

蛋白质的靶向降解: 泛素系统

Aaron Ciechanover*

以色列理工学院, 鲁斯和布鲁斯拉帕波特医学院, 拉帕波特以色列理工学院综合癌症中心 (以色列, 海法)

少年审稿人



HEBREW
UNIVERSITY
SECONDARY
SCHOOL

年龄: 14

无论是人类, 还是地球上万千品类的动植物, 一切生命活动的引擎就是蛋白质。蛋白质不但组成身体器官 (如骨骼、肌肉和皮肤), 还执行各项生理功能, 包括消化 (处理摄入的食物并将其转换为人体可利用的能量)、运动和感觉能力 (视觉和听觉)、通过免疫系统保护机体免受外来病原的侵袭 (机体所产生的抗体也是一种蛋白质)。蛋白质如此重要, 它又从何而来? 我们可以把蛋白质分子比作字母文字系统中的单词。希伯来语的字母表有 26 个字母, 它们可以组成无数长长短短的单词。但在写作时, 我们只使用这些无尽的字母组合中的一部分, 这些真正的单词的长度通常在 3 至 8 个字母之间。用来“拼写”蛋白质的生物“字母表”则由 20 种被称为氨基酸的“字母”组成, 这 20 种氨基酸便是组成机体的蛋白质大分子的基本单元, 在 DNA 的指导下以特定的顺序排成长链, 就形成了蛋白质。不过, 和任何语言的单词不同, 蛋白质通常由多达数以百计的氨基酸单元组成。蛋白质极长的长度和化学的组成使其对许多因素都非常敏感。高温、辐射以及化学品等因素可以破坏蛋白质、改变它们的脆弱结构, 进而影响到它们的功能。当蛋白质被破坏, 或者当它们已经完成所执行的功能而不再被机体所需要, 蛋白质就会被机体分解。我和我的博士生导师 Avram Hershko 教授及合作者, 费城 Fox Chase 癌症中心的 Irwin Rose 教授, 一同发现了细胞中蛋白质靶向降解的机理。这种降解过程能够识别出受到损伤的、或是不再被细胞需要的蛋白质分子, 而不去干扰那些完好的、能够正常工作的蛋白质分子。这个机制就叫做蛋白质降解的泛素系统 (ubiquitin system), 以其中最重要的、也是最先发现的分子——泛素

(ubiquitin) 而命名。泛素的作用是识别、标记出细胞中待降解的蛋白质分子, 以便于细胞的“粉碎机”能够辨认出它们, 进而将其分解, 从而保证细胞的正常工作。在本文中, 我们将对蛋白质和蛋白质降解的泛素系统进行介绍, 关于后者的研究使我们有幸获得了 2004 年诺贝尔化学奖等殊荣。

阿龙·切哈诺沃 (Aaron Ciechanover) 教授因发现细胞中泛素调节的蛋白质降解机制获得 2004 年诺贝尔化学奖。

蛋白质 (Protein)

这个链条有一级结构 (氨基酸序列), 二级结构 (酸会排列成螺旋状或片状), 三级结构 (结构的三维排列), 四级结构 (不同亚基组成的复杂结构)。蛋白质是身体的许多工作流程的核心, 比如: 消化食物, 生产能量, 构造身体 (骨骼), 运动 (肌肉), 细胞分裂, 感官 (比如视觉), 抵御“入侵者” (抗体)。蛋白质对环境条件非常敏感, 比如温度、氧气, 它在不断地被破坏, 因此蛋白质会不断地生成、降解。

图 1

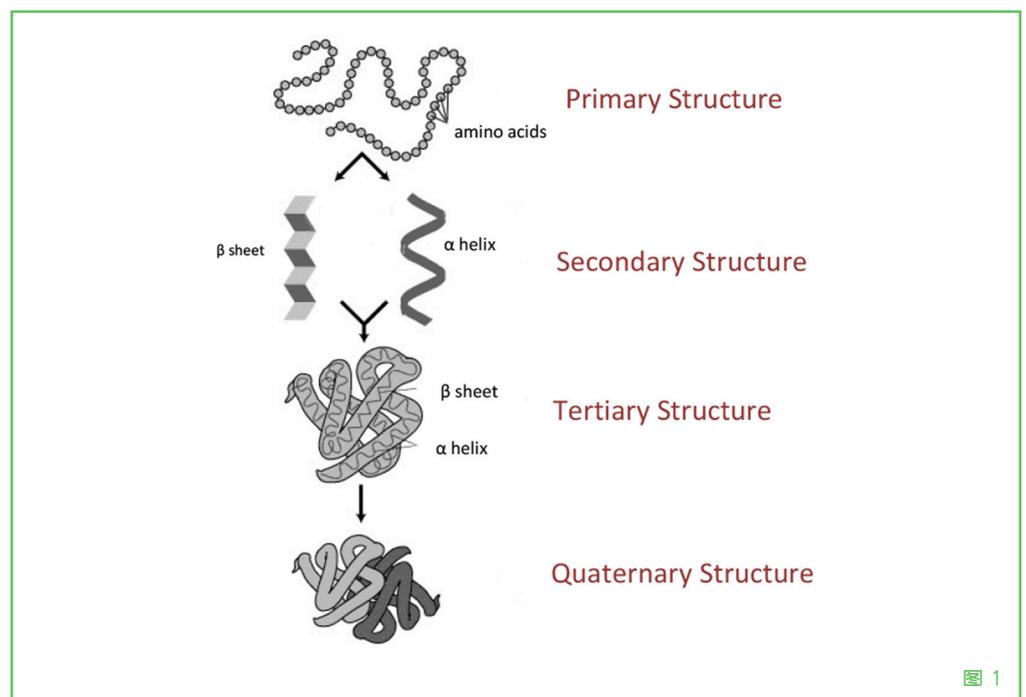
蛋白质的四级结构 (来源: 维基百科) 需要提到的是, 当我们摄入蛋白质, 例如鸡蛋、奶酪或肉类, 我们的身体是无法吸收链状的蛋白质分子的。这是因为, 在这样的状态下, 这些蛋白质对于人体来说就像外来的入侵者, 可能触发免疫反应。不过, 我们的消化系统能够把蛋白质从复杂的结构分解为原本组成它们的氨基酸分子, 变成人体能够吸收和利用的营养成分, 用来制造所需的新蛋白质。

蛋白质: 它们是什么? 它们做什么?

