

文章编号:1004-0374(2006)06-0515-03

· 科学奖 ·

2006年诺贝尔化学奖

瑞典皇家科学院决定将2006年诺贝尔化学奖授予美国斯坦福大学的罗杰·科恩伯格(Roger D. Kornberg)以奖励他在“真核细胞转录的分子基础”研究领域上作出的贡献。

Kornberg 1947年生于美国密苏里州圣路易斯市,1972年获美国斯坦福大学的博士学位,目前任斯坦福大学医学院的教授。

1959年,12岁的Roger D. Kornberg前往斯德哥尔摩,目睹了他的父亲(Arthur Kornberg)因研究遗传信息在如何从一个DNA分子转移到另一个DNA分子而被授予诺贝尔生理学或医学奖。Arthur Kornberg描述了遗传信息如何从母细胞转移到子细胞。Roger D. Kornberg的成就是描述遗传信息如何从DNA传递到mRNA。mRNA携带这些信息离开细胞核,从而被用于构建蛋白质。

Roger D. Kornberg最重要的贡献在于绘制了详细的晶体照片,描绘了真核细胞中的转录复合体运转情况。在他2000年以后制作的照片中,我们可以看到RNA链的逐渐形成,以及转录过程所必需的一些分子的作用,这些照片内容翔实,达到原子分辨率,这使得转录机制和转录如何被调控更易于理解。

生命的中心

对所有的生命体而言,DNA中遗传信息的持续转录是一个核心过程。DNA分子被保护在细胞核内,遗传信息需要被复制与转录为mRNA,mRNA将信息携带到细胞内生产蛋白质的区域。再由蛋白质来构成有机体并行使功能。

如果转录过程被干扰,有机体会很快死亡,因为细胞内所有的蛋白质合成都停止了。当中了某些毒蘑菇,如毒鹅膏之毒时,就会发生这种情况。毒鹅膏中的毒素阻断了在转录过程中处于中心角色的RNA聚合酶行使功能。几天之后,该毒素由肠扩散到肝脏和肾脏,逐渐破坏了这些器官。

多种疾病,如癌症、心脏病和各种炎症也都与转录过程受干扰有关。

解释多样性

真核生物中灵活的转录系统使得其巨大的复杂性成为可能。机体的所有细胞都包含着相同的遗传信息,但是在各个器官内实际转录的信息存在很大的差异,因此产生不同的蛋白质。理解转录过程有助于理解干细胞如何在不同器官中发育成不同种类的特定细胞,并具独特功能。对于应用干细胞治疗的兴趣大部分也是基于其在活的有机体中能够发展成为特定功能细胞的能力。因此,要充分挖掘干细胞在医学上的潜力,进一步理解转录调控是非常重要的。一步。

DNA分子是由四种基本结构单位,即A、G、C、T构成。RNA也是由相应的四种基本结构单位所构成的。保存在这些分子中的遗传信息是由这些基本结构单位的排列顺序所决定的。因此,遗传密码由只有四种字母的字母表构成。DNA分子是一个双螺旋分子链,一条链上的G对应着另一条链上的C,而A对应着T。转录过程以DNA双螺旋解链开始,即露出基本结构单位的一条链可以作为模板产生一条RNA链。细胞内的RNA的组成基本结构单位存在于溶液中。如果转录过程启动,RNA基本结构单位G插入到DNA链中C的对面,RNA的T对应DNA链的A,反之亦然。这样逐步构成了一条与DNA负链相当的RNA链。一个基本的问题就是这一过程的细节是怎样的。有机体的健康依赖于正确的信息翻译成蛋白质。有机体最多可以容许万分之一的错误,否则机体就会受损。因此,确保RNA基本结构单位序列的机制必然是非常专一的。关键就在于有一个专一的酶——RNA聚合酶来精确控制着这一进程。

生命快照

图1是Kornberg在2001年绘制出来的表明工作状态下的RNA聚合酶。大的白色分子(看起来像丝带般的一团线)是RNA聚合酶,它支撑着DNA链(蓝色)。聚合酶分子使得DNA链在转录过程中处于正确位置,并且产生小的孔穴,这个孔穴只允许与

DNA 基本结构单位相对应的 RNA 基本结构单位进入。如果不对应的 RNA 基本结构单位想要进入该孔穴是不匹配的。就这样慢慢形成 RNA 链(红色)。一旦一个新的基本结构单位插入到正确的位置, DNA 链就被聚合酶上的一个小的螺旋状结构(绿色)向前推一下。该弹簧状结构弹前缩后要依赖于聚合酶持续的自发变化(上文提到的毒鹅膏毒素破坏的就是这个机制)。DNA 以这种方式一再被推动到合适的位置,使得合适的新的 RNA 基本结构单位被加入到伸长中的 RNA 链上(图 1)。

