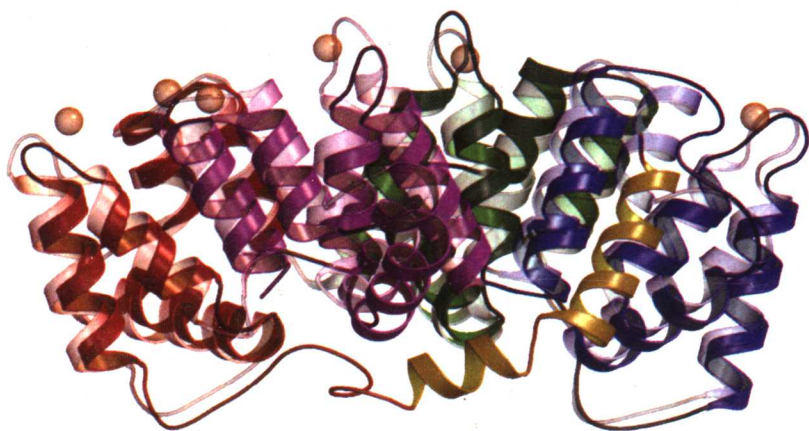


■ 编著 [波兰] Joanna Banderowicz-Pikula

■ 主译 孙树汉 颜宏利 王芳 李德安

膜联蛋白的生物学 及病理学意义

Annexins: Biological Importance
and Annexin-Related Pathologies



第二军医大学出版社

膜联蛋白的生物学及病理学意义

Annexins: Biological Importance and Annexin-Related Pathologies

[波兰] Joanna Bandorowicz-Pikula 编著
孙树汉 颜宏利 王 芳 李德安 主译

第二军医大学出版社

Copyright© 2003 Eurekah. com and Kluwer Academic/Plenum Publishers

All rights reserved.

No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher, with the exception of any material supplied specifically for the purpose of being entered and executed on a computer system; for exclusive use by the purchaser of the work.

版权所有。本书任何部分不得以任何形式、任何方法,如电子的或机械的,包括摄像和音像制作,以及任何信息存储系统进行复制或传播,除非特别用于登录计算机检索系统外,未经出版者书面许可不得使用。可购买本书专有使用权。

《膜联蛋白的生物学及病理学意义》中文简体字译自《Annexins; Biological Importance and Annexin-Related Pathologies》;版权由 Kluwer Academic/Plenum Publishers 独家授予第二军医大学出版社出版发行

著作权合同登记号(图字):军—2005—017 号

图书在版编目(CIP)数据

膜联蛋白的生物学及病理学意义/[波兰]Joanna Bandorowicz-Pikula 编著;孙树汉,颜宏利,王芳,李德安等译. —上海:第二军医大学出版社,2005. 9

ISBN 7-81060-540-2

I. 膜... II. ①班... ②孙... ③颜... ④王... ⑤李... III. ①蛋白—生物学—研究②蛋白—病理学—研究 IV. Q. 51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 108038 号

授权单位: Kluwer Academic/Plenum Publishers

出版单位: 第二军医大学出版社

地 址: 上海市翔殷路 800 号

邮政编码: 200433

电话/传真: (021)65344595/65493093

E-mail: cbs_208@smmu. edu. cn

印 刷: 江苏通州市印刷总厂有限公司印刷

发 行: 全国各地新华书店经销

版本记录: 18 开本 20 印张 408 千字

2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月第 1 次印刷

定价: 50.00 元

译者名单

主译 孙树汉 颜宏利 王芳 李德安

译者 (按章节顺序排列)

颜宏利 李德安 王芳 黄晶晶 李卡

吴冬 姜磊 何颖 薛赓 房萌

任丁 梅倩 丁飞翔 米芹 孙畅

校订 陈蕊雯 郭瀛军

EDITOR

Joanna Bendorowicz-Pikula, Ph.D.
Department of Cellular Biochemistry
Nencki Institute of Experimental Biology
Warszawa, Poland
Chapter 16

CONTRIBUTORS

Wilma Bergsma-Schutter
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Alain Brisson
IECB
University of Bordeaux
Pessac, France
and
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Andrew G. Buckland
Division of Biochemistry and Molecular
Biology
School of Biological Sciences
University of Southampton
Southampton, U.K.
Chapter 14