盘曲的珠串

蛋白质 (protein) 是生命的基本分子, 由被称为氨基酸 (amino acid) 的单元组成。在人类与其它动植物的体内, 所有的蛋白质都由 20 种氨基酸所组成。不妨把氨基酸分子想象为珠子, 一颗颗珠子连在一起形成一条珠串。

这条氨基酸“项链”便是蛋白质最基本的结构, 叫做蛋白质的一级结构 (图 1A)。当这条“项链”发生盘曲和折叠, 就产生了更加复杂的二级结构, 最常见的有 α 螺旋和片层状的 β 折叠 (图 1B)。二级结构的进一步折叠组合, 形成的三维形态则称为蛋白质的三级结构 (图 1C)。



到这里, 一个能够在细胞内行使功能的蛋白质分子就成型了。最后, 当至少两个蛋白质分子靠近并发生相互作用, 它们就构成了蛋白质的四级结构。

你我体内的蛋白质交响曲

在人体中，约有 2.5 万种不同的蛋白质存在，组成人体的每一个细胞中都有数以百万计的蛋白质分子。负责执行如生产能量等基础功能的蛋白质存在于所有的细胞中，而其它具有特殊功能的蛋白质则仅存在于特定的组织细胞中，例如眼睛里的感光蛋白。所有的蛋白质有序分工、相互协作，共同演奏一首奇妙的生命交响曲。

这首生命交响曲的美妙之处就在于，蛋白质“演奏者”们不需要指挥家的号令和引导，每一个蛋白质分子对自己的“乐谱”都了如指掌，每时每刻都各司其职。这些职务的大部分是自然发生的，如心脏的搏动、肺脏内的气体交换、肾脏中的过滤作用、消化道里的消化过程，甚至身体的姿态和走路的动作。我们所主动控制的行为，如思考、说话和写作，只占我们生命活动的一小部分。

蛋白质在我们体内执行着多种多样的任务（图 2），让我们来看一些例子。首先，我们的身体需要控制肌肉伸缩才能做出动作。不过是什么使肌肉发生伸缩呢？完成这项任务的是肌肉细胞中的两种蛋白质，分别叫做肌动蛋白（actin）和肌球蛋白（myosin）。

图 2

蛋白质在生物体内的一些作用举例左起顺时针，分别为：眼睛中一种叫做视紫红质（rhodopsin）的感光蛋白质使我们在低亮度的条件下也能看清东西。由胰腺分泌的一种激素蛋白质——胰岛素（insulin），负责调节血液中的血糖水平。免疫系统产生的抗体蛋白质（antibody）帮助中和外来的病原体。红细胞中的血红蛋白（hemoglobin）将氧气运送到人体各处的细胞中。绿色植物、蓝细菌和一些其它自养生物中的 1,5-二磷酸核酮糖羧化酶/加氧酶（RuBisCo）催化碳元素的固定，帮助把空气中的二氧化碳转化成有机物，可能是地球上含量最多的蛋白质。生物细胞中的铁蛋白（ferritin）与铁结合，负责储存铁元素以备使用，其缺乏可导致人和动物的贫血。除此之外，蜘蛛结网时分泌出的蛛丝，也是由蛋白质组成的。

