

核糖体晶体结构的研究历程

——2009 年度诺贝尔化学奖成果介绍

苏晓东¹, Anders Liljas²

1. 北京大学生命科学学院, 北京 100871
2. 瑞典隆德大学分子生物物理系, 瑞典隆德 S-22100

摘要 2009 年度诺贝尔化学奖授予了美国科学家 Venkatraman Ramakrishnan、Thomas A. Steitz 和以色列科学家 Ada E. Yonath, 以表彰他们“对核糖体结构和功能的研究”。高分辨率的核糖体晶体结构使得人们能够在原子水平深入精确地理解核糖体的分子机制, 并且为基于结构的合理化抗生素设计打下了坚实基础。以色列女科学家 Ada E. Yonath 是整个核糖体晶体结构研究领域的核心人物, 她 10 多年坚持不懈地进行多种细菌核糖体的提纯与晶体生长工作, 才使得核糖体高分辨率晶体结构解析成为可能。本文对 2009 年度诺贝尔化学奖的研究工作进行简要介绍。

关键词 核糖体晶体结构; 体内蛋白合成; 新型抗生素设计

中图分类号 O743+.52

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)24-0023-06

Story of Ribosome Structure: Brief Introduction of the 2009 Nobel Prize in Chemistry

SU Xiaodong¹, LILJAS Anders²

1. College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China
2. Department of Molecular Biophysics, Lund University, S-22100 Lund, Sweden

Abstract This year's Nobel Prize in Chemistry has been awarded to three protein crystallographers, Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz and Ada E. Yonath, for their studies of the structure and function of the ribosome. The high resolution ribosome structures not only provide us with deep and precise understanding of the molecular mechanism of *in vivo* protein synthesis, but also lay the foundation for structure-based novel antibiotics designs. Ada E. Yonath's persistent pioneering work for more than 10 years on ribosome crystallization has made it possible to conduct high resolution structural and functional studies in the whole field of ribosome.

Keywords ribosome structures; *in vivo* protein synthesis; novel design of antibiotics

0 引言

2009 年 10 月 7 日, 瑞典皇家科学院宣布, 美国科学家 Venkatraman Ramakrishnan、Thomas A. Steitz 和以色列科学家 Ada E. Yonath 共同获得 2009 年度诺贝尔化学奖, 获奖原因非常简明, 奖励他们“对核糖体结构和功能的研究”^[1], 但是这个取得了辉煌成果的研究工作却耗费了成百上千人将近 30 年的心血。这 3 位科学家, 尤其是坚持 10 多年纯化结晶各种细菌的核糖体, 最终得到可以衍射到高分辨率的核糖体晶体的 Ada E. Yonath 教授, 对此项诺贝尔奖当之无愧, 然而, 他们都谦虚地指出科研工作依靠团队完成的, 他们仅仅是这个非常重要领域的代表者。

2009 年诺贝尔化学奖颁发给结构生物学领域, 属于生物化学的范畴, 3 位得主都是蛋白质晶体学家(图 1)。研究蛋白



图 1 2009 年度诺贝尔化学奖获得者 Venkatraman Ramakrishnan(左), Thomas A. Steitz(中)和 Ada E. Yonath(右)
Fig. 1 Winners of the 2009 Nobel Chemistry Prize, Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz, and Ada E. Yonath (from left to right)

收稿日期: 2009-12-06

作者简介: 苏晓东(中国科协所属全国学会个人会员登记号: S410800018S), 教授, 中国晶体学会秘书长, 研究方向为蛋白质晶体学, 电子信箱: xdsu@pku.edu.cn

质(包括核酸等生物大分子)及其复合物结构是诺贝尔奖的一个热门主题,迄今已有 20 多位科学家在这个领域得奖。X 射线晶体学是研究蛋白质结构的最主要方法,因此,本年度诺贝尔化学奖也是对整个晶体学界和结构生物学领域的一次巨大鼓舞。

1 生物学的“中心法则”

生物学中除了著名的达尔文进化论以外,最重要的理论(定律)非“中心法则”^[2-3]莫属。其最简单的形式如下:

