综述与专论

蛋白质的错误折叠与疾病

周筠梅

(中国科学院生物物理研究所，生物大分子国家重点实验室，北京 100101)

摘要 蛋白质是生物体内一切功能的执行者．人体内的任何功能，从催化化学反应到抵御外来侵略都是蛋白质作用的结果．蛋白质折叠是生命活动的最基本过程，近年发现蛋白质的错误折叠可以导致一些疾病．蛋白质的错误折叠与疾病的关系已成为分子生物学新的研究前沿．介绍了细胞内保证蛋白质正常功能的“质量控制”系统，重点讨论了翻译后的质量控制、与蛋白质错误折叠有关的一些疾病和治疗这一类疾病的原则方法．

关键词 蛋白质错误折叠，质量控制，蛋白传染子，疾病，治疗试剂

学科分类号 Q51

蛋白质是生物体内一切功能的执行者，我们身体内的任何功能，从催化化学反应到抵御外来侵略都是蛋白质作用的结果；我们能行走、运动靠的是肌肉中肌动蛋白的工作；我们身体的骨架是由蛋白质骨胶原加强的；细胞的正常分裂或癌变也是通过蛋白质调节控制的．具有完整一级结构的多肽或蛋白质，只有当其折叠形成正确的三维空间结构才可能具有正常的生物学功能．如果这些生物大分子的折叠在体内发生了故障，形成错误的空间结构，不但将丧失其生物学功能，甚至会引起疾病．

细胞是生命体的基本单位，每一个活细胞执行功能的背后，都有大量的通过特殊途径折叠的蛋白质执行着非常专一的任务，但是如果此生物功能的源头出现了错误就会引起麻烦．一个细胞的日常活动充满着潜在的隐患，出现错误会引起严重后果：从细胞的死亡（如：神经变性疾病）到癌细胞不受控制的生长．为保证细胞的正常生活，细胞的各部分在执行各自任务时，通过各种层次的“质量控制”（quality control）来识别、纠正和防止错误的发生．作为细胞生物学的前沿领域，1999 年 12 月 2日，《Science》上登载了四篇关于细胞内质量控制机制的文章．分别描述保证细胞正常功能的质量控制过程．

1 细胞内保证蛋白质正常功能的“质量控制”系统

在内质网和分泌路径的下游细胞器中，有多种质量控制机制以保证在细胞生命过程中蛋白质表达的精确性[1]．因为只有那些能够通过严格选择程序的蛋白质才能达到其相应的靶组织和细胞器．如果不能通过正常的成熟选择，歧变的产物被降解．质量控制通过将蛋白质保护在内质网内特殊的折叠环境，以防止有害的、能够引起蛋白质不完全折叠或装配的过程．因此，了解何时蛋白质会发生错误折叠？如何防止错误折叠？如何拯救错误折叠的蛋白质等都是非常重要的前沿问题．在分子生物学中心法则中，DNA 分子以自身为模板进行复制，并通过 RNA 分子将遗传信息传递给蛋白质分子．复制、转录、翻译作为分子生物学中心法则中的三个关键步骤，对每一过程的质量控制都是细胞正常功能的保证．

1.1 DNA 复制的质量控制

DNA 分子复制是通过 DNA 聚合酶及各种相关酶蛋白、蛋白质因子的协同有序工作完成的，具有高度的精确性和准确性．DNA 可能被内源的（水和氧等），也可能是外源（日晒和抽烟等）的因素损伤．通过碱基删除和核苷删除过程分别对由内源和外源因素引起的 DNA 损伤进行修复[2]．

1.2 翻译过程中的质量控制

翻译，就是将以核苷酸形式编码在 mRNA 中的信息转变成具有一定氨基酸序列的多肽链．翻译过程是一个非常复杂的生物反应过程，需要 200 种以上的生物大分子，其中包括核糖体、mRNA、

Tel: (010) 64889859, E-mail: zhoujm@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期：2000-02-21，修回日期：2000-07-19

tRNA、氨酰tRNA合成酶和各种可溶性的蛋白质因子(如:蛋白质合成的起始因子、延伸因子、释放因子)等参加协同作用.它是分子生物学中心法则中的核心步骤,必须严格进行,保证不出错.实验结果表明氨基酸导入的错误率是很低的,仅为万分之一[3].

