

说，菜也经常压价；新开的公交不仅舒适安全，价格也降了一多半。

在新疆维吾尔自治区，今年是该省交通建设史上农村公路投资额最大、建设里程最多的一年。全区新增通客车建制村(连队)132个，通车率97.7%，达到10601个。

小康路上不让任何一个乡村因交通而掉队

日前举行的全国交通运输工作会议提出：“最后一公里”将在2020年全部打通。其中，2018年将新建农村公路20万公里，新增通硬化路建制村5000个，新增通客车建制村5000个。尤其以西藏、四省藏区、新疆南疆四地州和四川凉山州、云南怒江州、甘肃临夏州等“三区三州”等深度贫困地区为重点。

“交通扶贫脱贫攻坚不断深化，极大改善了贫困地区路网结构，有效解决了群众‘出行难’问题，支撑了当地特色产

业发展，提高了基本公共服务水平，改变了贫困地区整体发展面貌。”交通运输部副部长戴东昌说。

不过，受制于地理条件及经济发展水平，西南地区诸省的交通普遍落后于中东部地区。贵州省社科院城市经济研究所所长胡晓登指出，根据木桶原理，如果区域内各方的“短板”不尽补齐，各方优势和综合交通的效益也难以发挥。

“八山一水一分田”的贵州，特殊的地质地貌决定了农村公路建设的艰巨性和复杂性。贵州省公路局局长张胤说，修路不会止步，下一步将投资388亿元，修建9.7万公里组组路，2019年底将实现30户以上村民组“组组通”硬化路。

贵州省交通运输厅厅长王秉清表示，将进一步推进农村公路“组组通”建设，充分发挥农村公路建设在乡村振兴战略实施、打赢脱贫攻坚战中的作用，助力产业扶贫上台阶、黔货出山见成效、美丽乡村上档次。

“有一位老乡还未走出泥泞，交通人就不能安之若素！扶贫攻坚，就是把有限的资源瞄准最贫困的乡村，最困难的群体，最迫切需要解决的问题，实行‘精准滴灌’。”吉林省交通运输厅党组书记、厅长王振才说，2018年，将建设贫困地区通硬化路3000公里，基本达成“小康路上不让任何一个地方因交通而掉队”。

新华社记者 向定杰 刘硕 张斌 (据新华社北京1月3日电)