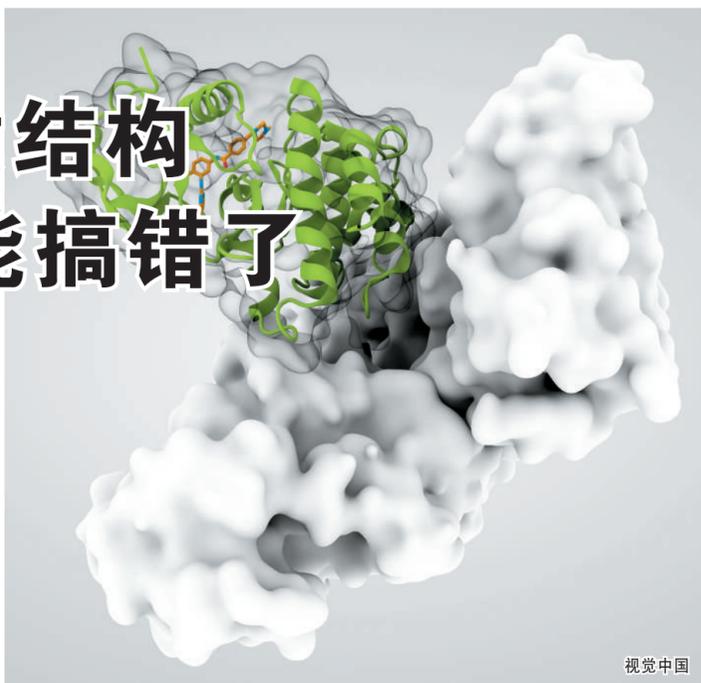


# 呼吸链上的蛋白质结构 20年来教科书可能搞错了



视觉中国

本报记者 张佳星

《细胞研究》杂志日前发表了一项研究成果,有望推翻教科书上的结论。论文显示,生物体呼吸链中的第4个成员——复合物4的实际结构和科学家历经多年探究绘制而成的并不一样。

呼吸链,顾名思义,与呼吸有关,完成着生命活动中至关重要的部分。每人每天呼吸将近27000次,吸入氧气,呼出二氧化碳的同时,有机物分解释放能量,而氧气在体内变成水。呼吸通过氧气与二氧化碳的置换,完成支撑生命的氧化还原反应。微观地看,这个普遍却性命攸关的化

学反应正是发生在体内的呼吸链上。

走进细胞内部,你会发现一个称为线粒体的细胞器,在它的内膜上镶嵌着完成生命化学反应的诸多蛋白质。一系列的“电子传递链”蛋白复合物组成了呼吸链,将电子从链的一头递送到另一头,最终电子传递给氧气的变成水。这条重要的“链”环环相扣,即使稍微出现差错就会导致严重的疾病,甚至导致神经系统疾病,例如老年痴呆症。

论文通讯作者、清华大学生命科学学院教授杨茂君表示,越清晰地了解蛋白质的精细结构,越能够参透生命体的运转。“可以明确知道哪个原子出了问题,并设计药物有的放矢地干预,以达到治疗效果。”

## 蛋白质机器干活、失活两个样儿

呼吸链掌管着呼吸作用的最基础运转,这条链包含上百种组分,包括5个复合物、细胞色素C等。这是一座有条不紊的蛋白质工厂,每个复合物可以看成是固定在线粒体内膜上的一条流水线,通过自身构象的变化推动电子在其上流动。

“每个复合物由多个不同亚基组成,亚基间的相互作用力与蛋白构象密切相关,历史上有过一段时间,只要解析出单个亚基或者几个亚基的结构,论文就可以上顶级杂志。”杨茂君说。

困难在于,蛋白质机器在干活的时候是一个

样儿,而将它从体内提取出来,失活的时候又是另一个样儿了。而人们却难以在蛋白质“工厂”为生命活动运转时观察它。

把复合物从生物体中通过破解细胞、提取蛋白并分离纯化后,再进行光学领域的观测,是目前常用的研究手段。随着X射线晶体学、冷冻电镜等重要观测手段的进步,结构生物学得以长足发展,人们可以直接获得蛋白质晶体的构象图片。然而,对于一系列的图像,人们的理解可能并不相同。只有能够解释所有现象的理论,才与真相相符。