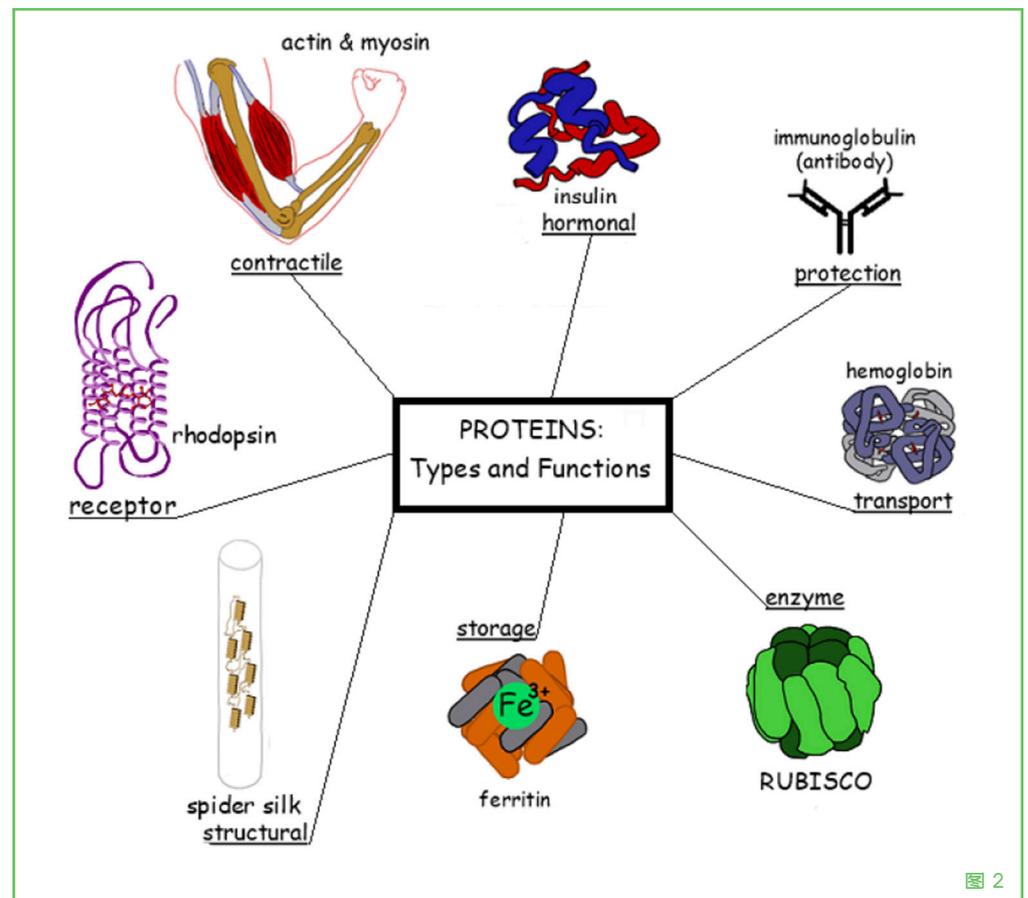


图 2

两种蛋白形成的纤维丝在肌肉细胞里交替排列，就像相互咬合的齿轮，能够做对向运动：肌球蛋白形如豆芽的“头部”可以向肌动蛋白伸出，当它与肌动蛋白结合，肌球蛋白的“头部”就会把肌动蛋白往回拉。每条肌球蛋白丝的两端都有一些肌动蛋白丝在附近，而肌球蛋白丝两端的“头部”都能够将肌动蛋白丝往中间拉动。

当肌肉中许许多多的肌球蛋白“头部”同时把周围的肌动蛋白丝拉向中间，肌肉就发生了收缩（在这个视频片段中，可以看到一个展示肌动蛋白和肌球蛋白对向运动的动画）。

让我们来看看另一个例子——呼吸。你是否想过我们为什么每时每刻都要呼吸呢？

呼吸其实是为了让我们的身体能够产生能量，来完成各种各样的生理活动。吸气时，我们从空气中获取氧气，并通过血液循环将氧气送到身体各处的组织，供体内的细胞使用。当细胞利用氧气制造能量，一些代谢的废物也同时产生，其中包括二氧化碳。呼气时，二氧化碳就随之排出体外，保证废物不会在体内积累。

氧气的二氧化碳在我们人体内的运输都依靠一种重要的蛋白质，这种蛋白质就是血红蛋白（hemoglobin；图 2）。血红蛋白大量存在于红细胞中，是我们的血液呈红色的原因。

人体的免疫系统保护我们免受感染与疾病之苦。在免疫系统保卫人体的过程中，我们也会看到蛋白质大显身手，这里涉及到的蛋白质叫做抗体（antibody；图 2）。抗体蛋白自身可与入侵的细菌、病毒结合，中和这些不速之客的毒性，并促使它们被免疫系统消灭。当我们生病时，身体会产生抗体来对抗使我们产生不适的病原；另一个促进身体产生抗体的办法就是接种疫苗。

针对一种疾病的疫苗可以由已经被杀死或大大削弱的该种病原配制而成，它不会使人患上这种疾病，但仍然能够让免疫系统产生对抗这种疾病的抗体。接种疫苗后，如果导致这种疾病的细菌或病毒再来入侵我们的身体，体内已经存在的抗体就会立刻派上用场，快速消灭掉这些威胁人体健康的罪魁祸首。

抗体的作用在今天更显重要，因为我们正寄希望于它能够保护我们于新冠疫情之中，不管这抗体是因为我们不幸患病而产生的，还是因为接种疫苗而产生的——希望对你我而言，都是后者。

敏感脆弱的蛋白质：为什么熟鸡蛋不能返生？

看到这里，想必你已经了解了生物体中多种多样的蛋白质，以及它们各自的重要分工。蛋白质如此不可或缺，它们却有一个严重的短

免疫系统

(Immune system)

身体抵御有害“外敌”
(如细菌、病毒)的系统。

抗体

(Antibody)

免疫系统中的蛋白质，能够帮助中和“入侵者”使其失效。

处——蛋白质太敏感了，很容易受到破坏，而这些破坏往往是不可逆的。举个例子，如果没有把牛奶或是生肉放进冰箱，它们很快就会坏掉（图3）。同样的，煮熟的鸡蛋不会变回加热前的生蛋。即使放回冰箱里冷藏再久，熟蛋还是熟蛋。

图 3

食物中的蛋白质在室温和更高的温度下会被破坏这是因为食物中的蛋白质在室温或更高的温度下，如烹饪的高温，会被破坏。我们已经说过，蛋白质的氨基酸链会盘曲折叠成复杂的空间结构，但是，当蛋白质受热，使维持其三维结构的那些较弱的化学键变得更不稳定，导致蛋白质失去原本的形态而变得混乱不堪。这就好比一个原来缠得好好的毛线球，被散开之后变得乱成一团。

蛋白质变性

(Protein denaturation)

由于一些原因，蛋白质的三维结构被改变的过程（比如由于高温）。变性会破坏蛋白质的正常功能。



图 3

在这种混乱的状态下，蛋白质也无法再保有原来的功能。这个过程就叫做蛋白质的变性。除了高温之外，蛋白质的变性还可以由放射线或紫外线照射、或接触其它化学物质（如空气中的氧气）所引起。这些因素都可以破坏蛋白质结构，使其变性而停止执行它们的生理功能。

除了这些受损变性的蛋白质，还存在很多只在特定的时候才发挥作用的蛋白质，例如细胞分裂的过程中。细胞分裂是细胞生命周期中的一步，需要细胞做好万全的准备，在特定的时刻才会发生。细胞分裂的结果是两个新细胞的诞生，并且，当一个细胞死亡时，剩下的那个细胞会再分裂一次来补上它的位置。

可想而知，细胞的分裂不是随随便便就发生的，并且也确实如此：细胞的分裂由一些特定的蛋白质调节，我们暂且称之为“分裂加速剂”和“分裂抑制剂”。当一次分裂过程完成，产生的新细胞不需要这些“分裂加速剂”，它们就会被分解，取而代之的就是“分裂抑制剂”。

这两类蛋白质的规律合成和分解对细胞维持正常的工作状态非常重要。举个例子，如果“分裂加速剂”被留在了细胞内，细胞就会继续不受控制地一直分裂，可能导致如癌症等的疾病。

因此，较高的温度、与空气中氧气的接触、其它有害化学物质的影响或辐射的照射，都能导致组成我们身体的蛋白质受损。

需要提到的是，一些会使蛋白质承担受损风险的因素，同时也是我们维持生命的重要条件。摄氏三十六七度对于蛋白质来说是使其结构变得不稳定的高温，但人类需要维持这样的体温以保证体内所有化学反应

