

文章编号: 1004-0374(2003)06-0396-04

2003 年诺贝尔化学奖

生物体都是由细胞构成的。人体中的细胞就像银河中星星那样多, 大约有 1 000 亿个。体内不同的细胞, 如肌肉细胞、肾细胞和神经细胞等在复杂的系统中协同活动。由于细胞膜水通道和离子通道的突破性发现, 以及对细胞是如何行使功能的这方面的基础化学知识做出了贡献, 今年的诺贝尔化学奖分别授予美国科学家彼得·阿格里 (Peter Agre) 和罗德瑞克·麦克农 (Roderick MacKinnon)。他们开阔了我们的眼界, 使我们看到了分子机器的奇异的家族: 对于细胞功能的实现要有必需的通道、门和阀。

穿越细胞膜的分子通道 为了保持细胞内外压力的平衡, 水分子进出, 细胞膜水通道是绝对必要的。这一点在很久之前就已知晓。然而, 水通道的出现和功能在很长一段时间成为生物化学领域的经典悬疑, 一直到 20 世纪 80 年代中期, 彼得·阿格里第一个发现了水通道, 就像活细胞中的其他通道一样, 它是一个蛋白质。

水分子并不是进出细胞的惟一实体。成千上万个细胞要像一盏灯一样行使功能, 合作是必需的。因此, 细胞间通讯是非常必要的。传入的和细胞间的信号是由离子和小分子构成的。事实上, 那些使我们肌肉收缩、眼睛流泪的化学级联反应控制着我们机体的功能。大脑中的信号也参与到这些化学反

应中。当我们拔除了一根脚趾, 这就起始了一个上传到大脑的信号。沿着一条神经细胞链, 通过化学信号和离子流的相互作用, 信息就像接力赛中的接力棒一样在细胞间传递。

1998 年, 罗德瑞克·麦克农第一次成功地获得了原子分辨率的离子通道结构, 该成就与阿格里的水通道的发现开启了生物学和生物化学的全新的研究领域。

阿格里和麦克农的发现还具有重要的医学意义。大量疾病是由于人体水通道和离子通道的功能性水平低造成的。有了其形状和行使功能方面的基础知识的帮助, 现在发展新的更加有效的药物就有了新的可能性。

彼得·阿格里 (Peter Agre) 54 岁, 1949 年生于美国明尼苏达州诺斯菲尔德市。1970 年, 获得明尼波立斯市奥斯堡大学化学学士学位; 1974 年, 获得约翰·霍普金斯大学巴尔的摩药学院硕士学位; 1993 年后, 担任约翰·霍普金斯大学生物化学和药理学教授。

罗德瑞克·麦克农 (Roderick MacKinnon) 47 岁, 在美国波士顿郊区的柏林顿长大。1978 年获得波士顿布朗地斯大学学士学位; 1982 年, 获得波士顿塔夫茨医学院的硕士学位; 1996 年后, 担任纽约洛克菲勒大学分子神经生物学和生物物理学教授。

