

科技消息

细胞内蛋白质运输的信号理论和分子机理
——1999 年诺贝尔生理/医学奖简介

刘 威

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

1999 年 10 月 11 日, Karolinska 学院诺贝尔奖评委会决定将 1999 年度的诺贝尔生理/医学奖授予纽约洛克菲勒大学的细胞生物学与分子生物学家 Günter Blobel, 以表彰他在胞内蛋白质运输的信号理论和分子机理方面所做的杰出贡献。

Blobel 生于德国, 在吐宾根大学获硕士学位后赴美, 于威斯康星-麦迪逊大学获得肿瘤学博士学位, 后来到洛克菲勒大学的 George Palade (1974 年诺贝尔奖得主) 领导的研究小组作博士后。1971 年, 他与 David Sabatini 在研究新生肽链跨越内质网膜时, 一起提出了新合成的蛋白质含有指导其跨膜运送的信号假说。在此后的 20 多年时间里, Blobel 与其合作者确认了蛋白质中信号肽的存在, 详细阐明了在信号肽指导下细胞内蛋白质跨膜运送的分子机理, 并证明这一原理过程普遍存在于各类有机体中。由于这一发现对生物-医学领域具有重要意义和深远影响, 获得本年度诺贝尔奖实是众望所归。事实上, 近年有的诺贝尔生理/医学奖项 (如 1997 年度的 prion) 至今尚有争论, 然而与此不同的是, Blobel 阐明的细胞内蛋白质运输的信号理论和分子机理已被科学界广为证实和接受, 有些内容已经载入教科书, 故不少人在评论今年这一奖项时, 认为似乎有些过于姗姗来迟。

现在知道, 一个成年人有近百万亿个细胞, 每个细胞内又含有许多细胞器 (如细胞核、内质网、线粒体、叶绿体和溶酶体等), 它们都由含双层脂分子的生物膜包裹起来, 各自执行着特殊的生物功能。一个哺乳动物细胞含有大约 10 亿个蛋白质分子, 它们时刻处于被代谢降解和重新合成的动态过程中, 构成细胞活跃的新陈代谢。蛋白质一经合成, 就会被运送到细胞内的各种细胞器 (如线粒体、叶绿体等) 中, 也可能被分泌到细胞外。只有

到达各自的工作岗位, 蛋白质才能发挥它们应有的功能。除了细胞质中的蛋白质以外, 所有的蛋白质分子在运送过程中都必须跨越各种生物膜, 膜蛋白则将整合在脂双层膜上。

那么, 这些新生蛋白质是如何被转运到指定地点? 其间它们如何穿过脂双层膜? 膜蛋白又是通过什么机制而留在膜上? 这三个问题一直困扰着细胞生物学家与分子生物学家。直到 1971 年, Blobel 与 Sabatini 一起提出信号假说。他们认为, 新合成的蛋白质分子就像扔在邮筒里的信件一样, 每封上面都写着一个邮政编码或地址标签。蛋白质的邮政编码就是分子内一段特殊序列, 称为信号肽, 它指明了该蛋白质应去的目的地。换句话说, 就是蛋白质分子内部自身携带的某种信号决定了它的在胞内运输的去向。图 1 简示了这一假说的基本内容。

同许多真理一样, 信号假说一开始并没有获得大多数生物学家的认可, 原因是这一假说在当时看来过于简单, 而且缺乏足够的实验证据。从那之后的 20 年, Blobel 和他的同事们一直在一步一步地寻找各种证据, 以详细阐明这一假说的确切机制。1972 年, 英国剑桥的一个研究小组首次在抗体蛋白中发现了信号序列存在的证据。1975 年, Blobel 成功地破译了第一个信号肽序列, 同时又提出内质网膜上存在允许蛋白质通过的通道, 而且证实了那些被分泌到细胞外的蛋白质都将通过这一通道进入内质网内腔。80 年代初, 由于发现了两种新蛋白质, 从而使信号假说更趋完善。这两个新蛋白质分别是信号识别蛋白 (signal recognition protein, SPR) 和内质网膜上的 SPR 与新生肽链复合物的受体, 又称停泊蛋白 (docking protein)。正是在这两种蛋白质的作用下, 新生肽链被引导进入内质网的内腔。与此同时, Blobel 和其他生物学家又分别

发现新生蛋白质在跨越线粒体膜与叶绿体膜时的机制也与此类似, 同样存在 SPR 及其受体. 最后一步完成于 90 年代初, Blobel 以确凿的实验证据证明了让人长期捉摸不定的内质网膜上的蛋白质通道确实存在, 从而使信号假说有了最直接的证据, 成为一个系统的理论.