的正常进行。氧气较强的氧化性可能使蛋白质结构发生改变，但没有了氧气，我们的生命也将不复存在。生物的演化不得不面对这样的悖论。

为了平衡利弊，生命在遵循自然规律的同时，演化出一套独特的机制，使细胞能够对所含的蛋白质进行质量检验，找出坏掉的蛋白质并分解掉。随着新的蛋白质不断被细胞制造出来，环境条件对蛋白质的损伤就被这个质检机制中和了，生命也得以有序地延续。这与修理和治疗一次车祸造成的伤害不同，事故或许可以避免，但只要生命在继续，蛋白质的损伤就会不断发生，也会不断被细胞的质检机制修正。简而言之，这就是蛋白质的不破不立哲学。

这样的自身质检机制在生物体中可以找到很多，它们保护生物体内如 DNA 等的许多重要的组成成分不受到损伤的影响。对于某一种成分，往往还能够找到多种不同的质检机制，能够互相补充，提供多层保护，也从侧面说明了这些组成成分对于生物体的重要性以及保护它们免受环境影响的意义。接下来，我会向你介绍这些质检机制中的一种，负责找出细胞中受损或不再被需要的蛋白质并将其降解，以避免这些蛋白质累积而对细胞造成不良的影响。

机体如何处理受损的或者不再被需要的蛋白质？

当蛋白质受损或已经完成在细胞内的任务而不再被需要时，它们如果继续在细胞中存在并累积起来，就可能会对细胞造成伤害。那么，生物体是如何处理这个问题的呢？

简单地说，生物体会把这些蛋白质降解为其基本的组成单元——氨基酸。在人体中，蛋白质降解更新的速率其实快得惊人：每天有约 6-7% 的多种蛋白质被降解，并且准确无误地被（在 DNA 和 RNA 的指导下）新合成的蛋白质所替换。这意味着，除了少数非常稳定的蛋白质之外，我们体内的绝大部分蛋白质会在平均短短一两个月的时间内被更新一遍。

注意刚刚的“平均”二字——不同种类的蛋白质的更新速率是各不相同的。有些蛋白质非常“短命”，每小时就要被更新好几轮；也有些蛋白质非常“长寿”，比如前面提到的血红蛋白，几个月才会被更新一次。

这就引来一个有趣的问题：如果你我体内所有的蛋白质和两个月之前完全不是同一套了，那我们还是以前的“我们”吗？记忆、情感和天赋，这些人类的“软件”，是如何在全套“硬件”被逐渐翻新的时候被延续下来的？另一个问题是，既然我们的身体在不断地被更新，我们又为何会衰老呢？

泛素

(Ubiquitin)

一种蛋白质, 能够标记其他需要降解的蛋白质。

对于这些令人入迷的问题, 我们至今还没有答案。不过, 在寻找答案的路上, 我们已经知道细胞中负责找出并降解那些受损和多余蛋白质的质检系统如何工作。这个系统就叫做蛋白质靶向降解的泛素系统 (ubiquitin system) [1]。

蛋白质的正确降解具有非常重要的意义, 因为一旦这个系统失灵, 人体就会患上疾病。阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease) 就是一个例子。在阿尔兹海默症患者的大脑中, 有些本应当被降解掉的蛋白质无法被降解而积存下来, 最终导致大脑的萎缩及认知功能和记忆的丧失。

帕金森症 (Parkinson's disease) 的发病也是类似的原理。而当编码蛋白质的基因发生突变, 所指导合成的异常蛋白质不能被细胞降解时, 这还有可能导致细胞癌变和恶性肿瘤的形成。

因此, 理解生物体中蛋白质降解的机制, 就有可能促进我们开发出药物, 通过恢复蛋白质降解系统的正常功能, 来治疗如阿尔兹海默症等疾病。对机制的理解也会使通过人为干扰蛋白质降解系统而治疗疾病成为可能, 比如多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 的治疗。

这种疾病由骨髓中负责制造抗体的细胞发生失控的分裂增殖而导致, 加速的细胞分裂使骨骼结构受损, 发生骨裂; 也会抑制骨髓中其它造血细胞的正常分裂, 降低红细胞和白细胞数量, 使血液结合和运输氧气的的能力被削弱, 造成患者呼吸困难, 还增加患者发生感染的几率。

通过干扰这些失控细胞中的蛋白质降解系统, 使对抗和消灭这些异常细胞的抗体蛋白的降解受到抑制, 我们就能够延缓病情的发展。在下一部分中, 我们会看到更多多发性骨髓瘤的病理细节和它的治疗方法。

蛋白质降解系统

泛素: 蛋白质的“死亡之物”

上回说到, 生物体内蛋白质的降解是有其必要的原因的, 这些原因有三。

其一是为了保证体内蛋白质的质量, 换句话说, 就是要通过降解来及时清除掉那些出了问题的蛋白质, 这些蛋白质因为变性或者受到其它因素的破坏而不能再行使它们的功能。

其二是为了调节生物体的一些生理过程, 具体来说, 是指促进或抑制那些依赖蛋白质功能而实现的生理过程, 例如细胞的分裂。

图 4

标记待降解蛋白质的泛素系统泛素系统是一个负责标记出待降解蛋白质(图中的目标蛋白; P, 磷酸基团)的复杂系统。这个系统由三种不同的蛋白质组成: 泛素活化酶 E1(绿色), 泛素载体蛋白 E2(黄色), 以及泛素连接酶 E3(粉色)。酶如其名, 泛素活化酶可以活化泛素分子(深绿色的 UB), 为标记目标蛋白做好准备; 泛素载体蛋白将泛素分子运送到目标蛋白附近; 泛素连接酶固定住目标蛋白, 促进其与泛素的结合(有时, 泛素分子会先被送到泛素连接酶上, 然后才能与目标蛋白结合)。三种蛋白质对应的三个步骤依次发生, 一个紧接着上一个。一开始, 只有一个泛素分子被连接到目标蛋白上。随后, 更多的泛素分子会继续被逐一地添加上去, 形成一条多聚泛素链。这条多聚泛素链便是标记出目标蛋白、告诉细胞需要让“粉碎机”蛋白酶体前来降解该蛋白质的关键。多聚泛素链的“死亡之吻”就像专门为死刑犯准备的囚服, 让人一眼就能看到犯人随后的命运。不过, 就像犯人被处决前拥有提出申诉的权利, 待降解的目标蛋白也有躲过一劫的机会: 如果目标蛋白在被泛素系统标记的过程中恢复了正确的折叠结构, 又能够正常地执行功能的话, 去泛素蛋白就会来移除目标蛋白上的多聚泛素链, 并将多聚泛素链分解为泛素分子, 供细胞继续使用。