基因(DNA) $\xrightarrow{\text{转录}}$ 信使核糖核酸(mRNA) $\xrightarrow{\text{翻译}}$ 蛋白质

生命的最基本特征之一是遗传性,而 DNA 是遗传基因的物质存在形式。所谓基因组就是一个生物体内 DNA 编码的所有基因的组合,常常为几百万个碱基(如细菌等低等生物)到几十亿个碱基以上(例如人的基因组有 30 多亿个碱基)。所有生命的最小单元——细胞的复制与遗传是以 DNA 的精确复制为前提的。各种各样的 RNA(核糖核酸),特别是信使核糖核酸 mRNA,是由 DNA 精确转录得来的具有某些生物学功能和传递蛋白质合成信息双重功能的较短的核糖核酸链,通常为几百到几千个碱基。而细胞体内含量最丰富的物质,执行功能最多的蛋白质则是由核糖体在 mRNA 模板上翻译完成的,上述“中心法则”由 DNA 双螺旋结构发现者之一的英国科学家 Francis H. C. Crick 最先提出,也是 1950–1970 年代快速发展的所谓“分子生物学”的主要内容。为了表彰分子生物学领域的建立与发展,有几十位科学家陆续在 1960–1990 年获得诺贝尔奖。虽然生物学“中心法则”的基本框架在 20 世纪 70 年代已经确立,但是对其详细机制的理解还是很肤浅的。正如 1964 年 DNA 双螺旋结构的发现者之一 James D. Watson 在一次讨论蛋白质体内合成及“中心法则”时指出的那样:“遗憾的是,如果不知道(三维原子)结构,是不可能从化学水平上精确地描述分子功能的。”

上述的“中心法则”是 DNA、RNA 及蛋白质在体内不断上演三部曲,体内制造(生产)DNA 及 RNA 的机器都是聚合酶(本质上是蛋白质),而生产蛋白质的机器是核糖体(主要由 RNA 组成)。如果把 1962 年的 DNA 双螺旋结构获奖(美国科学家 James D. Watson、Francis H. C. Crick 和 Maurice H. F. Wilkins 获诺贝尔生理学或医学奖),2006 年的 RNA 聚合酶研究获得化学奖(Roger D. Kornberg)比作这个三部曲中的前两部因为在原子细节上的三维结构与机制的研究而获得诺贝尔奖,那么 2009 年度的诺贝尔化学奖则是奖给了这三部曲中的最后一部,核糖体的原子水平结构与功能的研究。

地球上一切生物都具有核糖体,它是生命细胞内的蛋白质生产工厂,核糖体也是一切生物物种中最为保守的大分子复合物之一,因此,了解核糖体的工作机制对于了解生命起源及生命过程本身具有重要意义。这次的诺贝尔化学奖是奖给细菌核糖体研究工作的,对于真核细胞核糖体(包括人本身的核糖体)的研究工作还只是刚刚起步。

细菌完整的(70 S, S 是离心沉降系数,以 Svedberg 为单位)核糖体由小亚基(30 S)及大亚基(50 S)组成,小亚基分子量约为 800 000 Da,由大约 20 个蛋白质及一条 1 600 碱基的 16 S 核糖体 RNA(rRNA)组成;大亚基分子量约为 1 500 000 Da,由 33 种不同蛋白质及两条 rRNA 链组成,一条 23 S rRNA 链长 2 900 碱基,另一条 5 S rRNA 长 120 碱基。核糖体上,大、小亚基之间有 3 个结合转运核糖核酸 tRNA 的位点:A(aminoacyl)位点,P(peptidyl)位点,和 E(exit)位点(图 2)。