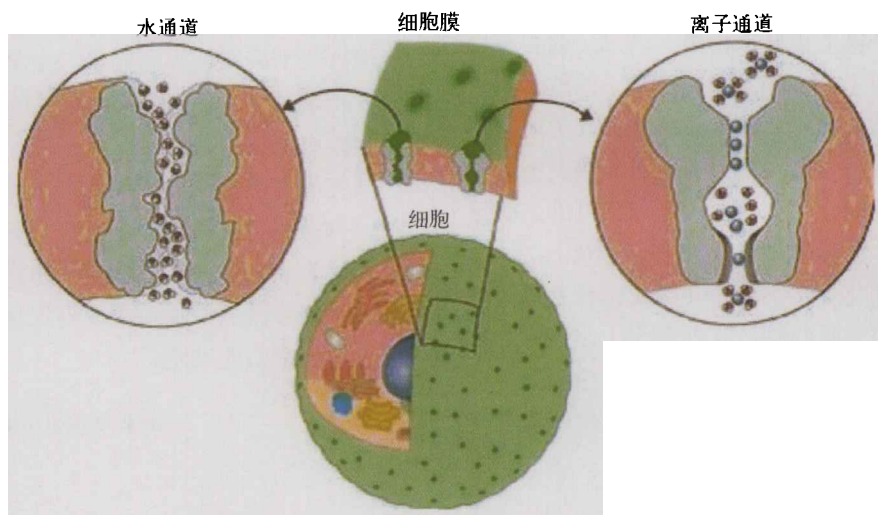


图 1 细胞和外界环境 (包括细胞) 之间的细胞膜远不是密封的。相反, 它含有多种通道。许多通道只允许一种特定离子或分子穿过, 不允许其他类型的离子或分子穿过。

水通道 寻找水通道 早在 20 世纪中期, 人们就认为在细胞膜上一定存在允许水和盐流入的“开口”。在 20 世纪 50 年代中期, 科学家就发现水分子可以通过只允许水分子进出的水通道。在以后的 30 年中, 人们对此进行了详细地研究, 得出了结论: 当不带电的水分子自由流动时, 一定存在某种类型的选择渗透性以阻止离子透过细胞膜。每秒钟有成千上万个水分子通过一个单一的通道——水通道。

尽管已经知道了这些内容, 一直到 1992 年, 没有人可以鉴定这种分子机器究竟是什么样子的, 也就是鉴定究竟哪种蛋白或哪些蛋白构成了实际的通道。在 20 世纪 80 年代中期, 彼得·阿格里研究了红细胞的多种膜蛋白, 还研究了肾细胞的一种膜蛋白。在确定了其氨基酸和相应的 DNA 序列之后, 他发现这种细胞膜蛋白, 这就是前辈们一直在寻找的蛋白: 水通道。

阿格里用一个简单的实验(图 2)验证自己的发现, 在实验中, 他比较了含有水通道蛋白的细胞和去除水通道蛋白的细胞。当细胞被放在水溶液中, 前者通过渗透作用吸收水份, 膨胀起来, 而后者一点也不受影响。阿格里也用人工细胞、一种特定的脂质体做了实验。他发现如果将蛋白插入脂质体膜, 该脂质体对水就具有可渗透性。

什么是渗透作用? 植物和动物细胞中的液体压力是通过渗透作用保持平衡的。在渗透作用中, 小分子(例如: 水)通过半透膜。如果该膜不允许位于膜的一边以高浓度存在的大分子或盐类通过, 小分子将会透过来这边, 旨在稀释不能透过膜的物质。渗透压因此出现, 这也是为什么花茎中细胞常常肿胀和僵硬的原因。

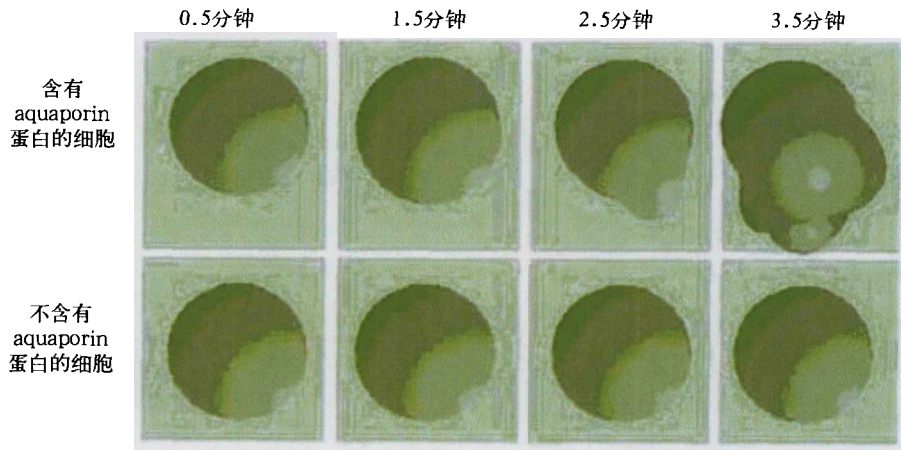


图 2 彼得·阿格里的含有和不含有 aquaporin 蛋白的细胞实验。

彼得·阿格里还发现汞离子阻止细胞吸收和释放水分, 以及汞离子阻止水份通过该新蛋白的运输。这就使他更加确信他所发现的为水通道蛋白, 阿格里称为“aquaporin”为水孔蛋白。

