

·2013 年诺贝尔奖评论专题·

# 细胞的囊泡运输机制

## ——浅释 2013 年诺贝尔生理学或医学奖

张晨<sup>1</sup>, 周专<sup>2</sup>

1. 北京大学生命科学学院, 北京 100871
2. 北京大学分子医学研究所, 北京 100871

**摘要** 2013 年诺贝尔医学或生理学奖授予 Randy Schekman、James Rothman 和 Thomas Südhof 3 位科学家, 以表彰他们在细胞的囊泡运输机制方面做出的重大贡献。本文将简述这 3 位科学家的获奖工作, 以及这一发现如何扩展了人类对大自然的了解。

**关键词** 2013 年诺贝尔生理学或医学奖; 细胞; 囊泡运输

**中图分类号** Q

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.34.003

## Mechanism of Vesicle Traffic: Commentary on the 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine

ZHANG Chen, ZHOU Zhuan

1. School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China
2. Institute of Molecular Medicine, Peking University, Beijing 100871, China

**Abstract** The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours three scientists (Randy Schekman, James Rothman and Thomas Südhof) who have solved the mystery of how the cell organizes its transport system. Here we briefly introduce their work on the vesicle traffic, and how their findings expand our understandings of nature.

**Keywords** The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine; cell; vesicle traffic

2013 年诺贝尔生理学或医学奖授予“发现细胞如何管理其货物转运系统的奥秘”(solved the mystery of how the cell organizes its transport system)的 3 位科学家(图 1), 他们分别是耶鲁大学细胞生物学系教授 James Rothman、加州大学伯克利分校分子和细胞生物学系教授 Randy Schekman 和斯坦福大学德国生物化学家 Thomas Südhof。



图 1 2013 年诺贝尔生理学或医学奖的 3 位获得者, 从左到右依次为 James Rothman、Randy Schekman 和 Thomas Südhof (图片来源: nobelprize.org)

生物体(包括人体),基本上都是由细胞构成的。每个细胞都可以看作是一个复杂而精细的工厂,它以遗传物质 DNA 作为蓝本,以线粒体等作为能量工厂,以细胞的膜系统作为蛋白质等细胞货物生产加工的场所,并用来进行细胞本身的生长和细胞之间的交流、联系。其中,细胞生产的货物转运机制,即细胞货物如何在准确的时间里精确地到达不同的细胞场所,是生命研究领域的一个核心问题。从细胞内的胰岛素如何生产、何时向血液中进行释放,到神经细胞如何产生信号分子、如何和其他细胞进行交流,形成支配我们心智活动的大脑神经网络,这些过程都是直接依赖于细胞货物在细胞内外的具有高度时空精确性的转运过程。如果这些过程存在缺陷,就会直接导致多种疾病,譬如神经精神疾病、糖尿病和免疫缺陷等等。而 2013 年诺贝尔生理学或医学奖获奖的 3 位科学家的主要贡献就是“发现了控制细胞货物进行精确时空转运的分子机制”(discovered the molecular principles that

收稿日期: 2013-11-22; 修回日期: 2013-11-28

作者简介: 张晨, 教授, 研究方向为神经突触传递分子机理和突触发育等, 电子信箱: ch.zhang@pku.edu.cn; 周专, 教授, 研究方向为细胞分泌电生理、多巴胺生理和病理学等, 电子信箱: zzhou@pku.edu.cn

govern how this cargo is delivered to the right place at the right time in the cell)。

Schekman 教授 1948 年出生于美国明尼苏达州,1971 年在加州大学洛杉矶分校获得分子科学学士学位,1975 年在斯坦福大学获博士学位。他以酵母作为研究体系,通过遗传筛选的方式,发现了一系列和细胞货物胞内转运相关的基因。Schekman 教授通过观察,发现了一些装载细胞货物的囊泡异常堆积的酵母,而且这些特性可以在代间进行遗传。Schekman 教授开始寻找导致这些特性的突变基因,从而发现了胞内囊泡转运过程中多个重要的蛋白,其中包括 Sec61 基因,它编码一个内质网膜转运通道蛋白,正在合成的蛋白通过这个通道进入内质网腔进行加工;当这种基因突变时,蛋白质这种主要的细胞货物就无法进入生产装配线,从而导致囊泡胞内转运的紊乱。

Rothman 教授 1950 年出生于美国马萨诸塞州,1971 年在耶鲁大学获学士学位,1976 年在哈佛大学获博士学位。Rothman 教授主要通过生化方法对囊泡与细胞的膜系统之间的融合过程进行了系统性研究,从而发现了细胞货物在细胞内的不同位置进行精确空间转运的蛋白机器。Rothman 教授发现,这种融合过程是通过一类称为 SNARE 蛋白复合体介导的,SNARE 蛋白复合体主要包括 VAMP、SNAP-25 和 Syntaxin 3 种蛋白家族。不同的膜系统(譬如囊泡膜、内质网膜和细胞膜等)具有不同类型的 SNARE 蛋白,这些蛋白以形成拉链的形式介导 2 种不同膜的融合,而这些蛋白的不同组合确保细胞货物在细胞内转运的特异性,这种机制也被细胞用于将胰岛素、神经递质和激素等细胞货物从胞内释放到胞外的过程。