Kornberg 所制作照片的真正创新就在于他抓住了转录的整个过程。在这张照片我们看到了这一过程中正在延伸中的 RNA 链和 DNA、聚合酶以及 RNA 的确切位置。通过去掉所用溶液中的一种必需基本结构单位, Kornberg 非常有创意地将 RNA 的延伸过程中止: 当延伸到缺失的基本结构单位应插入的位置时, 整个转录过程就停止了。然后 Kornberg 创建

出该分子的晶体并用 X 射线拍了照片。当然, 这不是一幅普通的照片, 而是晶体衍射照片。计算机可以通过该图片计算该分子中原子的确切位置。文中所示图片就是计算机制作的。

今天, 为描绘生物分子而将其制成晶体的方法是非常普通的。然而, 我们通常看到的是完整的复合体和单个分子的照片。要捕捉化学反应的瞬间是非常困难的, 只具有好的结晶学技术还不足以成功。Kornberg 的高明之处就在于他将结晶学和深厚的生物化学知识结合到一起, 这使得他能够充分控制进程处于他希望显示的一步。除了 RNA 聚合酶功能的图片外, 他还研究其他 RNA 聚合酶、DNA、RNA 和被称为一般转录因子的重要复合体等的晶体, 提供了其他一些有关转录过程的重要信息。这些图片使得我们可以理解控制转录过程的分子机制。细菌、哺乳动物和酵母

很长时间以来, 人们认为真核生物的转录过程

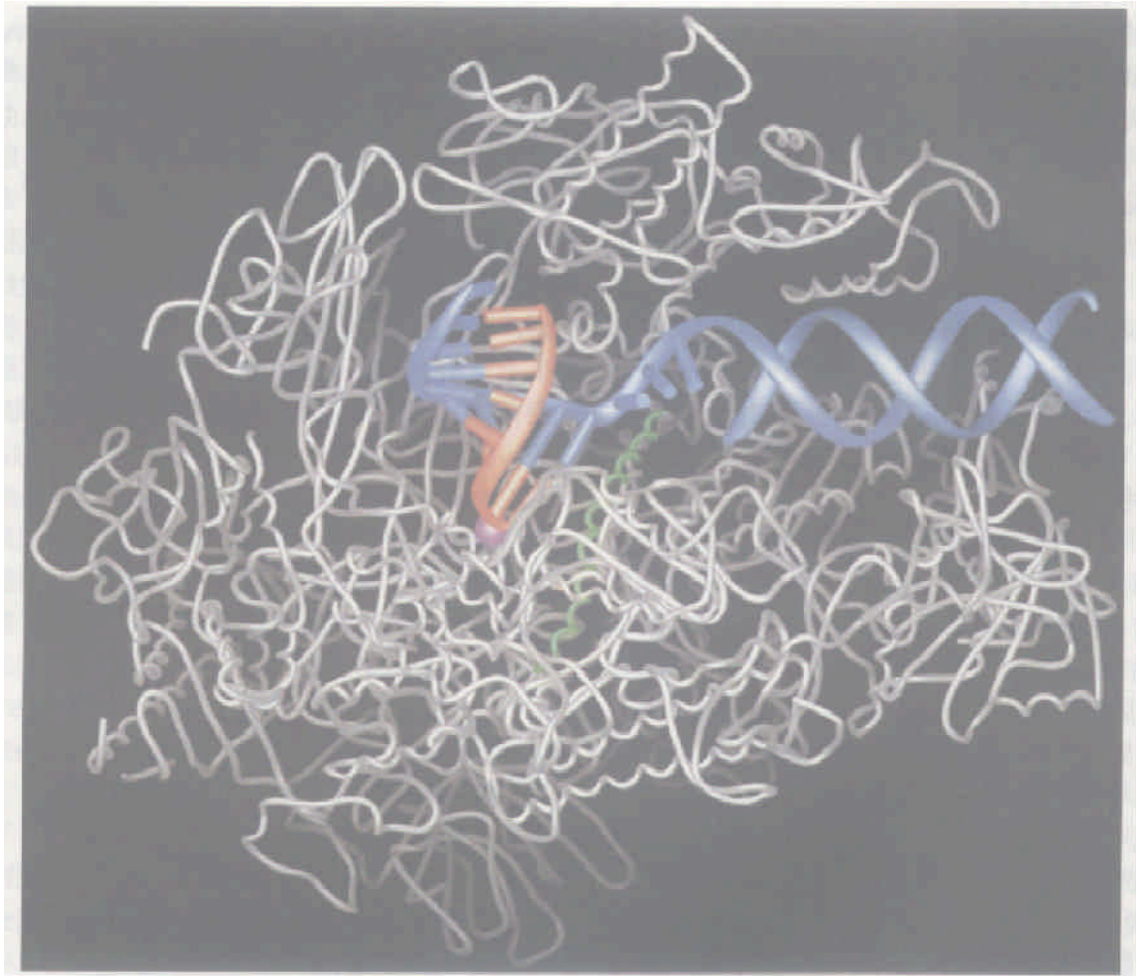


图1 Kornberg 在2001年描述的RNA链转录过程

注: 白色: RNA 聚合酶; 蓝色: DNA 双螺旋; 红色: 延伸中的 RNA 链

与细菌非常相似(细菌与真核细胞不同,没有明显的细胞核)。然而,实际表明,真核生物转录过程要复杂得多。虽然第一个RNA聚合酶是在哺乳动物的肝细胞中被发现,但是很难对这些细胞中的RNA聚合酶进行研究。细菌成为第一个被详细研究的有机体,因为它们更易于操作。

