

·科技纵横·

[编者按] 2015年5月,在广州举行的第17届中国科协年会“国际科学大师论坛”邀请数位诺贝尔奖获得者作了精彩的学术报告。这些报告或涉及某一重要科学问题的发展、或涉及科学家的某一段科研心路历程,也不乏科学家的研究心得。《科技导报》精心整理了其中的4篇报告,自21期开始在“科技纵横”栏目刊载,每期1篇,以飨读者。

报告人/阿夫拉姆·赫什科(Avram Hershko)

## 泛素系统在健康与疾病中的作用

基础研究是非常重要的,它是应用研究的基础。在医学方面,应用研究早期的疗法、早期检测和疾病预防等都是基于基础研究的发展。基础研究对应用研究有很大的推动作用,对社会发展非常重要。然而,它也是一项长远的投入,一般来说,基础研究的进展速度不会太快,像我所从事的关于蛋白质的研究,可能需要30年才能有重大突破。

### 蛋白质的合成与降解

人体存在成千上万个蛋白质,它是我们赖以生存的物质基础。蛋白质在身体中扮演着非常重要的角色,比如:它与人体免疫反应有着密切的关系,能够调控细胞的分裂等等。人体不同的组织中,其细胞具有不同的生理功能,因此会产生具有特殊功能的蛋白质。蛋白质的合成是按照从DNA转录得到的mRNA上的遗传信息,由多种氨基酸组合生成。根据遗传基因的序列,人体中很多不同的氨基酸会排列组合,形成多肽,多肽链进一步卷曲、折叠,具有了一定的空间构象。这个过程就是蛋白质的合成。在从事科研工作的时候,我对蛋白质合成的方式非常感兴趣,因为可以从DNA中获得大量的信息。这也是当时学术界主要的一个研究重点与兴趣。

此外,与蛋白质合成相反的流程是蛋白质的降解。当时,我们对蛋白质的降解不如对它的合成感兴趣,但是,蛋白质的降解是非常有意思的。

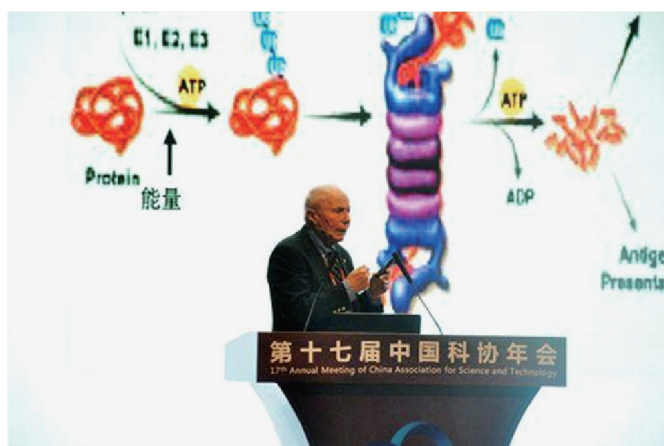
蛋白质降解的主要功能有2个。一是清除异常或错误折叠的蛋白以防止细胞中毒。蛋白质对人类的免疫系统非常重要,然而,蛋白质本身很脆弱,不具有很强大的抵御功能,容易受到侵害。蛋白质如果受到损伤,就会变成异常蛋

白。异常蛋白的出现可能会导致杀死细胞的后果,如帕金森症。这样的异常蛋白就可通过蛋白质降解被清除掉。蛋白质降解的另一主要功能是可降解正常的调控蛋白以终止其作用。有些蛋白功能非常正常,且寿命不长,完成功能之后就必须被移除。这就像庞大的交响乐队的配合,不同的乐器扮演着不同的角色,有时,一个乐器完成使命就必须停下来,否则整个一部交响曲就被毁了。蛋白质也是这样,停止正常蛋白的功能就由蛋白质降解过程来承担。

### 泛素标记假说的提出

1969—1971年,我刚读完博士,在一个实验室工作了2年,发现细胞内降解的过程是需要能量的,这是非常有意思的发现。细胞外蛋白质(如人体消化道中的蛋白质)的降解其实是不需要能量的;而与此相反,细胞内蛋白质的降解却需要能量。研究后得知,有些蛋白质的降解需要能量是因为它对待降解的细胞蛋白会做出非常精确的“锚准”和“筛选”。我用生物化学的方法进行研究,在研究过程中,对细胞中的不同组分进行分离。这是非常精细的过程,涉及到贴标签、归类等等。

1979—1980年,我们发现泛素与待降解蛋白质之间的联系。我们通过一种方式进行分离,但在当时,却不知道如何



阿夫拉姆·赫什科,2004年诺贝尔奖获得者,  
以色列理工学院特聘教授

进行操作,只是特别想了解其背后的机制。后来,我们提出了泛素标记的假说,即泛素会做出一个标记,标记的蛋白质就是要降解的蛋白质。泛素是由76个氨基酸构成的,虽然结构很复杂,但是有一端是非常自由的。这一端非常重要,它可通过这样的自由端将其他蛋白质与自己连接,标记这些蛋白作为待降解的蛋白质。