Südhof 教授 1955 年出生于德国哥廷根,1982 年在哥廷根大学获医学博士学位,同时在马克斯·普朗克生物物理研究所获得哲学博士学位。Südhof 教授揭示了细胞货物转运在时间尺度上具有毫秒尺度精确性的分子机制。细胞将生产出来的物质释放到细胞外,是一个受到精确调控的过程。譬如:神经细胞之间的信号传导,严格依赖于囊泡与细胞膜融合后释放神经递质,其时间精度通常要求在毫秒水平;胰腺细胞也必须在合适的时间分泌胰岛素,如果在进食前胰岛素分泌过多就会使人血糖偏低,而进食后胰岛素分泌过少就会使人血糖偏高,等等。由此可见,细胞货物最终释放在时间尺度上的精确调控机制,是生命科学研究领域的一个难题和重要问题。Südhof 教授通过分子生物学、生物化学等多种手段,发现了控制这个过程的分子机制。其中,由他发现的 synaptotagmin 蛋白家族作为感受细胞内钙离子变化的主要感受器,直接控制神经递质等物质的快速同步释放。当这些蛋白在细胞中被敲除后,神经细胞的相互通讯和分泌细胞的激素等物质的释放都会发生明显的紊乱。

这 3 位科学家的工作,无疑对我们更好地理解细胞生产的货物转运机制有着深远影响。生物体基本由细胞构成,了解细胞是认识生命的基础。因此,这 3 位科学家的工作不仅

大大推动了细胞生物学的发展,更由此让我们对生命基本过程的认知越来越明晰,从而使我们对疾病的发生发展机制理解得更为深入,并由此推进有针对性的靶向治疗方法逐一诞生。比如,Südhof 教授的一些研究发现:细胞将货物从胞内向胞外的转运异常,尤其是在神经突触处神经递质的分泌紊乱,与阿尔茨海默病和帕金森综合症均有密切的关系,这些发现给治疗该类疾病的药物研发提供了新的靶点和思路。在 20 世纪 70 年代之前,人类对囊泡转运的认识仅仅停留在形态学层面上,这 3 位科学家运用包括遗传学、分子生物学、生物化学和生理学在内的多个现代生物学研究方法,为我们描绘了一个多蛋白参与的、在时空上井然有序的囊泡转运过程。2013 年诺贝尔生理学或医学奖授予这 3 位科学家,一方面褒奖了他们在这个重要科学领域做出的开创性研究,同时也为该领域的研究者提出了新的挑战。譬如:现在已知的分子细胞机器并不能完全解释不同膜的磷脂双分子层的融合过程,synaptotagmin 蛋白家族之外是否还有控制细胞分泌的钙离子变化的感受器,囊泡分泌和胞吞这 2 个互逆的过程中能量是如何传递的,这些过程是如何参与神经环路的信号传导和整合以及这些过程的失常如何导致多种人类疾病,等等。这些问题都有待于该领域的科学家持续而深入的探索。

在中国,目前已有 100 多个实验室正在开展与囊泡转运有关的研究,有着较强的研究能力,在研究内容上也能够紧跟国际的研究热点。比如:北京大学分子医学研究所周专教授发现一种依赖于 SNARE 蛋白复合体的电信号导致的囊泡融合新机制;北京大学生命科学学院张晨教授发现囊泡融合与老年痴呆症的发病有密切的关系;中国科学院生物物理研究所徐涛研究员系统研究了肉毒杆菌对 SNARE 蛋白复合体中特异性切割机制;中国科学院动物研究所林鑫华研究员等,在研究囊泡转运和蛋白修饰在发育过程、干细胞以及相关疾病如肿瘤、先天性缺陷中的作用机制中作出系列成果;中国科学技术大学生命科学学院滕脉坤教授发现与转运能力直接相关的货物蛋白酵母 Vti1,采用了与哺乳动物完全不同的结合位点与接头蛋白相结合等等。当前,我国对于囊泡转运机制的研究已经有一支很强的研究队伍,研究水平紧跟国际前沿,研究内容渗透在阿尔茨海默病、糖尿病等多个重大疾病研究的框架内。可以想见,对“细胞小世界”的探索,未来大有可为。

(编辑 王丽娜)

#### 《科技导报》“卷首语”栏目征稿

“卷首语”栏目每期邀请一位中国科学院院士和中国工程院院士就重大科技现象、事件,以及学科发展趋势、科学研究热点和前沿问题等,撰文发表个人的见解、意见和评论。本栏目欢迎院士投稿,每篇文章约 2000 字,同时请提供作者学术简历、工作照和签名电子文档。投稿邮箱:kjdbbjb@cast.org.cn。