



分泌的秘密：细胞内的蛋白质运输

Randy Schekman *

加州大学伯克利分校，霍华德·休斯医学研究所，分子与细胞生物学系（美国，加利福尼亚州，伯克利）

少年审稿人



ANJISHNU

年龄: 15



ELISA

年龄: 11



JOONSAH

年龄: 10

分泌 (Secretion)

细胞有控制地释放物质（如激素和酶）的关键过程。

分泌是细胞向外部环境释放物质的基本过程，在生长、消化和细胞通讯等众多机体功能运转中发挥着举足轻重的作用。为实现成功的分泌，蛋白质必须通过细胞内的各个站点。这些站点一起构成了蛋白质的分泌通路。这篇文章将通过描述蛋白质从产生到分泌的各个阶段来介绍整个分泌通路。此外，我还会介绍我们实验室在鉴定酵母细胞分泌通路相关基因方面所做的原创性工作。最后，我将解释我们的工作对酵母细胞以及哺乳动物细胞的整个分泌通路研究的重要性。

兰迪·谢克曼 (Randy Schekman) 教授因发现细胞内的主要运输系统——细胞囊泡运输与调节机制，与詹姆斯·罗斯曼 (James Rothman) 教授和托马斯·聚德霍夫 (Thomas Südhof) 教授共同获得 2013 年诺贝尔生理学或医学奖。

分泌的秘密

我们复杂的身体执行着各种各样的功能，其中许多功能都需要将物质从一个地方运输到另一个地方。生物体内转运物质的一个关键过程被称为分泌 [1]。分泌是细胞内物质向血液或其他细胞的受控释放。例如，消化道中的细胞分泌消化酶，帮助分解我们所吃的食物，腺体中的细胞分泌激素，支持我们的生长和发育。大脑中还存在另外一种分泌

真核生物 (Eukaryotes)

细胞含有细胞核的生物。

图 1

细胞的细胞器对于运输物质很重要。(A) 真核细胞具有一个细胞核和多个细胞器，这些细胞器彼此之间被膜隔开。细胞也有一层质膜，将细胞内容物与外界环境分开。细胞膜可以阻止许多物质通过。(B) 分泌的过程需要物质在细胞器之间传递到细胞外部。但大多数物质不能自由通过覆盖在细胞器和细胞上的膜，因此细胞必须有一个特殊的分泌过程。

囊泡 (Vesicles)

携带细胞内部物质的膜囊。

内质网 Endoplasmic reticulum (ER)

产生分泌蛋白并将其放入囊泡的细胞器。

形式：神经细胞会分泌被称为神经递质的信使，与其他神经细胞进行交流。

在细胞分泌某种物质之前，这种物质必须首先在细胞内产生，然后从细胞内跨膜转移释放到细胞外。听起来很简单，对吧？其实，这个过程相当复杂。你可能已经了解，包括人类在内的所有真核生物的细胞都是一个类似隔间的结构，内含各种“器官”，也就是细胞器 (图 1A)。每个细胞器执行特定的功能，需要其自身的特殊环境才能发挥最佳功能。这种环境可能差异巨大，并经常与其他细胞器或细胞内其他区域的环境竞争。因此，每个细胞器都被一层膜包裹着，将其与细胞的其他部分隔开。这层膜就像一道屏障，阻止物质自由进出细胞器，就像细胞膜阻止物质自由进出细胞一样。那么，问题来了：如果细胞膜的作用是阻止物质通过，那么物质是如何通过这些膜被分泌出来的呢 (图 1B)？