水通道的构成和功能 2000 年, 阿格里与其他研究组一起公布了世界上第一张 aquaporin 的三维结构分辨率图像。有了这些数据, 就可以详细绘制水通道是如何行使功能的。为什么它只允许水分子而不是其他分子或离子穿过? 细胞膜不允许质子泄漏, 这是非常重要的, 因为细胞内外的质子浓度差异是细胞能量储存系统的基础。

选择性是通道的根本性质。水分子在窄小的通道中缓缓移动(图 3), 该通道中有由通道壁原子形成的电场。质子(或氧鎓离子, H_3O^+)因其带有极

性电荷而在通道中被阻或被拒

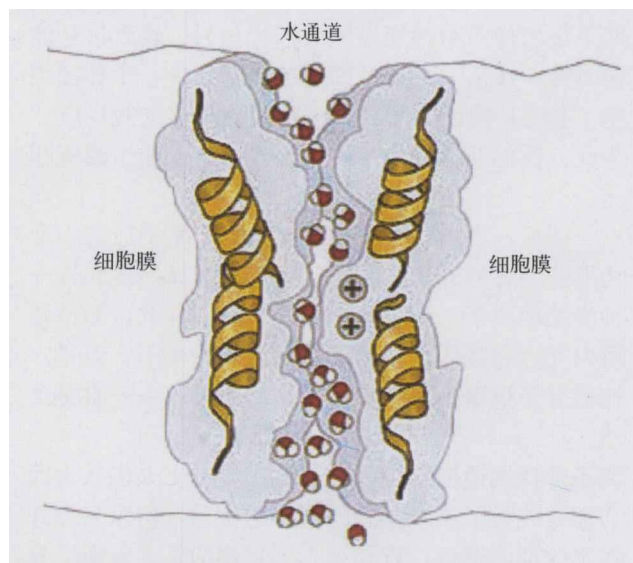


图 3 水分子通过 aquaporin AQP1

水通道的医学重要性 在过去的 10 年中, 水通道发展成为重要的研究领域。aquaporin 蛋白被证实是一个大的蛋白家族。它存在于微生物、植物和动物中。仅仅在人体内, 就已经找到至少 11 种不同亚型。

aquaporin 蛋白的功能已纳入微生物、动物和植物的研究计划, 主要关注它的生理作用。在人的肾脏, 水通道发挥重要的作用。

肾是一个精细复杂的器官, 作用是处理体内的排泄物。在其蜿蜒缠绕部位(肾小球), 水通道象筛子一样行使过滤功能, 水、离子和其他小分子作为原尿离开血液。人体 24 小时大约有 170 升原尿产生。其中的大部分水分经过水通道蛋白的过滤再被人体所吸收, 因此, 最后大约每天只有 1 升尿液排出体外。

在肾小管, 原尿在蜿蜒的管道中穿过, 大约有 70% 的水分被 aquaporin 蛋白 AQP1 重吸收入血。在管的末端, 又有 10% 的水份在 aquaporin 蛋白 AQP2 作用下被再吸收。除了这些, Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 也被重吸收入血。抗利尿激素(后叶加压素)激活 AQP2 转位到肾小管管壁的细胞膜上, 从而提高尿液中水分的再吸收。该种激素缺乏的人可能受到尿崩症(diabetes insipidus)的影响, 通常一天会产生 10~15 升的尿液。

离子通道 盐离子参与的细胞信号 1890 年, 德国的 Wilhelm Ostwald(1909 年诺贝尔化学奖得主)推测活组织中测量到的电信号可能就是由离子进出细胞膜造成的, 这种电化学观点很快被广为接受。20 世纪 20 年代, 科学家认为存在某种类型的窄的离子通道使离子进出。在 20 世纪 50 年代初, 两个英国科学家 Alan Hodgkin 和 Andrew Huxley 发现了离子是怎样跨越神经细胞膜产生信号, 然后信号像接力棒一样从一个神经细胞传递到另外一个神经细胞。主要是钠离子和钾离子积极的参与这些反应。为此, 他们获得了 1963 年诺贝尔的生理学或医学奖。