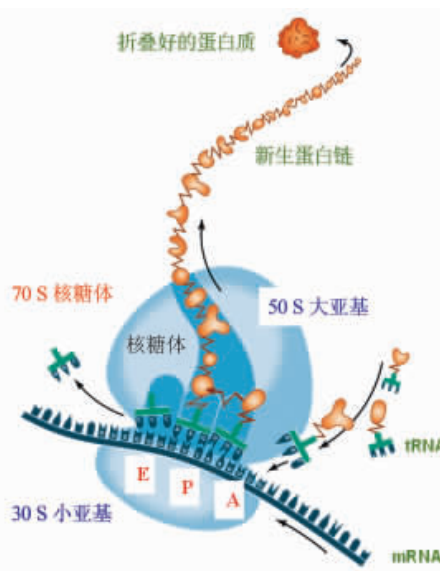


图 2 核糖体工作机制简图

Fig. 2 Schematic diagram of the ribosome in function

图 2 中,信使核糖核酸 mRNA 由 DNA 转录而来,带有一个编码特定蛋白质序列的所有信息;生物体中一般有 20 种不同氨基酸,每个氨基酸由 mRNA 上的 3 个碱基编码(三联码);体内还有几十种转运核糖核酸 tRNA,每种 tRNA 对应于一种氨基酸,tRNA 一端携带不同的氨基酸(由氨酰-tRNA 合成酶精确合成),另一端带有与此氨基酸相对应的三联码“反密码子”。带好氨基酸的 tRNA 按图中箭头方向由 A 位点进入核糖体,如果此 tRNA 的“反密码子”不能通过碱基配对识别 mRNA 上的三联码,则将很快被其他 tRNA 替换,直至正确的 tRNA 进入 A 位点;然后启动 P 位点上的氨酰转移反应使得原来 P 位点 tRNA 上携带的多肽链与新氨基酸联合,同时 mRNA 位移动一个三联码距离,使得现在的 A 位点成为新的 P 位点,而 P 位点变成 E 位点,用过的自由 tRNA(脱酰基-tRNA)脱离核糖体,可以被重复使用。在核糖体上,30 S 小亚基是结合 mRNA 和密码子识别的主要场所,而 50 S 大亚基则是进行多肽链合成的主要场所,新生成的蛋白质链由大亚基背部的一个特殊孔道输出核糖体,同时在其他蛋白质(主要是各类分子伴侣)的帮助下折叠成为有功能的三维结构。细菌核糖体合成蛋白质肽链的速度很快,可以达到每秒 20 个氨基酸。成千上万种不同长度的蛋白质多肽链在 mRNA 上由核糖体控制,从起始到延伸,最后终止合成,折叠成有功能的蛋白质,其

全过程机制研究就是今年诺贝尔化学奖奖励的内容。

蛋白质晶体学是利用 X 射线对于晶体的衍射分析进行生物大分子及其复合物的原子水平三维结构研究的通称,它目前是结构生物学的最重要组成部分,因为 80% 以上的蛋白质与复合物都是利用晶体学解出的(图 3)。蛋白质晶体学的研究对象是一切具有重要(包括尚属未知)生物学功能的可以被提纯、结晶的大分子或大分子复合物。蛋白质晶体学最重要往往也是最困难的步骤是得到可以衍射的晶体;然后需要解决所谓“相位问题”(phase problem)。晶体学从头解决原子结构需要利用数学中的傅里叶变换(或称傅氏变换),傅氏变换计算物质三维原子结构(电子密度图)需要振幅及相位角(相角)两个参量,振幅可以从晶体衍射数据中直接得到,而相角却不能简单地测量出来,这就是晶体学中的著名的“相位问题”,解决相位问题也至少获得过两次诺贝尔化学奖(小分子的结构解析,也就是相位解析可以利用所谓“直接法”,而大分子则不能)。大分子相位问题的解决常常是很困难的,大分子复合物越大,“相位问题”解决起来就越困难。

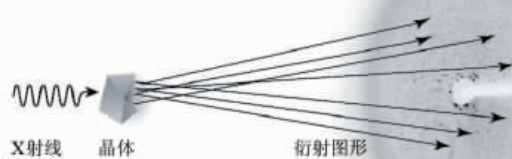


图 3 蛋白质晶体学和“相位问题”简介

Fig. 3 A brief introduction of protein crystallography, particularly the so-called "phase problem"

2 2009 年获奖晶体学家在核糖体的结构与功能研究中的具体贡献

2.1 Ada E. Yonath 的孤独科学探险之旅(1980-1998)

在科学发现的征途中,真正的原创性发现、突破性进展往往来自于一个先驱者坚持不懈的孜孜以求,常常 10 年、20 年如一日,决不轻言放弃。Ada E. Yonath 就是一个这样的科学先驱。

Ada E. Yonath, 女, 以色列人。1939 年出生于耶路撒冷, 1962 年和 1964 年在希伯来大学分别获得学士和硕士学位, 1968 年在以色列魏茨曼科学研究所获得 X 射线晶体学博士学位, 目前 Ada E. Yonath 是魏茨曼科学研究所的 Martin S. 和 Helen Kimmel 结构生物学教授, 并任生物大分子结构中心主任。Yonath 曾因细菌抗药性方面的研究于 2008 年获欧莱雅和联合国教科文组织联合设立的“世界杰出女科学家成就奖”。Yonath 出生贫寒, 尽管她的父母受教育程度均不高, 但他们从小就发现了女儿的天赋, 尽力为女儿提供最好的教育