1.3 翻译后的质量控制

翻译过程所产生的多肽链是如何产生具完全生物活性的蛋白质的?多余的蛋白质又是如何被从细胞内清除的?其正常的质量控制包括两方面:通过分子伴侣与错误折叠的蛋白质上暴露的疏水面结合,防止聚合、促进蛋白质的折叠和组装;和通过能量依赖的蛋白酶,清除被不可逆损伤的蛋白质,来保持细胞的正常功能[4].下面将主要讨论与蛋白质折叠有关的翻译后的质量控制过程.

1.3.1 何时需要质量控制:在细胞内,大多数天然蛋白质能自发形成比较稳定的天然结构,或被配体和代谢因子稳定.但发现有大约10%~20%新合成的多肽链能与分子伴侣结合,需要分子伴侣的帮助才能正确折叠[5,6].也有约20%新合成的多肽链不能形成正确的三维结构而被蛋白酶所降解.如此高的不稳定组分,可能包括由于错误的转录或翻译而形成的不完全的蛋白质;翻译后受到化学损伤;热休克及其他刺激引起的蛋白质失活、去折叠或者错误折叠等[7,8].翻译后的质量控制主要通过分子伴侣和蛋白酶这两套系统来保证细胞的正常功能.

1.3.2 分子伴侣的作用是帮助不能自发折叠的蛋白质的折叠和装配:几个主要的ATP依赖的分子伴侣家族,包括:Hsp60(GroEL)家族;Hsp70(DnaK)家族;Clp(Hsp100)家族,与大量的非天然蛋白质作用,帮助蛋白质折叠、装配和调整.这些分子伴侣是非常保守的,存在于所有的细胞中.它们是筒型的复合物,由两个粘在一起的环(由7~10个亚基组成),形成很大的可识别并结合去折叠蛋白质的内表面.除了典型的ATP依赖的分子伴侣,其他能够帮助蛋白质达到它们天然态的调节酶,如:肽基脯氨酰基顺反异构酶(PPIase)和蛋白质二硫键异构酶(PDIase),在帮助蛋白质折叠中都起重要作用.一种核糖体结合蛋白——Trigger factor,与过量的DnaK一起,识别并帮助新合成的蛋白质折叠[9].那些折叠被拖延的分泌蛋白或需装配成复合物的大蛋白质,特别需要分子伴侣的帮助.

1.3.3 蛋白酶系的作用是清除错误折叠的蛋白质:错误折叠的蛋白质的另一个命运是被细胞质中ATP依赖的蛋白酶降解.在原核生物中,对ATP依赖的Clp蛋白酶系中的ClpAP和ClpXP蛋白酶已经了解得比较清楚[10].蛋白酶组分ClpP包括两个连在一起的由相同亚基组成的七聚体的环,形成含有14个蛋白质水解位点的内部小室.ATP酶的调节组分ClpA或是ClpX在水解组分两端的侧面,是多肽靶物进入水解位点的"大门".ClpA与多肽靶物结合并使其去折叠,在ATP的参与下,将去折叠的多肽靶物转移到与它相连的ClpP部分.一旦多肽靶物进入到水解室,就快速被降解,不再需要ATP的参加.在*E. coli*中,已发现至少有五种独立的能量依赖的蛋白酶.在真核细胞的叶绿体和线粒体中也发现了与此相同的蛋白酶.除ClpAP和ClpXP外,第三种多组分蛋白酶是HslUV(ClpYQ),也包括与ClpATPase有关的蛋白酶组分.在真核细胞中,多余的蛋白质主要通过泛肽化(ubiquitination)过程降解[11,12].