其三, 也是最后, 蛋白质适时的降解还是为了保证生物能够进行准确无误的组织分化, 这对于发育有着非常重要的意义。作为胚胎发育的一部分, 胚胎细胞需要逐步分化成各个类型的细胞, 如脑细胞、胰腺细胞、肌肉细胞等等, 以构成生物体的不同组织和器官。每种组织各由特定的一些蛋白质构成, 而不是都含有生物体中全部种类的蛋白质。因此, 在细胞分化的过程中, 为了确保分化的准确性, 蛋白质的降解是必要的。

那么, 生物体如何分辨出那些功能受损和不再需要的蛋白质呢? 进一步讲, 在这些需要被降解的蛋白质分子被区分出来之后, 它们又是如何被一步步分解的呢?

原来, 所有需要被降解的蛋白质都是被细胞辨认出来的, 这些蛋白质会经过一个标记的过程, 如同被打上了一个“死亡之吻”。它们是怎样被标记出来的呢? 一个猜测是, 如果蛋白质分子发生变性, 它的结构被改变, 一些通常不会暴露出来的部分就会暴露在细胞环境中。这个标记系统可能可以识别出蛋白质结构的这些非正常暴露, 从而标记出这些坏掉的蛋白质分子。

另一种可能是, 当一个蛋白质分子误入变性的歧途, 它会开始发生一些额外的变化, 例如被加上一个磷酸分子, 而这个过程引来了标记系统的“死亡之吻”。

有趣的是, 在这个待降解蛋白质的标记系统中, 负责为蛋白质献上这致命一“吻”的也是一个蛋白质, 叫做泛素(ubiquitin)。在标记过程的第一步中, 待标记、降解的蛋白质(图 4 中黄色的目标蛋白)会与一个叫做 E3 泛素连接酶(ubiquitin ligase, 图 4 中粉色的部分)的蛋白质结合, E3 泛素连接酶之后再与泛素连接起来。

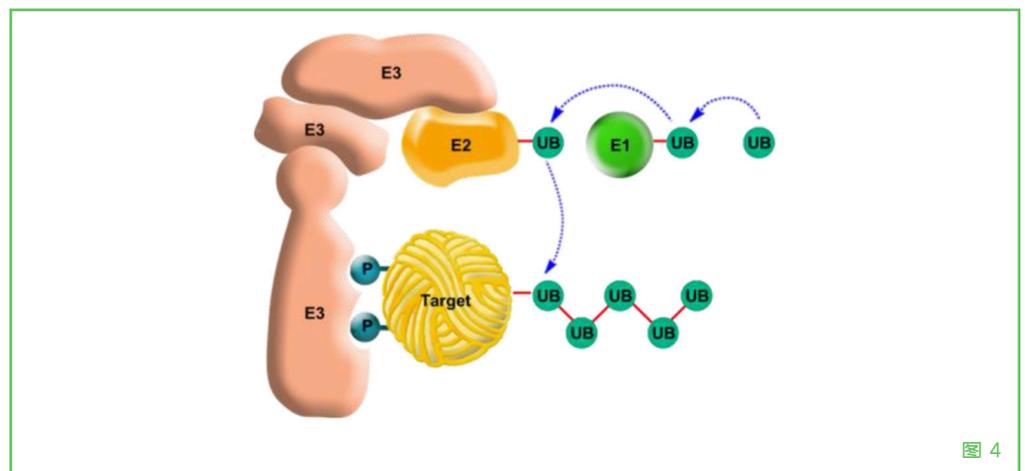


图 4

E3 泛素连接酶多达一千种, 它与目标蛋白之间的结合是独特的, 如同钥匙和锁的关系一样。这个结合过程将目标蛋白固定住, 让泛素随后的结合更加容易。

活化

(Activation)

将蛋白质从无法执行某种功能的状态(休眠状态)转换为可以执行某种功能的状态(活跃状态)。

酶

(Enzyme)

一种蛋白质,能够通过降低化学反应所需能量来加速化学反应。

图 5

被泛素标记的目标蛋白的降解过程目标蛋白被标记后,会被一个叫做蛋白酶体(图中的蓝色物体)的蛋白质复合体降解。蛋白酶体的结构大致像一个中空圆柱,上下开口,上端的入口用于接收待降解的蛋白质长链,下端的出口用于释放降解得到的氨基酸分子。右:待降解的目标蛋白(黄色)被多聚泛素链(深绿色)标记,并通过多聚泛素链与蛋白酶体相连。中:一些其它的酶将目标蛋白盘曲折叠的复杂结构松开,使其变成长链(黄色)并送入蛋白酶体的入口中。与此同时,去泛素蛋白将多聚泛素链分解,释放出泛素分子进行回收利用。左:蛋白酶体将去折叠化的目标蛋白长链分解为短的肽链(peptide),再继续降解为蛋白质基本单元的氨基酸分子(黄色片段)。

在泛素遇到目标蛋白并献上深情一“吻”之前,它需要经过两步活化(activation)过程。打个比方,这就像是打开一个手机应用——应用程序早已被安装好,但只有当应用被打开,它才开始活跃地运行。泛素的活化由一个代号为 E1 的活化酶(enzyme,本质也是一种蛋白质;图 4 左上)催化完成。