机会。

在诺贝尔奖百余年的历史中, 女性获奖者一直非常少。女性得主中虽不乏居里夫人这样两度获奖的传奇人物, 但所占比例不到获奖总人数的 5%。在 Yonath 之前, 诺贝尔化学奖中只有 3 名女性得奖人, 包括居里夫人及她的女儿, 约里奥-居里, 从 1964 年英国女生物化学家和晶体学家, Dorothy Crowfoot Hodgkin 获得该奖项之后, 就再无女性上榜。Yonath 这次获奖, 使她成为继居里夫人、约里奥-居里和 Hodgkin 之后第 4 名获诺贝尔化学奖的女科学家。“在从事科学研究时, 我从未因自己是女性而有所顾虑。如果能够获得鼓励, 很多女性都能有大作为。”2009 年度诺贝尔化学奖得主 Ada E. Yonath 这样评价自己的女科学家身份。Yonath 说, 她年轻时候的偶像就是居里夫人。她认为, 过去存在女性由于无法保证研究时间而难以成为好科学家的偏见, 如今人们应该多鼓励女性从事科研工作。“由于人们(过去)不鼓励女性涉足科研领域, 社会失去了人类一半的聪明才智。”她告诉媒体: “如果得到鼓励, 女性也能大有作为。”

Yonath 在 20 世纪 70 年代率先对核糖体展开深入研究, 对不同细菌来源的核糖体大量提纯并且进行晶体生长尝试。那个时候, 几乎没有人相信核糖体能够被结晶, 还有人认为, 就是得到核糖体的可衍射晶体, 也解析不出结构, 因为核糖体太大、太复杂了。Yonath 就像一名“孤独的旅行者”。她告诉大家, 得知获奖, 她“非常非常开心”。过去几十年孤独的研究过程中, “每当有所发现, 感觉都妙不可言”。她虽然从一开始就意识到自己的研究工作非常重要, 但因为受到过太多的挫折, 有时也曾怀疑自己能否取得最终的突破性成果。“我当初取得初步研究成果时认为, 这是一项足以获得诺贝尔奖的研究。”她说, “但人们告诉我说, 我可能无法成功。所以给我的印象是, 这是个重要课题, 但没机会成功。”

1993 年夏天, 国际晶体联合会(IUCr)第 16 次大会在北京大学化学学院唐有祺先生(时任 IUCr 副主席)的领导组织下在北京召开了, Ada E. Yonath 受邀参加此次盛会并且做了大会报告, 我们至今仍然清晰地记得她在报告时, 展示了衍射到 0.25 nm 分辨率的核糖体大亚基复合物的晶体(图 4), 但是得到最后的高分辨率结构解析要到将近 10 年以后。

2.2 Ada E. Yonath 在核糖体结晶探险中的一些里程碑(1980-1991)

1980-1991 年, 从以色列附近的死海中的嗜盐菌 *H. Marismortui* 中得到 50 S 大亚基衍射到 0.30 nm 分辨率的晶体^[4]。

1984 年, 得到温泉中生存于最适温度 75°C 的嗜热菌 *G. Stearothermophilus* 中 50 S 大亚基的晶体^[5]。

1987 年, 与俄国科学家几乎同时得到另一种嗜热菌 *T. Thermophilus* 中 30 S 小亚基和 70 S 完整核糖体的晶体^[6-7]。

1989 年, 得到细菌核糖体的冷冻电镜低分辨率结构^[8]。

将近 20 年的时间过去了, Ada E. Yonath 在一步步地接近着目标, 她向全世界同行们展示出核糖体的高分辨率晶体结构解析是可能的, 然而, 核糖体的“相位问题”是如此之难,

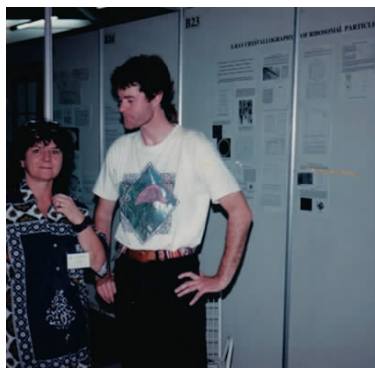


图 4 1993 年 8 月 Ada E. Yonath 在北京召开的国际晶体联合会 (IUCr) 第 16 次大会上与她的学生站在他们的关于核糖体晶体衍射的大字报旁边 (照片来自 Bill Duax)

Fig. 4 Ada E. Yonath and her student stood in front of their poster about ribosome crystals and diffraction data, in the IUCr general assembly conference in Beijing 1993

像一座难以逾越的大山横亘在 Ada E. Yonath 的面前,最后需要其他两位资深蛋白质晶体学家 Thomas A. Steitz 和 Venkatraman Ramakrishnan 的加入才能最终得到核糖体的高分辨率三维结构。