因此, 在 50 年前就具备了关于离子通道中心功能的完备的知识。那就是通道要选择性地允许一种类型的离子, 而不是另外一种。同样的, 通道可以开启和关闭, 要可以单向地传导离子。但是, 这种分子机器到底是如何工作的长期以来一直是个迷。

离子选择性通道 在 20 世纪 70 年代, 人们认为因为通道装备了某种类型的离子过滤器, 所以只允许特定的离子通过。特别令人感兴趣的是, 发现了只允许钾离子而不允许钠离子穿过的通道, 即使钠离

子比钾离子小。因为在水溶液中, 钾离子被水分子包围, 而当它进入通道时, 要摆脱水分子的束缚, 所以人们怀疑通道蛋白中的氧原子是作为水分子的代替品来发挥重要作用的。

对该假设的进一步证实, 需要 X 射线晶体学提供高分辨率的图片。问题在于用该方法很难确定膜蛋白的结构, 离子通道也不例外。动植物的膜蛋白与微生物膜蛋白相比要更加复杂和难以处理。应用类似人类蛋白的微生物的通道蛋白可能提供了一个前进的方向。

许多科研人员无功而返, 突破来自人们未曾预料到的方向。罗德瑞克·麦克农完成了生物化学的学业之后, 转而学习医学, 成为了一名医生。做了数年内科医生之后, 他对离子通道非常感兴趣, 就开始做这方面的研究。“我的科学生涯始于三十岁。”——他说。他的工作进展很迅速, 意识到好的高分辨率的结构对于理解离子通道功能是必需的, 他决心学习 X 射线晶体学的基础知识。数年之后, 他提供了离子通道的一个结构, 震惊了整个研究领域, 那是在 1998 年的 4 月。

第一个用原子绘出的离子通道图谱 1998 年, 麦克农确定了世界上第一个来自细菌 *Streptomyces lividans* 被称为 KcsA 的离子通道的高分辨率结构图, 并第一次揭示了离子通道在原子水平是如何行使功能的。从而, 可以详细地研究允许钾离子进入而阻止钠离子进入的离子过滤器。现在不仅可以解决离子是如何穿过通道的, 还可以在晶体结构中看到它们, 在它们进入离子过滤器之前, 他们被水分子包围; 在过滤器中, 在过滤器的另一面与水分子相遇(图 4)。麦克农可以解释为什么是钾离子而不是钠离子在过滤器中允许穿过: 那就是钾离子与过滤器中氧原子的距离, 当其在过滤器外时, 它和钾离子与其周围水分子中氧原子的距离是相同的。因此, 它可以无阻碍的穿过过滤器。然而, 比钾离子要小的钠离子不能够穿过该通道。这是因为它不适合处在过滤器中的氧原子之间, 因此, 被留在水溶液中。通道从水中夺走钾离子, 不费力地让它穿过, 这种能力是选择性催化离子转运的一种。

细胞一定能够控制离子通道的开启和关闭。麦克农认为在通道的底部有一扇开关分子传感器的门, 从而实现上述的功能。该传感器就紧贴着门存在。该传感器对特定的信号起反应, 如钙离子浓度升高、一个全细胞膜电压或与一个信号分子结合等。通过将离子通道与不同的传感器相连, 大自然就创造了对大量不同信号起反应的通道。