1.3.4 质量控制的"Triage Model":图1和图2分别为原核细胞和真核细胞中翻译后质量控制的"Triage Model"[13]."Triage Model"的第一步是识别对错.首先要能发现哪些蛋白质受到了损伤,需要处理.所以质量控制系统首先要能识别天然的(即正常折叠、装配、修饰的蛋白质)和错误的(包括部分折叠、错误折叠、不正确折叠的、未正确装配的或者错误定向的)蛋白质.

"Triage Model"的第二步是决定错误能否更正.能够更正的蛋白质在分子伴侣的帮助下,恢复正常结构;不能更正的蛋白质,通过蛋白酶将其降解,从细胞内排除.关键是如何决定是拯救这个蛋白质,还是把它清除掉.一些研究表明,在原核细胞中,这种选择是随机的,其最终命运取决于它们与分子伴侣、蛋白酶结合的动力学.质量控制失败的可能原因是错误折叠蛋白所暴露的表面不能被分子伴侣或蛋白酶所识别;或形成聚合的速度比被分子伴侣和蛋白酶识别它们的速度都快.那些既未被分子伴侣保护又未被蛋白酶降解的错误折叠的分子就可能相互作用形成聚合体,质量控制失败.聚合在一起的蛋白质分子,破坏了细胞内的正常平衡:使氨基酸的再循环受阻;作为结晶核,使其他不相关的蛋白质共聚合.其后果十分严重,许多疾病由此引起.

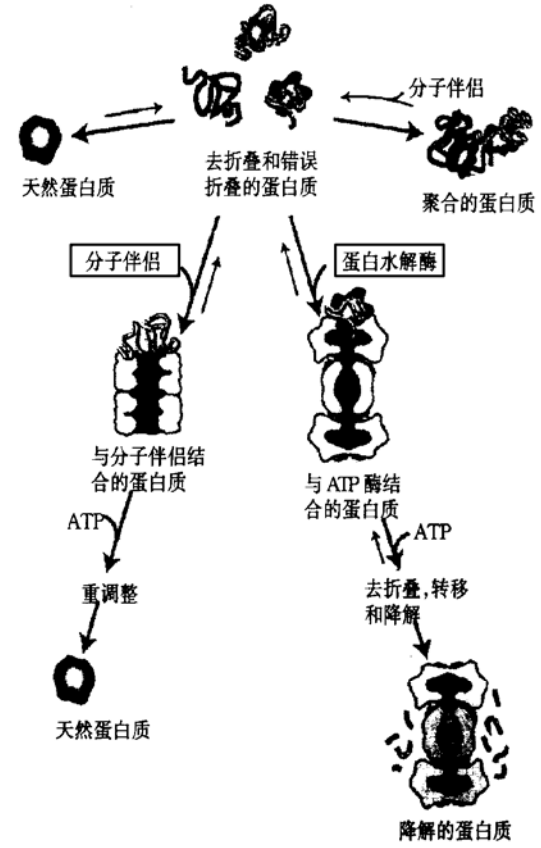

图 1 原核细胞中翻译后质量控制的“Triage Model”