一旦经过活化,泛素就会由一个代号为 E2 的载体蛋白运过来,和目标蛋白结合。E2 泛素载体蛋白的种类也不少,有 50 种。活化的泛素在泛素连接酶的帮助下与目标蛋白结合(图 4 下半部分),随之会有更多的泛素逐一结合上来,形成一条泛素的长链,叫做多聚泛素链(polyubiquitin chain)。这条多聚泛素链就是告诉细胞来降解目标蛋白的“死亡之吻”。

等目标蛋白被多聚泛素链标记好,它就离自己的末日又近了一步。接下来,多聚泛素链与专门降解蛋白质的蛋白酶体(proteasome)结合。和泛素一样,蛋白酶体本身也是一种蛋白质。细胞中的蛋白酶体就像一台粉碎机,形状如同一个上下开口的圆桶,专门负责把废旧的蛋白质拆解成其基本的组成单位——氨基酸。

降解过程的一开始,与蛋白酶体结合的多聚泛素链像胶水一样把目标蛋白固定在蛋白酶体“粉碎机”的入口(图 5 右)。接下来,目标蛋白盘曲折叠的长链被解开,然后送进蛋白酶体顶部的入口处(图 5 中)。随着目标蛋白的长链穿过蛋白酶体的“桶身”,它就被降解为一个个氨基酸分子,从底端的出口离开(图 5 左),被细胞回收利用,合成新的蛋白质。

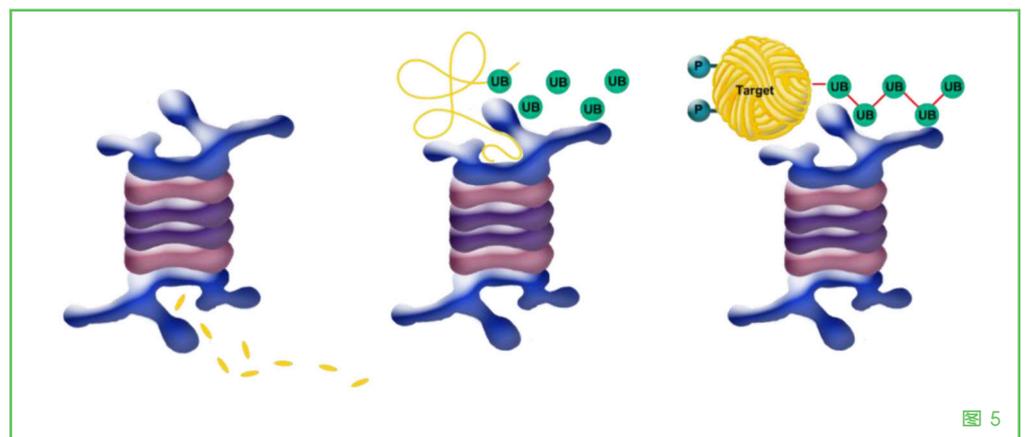


图 5

到此,我们已经知道,一个蛋白质分子要经泛素系统被降解,需经过两个主要步骤:第一,目标蛋白被多聚泛素链标记;第二,多聚泛素链招募蛋白酶体前来将目标蛋白降解,所得的氨基酸被细胞回收再利用。降解完成后,组成多聚泛素链的泛素分子也会被循环使用,继续用来标记其它待降解的蛋白质。

泛素系统的过人之处就在于，从充满了蛋白质的细胞中识别出那些需要被降解的坏蛋白质就如同大海捞针，但泛素系统总是能够准确无误地找到它们，标记出来，再交给蛋白酶体去降解，而从不动那些好蛋白质的一根毫毛。

泛素系统能够靶向降解蛋白质的特性，让它从其它的蛋白质降解过程中脱颖而出。这些其它的降解方式不具有泛素系统的特异性，对所有蛋白质一视同仁，囫圇吞下之后再消化一切，如细胞的溶酶体 (lysosome) 和自噬作用 (autophagy)。

但这样的降解方式也并不是一无是处：在长时间的饥饿状态下，这些不加区分的降解方式帮助生物体使用储存下来的养分，提供能量和合成其它大分子的原料。在生存的压力下，降解的是何种蛋白质就显得不那么重要了：此时的生物体需要能量和基本原料，而任何蛋白质都能提供这二者。

泛素系统因其自有的特异性，在细胞中具有与上不同的作用——它能够分辨出需要被降解的那些蛋白质并引导它们被准确地降解，而不是把其它正照常行使着重要功能的蛋白质也一并塞进蛋白酶体。

基于泛素系统开发出的药物

当科学研究的成果使我们明白泛素系统的工作原理，知道它受到扰乱时会导致疾病的发生、且它的功能能够被人为地调节，就是时候把这些知识应用到开发对应泛素系统的医学手段上了。

我们已经知道人体中的蛋白质具有很多重要的功能，并且它们的正常工作是得益于泛素系统的。但是在有些情况下，泛素系统也会发生故障，比如当有太多的蛋白质需要被降解，导致泛素系统出现过载，或者当泛素系统的某个部分出了毛病（例如 E2 泛素载体蛋白或 E3 泛素连接酶发生了突变，等等）。当泛素系统无法正常工作，细胞内的蛋白质就会被降解得过多或过少，都会导致疾病的发生。

癌症 (cancer) 就是一个重要的例子。我们体内的细胞各有不同的分裂速度，有的几天分裂一次，如消化系统内壁的上皮细胞和骨髓中的造血干细胞；其它的一些，如脑细胞、肌肉细胞和脂肪细胞，一生都不会分裂；还有一些细胞，如骨和软骨细胞，分裂的速度很慢。在癌变的组织中，癌细胞发生快速而不受控制的细胞分裂，形成肿瘤 (tumor)。

当泛素系统出现故障，抑制细胞分裂的蛋白质被过量地降解，或是促进细胞分裂的蛋白质无法被降解，原本正常的细胞此时就会像脱缰的野马一样加速分裂，变成了癌细胞。但反过来说，癌症的发生并不一定是细胞的泛素系统出了问题而导致的。