Leonid Bystrykh
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Kyu-Sil Choi
Cancer Biology Research Group
Departments of Biochemistry
and Molecular Biology and Oncology
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada
Chapter 15

Carl E. Creutz
Department of Pharmacology
University of Virginia
Charlottesville, Virginia, U.S.A.
Chapter 1

Debiprya Das
Department of Cell Biology
Institute of Ophthalmology
University College London
London, England
Chapter 5

Erik Depla
Innogenetics NV
Gent, Belgium
Chapter 17

Rosario Donato
Department of Experimental Medicine
and Biochemical Sciences
Section of Anatomy
University of Perugia
Perugia, Italy
Chapter 7

Eugenia Drakopoulou
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Carlos Enrich
Departament de Biologia Cellular
Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi I Sunyer (IDIBAPS)
Universitat de Barcelona
Barcelona, Spain
Chapter 10

Maria Pilar Fernandez
Department of Biochemistry
and Molecular Biology
Edificio Santiago Gascon
Campus del Cristo
University of Oviedo
Oviedo, Spain
Chapter 2

Nolan R. Filipenko
Cancer Biology Research Group
Departments of Biochemistry
and Molecular Biology and Oncology
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada
Chapter 9

Sandra L. Fitzpatrick
Cancer Biology Research Group
Departments of Biochemistry
and Molecular Biology and Oncology
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada
Chapter 15

Darin K. Fogg
Cancer Biology Research Group
Departments of Biochemistry
and Molecular Biology and Oncology
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada
Chapter 15

Natalia Govorukhina
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Thomas Grewal
Centre for Immunology
St. Vincent's Hospital
University of New South Wales
Sydney, Australia
Chapter 10

Matthew J. Hayes
Department of Cell Biology
Institute of Ophthalmology
University College London
London, England
Chapter 5

Andreas Hofmann
Institute of Cell and Molecular Biology
The University of Edinburgh
Edinburgh, Scotland, U.K.
Chapter 3

Robert Huber
Max-Planck-Institut für Biochemie
Abt. Strukturforschung
Martinsried, Germany
Chapter 3

Stefan Jäcke
St. Adolf Stift Hospital Reinbek
Medical Clinic
Reinbek, Germany
Chapter 10

Thorsten Kirsch
Department of Orthopaedics
Musculoskeletal Research Laboratories
University of Maryland School
of Medicine
Baltimore, Maryland, U.S.A.
Chapter 11

Joséphine Lai Kee Him
IECB
University of Bordeaux
Pessac, France
Chapter 4

Hartmut Luecke
Departments of Biochemistry,
Biophysics and Computer Science
University of California
Irvine, California, U.S.A.
Chapter 8

Christine Mazères-Dubut
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Serge Mazères
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Reginald O. Morgan
Department of Biochemistry
and Molecular Biology
Edificio Santiago Gascon
Campus del Cristo
University of Oviedo
Oviedo, Spain
Chapter 2

Stephen E. Moss
Department of Cell Biology
Institute of Ophthalmology
University College London
London, England
Chapter 5

Anneke Mukhopadhyay
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Frank Oling
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Slawomir Pikula
Department of Cellular Biochemistry
Nencki Institute of Experimental Biology
Warszawa, Poland
Chapter 12

Jacob H. Rand
Department of Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Montefiore Medical Center
Bronx, New York, U.S.A.
Chapter 13

Ilya Reviakine
Department of Biophysical Chemistry
University of Groningen
Groningen, The Netherlands
Chapter 4

Anja Rosengarth
Department of Molecular Biology
and Biochemistry
University of California
Irvine, California, U.S.A.
Chapter 8

Alejandra Tomas
Department of Cell Biology
Institute of Ophthalmology
University College London
London, England
Chapter 5

Eleni Tzima
Department of Vascular Biology
The Scripps Research Institute
La Jolla, California, U.S.A.
Chapter 6

David M. Waisman
Cancer Biology Research Group
Departments of Biochemistry
and Molecular Biology and Oncology
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada
Chapters 9, 15