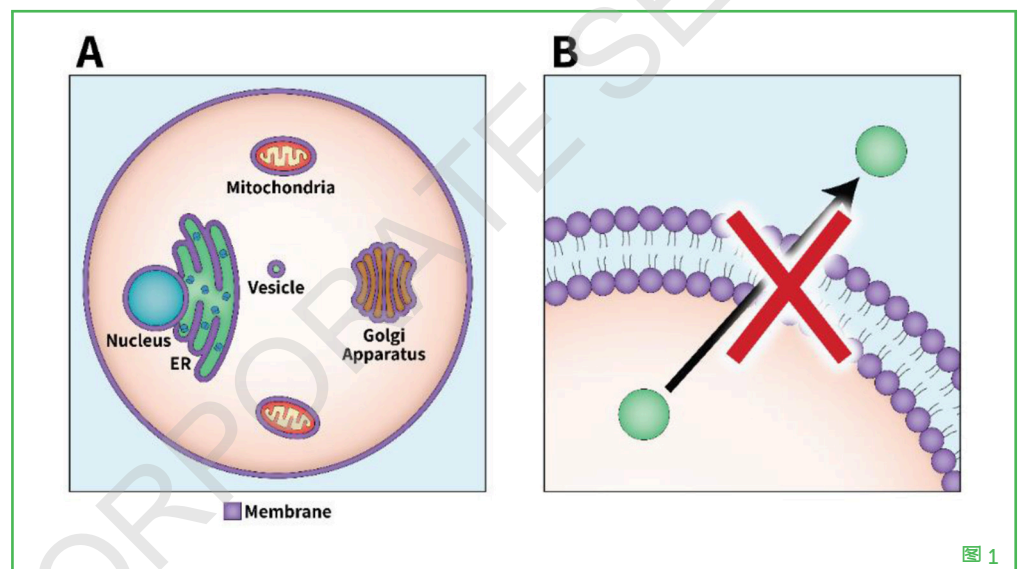


图 1

原来，有一种特殊的机制，允许物质在细胞器之间通过，并离开细胞。这一机制涉及一种叫做囊泡的小载体，它就像一辆小汽车，将物质运送到目的地 [1, 2]。在下一节中，我将为大家介绍参与蛋白质分子分泌的囊泡的产生和作用，而蛋白质分子正是驱动体内许多生物过程的“工人”。

蛋白质的分泌通路

人体中大约 30% 的蛋白质是分泌蛋白，也就是需要由细胞分泌的蛋白质。像所有的蛋白质一样，分泌蛋白是在被称为核糖体的缝纫机状颗粒中产生的 (2009 年诺贝尔化学奖授予了三位研究核糖体结构和功能的科学家)。产生分泌蛋白的核糖体位于内质网 (ER) 膜上的一个特殊通道上。分泌蛋白产生后，它们通过嵌入在 ER 膜中的通道，进入分布在细胞周围的 ER 小管的管状网络。在那里，被称为包被蛋白的其他蛋白质在 ER 膜的小表面形成一个特殊的结构，有点像一个教堂的穹顶。这个

出芽 (Budding)

内质网膜的一部分被挤出形成囊泡的过程。

胞吐 (Exocytosis)

通过囊泡与细胞膜融合，将细胞内物质释放到外部环境的过程。

分泌通路 (Secretory pathway)

用于将蛋白质从细胞内部分泌到外部环境的途径。包括内质网、高尔基体、细胞膜和囊泡等细胞器。

囊泡运输 (Vesicle trafficking)

囊泡在细胞内以及细胞与外部环境之间运送物质的过程。

图 2

分泌通路。细胞内的分泌途径包括几个步骤。首先，分泌蛋白是由 ER 膜上的核糖体产生的。含有蛋白质的囊泡从 ER 膜 (步骤 1) 出芽，并前往高尔基体，后者将它们引导到最终目的地：质膜。囊泡的膜和质膜像魔术贴一样钩在一起，这一步被称为对接 (步骤 2)，然后像两个肥皂泡一样融合在一起，将囊泡的内容物释放到细胞外部 (步骤 3)。

穹顶收集分泌蛋白，然后将膜上的小球体 (囊泡) 挤出。新形成的囊泡中含有在 ER 膜中产生的分泌蛋白。我们将这种部分 ER 膜被挤出的囊泡形成过程称为**出芽** [1, 2]。出芽后，包被蛋白从囊泡上脱落，只含有分泌蛋白的裸囊泡被传递给一种叫做高尔基体的细胞器。高尔基体筛选并引导分泌蛋白囊泡到达它们的最终目的地——细胞膜 (也称为质膜)。在质膜，囊泡会在 SNARE 和 RAB 等一些蛋白质的帮助下，经历蛋白质分泌前的最后两个阶段——对接和融合 [3]。在这些阶段中，囊泡以一种特定的排列方式无限靠近质膜，然后囊泡和质膜上的手指状结构缠绕在一起，把囊泡和质膜拉向彼此，有点像魔术贴。当囊泡和膜足够靠近时，它们就会自发融合，有点像两个肥皂泡融合在一起的过程。然后，分泌的蛋白质就被释放到膜的另一侧，即细胞外，这一过程被称为**胞吐**作用。

由此你可以看出，蛋白质的产生、运输和分泌过程是相当复杂的。你可以把它想象成一个汽车装配厂，在这里，汽车是沿着装配线一件一件地组装起来，然后才能被送出工厂。分泌蛋白的“装配线”被称为**分泌通路** [4]。囊泡在细胞内和细胞外的隔室之间运送物质的过程被称为**囊泡运输** (图 2)。你可能会惊讶于一个事实：分泌通路中控制囊泡运输的许多机制已经在细胞中存在于 20 多亿年！这意味着，我们体内的细胞，包括我们大脑中的神经细胞，与酵母等更简单的生物体共享基本的分泌机制 [5, 6]。事实上，关于分泌通路机制最早的研究就是以酵母作为生物模型的 [7-9]。在下一节，我将介绍我的实验室在酵母的早期发现，这些发现为我赢得了诺贝尔生理学或医学奖。