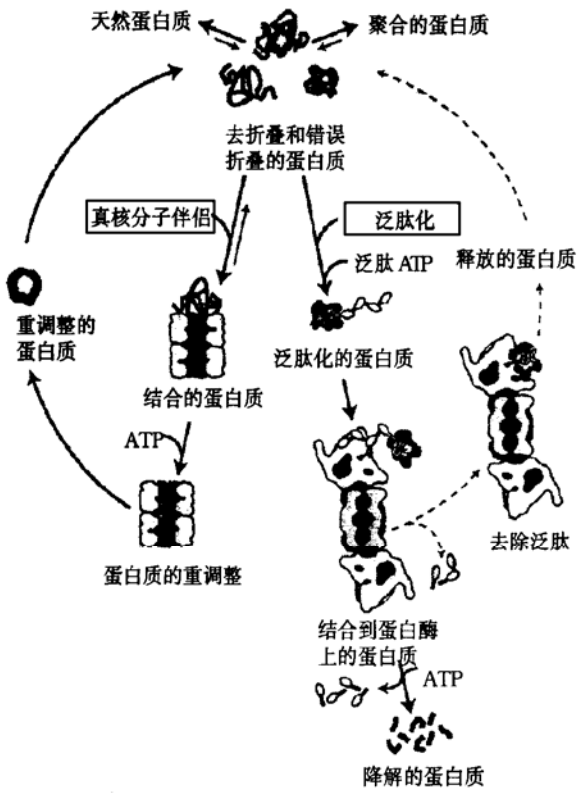

图 2 真核细胞中翻译后质量控制的“Triage Model”

2 与蛋白质错误折叠有关的疾病

翻译后的质量控制失败可能导致病理性的聚合[14]，到目前已经发现有 15~ 20 种蛋白质能形成淀粉样沉淀，与人的纹状体脊髓变性病 (Creutzfeld-Jakob Disease, CJD)，老年痴呆症 (Alzhemer)，亨丁顿氏舞蹈病 (Huntington)，帕金森氏病 (Parkingson) 和淀粉样蛋白病 (systemic amyloidoses) 等病相关.

2.1 蛋白传染子导致的疾病 (Prion Diseases)

近年来 Prion Diseases 成为最被关注的疾病之一，是人的纹状体脊髓变性病 (CJD)，可怕的是它与疯牛病之间的密切联系.

CJD 病起始表现的症状为心情压抑、个性改变，难以控制运动. 这个不可逆的进程导致严重痴呆，最后死亡. CJD 和 Alzheimer 病、Parkinson's 病类似，也是偶发性和遗传性均有.

Prion 的传播主要是通过细胞中正常的蛋白质分子向疾病型蛋白质分子的转化[15]，图 3 表示 PrP 蛋白可能传染途径的示意图. 其核心是蛋白质内 α 螺旋结构向 β 折叠结构的转化. Jackson 等[16]，成功地研究了在大肠杆菌中表达的重组人 $PrP^{91\sim 231}$ 从 α 结构向 β 折叠结构的转化 (图 4).

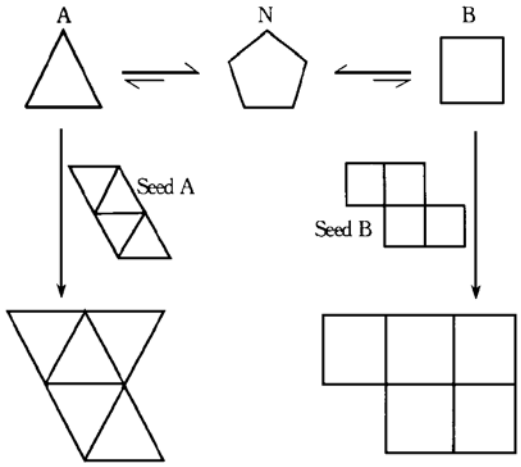

图 3 Prion 感染的可能途径

N: 正常折叠的蛋白质结构; A、B: 两种瞬时存在的易聚合的结构状态. A 和 B 均只能与同类结构聚合在一起形成稳定的聚合核, 聚合核进一步与 A 或 B 结合使聚合体逐渐增大.

现在越来越多的证据表明，疯牛病可以通过食用被感染的病肉而被感染. CJD、Kuru、βSE 这三种疾病都可以通过向猴脑中直接注射感染疾病的脑组织而使猴感染这类病. 最近报道，将患疯牛病的

牛脑注射到小鼠的脑中，250 d 后，小鼠就出现疯牛病的症状[17]. 1999 年 9 月 25 日在德国 Tubingen 召开的有 400 人参加的关于 prion 病的大会上，展示了关于 prion 研究的最新进展. 但是，对于这类疾病的传播仅由蛋白质构象变化引起的假说 (protein-only) 仍有不同的意见[18].