John H. Walker
School of Biochemistry
and Molecular Biology
University of Leeds
Leeds, U.K.
Chapter 6

David C. Wilton
Division of Biochemistry and Molecular
Biology
School of Biological Sciences
University of Southampton
Southampton, U.K.
Chapter 14

Xiao-Xuan Wu
Department of Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Montefiore Medical Center
Bronx, New York, U.S.A.
Chapter 13

Barry P. Young
Department of Cell Biology
Institute of Ophthalmology
University College London
London, England
Chapter 5

前 言

25 年前, Carl E Creutz, Christopher J Pazoles 和 Harvey B Pollard^[1]在国立卫生研究院(NIH)首次发现了膜联蛋白(annexin)。此后,膜联蛋白的研究取得了令人瞩目的进展。本书主要介绍了膜联蛋白的生物学及与膜联蛋白相关的病理学。

1997 年, Robert DB 在总结了膜联蛋白 20 年的研究后写道:“膜联蛋白发出的绚丽光彩让很多研究者扑朔迷离。它似乎无处不在,但又总蒙着神秘的面纱。因为迄今为止,无论是体外还是体内的药理学研究,没有任何人能确凿无疑地证明某一个膜联蛋白成员具有某项生理功能”^[2]。这句话准确地概括了要阐明膜联蛋白的生理功能是多么的艰难!事实上,膜联蛋白已经成为广大研究者的一个巨大挑战,同时也为他们提供了新的重要发现的快乐和这些新发现被否定的沮丧。难怪 5 年前 Jurgen M 发出疑问:“膜联蛋白,它们到底有什么作用?”^[3]

鉴于膜联蛋白所涵盖的领域之广、涉及的学科之多,本书讨论的一些主题和作者只能是其中的一些代表,而绝非全部。在 Barbara B Seaton 所著、Landes Bioscience 出版的第一部关于膜联蛋白的专著扉页中曾这样写道:“对所有不熟悉膜联蛋白的读者而言,在读这本书时他们会惊奇地发现:原来我们的工作也与这些有趣的蛋白有关。”^[4]当以膜联蛋白尤其膜联蛋白 A5 和 A6 为代表的膜联蛋白被研究者用于研究细胞程序性死亡检测膜不对称性的时候,充斥了大量有关膜联蛋白仅作为化学试剂的文献几乎就成了“白色噪声”。

既然膜联蛋白是如此重要的生物分子,由此不难理解我们为什么要出版一部关于膜联蛋白特性的专著。首先让我对本书的内容进行一个概括的介绍。第 1 章是专门为发现膜联蛋白家族的第一个成员会联蛋白(synexin)的 Creutz CE 教授所设。读者可以发现膜联蛋白其实是一个非常古老而又广泛存在的蛋白,它与早期的真核生物相伴而生;在长期的生物进化过程中,膜联蛋白家族成员又通过基因复制不断扩增,在所有的真核生物基因组中广泛表达(第 2 章)。如此多种多样的膜联蛋白显然在相关生物化学特性和特定生理功能方面具有非常复杂的关系。因此,对于研究者评价这一蛋白家族内部结构与功能的关系是一个严峻的挑战。

第 3 章在 X 射线的晶体结构基础上,比较了动物、真菌和植物等不同物种之间膜联蛋白家族内部结构上的保守性。

第 4 章概述了膜联蛋白发挥生物学活性所需要的生理条件,它们能够在生物膜表面自组装形成二维的有序的排列,从而参与了细胞一定的生理功能。

第 5 章讨论的主要内容是如何利用稳定转染的细胞系和靶向敲除特定基因的转基

因动物深入研究膜联蛋白生理功能的最新进展。

第6章着重阐述了膜联蛋白研究的一项重大突破。在某些细胞受到刺激的细胞内钙离子浓度升高后,膜联蛋白能够转位到特定的细胞器上。在体外实验条件下,由于膜联蛋白和钙离子相对低的亲和力,人们多年来一直认为膜联蛋白的作用与细胞内钙离子浓度无关,因此,这一发现具有特别重要的意义。

第7章讨论了某些膜联蛋白与其他的钙结合蛋白(如S-100)形成复合物的能力。

第8章旨在讨论一个长期困扰人们的深奥的难题:在没有钙离子存在的情况下,膜联蛋白(如作为模型分子的膜联蛋白A1)是否是真的无生物活性?