2.3 Thomas A. Steitz 解决“相位问题”

Thomas A. Steitz, 1940 年生于美国威斯康星州密尔沃基, 1966 年在哈佛大学获分子生物学和生物化学博士学位。1967–1970 年在英国剑桥大学 MRC 分子生物学实验室做博士后, 1970 年至今为耶鲁大学霍华德·休斯医学研究所 (HHMI) 分子生物物理学和生物化学教授, 研究领域主要为蛋白质晶体学, 特别是研究与 DNA 复制转录相关的蛋白质结构。在转入专攻核糖体晶体结构之前, Steitz 也利用多种生物物理方法研究核糖体结构问题多年。

一般解决蛋白质晶体“相位问题”的方法是在蛋白晶体中浸泡“重原子”, 例如汞原子, 以期得到结合有合适重原子数目的“同晶”蛋白质, 然后利用所谓“同晶置换法”得到相位角。然而, 这一对于大多数蛋白质晶体适用的方法, 在核糖体晶体解析中不灵了, 因为核糖体实在是太大了, 一般的“重原子”都不够重, 或者结合位点太多。最终, Steitz 利用了纽约州立大学 Joachim Frank 教授的电子显微镜确定的核糖体三维结构解决核糖体低分辨率的“相位问题”, 再利用“重原子簇”化合物方法提高分辨率。对于 50 S 大亚基的重大突破产生于 1998 年, 从那以后, 核糖体高分辨率原子结构的解析便势如破竹了 (图 5)。

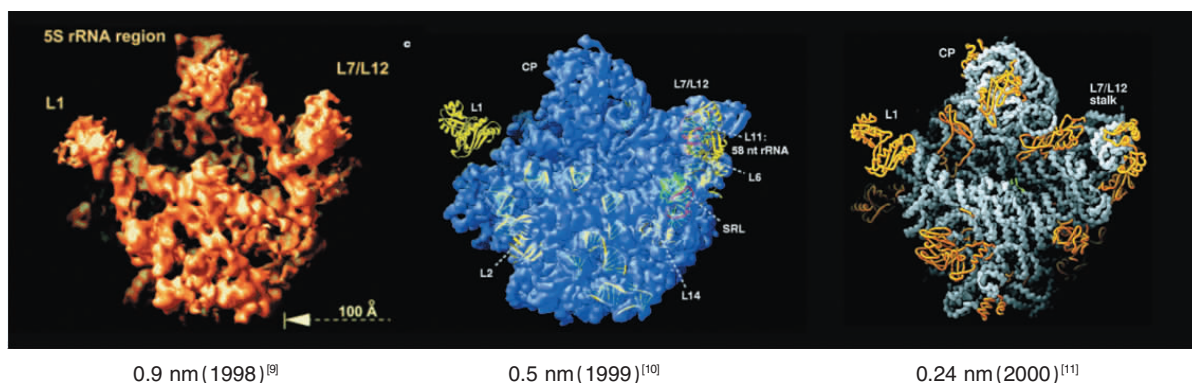


图 5 50 S 大亚基在不同的分辨率下被解析, 从低到高排列 (1998–2000)

Fig. 5 Breakthrough by Thomas A. Steitz's group, 50 S large subunit at various resolutions with different times (1998–2000)

国际上各个实验室在核糖体及其不同亚基高分辨晶体结构解析过程的里程碑如下。

早期: 1980–1990 年, 获得稳定的能够衍射到原子分辨率的晶体 (主要是重复和改善 Yonath 的晶体条件), 并且利用电子显微镜得到核糖体低分辨率三维结构。

中期: 1998 年, 利用 Yonath 的结晶条件及电子显微镜的结构数据, Steitz 研究组率先解决了大亚基的“相位问题” (见图 5)。

后期: 之后, 30 S 小亚基^[12–13]和 50 S 大亚基^[9–11, 14], 特别是 70 S 完整核糖体结构^[15–18]及各种各样的复合物结构都在 2000 年以后相继解析出来。

2.4 Ramakrishnan 的“尺子”

Venkatraman Ramakrishnan, 1952 年出生于印度金奈, 目前是美国国籍, 同事们都喜欢用简称 Venki 称呼他。Venki 于

1971 年在印度巴罗达大学获物理学学士学位, 1976 年在美国俄亥俄大学获物理学博士学位, 1976–1978 年在加州大学圣迭哥分校攻读生物学研究生学位, 1978–1982 年在耶鲁大学化学系做博士后期间就开始了核糖体方面的研究工作。他的核糖体晶体结构 (特别是小亚基) 工作的重大突破主要是在美国盐湖城犹他大学开始的, 1999 年至今, Venki 转到英国剑桥大学 MRC 分子生物学实验室工作。