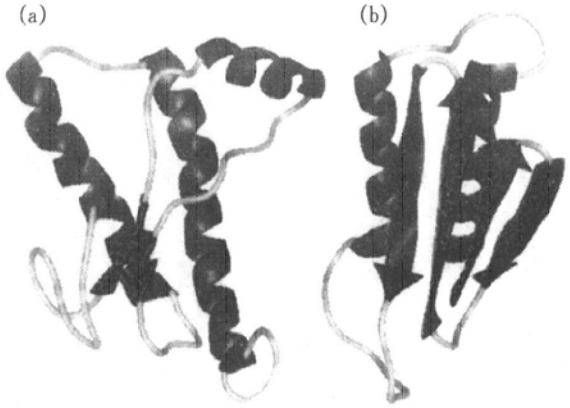

图 4 大肠杆菌中表达的重组人的 $PrP^{91\sim231}$ 片段从 α 螺旋向 β 折叠结构的转化

2.2 淀粉样蛋白病 (amyloid disease)

这是一类由表观上正常的蛋白质采取琢磨不定的构象而造成的疾病. 由于蛋白质聚合成不溶性的晶状体沉积在组织内，称为淀粉样蛋白变性. 还有许多神经性疾病，淀粉样蛋白聚集在脑中，最常见的是老年性痴呆症.

2.2.1 老年痴呆症 (Alzheimer)：在患早老性痴呆病人的脑中，塞满了由错误折叠蛋白质形成的杂乱的蛋白质簇. 通常有两类蛋白质的沉积：含有淀粉样 β 蛋白 (Aβ) 的淀粉样斑，和由 tau 蛋白引起的神经细胞内自损伤. Aβ 和 tau 蛋白都是由在脑中正常产生的蛋白质转化而来的. 异常的化学过程改变蛋白质的特性，使其具有非常高的聚集在一起形成纤维状聚集体的倾向，然后交织在一起象一簇头发. 目前已发现四个与早老性痴呆病有关的基因，它们都影响淀粉斑的形成[19,20]. Aβ 前体蛋白的突变，使其容易被切割而形成淀粉样基链，增加患病的可能性. 另一类家族性早老性痴呆病基因称为 ApoE4. 有三种酶 α-，β-，γ-secretase，是负责切割淀粉样蛋白 (amyloid) 的前体蛋白成为不同的 Aβ 片段. 已发现，Presenilins 是通过影响 γ-secretase 酶的活性而影响 Aβ 形成，这些发现确定了 Presenilins 和 γ-secretase 可以作为发展治疗 AD 病的靶分子. 尽管距离能够用这些药治 AD 病还有很远的路，但是，Presenilins 和 β-，γ-secretase 很可能是降低 Aβ 产生的很好的药物的靶子；抑制或者调控 Presenilins 的活性可能确实是治疗此病的途径[21,22].

2.2.2 帕金森氏病 (Parkinson)：最近的研究表明 Parkinson 病可能源于蛋白质的错误折叠. 在 Parkinson 病中，随意运动的控制能力逐渐丧失，因为能产生多巴胺的神经细胞逐步被破坏，其原因和发生的途径尚不清楚. 目前是通过补偿丢失的多巴胺来减轻症状的，但随疾病的发展，作用会逐渐减弱. 正在发展的新方法，旨在保护或再生被损坏的神经细胞，但如何将疾病控制在其萌发期尚无有效的方法. 与 Alzheimer 病中的淀粉斑类似，被 Parkinson 病感染的病人脑中也会有蛋白沉积物，称为 Lewy 小体[23]. 这些沉积物包含由 α-Synuclein 蛋白形成的纤维. 仅有少数遗传性的 Parkinson 病，患者在 α-Synuclein 基因上有突变. 正常情况下，α-Synuclein 蛋白具有非常柔性的、无结构的构象，与其他蛋白质作用后形成比较刚性的构象，这是蛋白质-蛋白质相互作用的特征[24]. Alzheimer 病中的 tau 蛋白也具有此特性. 因此，可能是 α-Synuclein 基因的突变影响了它与正常蛋白质伙伴的结合能力，使其处于未被结合的状态，导致其“迷路”，造成错误折叠；也可能突变后使 α-Synuclein 蛋白具有趋向聚合的性质.