癌细胞其实非常“狡猾”，它们会“故意”制造促进细胞分裂的蛋白质，是泛素系统所不熟悉、从而无法被识别为需要被降解的蛋白质。这种情况下，错还是在于这些引发了癌变过程的蛋白质。

目前，治疗血液癌症（尤其是在免疫系统中产生抗体的淋巴细胞发生的癌变，即多发性骨髓瘤）的药物分为两大类。

第一类叫做蛋白酶体抑制剂，作用是抑制由癌细胞所产生的抗体蛋白质的降解。这些蛋白质在癌细胞内原本会经泛素系统标记，而被蛋白酶体降解掉，但当蛋白酶体的降解功能被抑制，积累得越来越多的抗体就会使癌细胞受到抑制而死亡。这类药物的作用机制与例如化疗的大部分抗癌药物不同，因此可以与化疗药物同时使用，起到增益的效果。

第二类药物含有一种能强行将致癌蛋白质连在泛素连接酶上的蛋白质分子，这种分子的一端与致癌蛋白质结合，另一端则与泛素连接酶结合，这就为致癌蛋白质引来了它们的“死亡之吻”——泛素连接酶尽职尽责地将泛素分子一个个连在致癌蛋白上，使致癌蛋白被送进蛋白酶体，降解为无害的氨基酸分子。

如今，这两种药物的使用已经大幅提高了多发性骨髓瘤的治愈率。在以前，多发性骨髓瘤的患者在确诊后两年内就会痛苦地死去。现在，多发性骨髓瘤在一些病例中已经被完全治愈，在其它病例中也延长了患者的寿命，并减轻了痛苦、提高了患者的生活质量。因此，我们对泛素系统的了解已经并将继续为开发挽救生命的药物提供重要的理论基础。

接下来，我想和你们分享一段挽救了一个生命也与我职业生涯有关的个人经历。2004年的12月，当我们研究团队的一行人来到瑞典接受诺奖的荣誉，驻瑞的以色列大使和当地犹太人群体的领导给我们开了一席庆功宴。当时正值光明节，所以宴会不但祝贺我们获此殊荣，也庆祝了犹太人的这个传统节日。

大使为我们准备了一份“礼物”，这份“礼物”并不是一个包装精美的礼盒，而是大使请出的一位瑞典人。在那的几周前，这个人还躺在斯德哥尔摩一家医院的病床上，受多发性骨髓瘤的病痛折磨，生命垂危。

他最后的希望是一种仍处在实验阶段的药物，一种叫做万珂（Velcade®）的蛋白酶体抑制剂，正是以我们团队对泛素系统的发现为基础而在美国被开发出来的。在图6中，你可以看到一位多发性骨髓瘤患者在接受这种药物治疗前后的骨髓（主要存在于脊椎骨和臂骨、腿骨这些较长的骨头中，是负责制造血细胞的组织）状态。

图 6

一位多发性骨髓瘤患者用药前后的骨髓样本在恶性的多发性骨髓瘤病例中, 正常情况下骨髓中负责产生抗体的浆细胞 (plasma cell, 也称为效应 B 细胞) 变得不受控制地分裂增殖。左: 一位多发性骨髓瘤患者接受药物治疗前的骨髓样本, 骨髓中充满了疯狂分裂的浆细胞。样本中 41% 的细胞为癌变的浆细胞。右: 该患者接受药物治疗后的骨髓样本。所使用的药物万珂是一种蛋白酶体抑制剂, 能够通过抑制蛋白酶体的降解功能而使癌细胞死亡。在这份样本中, 仅有 1% 的细胞是癌变的浆细胞了 (图片由 Millennium Pharmaceuticals 提供给作者 Ciechanover 教授)。

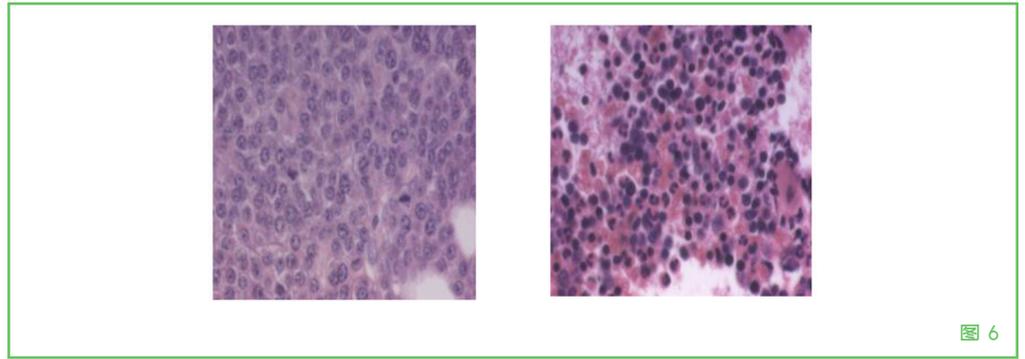


图 6

通过静脉用药后的几天, 这位瑞典病人就能够离开病床, 重新过上了正常的生活。彼时彼刻, 当一位多发性骨髓瘤的患者走到我们面前, 激动地在眼泪中拥抱了我们, 感谢我们救下了他的生命 (虽然是以间接的方式), 我感到了非常大的触动。虽然我当初没有继续当医生, 而是转做科研、读了博士, 我仍然改变了别人的生命, 甚至可能是以一种比当时选择继续行医更加深远的方式。我想, 这种殊途同归的感动会一直留在我的记忆中。

给小读者们的建议

如果你为长大后该做什么而感到茫然, 不妨试着追寻你心里的感受, 去做你擅长并热爱的事情吧。往往, 你对一件事情越是热爱, 也就会越有动力去做好它。你会对你真正热爱的事情倾注热情, 会努力克服一切困难, 并将在不断学习的过程中实现自己的梦想。

有人曾问我, 成功的秘诀是什么? 我回答说, 当我意识到我并没有真正热爱我最初从事的医学行业, 我就知道是时候转行了。我不擅长数学, 所以我没有从事和数学相关的行业。我并不讨厌医学, 甚至认为它很重要。而每当我想到我将会日复一日年复一年地诊治一样的疾病, 我就觉得这个医生这个职业不适合我了。