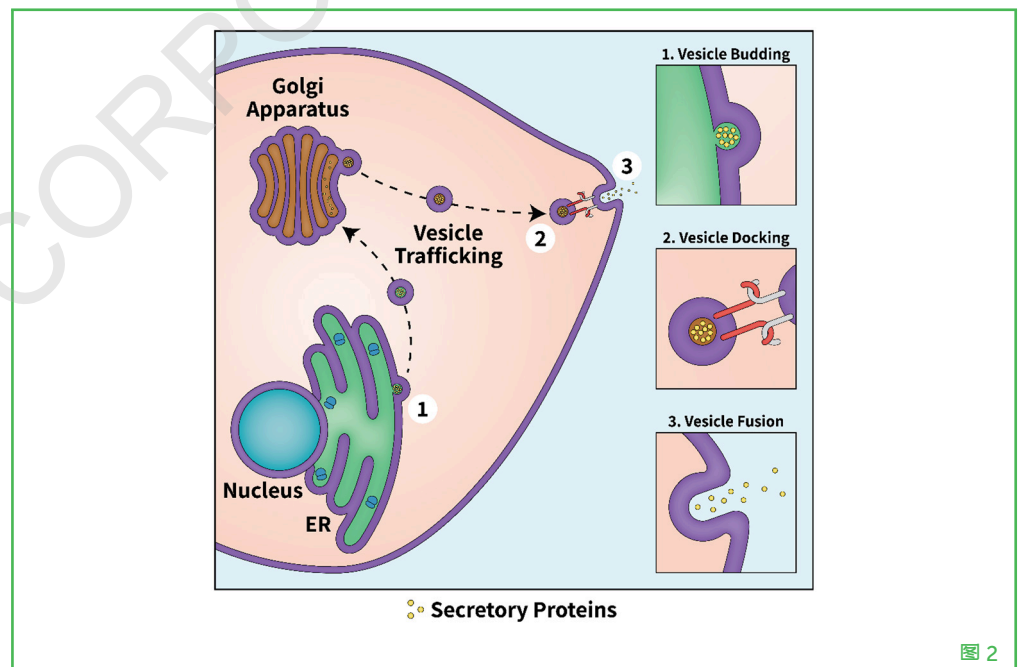


图 2

酵母中的分泌通路

当我和我的学生开始研究分泌通路时已存在一些关于控制囊泡运输机制的假说，但没有人鉴定出参与这一机制的基因。我们认为，研究参与分泌通路的基因将是了解囊泡运输的有力途径。我们选择了酵母这种用于制作面包和啤酒的简单微生物作为研究对象。酵母之所以如此吸引我们是因为它很容易在实验室进行培养，而且准确分析酵母基因的技术也比较简单。

为了鉴定酵母中与分泌通路相关的基因，我们将酵母细胞暴露在会导致 DNA 随机变化的化学物质中，这种变化被称为突变。酵母大约有 5000 个基因，随机突变会随机影响一个基因。那么，我们是如何在这堆基因中锁定一个分泌通路特异基因的呢？首先，我们知道要寻找的是必需基因，是细胞生存所必需的基因。如果我们在一个必需基因中引入一个突变，使该基因完全失活，细胞就会死亡，我们就没有细胞可以使用了。因此，我们需要以某种方式引入一种突变，使细胞能够存活足够长的时间，以便我们进行研究。在我们随机引入的众多突变中，有一些偶然地改变了该基因编码的蛋白质，使其在人体体温下不稳定。正常的酵母细胞在人的体温下是完全不受影响的，但这些特定的突变只能在室温下发挥作用。这些被称为**温度敏感性致死突变** [10]。所以，使用温度敏感的致命突变，我们可以把搜索范围缩小到大约 1500 个必需基因。这仍然是一个很大的数字，所以我们需要另一个参数来帮助我们找到负责囊泡运输的基因。为此，我们的研究尝试了诺贝尔奖得主、研究分泌通路的先驱乔治·帕拉德 (George Palade) 提出的假设，也就是分泌的囊泡融合与细胞生长有关。这是一个合乎逻辑的假设，因为当囊泡与质膜融合时，质膜应该会变大。这让我们可以在研究中使用另一个参数——寻找阻止酵母细胞变大的突变，这也会导致分泌蛋白在细胞内堆积。

温度敏感性致死突变
(Temperature-sensitive
lethal mutations)

在低温下表现正常但在
高温下死亡的细胞。

细胞壁
(Cell wall)