## 揭开二聚体界面上的“未知”

“自从二十多年前首次解析了复合物4结构之后,科学家们先后解析了四十几个复合物4的晶体结构,无一例外所有晶体结构中复合物4都是13+13的二聚体。”杨茂君说,他们认为复合物4的结构是由13个亚基组成单体,再由两个单体组成二聚体。

然而,“在我们纯化超级复合物的时候,总有一些复合物4会从超级复合物中解离,并在蛋白胶(一种分离蛋白的胶体)上复合物单体的位置出现。”杨茂君说,这与人们对于复合物4一直以来的认识是不同的。

实验结果与理论不符让杨茂君决定一探究竟。他发现,此前关于复合物4的解析存在一个明显的时间“分水岭”,近期解析的超级复合物中,所有的复合物4又都是单体。杨茂君解释,这是因为观测方法发生了变化,之前一直使用X射线衍射方法来测定晶体结构,而后随着冷冻电镜手段的发展,人们转换了测定方法。

既然不同的实验手段会得到不同的蛋白质结构,那么它在体内运转时究竟是什么样子呢?获得答案必须追本溯源。实验数据是一切理

论的源头。杨茂君决定专门纯化复合物4。历时半个月,该团队获得高分辨率的复合物4结构。“拿到密度图之后,我仔细分析了各个亚基的情况,结果发现13个亚基都吻合匹配,只是在原来认为结合另一个复合物4形成二聚体的界面上存在一团‘未知’。”

他发,近年来学术界争议的焦点在于:复合物4到底是2×13个亚基还是14个亚基。争论的焦点

在于一个被称为NDUFA4的亚基,此前认为这个亚基是复合物1的一个亚基,然而随着研究的深入,这个亚基却经常跟复合物4一起被纯化出来。

这团“未知”是不是正好是人们争论的焦点——亚基NDUFA4呢?“我立刻做了一个模型,进行匹配,发现匹配吻合,那团‘未知’正是亚基NDUFA4。”杨茂君说。

## 纠错的底气来自扎实的原始实验数据

这出“张冠李戴”的戏码为什么会发生? 13个亚基为什么会抛下单独的亚基NDUFA4相互“连体”呢?

“我们发现,NDUFA4亚基之所以‘行踪不定’,是因为以往纯化复合物4时会加入一种超强的去垢剂,而这种去垢剂可以把一个稳定结合在复合物4蛋白中的心磷脂拽下来。”杨茂君解释,而这个心磷脂恰恰又对NDUFA4的结合至关重要。

更巧合的是,这个“爱逃跑”的亚基结合的界面又是一个关键界面,它存在的时候,阻止了13个亚基的复合物“连体”,它被拽下后,让出了位置,使得二聚体出现。

至此,人们对于复合物4的“误解”终于揭开谜底。“正确的蛋白质结构,能够让我们更加清晰的了解电子传递的路径。”杨茂君说,在复合物4的反应中心,氧气生成了水,同时另一部分质子(H<sup>+</sup>)直接

被泵入线粒体膜间隙中留作它用。

事实上,远在论文发表前几年,杨茂君就明确了复合物4的结构。面对论文为什么会晚发表的问题,杨茂君回答,“我们要通过全面的实验来验证它是真的,毕竟这个理论已经主导了学界20多年,我们提出全新的观点必须做到严谨。”

杨茂君认为,原始创新的第一步很可能是科学研究中的“反常”。如同福尔摩斯用敏锐的观察力断案,科学家要对“反常”中体现的真理有敏锐的触感。

“遇到与理论相悖的实验,我们会先从自身找原因,对实验重复、再重复。如果结果依然,再努力证明所看到的反常现象是对的。”杨茂君说,实验室的传统是,即便得到的实验结果非常符合预期,也要至少重复三次,以保证结果是对的。也正是这些扎实的原始实验数据,给了杨茂君团队对教科书说“不”的底气。

## 第二看台

### 植物开不开花 都由EBS蛋白控制

实习生 刘雨亭

基因表达的激活和抑制,一直以来被认为是受到不同的蛋白质控制。最近,科学家在植物细胞中首次发现,EBS蛋白同时具备这两种功能,既能促进,也可抑制开花基因的表达。

威斯康星大学麦迪逊分校遗传学钟雪花课题组的这一突破性研究成果近日刊登在《自然·遗传学》杂志上,该研究揭示了决定植物细胞开花命运的分子开关,也证明了表观遗传学关于灵活调控基因表达的观点。