信号假说的正确性和普遍性都已被实验所证实, 并已被绝大多数生物学家承认. 无论是酵母细胞、植物细胞, 还是动物细胞, 新生肽链上都存在着信号肽, 正是这段特殊氨基酸序列决定着蛋白质分子的去向: 进入某一细胞器, 整合在膜上, 或是被分泌到胞外.

按照 Blobel 和他的同事们的最新研究进展, 目前胞内蛋白质运输的信号指导理论可以简要归纳为以下内容: 胞内蛋白质的去向由其自身所含的信号序列指引. 信号肽一般位于新生肽链的 N 端, 但也有一些位于肽链的内部, 长度通常为 10~30 个氨基酸残基, 平均 15 个残基. 细胞内存在两套独立的、毫不相关的机制, 一套机制负责把新生肽链转运到各种细胞器内, 或分泌到细胞外, 蛋白质的流向是单向的; 另一套机制则负责把某些细胞质内的蛋白质转运到核内, 或把某些核内的蛋白质转运到核外, 这一过程是双向的.

第一种机制可以新生肽链跨越内质网膜为例. 信号序列被翻译出来后马上被 SRP 所识别, 并形成复合体. 复合体继而与内质网膜上的同源受体结合, 同时释放 SRP. 这时, 内质网膜上的蛋白质传导通道 (protein-conducting channel, PCC) 开放, 信号肽作为 PCC 的配体引导新生肽链穿过 PCC. 大多数信号肽跨膜后被切断, 由此使完整的成熟蛋白质被释放到内质网腔内. 通过电生理方法已检测到了内质网膜和原生质膜上的 PCC, 其直径只有 2 nm 左右, 所以蛋白质跨膜时必须去折叠, 以线性形式跨膜. 新生肽链完全跨膜后, PCC 关闭. 上述过程示意于图 2.

膜蛋白也必须在 PCC 的帮助下才能整合在脂双层膜上. PCC 不仅在与膜垂直的方向上存在一个随时可以开关的通道, 在另一个方向上, 即在脂双层内部也存在一个随时可以开关的通道. 膜蛋白上的信号肽打开 PCC 上的第一个通道之后, 肽链以去折叠构象跨膜, 直到肽链上的“终止转移序列” (stop transfer sequence) 被 PCC 识别, 使 PCC 的第二个通道打开, 正处于通道中的那部分肽链不再跨膜, 而是横向转移到脂双层中. 转移结束后,

PCC 的两个通道同时关闭. 目前已有多种可能参与 PCC 构建的蛋白质被分离出来, 用电镜技术可以研究它们的结构.

第二种机制与前一种完全不同, 可识别信号肽的受体 (karyopherin) 存在于核孔复合物 (nuclear pore complexes, NPCs) 的纤毛上, karyopherin 帮助带有信号肽的蛋白质停泊在纤毛上. 由于核膜的内外两面都有纤毛, 所以 NPC 可以双向转运蛋白质, 既可以将细胞质内的蛋白质转运到核内, 又可以将核内的蛋白质或核糖核蛋白体 (ribonucleoproteins, RNPs) 转运到核外. NPC 是一个很大很复杂的细胞器, 分子质量 125 000 ku 左右. 核膜上存在许多直径 100 nm 左右的核孔, 核孔中间有一个内径 25 nm 左右中空管子. 蛋白质就是通过这个空管而跨越核膜的, 而且绝大部分蛋白质跨膜时不需要去折叠, 保持原有构象就可跨膜. 蛋白质穿过 NPC 的过程受 GTP 酶的调控. 与 PCC 不同的是, 由于 NPC 不直接与脂双层接触, 因此 NPC 不能帮助膜蛋白整合在核膜上.

以信号理论为核心的细胞内蛋白质运输机理的阐明对生物-医学领域的影响是广泛而深远的. 首先, 它为现代分子细胞生物学奠定了基础, 将细胞生物学的研究真正拓展到分子水平, 成为细胞生物学发展的新的里程碑. 同时, 它为我们了解某些遗传疾病的分子机制开辟了新方向. 如果一个蛋白质的信号序列发生改变, 很可能这种蛋白质就将被运送到错误的地方, 使其不能发挥应有的生物功能, 从而产生遗传疾病. 一个典型的例子是遗传性的囊性纤维化, 就是由于蛋白质不能到达正确目的地而引起的; 另一个例子是由于细胞内某种蛋白质缺乏信号肽, 使血液内大量聚集胆固醇, 而引起一种称为家族性高胆固醇的遗传疾病. 人类基因组计划完成之后, 从结构基因推测蛋白质的信号序列将变成现实. 人们就可以更深入地了解现在还不很清楚的某些疾病的致病机理, 从而找到更合适的治疗手段. 此外, 随着人们对信号序列的研究不断深入, 人们甚至可以改造某些基因, 构建新的蛋白质药物, 给它加上一段信号序列, 使其靶向进入特定的细胞器中, 发挥更有效的治疗作用, 由此有可能使细胞成为更高效生产相关重要药物的“蛋白质工厂”. 目前, 在重组蛋白类药物的表达和生产中, 包涵体的形成是一个具有普遍性的严重问题, 其根本的解决途径也有赖于对信号序列的深入研究和实际应用.