第9章同样也阐述膜联蛋白的功能:膜联蛋白与生物膜及骨架成分的相互作用是否具有相应的生理功能?抑或这种相互作用是膜联蛋白能够定位于不同细胞成分的一种简单表现呢?近年来揭示了膜联蛋白在膜转运调节中的潜在作用,并且发现和鉴定了许多膜联蛋白的相关蛋白和配体,因此,回答这个问题非常重要(第10章)。关于膜联蛋白参与膜转运的生理作用在第11章作了进一步阐述。

第11章主要阐述了膜联蛋白在组织矿化中的作用,尤其强调基质载体和胶原蛋白的相互作用,它们能在基质载体(即启动矿化过程中的细胞器)的膜内形成离子通道。

第12章介绍了膜联蛋白在离子通道形成中的可能机制,以及膜联蛋白在很多条件下(例如细胞内pH浓度改变)引起的膜联蛋白结构改变。此外,还介绍了膜联蛋白的负面作用,如由细胞内离子浓度失衡的膜联蛋白病变, Jacob博士称这些病变为“膜联蛋白病(annexinopathy)”^[5]。

第13章详细介绍了可能是第一个被确认的膜联蛋白病,即抗磷脂抗体综合征,揭示了在膜联蛋白病的条件下,这类疾病的发生不仅仅是离子平衡失衡,而且还有信号转导的异常。因为磷脂酶A₂参与了细胞的多个信号途径,所以第14章又详细阐述了膜联蛋白与磷脂酶A₂活性的关系。这是描述膜联蛋白参与信号转导的一个生动的例子。

第15章阐述了膜联蛋白参与的各种其他生理过程,包括纤溶活性、炎症反应、创伤愈合以及像肿瘤细胞的侵害和转移等病理生理过程。

第16章给出了膜联蛋白与核苷酸相互作用及其生理意义的最新进展。自从20世纪80年代中期首次报道了膜联蛋白与核苷酸结合以来,越来越多的证据表明膜联蛋白能够与核苷酸相互作用,它们的这种结合可能是膜联蛋白参与各种重要的核苷酸依赖的细胞能量代谢的分子基础。

本书最后一章的内容涉及膜联蛋白参与几种病毒生活周期的膜转运过程,主要包括人巨细胞病毒、流感病毒、乙型肝炎病毒及其卫星病毒、丁型肝炎病毒。

最后,我要感谢在本书撰写过程中为本书提供资料和提出建议的每位贡献者。我希望本书不仅仅是为研究者提供一些新的思路,而且希望本书能激起学生探索这一领域的兴趣。膜联蛋白研究是如此的迷人而又如此让人困惑,因此如果您对本书所提供

的信息和主题不甚满意(我就属于这类读者),那么答案只有一个:在膜联蛋白研究领域还有如此之多的工作等待我们去做,还有很多很多的未解之谜等待我们去揭开!

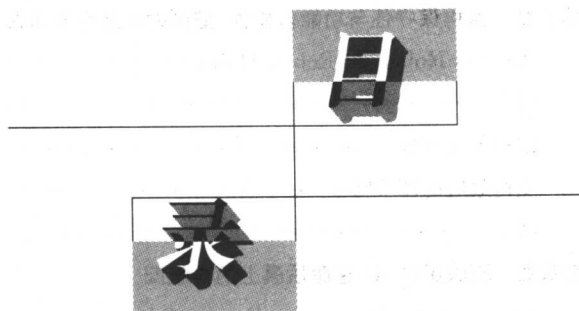
Joanna Bendorowicz-Pikula

2003 年 3 月

(颜宏利 译)

参考文献

1. Creutz CE, Pazoles CJ, Pollard HB. Identification and purification of an adrenal medullary protein (synexin) that causes calcium-dependent aggregation of isolated chromaffin granules. *J Biol Chem* 1978; 253:2858-2866.
2. Burgoyne RD. Intriguing annexin (book review). *Mol Membr Biol* 1997;14:91.
3. Mollenhauer J. Annexins: what are they good for? *Cell Mol Life Sci* 1997;53:506-507.
4. Seaton BB, Ed. Annexins: Molecular Structure to Cell Function. Austin: RG Landes Co., 1996.
5. Rand JH. "Annexinopathies"—a new class of diseases. *N Engl J Med* 1999; 340:1035-1036.