在一类痴呆症中也观察到 Lewy 小体，在痴呆症和 Parkinson's 病中似乎存在 Lewy 小体和破坏神经原之间的内在联系. 有趣的是 α-Synuclein 的肽片段也存在于 Alzheimer 病的淀粉斑中. 这个肽段的溶解度要比全长的 α-Synuclein 蛋白的溶解度小 100 倍，其形成的纤维是由 Aβ 纤维形成的核. 因此，α-Synuclein 的水解，可能在导致 Alzheimer 病中也起重要作用. 理解为何这些蛋白质，如：α-Synuclein、Aβ 和 tau 在脑中会产生错误折叠，可能是治疗这些神经退行性紊乱疾病的关键.

2.3 癌症 (Cancer)

一些癌症是由蛋白质稳定性改变引起的疾病. 细胞的分裂是由抑癌物 (tumour repressor) 严格控制的. 如果由于突变使在某细胞内的 tumour repressor 丧失功能，细胞将进行不能控制的分裂，最后导致癌症. 现在发现 50% 以上的癌症是基因 p53 突变引起的，有些是因为降低了 p53 蛋白的稳定性[25]. 正常情况下，在细胞被损伤或是显示癌变的倾向时，p53 能使细胞内的自修复系统和谐地工作导致细胞凋亡. 而当 p53 非常不稳定，不能行

使正常功能时，这个安全保证系统不起作用了，细胞将无限增殖也就导致癌症.

2.4 肺气肿 (emphysema)

常见的肺部疾病，部分病因是由于肝脏产生的 α_1-抗胰蛋白酶 (α_1-antitrypsin) 蛋白的突变. 有缺陷的 α_1-antitrypsin 以错误折叠的形式聚集在肝脏中，不能执行正常的保护肺脏的功能. 蛋白质积聚在肝脏也引起肝脏的损伤[26].

3 如何治疗由于蛋白质错误折叠引起的疾病

3.1 基因治疗

一些疾病的起因可以追朔到影响蛋白质稳定性或折叠的遗传性或体性突变. 因此，发展使蛋白质稳定的方法，具有治愈许多疾病的潜力. 基因疗法，将新基因拷贝引入到细胞中以补偿损伤的基因；对于降低稳定性的突变，可以制造一个突变蛋白使其具有非常高的稳定性，而抵消降低稳定性突变所导致的结果.

3.2 防止或修复蛋白质错误折叠的药物治疗

蛋白质聚合形成沉淀，通常是生物化学家头痛的事情，现在认识到它的新意义. 因为在试管中蛋白质错误折叠形成聚合物与在淀粉样蛋白病中形成聚合的机制是类似的. 因此，在试管中研究防止聚合的方法，可能治疗这类与形成淀粉样斑有关的疾病. Alzheimer 病在全世界影响着 1 500~ 2 000 万人. 根据寿命统计，在下一个 30 年患者数量要增加一倍. 英国人也忧虑随疯牛病流行而引发的 CJD 病的增加，迫切需要发展防止和控制这些疾病的药物. 至今，尚无有效的治疗 Alzheimer 病的药物，但出现了一些有希望的治疗制剂.

Anthracycline (4′-indo-4′-deoxy-doxorubicin, IDX)，可以与淀粉样纤维结合，诱导有序淀粉样蛋白病患者的淀粉样蛋白被再吸收[27]；IDX 还可以通过抑制 PrP 淀粉样蛋白的积累增加瘙痒病感染鼠的存活时间.

一些聚阴离子，特别是硫酸化的糖能抑制动物和培养细胞中 Prion 的繁殖. 如：刚果红[28,29] (Congo red)，但它能抑制纤维形成的机制尚不十分清楚. 回收实验表明，此试剂不能通过血脑屏障，因此，必须直接注射到脑中. 今后化学工作者的重要工作是寻找使用比较方便，并可以直接进入到脑的有效药物.