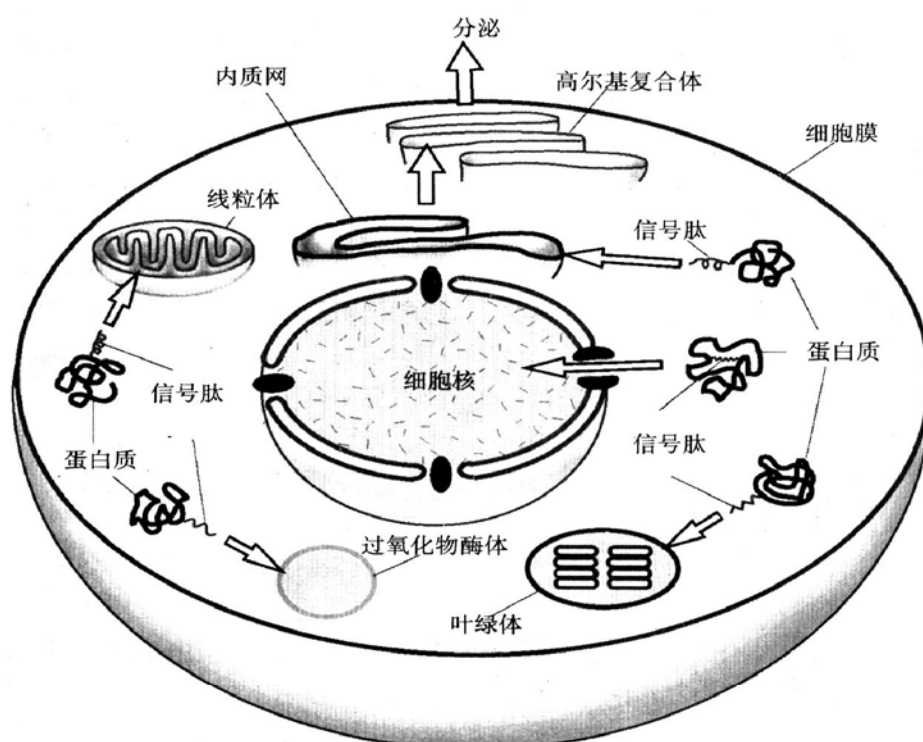


图1 在信号肽 (signal sequence) 指引下蛋白质在细胞内的转运

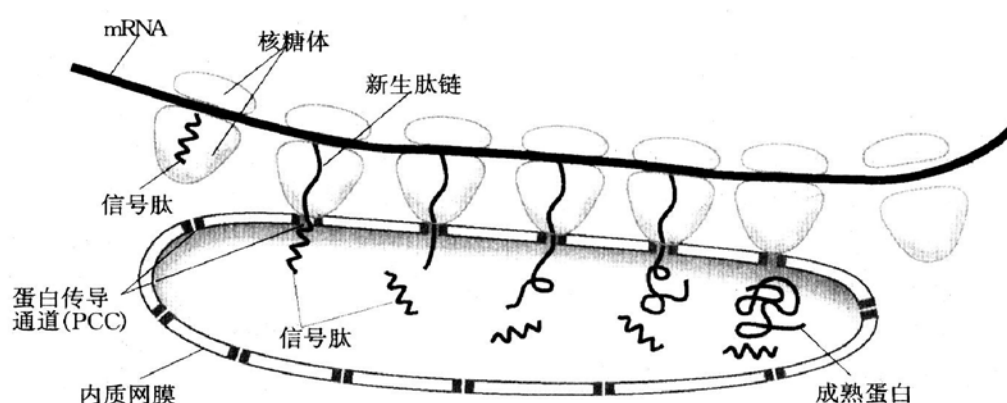


图2 新合成蛋白质在信号肽指导下的跨膜运送

参 考 文 献

- 1 Hagmann M. Protein ZIP codes make Nobel Journey. Science, 1999, 286 (5440): 666
- 2 Heemels M T. Medicine Nobel goes to pioneer of protein guidance mechanisms. Nature, 1999, 401 (6754): 625
- 3 Pemberton L F, Blobel G, Rosenblum J S. Transport routes through the nuclear pore complex. Curr Opin Cell Biol, 1998, 10 (3): 392~399

The Signal Principle and Molecular Mechanisms of Intracellular Protein Traffic: Introduction of the 1999 Noble Prize in Physiology or Medicine. LIU Wei (*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*).