接下来接近10年的时间,我们继续进一步探讨这一问题,识别泛素调节蛋白质降解可能涉及到的不同阶段的生化反应(图1)。

泛素标记待降解蛋白主要有两个过程。先是泛素与蛋白质进行连接,这一过程有3种特定的酶参与,它们的分工不同。该过程由于是标记的过程,所以是需要能量的。一旦泛素与蛋白进行了连接,此蛋白就会被降解。在这一过程中,可以看到蛋白酶体所扮演的重要作用。蛋白酶体本身是体型较大且结构复杂的蛋白质,它可在内部进行蛋白的降解。

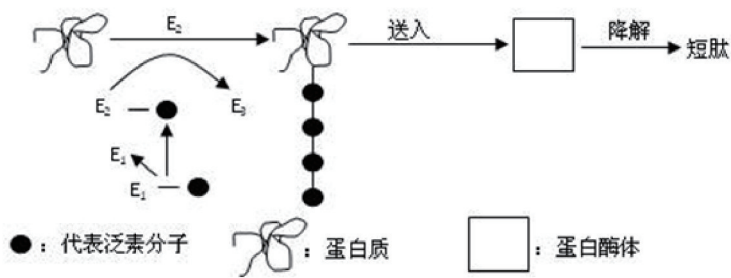


图1 泛素标记待降解蛋白示意

这一过程说起来非常简单,其实是很复杂的。细胞中大量的蛋白质没有被降解,也正是出于泛素没有对这些蛋白质进行标记。

### 泛素在医学和健康中的应用

泛素在调控细胞的生长周期中扮演着重要角色。在细胞的有丝分裂过程中,可能会发生突变,引起疾病甚至癌变。在细胞分裂的不同阶段会有不同的周期蛋白产生,它们延续一定的时间,然后再被降解。通过蛋白酶体与泛素的作用,这些过程就会被相对独立成不同的周期时相。泛素有很多功能,参与细胞内不同的生命过程,包括细胞信号传导、基因表达调控等等。

蛋白的降解是非常重要的,它不仅关乎人类的健康,而且有利于我们加强对疾病的了解与控制。很多与泛素系统相关的疾病,如癌症、神经退化性疾病(如帕金森症、阿兹海默症等),其实是由神经组织的退化所引起的,可以通过刺激泛素来加速变异细胞蛋白的退化与分

解。还有一些疾病,如安格曼综合症或者叫做快乐天使综合症,类似艾滋病这种病毒感染以及恶并质导致的肌肉萎缩等等,也可根据对泛素的理解对其进行治疗。

其实,在出生以后,我们的大脑或肝脏等细胞就在不断分裂,但若细胞在分

裂过程中出现突变,其分裂不断进行且不受控制,就会出现肿瘤细胞。一般来说,细胞分裂过程中都有癌蛋白或肿瘤抑制蛋白的存在。但癌蛋白与肿瘤抑制蛋白都在不断的降解与生成,有时癌蛋白不断生成而不降解就会出现癌症,或者肿瘤抑制蛋白生成很慢而降解很快也会导致癌症,在几种不同类型的癌症中都观察到了此现象。在掌握了这样的信息之后,就可更好地发挥泛素的作用。所以,我们可以一方面控制癌蛋白,同时刺激肿瘤抑制蛋白。

一些制药企业,在了解泛素功能之后就针对此开发了一些药物,如强生公司开发的万珂,也叫做硼替佐米(其作用示意图见图2),其实是蛋白酶体抑制剂。它可用于治疗多发性骨髓瘤,抑制骨髓瘤细胞扩散,促进其凋亡;对重磅黑色素瘤也可以有效抑制,很有疗效,效果理想;还可有效治疗T细胞淋巴瘤等。

由此也可以看出,基础研究是非常重要的。因为要想取得商业应用,必须在前期加强基础研究。

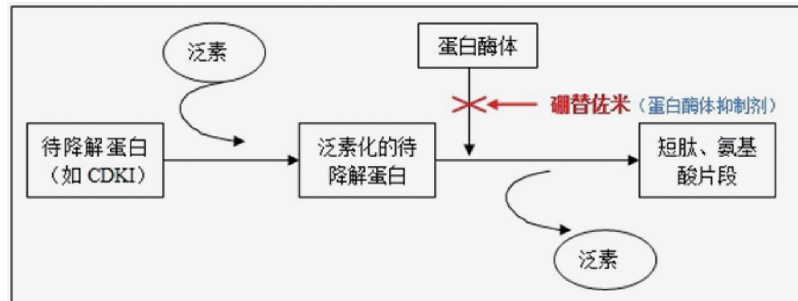


图2 硼替佐米的作用示意

裂过程中出现突变,其分裂不断进行且不受控制,就会出现肿瘤细胞。一般来说,细胞分裂过程中都有癌蛋白或肿瘤抑制蛋白的存在。但癌蛋白与肿瘤抑制蛋白都在不断的降解与生成,有时癌蛋

(军事医学科学院院长贺福初、军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员张令强帮助审阅本文,特此致谢。)

(整理/王丽娜)