最新报道，Foster 等[30] 发现了一些可以恢复已突变的 p53 蛋白正常功能的化合物，这可能是一类新的癌症治疗途径. 这些化合物不仅能够稳定 p53 的 DNA 结合域，还能够使突变的 p53 恢复到正确的折叠. 有功能的化合物的共性是：化合物的一端是疏水的，可能与 p53 的疏水口袋结合；另一端是带电荷的，很可能是与 p53 上的带负电荷的部分结合；重要的是这两端要有合适的距离. 尽管这些发现还仅仅是制造用于人类药物的漫长路程中的第一步，但使我们看到了希望，我们期待研究获得新的进展[31].

Prion 类与蛋白质错误折叠有关的疾病是继癌症、爱滋病之后对人类提出的又一巨大挑战. 目前对这类致命的神经机能退化症还缺乏有效的诊断和治疗方法. 这些疾病均与蛋白质错误折叠紧密相关. 因此，认识导致蛋白质错误折叠的原因和途径，发展防止蛋白质错误折叠的方法，是防止和治疗这类疾病的关键.

参 考 文 献

1 Ellgaard L, Molinari M, Helenius A. Setting the standards: quality control in the secretory pathway. Science, 1999, **286** (5446): 1882~ 1888

2 Lindahl T, Wood R D. Quality control by DNA repair. Science, 1999, **286** (5446): 1897~ 1905

3 Ibba M, Soll D. Quality control mechanism during translation. Science, 1999, **286** (5446): 1893~ 1897

4 Wickner S, Maurizi M R, Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins. Science, 1999, **286** (5446): 1888~ 1893

5 Teter S A, Houry W A, Ang D, *et al*. Polypeptide flux through bacterial HSP 70: DnaK cooperates with trigger factor in chaperoning nascent chains. Cell, 1999, **97**: 755~ 765

6 Ewalt K A, Hendrick J P, Houry W A, *et al*. *In vivo* observation of polypeptide flux through the bacterial chaperonin system. Cell, 1997, **90**: 491~ 500

7 Goldberg A L. Degradation of abnormal proteins in *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, **69**: 422~ 426

8 Gottesman S, Maurizi M R. Regulation by proteolysis: energy-dependent proteases and their targets. Microbiol Rev, 1992, **56**: 592~ 621

9 Deuerling E, Schulze-Specking A, Tomoyasu T, *et al*. Trigger factor and DnaK cooperate in folding of newly synthesized proteins. Nature, 1999, **400**: 693~ 696

10 Beuron F, Maurizi M R, Belnap D M, *et al*. At sixes and sevens: characterization of the symmetry mismatch of the ClpAP chaperone-assisted protease. J Struct Biol, 1998, **123**: 248~ 259

11 Hiller M M, Finger A, Schweiger M, *et al*. ER Degradation of a misfolded luminal protein by the cytosolic ubiquitin-proteasome pathway. Science, 1996, **273**: 1725~ 1728

12 Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. Annu Rev Biochem, 1998, **67**: 425~ 479

13 Gottesman S, Winkner S, Maurizi M R. Protein quality control: triage by chaperones and proteases. Genes Dev, 1997, **11**: 815~ 823