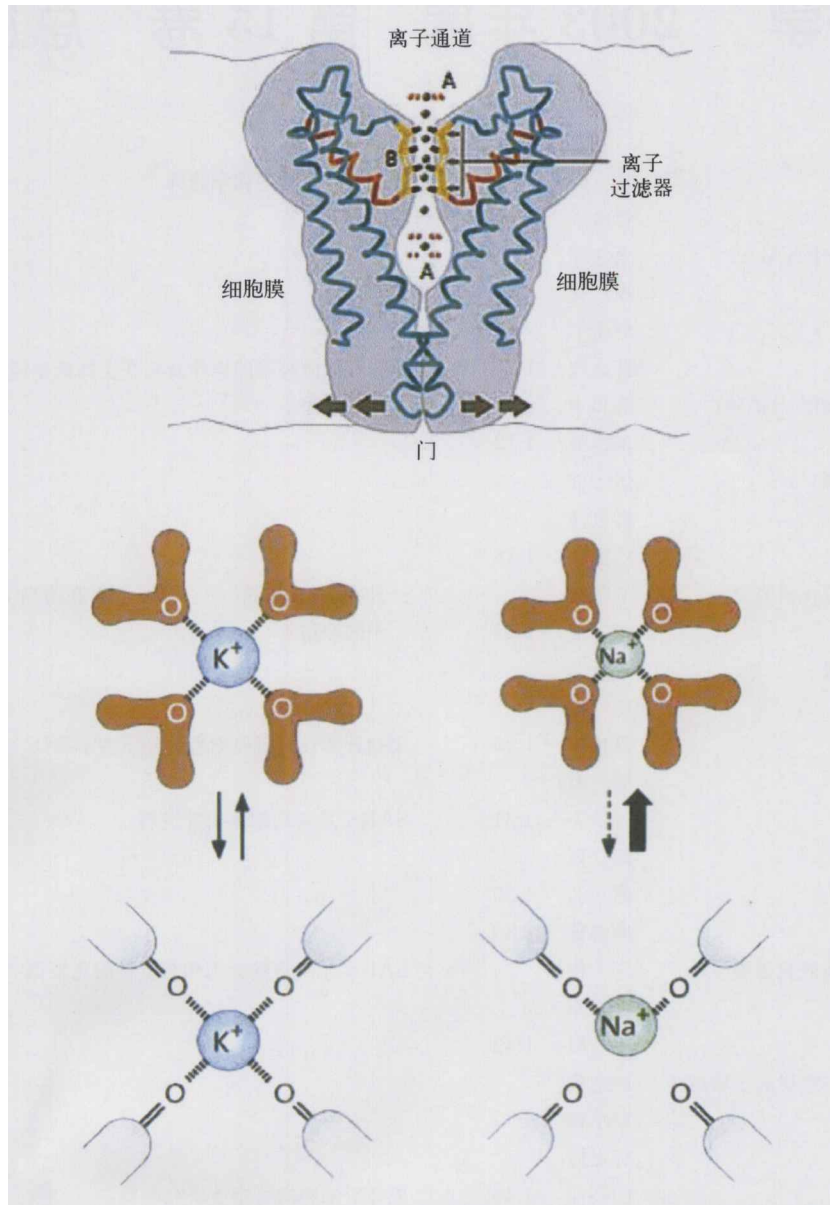


图 4 离子通道允许钾离子穿过，禁止钠离子通过。离子过滤器的氧原子构成类似过滤器外水环境的小环境。细胞也可以控制通道的开关。

离子过滤器外部 (A) 细胞膜外，离子与水分子结合，并且与水中的氧原子保持一定的距离。离子过滤器内部 (B) 对钾离子来讲，其与过滤器中氧原子的距离与其在水中是相同的。而小些的钠离子，不适合存在于过滤器中的氧原子间。这就阻止它们进入通道。

治疗疾病 细胞膜通道对于所有活的生物体来说是先决条件。这就有利于对其功能进行深入研究，从而构成了治疗多种疾病状态的重要基础。各种类型的脱水、热敏感性都与 aquaporins 蛋白的效率相关。例如今年席卷欧洲的热浪导致了多人死亡，其原因与保持体液平衡的问题有关。在这些过程中，

aquaporins 蛋白起了至关重要的作用。

离子通道功能紊乱会导致严重的神经系统，以及肌肉、心脏的疾病。这使得离子通道成为制药工业的重要靶点。

岳东方译自 <http://www.nobel.se>