前言 Joanna Bandorowicz-Pikula

第一章 膜联蛋白研究 25 年回顾

Carl E. Creutz	(1)
引言	(1)
会联蛋白	(2)
膜融合	(4)
一个蛋白家族的浮现	(6)
膜联蛋白序列	(9)
膜联蛋白磷酸化	(10)
细胞内外的膜联蛋白	(11)
膜联蛋白结构	(11)
膜联蛋白作为离子通道	(12)
膜联蛋白的相关成员	(13)
模式生物中的膜联蛋白	(14)
膜联蛋白的应用	(16)
结语:膜联蛋白的功能	(16)

第二章 膜联蛋白基因超家族的结构、功能和进化

Maria Pilar Fernandez, Reginald O. Morgan	(26)
引言	(26)
进化、分类和命名	(27)
染色体图谱和遗传连锁	(29)
基因结构的组成	(31)
膜联蛋白家族分化中的外显子剪接模式	(32)
基因表达	(34)
基因进化率	(35)
蛋白分化	(37)
功能结构域	(39)
结语	(41)

第三章 结构保守性与功能多样性:变构效应是膜联蛋白的共有特性

Andreas Hofmann, Robert Huber	(44)
引言	(44)
结构的保守性	(45)
变构效应的调节特征	(58)
结语	(58)

第四章 膜联蛋白 A5 在脂质膜上的自组配

Natalia Govorukhina, Wilma Bergsma-Schutter, Christine Mazères-Dubut, Serge Mazères, Eugenia Drakopoulou, Leonid Bystrykh, Frank Oling, Anneke Mukhopadhyay, Ilya Reviakine, Joséphine Lai Kee Him, Alain Brisson	(68)
膜联蛋白在膜表面的自组装配	(68)
与膜结合的膜联蛋白 A5 三聚体及其二维晶体结构形成的参考条件	(70)
结合于膜上的膜联蛋白 A5 的交联	(74)
膜联蛋白 A5 浓度对三聚体和三聚体的二维体形成的影响	(75)
DOPS 浓度对膜联蛋白三聚体和三聚体的二维晶体形成的影响	(76)
在高 Ca^{2+} 条件下纯 DOPC 单层膜上膜联蛋白 A5 的结合、三聚体的形成及其二维晶体的形成	(77)
膜联蛋白 A5 二维晶体在胆固醇单分子层上的形成	(78)
膜联蛋白 A5 在其他脂质混合物上的二维自装配	(80)
其他条件的研究	(81)
其他膜联蛋白的性质	(81)
结语	(83)

第五章 膜联蛋白基因敲除模型

Alejandra Tomas, Matthew J. Hayes, Debipriya Dsa, Barry P. Young, Stephen E. Moss	(88)
引言	(88)
小鼠膜联蛋白基因敲除模型	(90)
膜联蛋白敲除的 DT40 细胞系	(92)
结语	(94)

第六章 膜联蛋白 A5 与膜蛋白的刺激-依赖性结合

Eleni Tzima, John H. Walker	(100)
引言	(100)
膜联蛋白 A5 的潜在功能	(100)
血小板上的膜联蛋白 A5	(104)
总结与展望	(107)

第七章 膜联蛋白和 S100 蛋白的相互作用

Rosario Donato	(111)
引言	(111)
膜联蛋白 A2 和 S100A10 的相互作用	(115)
膜联蛋白 A1 和 S100A11	(119)
膜联蛋白 A11 和 S100A6	(119)
膜联蛋白 A6 和膜联蛋白 A5 与 S100A1 或 S100B	(119)
结语	(120)