14 Taubes G. Misfolding the way to disease. Science, 1996, **271** (5255): 1493~ 1495

15 Perrett S. Misshapes and misfits: protein misfolding and disease. Chemistry & Industry, 1998, **18**: 389~ 393
16 Jackson G S, Hosszu L L P, Power A, *et al*. Reversible conversion of monomeric human prion protein between native and fibrilogenic conformation. Science, 1999, **283** (5409): 1935~ 1937
17 Prusiner S B. Prion diseases and the BSE crisis. Science, 1998, **278** (5336): 245~ 251
18 Balter M. Prions: a lone killer or a vital accomplice? Science, 1999, **286** (5440): 660~ 662
19 Hardy J. The alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? Proc Natl Acad Sci USA, 1997, **94**: 2095~ 2097
20 Selkoe D J. Alzheimer's disease: genotypes, phenotype, and treatments. Science, 1997, **275**: 630~ 631
21 Vassar R. β-Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science, 1999, **286**: 735~ 741
22 Haass C, Strooper B D. The presenilins in Alzheimer's disease-proteolysis holds the key. Science, 1999, **286** (5441): 916~ 919
23 Spillantini M G. α-Synuclein in Lewy bodies. Nature, 1997, **388**: 839~ 840
24 Polymeropoulos M H, Lavedent C, Leroy, E, *et al*. Mutation in the α-Synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science, 1997, **276**: 2045~ 2047
25 Bullock A N, Henckel J, DeDecker B S, *et al*. Thermodynamic stability of wild-type and mutant p53 core domains. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, **94**: 14338~ 14342
26 Janciauskiene S, Carlemalm E, Eriksson S. *In vitro* amyloid fibril formation from alpha l-antitrypsin. Biol Chem, 1995, **376**: 103 ~ 109
27 Tagliavini F, McArthur R A, Canciani B, *et al*. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in syrian hamsters. Science, 1997, **276** (5315): 1119~ 1121
28 Caughey B, Race R E. Potent inhibition of scrapie-associated PrP accumulation by congo red. J Neurochem, 1992, **59**: 768~ 771
29 Ingrosso L, Ladogana A, Pocchiari M. Congo red prolongs the incubation period in scrapie-infected hamsters. J Virol, 1995, **69**: 506~ 508
30 Foster B A, Coffey H A, Morin M J, *et al*. Pharmacological rescue of mutant p53 conformation and function. Science, 1999, **286** (5449): 2507~ 2510
31 Pennisi E. Bracing p53 for the war on cancer. Scenice, 1999, **286** (5449): 2431

Protein Misfolding and Disease. ZHOU Jun-Mei (*National Laboratory of Biomacromalecules, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100101, China).

Abstract Proteins take center stage in directing the working of living cells. Every conceivable role within human bodies is played by proteins, from catalysis chemical reactions to defence against alien attack. A variety of quality control mechanisms that operate in the endoplasmic reticulum in downstream compartments of the secretary pathway to ensure the fidelity and regulation of protein expression during cell life and differentiation were introduced. The posttranslational quality control and its relation with protein misfolding were discussed in details. A number of diseases related with protein misfolding were introduced and the principles of therapy were discussed.

Key words protein misfolding, quality control, prion, disease, therapeutic agents

蛋白质组研究的技术体系及其进展*

成海平[1)] 钱小红[2)]

(军事医学科学院国家生物医学分析中心, 北京 100850)

摘要 随着后基因组时代的到来, 蛋白质组研究越来越受到国内外科学工作者的密切关注, 我国国家自然科学基金委员会已把蛋白质组研究列为重大科研项目. 概述了蛋白质组研究中的基本技术, 包括双向凝胶电泳的样品制备和分离、蛋白质的检测、凝胶图像分析、蛋白质的鉴定以及蛋白质数据库构建等, 并就蛋白质鉴定的常用方法如氨基酸组成分析方法、蛋白质末端序列分析、肽质量指纹谱作了详细阐述. 直观地列出了蛋白质组研究的技术体系流程图, 着重介绍了蛋白质组研究的最新技术及其进展.

关键词 蛋白质组, 双向凝胶电泳, 质谱, 凝胶图像分析, 数据库

学科分类号 Q51

* 国家自然科学基金重大项目资助 (39990600), 军事医学科学院科研创新启动基金资助 (1998~ 1999).

1) 现工作单位: 总后卫生部药品检验所, 北京 100071. 2) 通讯联系人.

Tel: (010) 66930306, E-mail: qianxh@nic.bmi.ac.cn 收稿日期: 1999-12-31, 修回日期: 2000-06-22