1965年的诺贝尔生理学 and 医学奖授予 Jacques Monod、André Lwoff 和 Francois Jacob,以表彰他们的贡献,包括对于细菌转录过程的描述。除了RNA聚合酶外,细菌转录过程的启动还需要 sigma 因子。该因子结合到RNA聚合酶上,通过它识别特殊的DNA序列,找到遗传信息的起始点和终止点。缺乏 sigma 因子,转录过程不会开始,因为聚合酶本身不知道从DNA链的何处开始转录。

然而,在这些发现之后,当研究人员转过来研究真核细胞时,始终找不到 sigma 因子。在真核细胞中, sigma 因子消失了,由五种不同的分子复合体行使细菌中单一 sigma 因子的作用,是细胞转录起始所必需的。这些复合体被称为一般转录因子,它们在真核细胞转录微调中发挥重要作用。找到所有的这五种一般转录因子需通过大量艰苦的工作,要多步纯化细胞抽提物。通过每次从这些抽提物中去除一种物质直到停止转录,研究人员才分离到转录所必需的物质。当这些工作完成之后,许多人以为如同细菌那样,真核生物转录系统的每一部分都已被发现。即使如此,真核细胞在形态和功能上的多样性仍无法解释。还没有找到关于某些特定基因为何只在血细胞中表达,而某些只在肝细胞表达等等的好的解释。

其中Kornberg的巨大贡献之一就是开发了应用于实验室工作中酵母细胞新系统。普通酵母与哺乳动物一样是真核生物,这使得酵母可以代替哺乳动物细胞作为模式生物。酵母细胞更易于操作,也很容易得到均一材料。尽管如此,在该系统被用于研究转录过程之前,Kornberg的研究小组还是花费十年时间来微调。许多研究小组往往会由于花费多年而没有任何实质性的可以发表的结果而早早放弃。但是就是在这个酵母细胞系统,Kornberg成功地得到了足够形式和数量的RNA聚合酶和一般转录因子,并将它们制备成晶体。

必须的接力

在酵母细胞系统中,Kornberg发现另一个分子复合体,该复合体在真核细胞转录过程担当控制转录过程开关的角色。DNA螺旋包括增强子(它们与

不同组织的特殊物质结合)。在特定组织特定基因的转录以这种方式被激活。例如在肝脏中,有一种特殊的信号物质,它与肝DNA的增强子结合,启动增强子旁一个基因的转录。在身体的其他部分,这种肝特异性基因由于缺乏必要的信号物质而不会开启。Kornberg发现该调控需要另一个分子复合体的存在,传递信号开启或关闭转录。这种“接力”复合体被称为中间体。

真核有机体的巨大的复杂性实际上是由组织特异性物质、DNA上的增强子和中间体之间的精细相互作用形成的。因此,中间体的发现是认识转录过程的一个里程碑。

前景

今天,Kornberg在继续进行他的结晶学和功能方面的工作,试图描述他提出的转录复合物的所有部分。至今他已经描绘了RNA聚合酶、DNA和延伸中的RNA链以及RNA基本结构单位间的相互作用。下一步就是将正在工作的所有的一般转录因子特别是中间体纳入研究计划。Kornberg已经朝着这个方向迈出了第一步。

晶体学在这方面是一个极其重要的工具,因为在转录系统中不同组分的实际的空间构象都起着决定性的作用。应用传统的化学方法很难理解转录过程,因为化学方法不能告诉我们关于分子和原子空间构象的任何信息。在该过程中有许多组分并没有发生重要的化学变化。要理解转录过程是如何进行的,我们需要实实在在地“看”到这些分子以及它们在不同阶段的位置。

转录过程功能性图像的逐步建立最终将有助于理解遗传信息如何造就了我们周围有机体的多样性。有关这是如何在人体中发生的认识,同样具有重要的医学意义。

[参 考 文 献]

- [1] Cramer P, Bushnell DA, Kornberg RD. Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 angstrom resolution. *Science*, 2001, 292: 1863-1876
- [2] Gnatt AL, Cramer P, Fu J, et al. Structural basis of transcription: an RNA polymerase II elongation complex at 3.3 Å resolution. *Science*, 2001, 292: 1876-1882.
- [3] Bushnell DA, Westover KD, Davis RE, et al. Structural basis of transcription: an RNA polymerase II-TFIIB cocrystal at 4.5 angstroms. *Science*, 2004, 303: 983-988
- [4] Boeger H, Bushnell DA, Davis R, et al. Structural basis of eukaryotic gene transcription. *FEBS Lett*, 2005, 579: 899-903

岳东方译自 <http://www.nobelprize.org>