Venki 自 1978 年以来从事核糖体结构与功能研究多年, 他对于核糖体功能中 mRNA 编码 (解码) 蛋白质的高保真性, 密码子/反密码子碱基配对, “摇摆假设” (Wobble hypothesis) 以及核糖体怎样平衡高保真性与蛋白质合成速度之间的关系等机制都有深入研究。Venki 在解析了小亚基及其与 mRNA 的复合物三维结构, 特别是整个核糖体与 mRNA 及不同 tRNA 复合物结构以后, 提出小亚基“双重检查”的“分子尺

子”机制(图 6)。诺贝尔化学奖评审委员会说,Ramakrishnan 发现的分子“尺子”令核糖体研究得以精确测量一些数值,从而突破先前局限。发布会现场几名专家说,核糖体研究“相当复杂”,2009 年的 3 名获奖者皆巧妙设计了不少“把戏”,而 Ramakrishnan 的“尺子”便是其中之一。这把“分子尺子”机制的提出,为人们理解核糖体合成蛋白时只有大约万分之一到十万分之一的差错率提供了方便。

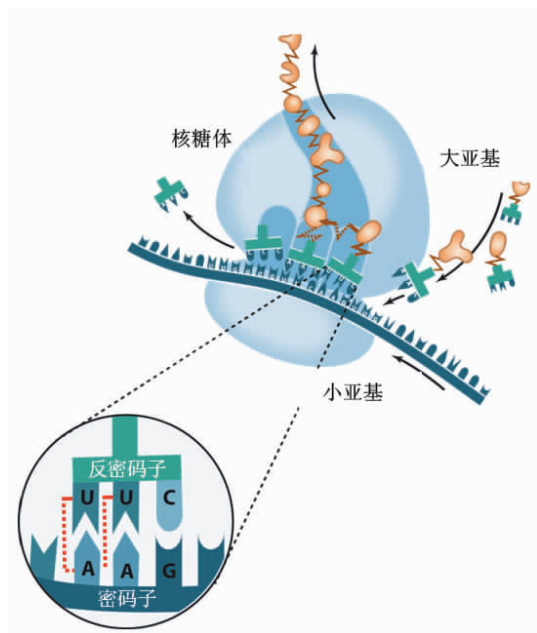


图 6 Ramakrishnan 的分子“尺子”

Fig. 6 Ramakrishnan's molecular ruler of the small subunit

密码子/反密码子碱基配对机制是大家早已熟知的,然而碱基配对还不足以解释核糖体的高保真性,Venki 在他的小亚基晶体结构中发现密码子/反密码子之间存在所谓分子尺机制,小亚基 rRNA 中的核酸可以很快地精确测量密码子/反密码子之间的距离,如果距离不对,错误的 tRNA 马上脱离核糖体。这就是小亚基的“双重检查”。

3 核糖体三维结构与新型抗生素的研发

揭密核糖体的原子水平精细三维结构,不仅仅满足了人们理解自然、探索未知的好奇心,这样的研究对于研发新药、挽救生命也至关重要,尤其是在抗生素领域。众所周知,半个多世纪以来,以青霉素为代表的抗生素开始被广泛应用于现代医学领域,是人类对抗细菌感染的最有力武器之一,被誉为是有史以来医药界最伟大的发明(发现),仅仅抗生素一项,就把人类寿命提高了近一倍。然而,近 30 年来,越来越多的抗药性菌株被发现,逐渐开始抵消了这一武器的威力。目前,在美国每年大约有 9 万人死于细菌感染,而在 20 年前,这一数字仅为 1.3 万人,其中最大的原因,就是细菌对大部分临床使用的抗生素产生了抗药性。

为了克服抗药性,人们在不断理解各种各样的抗药性机

制,发现抗药性靶点,并由此研发新的抗生素。随着抗药性靶标(大部分是水解酶类,或者抗生素结合蛋白)被不断发现,特别是越来越多的相关蛋白质三维结构被解析,人们开始基于蛋白质结构合理地设计新的抗生素药物;随着细菌核糖体的原子水平三维结构被解析,其中一半抗生素新药的靶点都瞄准了细菌的核糖体,因为抑制细菌核糖体的抗生素一般不会对人类的核糖体起作用。

诺贝尔化学奖评选委员会主席、生物化学家 Gunnar von Heijne 教授和评委、核糖体研究专家 Måns Ehrenberg 教授解释说,如果没有核糖体存在,病菌就无法存活;通过抑制病菌的核糖体,就能使得细菌丧失自我复制的能力,从而达到治疗的目的。