第八章 膜联蛋白 A1 的晶体结构:膜联蛋白与膜的相互作用

Anja Rosengarth, Hartmut Luecke	(127)
引言	(127)
无钙离子的条件下全长膜联蛋白 A1 的三维结构	(129)
晶体构型的膜联蛋白 A1 二聚体与钙结合序列	(131)
膜联蛋白 A1 诱导的膜聚合模型:显示双膜结合位点的单体膜联蛋白 A1	(132)
在钙离子存在时全长膜联蛋白 A1 的结构	(133)
膜联蛋白 A1 N 端区域的膜相互作用	(136)
结语	(137)

第九章 膜联蛋白 A2:一种多效性蛋白的分析

Nolan R. Filipenko, David M. Waisman	(141)
历史回顾与综述	(141)
结构与分子组成	(142)
膜联蛋白 A2 的假定生物学功能	(156)
结语与展望	(163)

第十章 膜联蛋白 A6 在受体介导的内吞作用、膜转运及信号转导中的作用

Thomas Grewal, Garlos Enrich, Stefan Jäckle	(176)
膜联蛋白 A6 在早期和晚期内体壳板中的定位	(176)
膜联蛋白 A6 依赖的受体介导的内吞与膜转运	(177)
膜联蛋白 A6 在晚期内体壳板中的作用	(180)
在 p21 ^{ras} 信号转导机制中膜联蛋白 A6 对调节因子活性及下游效应的影响	(183)

第十一章 膜联蛋白和组织矿化:基质囊泡、膜联蛋白的离子通道活性及膜联蛋白 A5 和(或)胶原的相互作用

Thorsten Kirsch	(194)
引言	(194)
基质囊泡矿化的释放调节	(196)
在基质囊泡中膜联蛋白形成的 Ca ²⁺ 通道	(196)

胶原与膜联蛋白 A5 的结合	(198)
膜联蛋白和骨关节炎	(200)
结语	(200)
第十二章 膜联蛋白 A6 介导形成的酸依赖性离子通道:从可溶性到膜整合蛋白的分子转变	
Slawomir Pikula	(205)
引言	(205)
膜联蛋白 A6 的钙依赖性同工型	(206)
膜联蛋白 A6 与膜的 H^+ 依赖性相互作用	(207)
膜联蛋白 A6 的 pH 敏感性——与其他相关蛋白质的关系	(213)
结语	(215)
第十三章 抗磷脂综合征中的膜联蛋白病	
Jacob H. Rand, Xiao-Xuan Wu	(221)
引言	(221)
$\beta 2$ 糖蛋白 1 和其他辅助因子	(222)
抗磷脂综合征中抗磷脂抗体的促血栓形成作用	(223)
膜联蛋白 A5 的凝血调节作用	(224)
抗膜联蛋白抗体	(226)
抗磷脂抗体对膜联蛋白 A5 抗凝屏障的破坏作用	(226)
结语	(228)
第十四章 膜联蛋白和磷脂酶	
Andrew G. Buckland, David C. Wilton	(233)
引言	(233)
底物耗竭或表面竞争:分泌型 PLA_2 抑制的生理学机制	(234)
膜联蛋白在细胞内能否调节分泌型 PLA_2 的活性的探索	(235)
膜联蛋白及胞质 PLA_2 :底物耗竭、直接作用或是信号效应	(235)
底物耗竭和蛋白质-蛋白质相互作用的比较	(236)
膜联蛋白 A1 和细胞信号传导	(237)
膜联蛋白和其他磷脂酶	(239)
膜联蛋白和磷脂酶展望	(240)
第十五章 膜联蛋白 A2 四聚体对纤维蛋白溶酶活性的调节作用	
Kyu-Sil Choi, Darin K. Fogg, Sandra L. Fitzpatrick, David M. Waisman	(246)
膜联蛋白 A2 异源四聚体的结构与功能特征	(246)
纤维蛋白溶酶原-纤维蛋白溶酶系统的简介	(248)
纤维蛋白溶酶原结合蛋白	(250)
膜联蛋白 A2 异源四聚体在纤维蛋白溶酶原活化中的作用	(250)