表观遗传学是近几年的新兴领域。与遗传学不同,表观遗传学研究在DNA不改变的前提下,通过对遗传物质进行修饰,来调控基因的表达。“DNA的改变是永久性的,而修饰就很灵活,比如甲基化,就是甲基分子团在遗传物质上的修饰,当细胞不需要的时候,也可以拿掉它。”钟雪花表示,这种灵活性也使得植物更加适应外界环境的多变。

一个基因上有多个组蛋白,有的被激活因子修饰,有的被抑制因子修饰。外来的调控蛋白通过与某种因子修饰结合,来调控基因的表达。

一个基因的激活或抑制,此前被认为是由不同的蛋白质调控。而该研究团队的一次偶然发现,打破了这个认识:EBS蛋白可以分别与激活和抑制两种修饰功能的分子团结合。这引起了科学家们的兴趣,并进一步找到了这种蛋白的调控对象——开花基因。

“它就好比一棵圣诞树,树上的地方被挂上红灯,有的则是绿灯,EBS蛋白就是开启红绿灯的双控开关。”钟雪花向科技日报形象比喻道,绿灯亮,开花基因就被表达,红灯亮,表达则受到限制。

也正是EBS蛋白的双重身份,使得研究团队在与中科院合作解析其结构时,遇到了麻烦。

科学家们需要将EBS蛋白与组蛋白结合形成共结晶,作为底物来分析。但相较于单一结合功能的调控蛋白,EBS蛋白分别与激活和抑制组蛋白的结合能力不强,“形成的共结晶就不够稳定,在解构的时候容易被破坏掉。”钟雪花说。

除了内源因素,开花也受到许多外界环境因素的影响。EBS蛋白具体受到哪些外界因素的调控,目前尚在研究中。

“我们当然希望看到它被许多环境因素调控。”钟雪花解释,自然中的恶劣环境通常由多个因素共同作用,如果今后筛选出能调节EBS蛋白的小分子,那么将来就有望通过喷洒含小分子的溶液,来促进植物在不利环境中开花。

扫一扫  
欢迎关注  
生物圈1号  
微信公众号



EXPO 2018  
兰州科技成果博览会  
Lanzhou Science and  
High-Tech Achievement Expo

科技兴业 博览世界 会聚兰州

EXPO 2018 Lanzhou Science And  
High-Tech Achievement Expo

# 第三届兰州科技成果博览会

时间: 2018年9月15—17日 地点: 甘肃国际会展中心

主办单位: 甘肃省科学技术厅 兰州市人民政府  
 协办单位: 兰州新区管委会 兰州高新区管委会 兰州经济区管委会 甘肃会展中心有限责任公司  
 承办单位: 兰州市科学技术局  
 实施单位: 兰州科技发展有限公司 兰州技术市场协会 西部创客投资管理有限公司

### 展览展示

国家自主创新示范区暨兰州科技创新改革试验区展区  
 国际与国内科技合作展区  
 军民融合与专利技术展区  
 科技嘉年华展区  
 科技扶贫成果展示交易区  
 双创成果展示区

### 论坛活动

第三届兰州科技成果博览会开幕式暨国家自主创新示范区建设与发展高峰论坛  
 一带一路·生物医药产业发展高峰论坛  
 太阳能前沿和先进适用技术国际论坛  
 军民融合产业发展论坛  
 兰州高质量发展论坛暨闭幕式  
 第三届兰州科技成果博览会科技合作与成果交易项目签约仪式

### 创新活动

第五届“泛海扬帆”总决赛项目路演  
 发布中国创新挑战赛(兰州)创新需求与技术难题  
 兰州工业设计大赛颁奖仪式  
 “活力金城”兰州市人才创新创业大赛  
 北美科技创新项目路演 北美科技企业“兰州行”  
 俄罗斯科技企业“兰州行” 张江高新区企业“兰州行”



官方网站: www.lzkbh.com

微信公众号: lzkcjgblh

联系电话: 0931-8847167