要进行基于核糖体的三维结构的抗生素药物设计,首先需要获得细菌核糖体的高分辨率三维原子结构(图 7)。2009 年,3 位诺贝尔化学奖获奖者通过独立以及合作的研究工作,得到了高分辨率(0.25~0.28 nm)的 X 射线晶体衍射数据,并且解析出了许多不同的复合物(其中包含许多抗生素小分子与核糖体的复合物)三维结构^[19],这些结构为进一步开展合理化药物设计打下了坚实的基础。为此,Steitz 还参与成立了一家名为 Rib-X 的医药研发公司,专门研究针对细菌核糖体的抗生素药物,他们发明的一种药物目前已经完成二期临床试验。

目前,对于核糖体的研究仍在如火如荼地进行,科学家在不断发现其新的结构特性的同时,更多人可以根据这些发现不断设计出更加有效的药物。

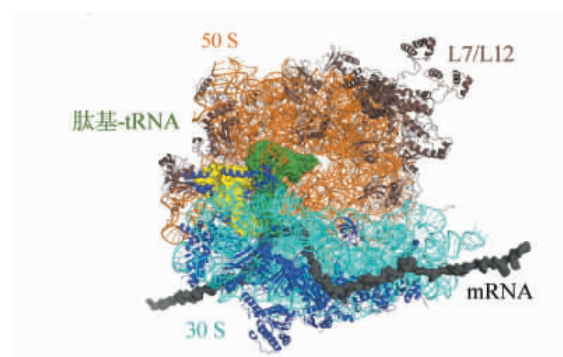


图 7 完整核糖体原子分辨率三维结构

Fig. 7 The intact ribosome high-resolution structure in complex with mRNA and tRNAs

4 结构生物学和分子生物物理学发展展望

1953 年 DNA 双螺旋结构发现以前,人们对于生命的化学本质知之甚少,随着 DNA 作为遗传信息基石的确立,经过 1960~1970 年代分子生物学的产生、发展、兴盛到今天,仅仅 50 多年间人们已经对生命活动中由“中心法则”定义的所有重要过程深入研究理解到了原子水平。

近半个多世纪以来,生命科学的进步已经远远超过过去 500 年的总和。而最近 10 年来,随着人类基因组计划的完成,

特别是对自然界近千种物种基因组了解的深入,结合对各种生物活性分子在细胞水平上相互作用的细致观测,使得我们对生命科学的理解发生了飞跃性的变化。近几十年来,通过对众多(目前 PDB 数据库已经拥有 6 万多个蛋白及复合物的高分辨率三维原子结构)生物大分子原子水平的结构与功能研究,特别是对于许多大分子复合物,例如,2009 年度获得诺贝尔化学奖的细菌核糖体研究,人们已经知道生物体内各种功能的发生与执行是依赖分子间的动态相互作用来实现的,这种相互作用广泛存在于各种生物分子之间,包括核酸(DNA 和 RNA)-核酸-核酸-蛋白质-蛋白质-蛋白质-配体(小分子)-受体(大分子)等。这些相互作用组成了复杂的网络体系,有系统、有次序地结合,从而实现复杂的生物机能。经过众多科研人员长期的艰苦努力,人们已经了解到很多生物过程的细节和机制,对于生命过程来说,系统内各个相互作用的交织以及关联往往起了决定性的作用。但是,目前对生命过程这个处于远离平衡态的复杂系统,人们的理解还很不完善,特别是在动力学研究方面。在体外实验中,确定一个单一的相互作用往往有明确的解决途径,实验手段及步骤都比较成熟。观测和理解生物体内多个相互作用的交联关系,不仅没有规范的实验方法,大多数情况下还存在许多困难,例如,各个相互作用间的干扰现象严重;分子间相互作用存在程度上的差别;时间与次序在某些过程中起关键作用;分子作用是一个动态的过程,而涉及的时间却跨越了从飞秒到小时这样大的尺度;许多相互作用所涉及的生物大分子数目很少(几个到几百个拷贝数),因而受随机涨落(热运动)影响显著,等等。这些客观问题的存在对于进一步观测及认识生命过程是一个巨大的障碍,也给当代生物学家带来了严峻的挑战。