膜联蛋白 A2 异源四聚体在纤维蛋白溶酶原自降解中的作用	(252)
膜联蛋白 A2 异源四聚体在纤维蛋白溶解中的作用	(255)
膜联蛋白 A2 异源四聚体活性的调节	(257)
肿瘤中膜联蛋白 A2 异源四聚体介导的纤维蛋白溶酶调节	(258)
结语	(258)
第十六章 核苷酸与膜联蛋白的相互作用	
Joanna Bandorowicz-Pikula	(265)
引言	(265)
膜联蛋白为什么与核苷酸相互作用	(266)
膜联蛋白的核苷酸磷酸二酯酶活性	(268)
核苷酸诱导的膜联蛋白的离子通道活性	(271)
核苷酸对膜联蛋白与膜结合的影响	(274)
体内核苷酸与膜联蛋白结合的假说	(277)
展望	(279)
第十七章 病毒入侵相关的人膜联蛋白	
Erik Depla	(291)
引言	(291)
膜联蛋白 A2 在人巨细胞病毒生活周期中的作用:入侵与排出仍是一个谜	(291)
膜联蛋白 A5 与人乙型肝炎和丁型肝炎病毒	(293)
膜联蛋白与流感病毒	(298)
膜联蛋白 A7 与人免疫缺陷病毒	(299)
结语	(300)

第一章 膜联蛋白研究 25 年回顾

Carl E. Creutz

【摘要】 这是一篇对 1977 年发现会联蛋白(synexin,即膜联蛋白Ⅶ或膜联蛋白A7)过程的回顾,并选择性地介绍了膜联蛋白领域 25 年来的研究进展。

引 言

膜联蛋白领域研究的发展不像一棵把单一起源的主根深深扎进土壤里的大树的成长历程那样,它的研究起源于许多各自独立的工作。因此对于膜联蛋白领域,有一个比较形象的比喻:它就像北美大草原上复杂而又独立的植物群落。本文旨在阐述我在这片大草原中一个小小角落所做的工作,也尝试对大草原中其他区域的植物群的主要进展作一描绘。虽然我必须从开始就对所要描绘的植物有清楚的认识,但是我的视野常常被眼前多姿多彩的灌木丛遮挡而变得朦胧晦黯。我将探讨膜联蛋白研究领域里几个特别令我着迷的问题,我期望这些问题在不远的将来会找到答案。然而,对过去 25 年膜联蛋白研究作一个详细的回顾将是一项艰巨的任务,仅查阅对膜联蛋白所作的综述性文章就是一项有挑战性的工作:在 Medline 上以“膜联蛋白”为关键词,“综述”为文章类型作检索,就能得到 251 篇文献。要是你想对膜联蛋白领域有更深入的了解,我极力建议你参阅我在文后列出的文献,它们代表了一系列不同的观点(见参考文献 1~39)。

25 年对于日新月异的现代科学来说是一段很长的时间了。在膜联蛋白领域快速发展的同时,生命科学的其他领域也在不断进步。追溯那时候比今天缺乏得多的基础知识和落后得多的技术条件有利于我们充分地了解膜联蛋白研究的起源。20 世纪 70 年代中期,很多我们今天熟悉的生化实验仪器和工具还没有出现。那时候,用口吸的玻璃移液管还在大量使用;数字式 Pipetmen 移液枪才刚开始出现;部分收集器老是闹小毛病,使珍贵的蛋白样品白白地流失到实验室冰冷的地板上;当时有 L 型 Spinco 制备型超速离心机可供使用,而使用 Eppendorf 管的微型超速离心机还没有诞生;还无法对 DNA 测序,虽然一些短肽可以,但需要大量样本;当时做“蛋白组学”实验就是在自制的简单仪器上跑 SDS 凝胶电泳,然后计数蛋白质条带;真空管当时是奢侈品,一些节俭的实验室仅能弄到几根,用来放大光散射信号以检测膜联蛋白引起的膜聚集作用;IBM 的个人电脑还未出世;有关膜联蛋白的原始资料都只存在于手写的实验记录本中。

用现在的眼光来看,那时的工作显得简单甚至有点粗糙,然而,20 世纪 70 年代却是生命科学史上一个非凡的激动人心的伟大时代,因为今天取得辉煌成就的分子生物