我喜欢更有创造性的工作, 所以我选择了投身科研。我遇到了我的导师 Avram Hershko。即使他当时刚刚完成了博士后, 却为我提供了一个大胆地探索未知领域的机会, 我也因此选择了这位年轻有为的科学家。当时, 他提出了一个在领域内挺特立独行的假设, 要想成功也自然离不开一些运气。

后来有人问我, 你为什么决定研究泛素? 我的回答是, 那并不是我的具体选择, 我只是很想了解蛋白质究竟是如何被降解的。当我的研究不断深入, 各种生化手段都自然而然地向我们揭示了泛素的存在, 对人体基因组的测序更是让我们全面了解了泛素系统在调节各种生命活动中起到的重要作用。随后我们开始发现利用泛素系统来开发特效药的可能性。而时至今日, 我们的认知也才刚刚起步。

在过去的五十年里，每一天对我来说都是全新的一天。我每天都与一大群充满创造力的年轻人一起工作，用我的经历去启发他们。经验与创意在我们之间碰撞，源源不断地带来新的想法。于我而言，对于科研的热爱就如同世界上的任何一种爱，它就如同亲情，友情，爱情。

所以我由衷地希望你也能找到挚爱的职业，并在你自己的领域内取得成功。无论你从事科学，艺术，音乐，工程，医学，法律，还是建筑，我都希望你在做真正适合你的事情。这对于你一以贯之地保持热爱，保持好奇，并最终取得成功至关重要。

如果你选择从事科研，那么让我再给你一个建议吧：你要学会讲故事。要想成为一个有影响力的科学家，你需要用一个连贯的，有始有终的故事来叙述你的知识体系。

比如说，人们都称我和 Hershko 教授为“泛素先生”。泛素就是我们俩的故事，这个故事让我们得以开辟一个全新的研究领域。试想，如果当初我虎头蛇尾，发表了一篇论文就转向了别的研究领域，那还怎么能以“泛素先生”的身份向大家讲述这个全新的故事呢？

在科研的路上请务必保持耐心。要知道，科学家的目标不应该是功利地评比教授或是获得什么奖项，而是探索自然的奥秘并造福人类，世俗的成功自然会到来的。当世界各地的科学家们都能够验证你的发现，你也就书写了一个人类科学故事的新篇章。

时至今日，成千上万人还在继续研究 80 年代早期在海法的一个小小实验室里发现的泛素系统，制药公司研制了已经让数百万病人获益的特效药，而这些进步还将在未来持续不断的拯救更多的人。对我来说，这大概就是最好的嘉奖了吧。

致谢

特此感谢毕业于以色列 Nancy and Stephen Grand Technion Energy Program 的 Noa Segev 的采访并参与本文的写作。同时也感谢 Michael Brandis 教授帮助回答小审稿人们对本文的提问。感谢“赛先生”公众号及其译者 Browneyedsilvi、于茗骞对本文中文翻译的贡献。

参考文献

1. Hershko, A., and Ciechanover, A. 1992. The ubiquitin system for protein degradation. *Annu. Rev. Biochem.* 61:761–807. doi: 10.1146/annurev.bi.61.070192.003553

线上发布: 2023 年 9 月 27 日

编辑: Idan Segev

科学导师: Idan Segev

引用: Ciechanover A (2023) 蛋白质的靶向降解: 泛素系统. Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2021.662619-zh

英文原文: Ciechanover A (2021) Targeted Degradation of Proteins —The Ubiquitin System. Front. Young Minds 9:662619. doi: 10.3389/frym.2021.662619

利益冲突声明: 作者声明, 该研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

版权 © 2021 © 2023 Ciechanover. 这是一篇依据 [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#) 条款发布的开放获取文章。根据公认的学术惯例, 在注明原作者和版权所有, 及在标明本刊为原始出处的前提下, 允许使用、传播、复制至其他平台。如违反以上条款, 则不得使用、传播或复制文章内容。

少年审稿人

HEBREW UNIVERSITY SECONDARY SCHOOL. 年龄: 14

我们是耶路撒冷希伯来大学高中八年级的学生。我们学习生物学荣誉课程, 所以我们会学习的知识范围更广, 也更加深入。今年 (2019-2020) 我们正在学习细胞, 学习细胞的组成部分以及它的内部发生了什么。



作者

AARON CIECHANOVER

阿龙·切哈诺沃 (Aaron Ciechanover) 是以色列理工大学整合癌症中心 (Technion Integrated Cancer Center) 的医学教授, 因发现细胞中负责降解蛋白质的泛素系统而获得 2004 年诺贝尔化学奖。切哈诺沃教授是一位训练有素的医生, 毕业于哈达萨医学院 (Hadassah Medical School) 和耶路撒冷希伯来大学 (Hebrew University of Jerusalem, 1972) 的学术兵役项目。毕业后, 他成为了以色列国防军的军医, 随后加入了以色列理工大学整合癌症中心的生物化学系, 在阿夫拉姆·赫什科 (Avram Hershko) 教授的指导下攻读博士学位。在 1976 至 1981 年间, 他致力于研究细胞如何有针对性地分解特定的、不再被需要的蛋白质, 而不至伤害那些必要的蛋白质。凭借这项研究, 切哈诺沃教授和赫什科教授与美国费城福克斯·蔡斯癌症中心 (Fox Chase Cancer Center) 的欧文·罗斯 (Irwin Rose) 教授共同获得了 2004 年诺贝尔化学奖。同年, 切哈诺沃教授当选以色列科学与人文科学院的生物化学院士。在拿到诺贝尔奖之前, 切哈诺沃教授已经获得了拉斯克基础医学研究奖 (2000), 迈克尔·兰多生命科学奖 (2001), 以色列 EMET 奖 (2002), 以色列生物学奖 (2003) 等重要奖项。切哈诺沃教授同时还是美国国家学院的院士。他现居以色列海法, 是梅努查·切哈诺沃 (Menucha Ciechanover) 博士的丈夫和艾萨克 (Itzhak) 的父亲。*aaroncie@technion.ac.il