正如哈佛大学化学与化学生物学系谢晓亮教授所指出的那样,下一步的生物学研究是要将活细胞和单分子作为 21 世纪生物研究的试管^[20]。这方面的研究在谢晓亮教授等先驱者的带领下已经开始,许多技术需要综合运用生物、物理、化学、信息、工程等多学科知识,仅依靠单一学科难以取得更大突破,急需多学科的交叉、协作与融合。可以期待在未来的几十年间,单分子、单细胞水平的动态研究将为生物学带来许多耳目一新的结果及理论,也将会产生出很多个诺贝尔奖得主,我们拭目以待。

参考文献 (References)

- [1] The key to life at the atomic level[OL]. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/info_publ_che_09_en.pdf.
- [2] Crick F. Central dogma of molecular biology[J]. *Nature*, 1970, 227: 561-563.
- [3] Crick F. On protein synthesis[J]. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 1958, 12: 138-163.
- [4] Yonath A, Mussig J, Tesche B, et al. Crystallization of the large ribosomal subunits from *Bacillus stearothermophilus*[J]. *Biochem Int*, 1980, 1: 428-435.
- [5] Yonath A, Bartunik H D, Bartels K S, et al. Some X-ray diffraction patterns from single crystals of the large ribosomal subunit from *Bacillus stearothermophilus*[J]. *J Mol Biol*, 1984, 177: 201-206.
- [6] Trakhanov S D, Yusupov M M, Agalarov S C, et al. Crystallization of 70 S ribosomes and 30 S ribosomal subunits from *Thermus thermophilus*[J]. *FEBS Lett*, 1987, 220: 319-322.
- [7] Glotz C, Müssig J, Gewitz HS, et al. Three-dimensional crystals of ribosomes and their subunits from en- and archaeobacteria [J]. *Biochem Int*, 1987, 15(5): 953-960.
- [8] Berkovitch-Yellin Z, Wittmann H G, Yonath A. Low-resolution models for ribosomal particles reconstructed from electron micrographs of tilted two-dimensional sheets [J]. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, 1990, 46: 637-643.
- [9] Ban N, Freeborn B, Nissen P, et al. A 9 Å resolution X-ray crystallographic map of the large ribosomal subunit[J]. *Cell*, 1998, 93: 1105-1115.
- [10] Ban N, Nissen P, Hansen J, et al. Placement of protein and RNA structures into a 5 Å-resolution map of the 50 S ribosomal subunit [J]. *Nature*, 1999, 400: 841-847.
- [11] Ban N, Nissen P, Hansen J, et al. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution[J]. *Science*, 2000, 289: 905-920.
- [12] Tocilj A, Schlunzen F, Janell D, et al. The small ribosomal subunit from *Thermus thermophilus* at 4.5 Å resolution: Pattern fittings and the identification of a functional site[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 14252-14257.
- [13] Wimberly B T, Brodersen D E, Clemons W M Jr, et al. Structure of the 30S ribosomal subunit[J]. *Nature*, 2000, 407: 327-339.
- [14] Harms J, Schlunzen F, Zarivach R, et al. High resolution structure of the large ribosomal subunit from a mesophilic eubacterium [J]. *Cell*, 2001, 107: 679-688.
- [15] Yusupov M M, Yusupova G Z, Baucom A, et al. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution[J]. *Science*, 2001, 292: 883-896.
- [16] Selmer M, Dunham C M, Murphy F V T, et al. Structure of the 70 S ribosome complexed with mRNA and Trna [J]. *Science*, 2006, 313: 1935-1942.
- [17] Blaha G, Stanley R E, Steitz T A. Formation of the first peptide bond: the structure of EF-P bound to the 70 S ribosome [J]. *Science*, 2009, 325: 966-970.
- [18] Schuwirth B S, Borovinskaya M A, Hau C W, et al. Structures of the bacterial ribosome at 3.5 Å resolution[J]. *Science*, 2005, 310: 827-834.
- [19] Franceschi F, Duffy E M. Structure-based drug design meets the ribosome[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2006, 71: 1016-1025.
- [20] Xie X S, Yu J, Yang W Y. Living cells as test tubes [J]. *Science*, 2006, 312: 228-230.

(责任编辑 齐志红)

《科技导报》“科技工作者建议”征稿

“科技工作者建议”栏目专门刊登科技工作者近期提出的、与科学技术相关的工作意见和建议。科技建议应着眼于科技研究、发展、应用、政策等领域的实际问题,要求有明确、具体的内容,方法上尽量具有可操作性。文字应简洁明了,非特别重大的建议以 500 字左右为宜,特别重要的建议不超过 2 200 字。请注明建议人姓名、单位。欢迎国内外科技工作者及各级科协、学会投稿。栏目责任编辑:王芷;投稿邮箱:wangzhi@cast.org.cn。