覆盖细胞膜的最外层。

具体来说，我们在寻找一种被称为转化酶的分泌蛋白。这种酶可以将蔗糖分解成两种较小的糖——果糖和葡萄糖。正常情况下，转化酶存在于酵母细胞的**细胞壁**中，所以当转化酶的分泌过程正常时，用蔗糖孵育完整酵母细胞时所得到的果糖和葡萄糖的产量应与等量蔗糖孵育破碎酵母细胞所得的产量一样多。相反，当分泌过程不正常，转化酶堆积在细胞内不能到达细胞壁，那么，相同量的蔗糖孵育破碎酵母细胞时应会产生比孵育完整酵母细胞更多的果糖和葡萄糖。这正与课题组才华横溢的学生 Peter Novick 主导的实验所得到的结果完全一致。我们在 1979 年发表了这一实验数据 [7]，并把这个被突变的基因命名为 sec1。当使用高倍电子显微镜检查带有突变 sec1 的细胞时，我们看到细胞内聚集了许多含有转化酶的囊泡 (图 3A)。我们非常兴奋，因为这是我们第一次看到细胞内的囊泡聚集。这一发现也为支持乔治·帕拉德关于分泌和细胞生长相关的假设提供了有力的证据。自此，我们必须继续努力去了解 sec1 蛋白 (由 sec1 基因中的指令产生) 在囊泡运输中发挥的具体作用。

图 3

酵母的 Sec1: 诺贝尔奖级的发现。(A) 赢得诺贝尔奖的发现涉及到在一个名为 sec1 的基因突变的酵母细胞内堆积含有一种称为转化酶的蛋白质的囊泡 (图片改编自 [7])。 (B) 获得诺贝尔奖后, 我被 UCLA (我的本科母校) 的同事邀请去做毕业典礼演讲。我来到了我的篮球偶像卡里姆·阿卜杜勒·贾巴尔 (以前叫刘易斯·阿尔辛多) 曾经打球的那个球馆。他在两万名观众面前介绍了我, 然后把一枚荣誉勋章挂在我的脖子上。这是一个超现实的时刻, 我永远不会忘记 (图片来源: UCLA)。

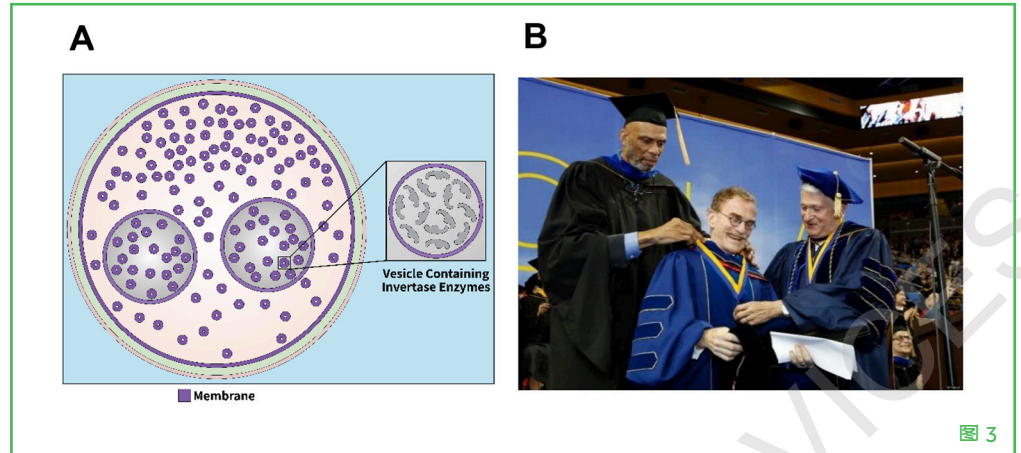


图 3

最终, 我们发现 sec1 蛋白参与了分泌过程的最后一步, 即对接和融合。在鉴定出 sec1 突变体后不久, 我们又鉴定出了更多参与酵母分泌过程的突变体 [8], 也渐渐开始了解酵母细胞分泌通路发生事件的顺序 [9]。酵母分泌通路相关基因的发现也促进了我们对哺乳动物 (包括人类在内) 分泌过程的理解 [6]。更具体地说, 我们发现的许多基因和蛋白质在哺乳动物细胞中都有对应的基因和蛋白质。詹姆斯·罗斯曼 (James Edward Rothman) 教授是哺乳动物细胞分泌相关基因研究领域的卓越科学家之一, 我与他共同获得了 2013 年的诺贝尔奖。获得诺贝尔奖后, 我甚至见到了我的篮球偶像卡里姆·阿卜杜勒·贾巴尔! (图 3B)。

我们的工作之所以具有开创性, 有两个原因: 首先, 我们对涉及分泌通路的基因有了具体的发现; 也因为我们成功地利用微生物遗传学研究了分泌通路。我们的发现开辟了一条新的研究路线, 我的许多学生和他们的学生多年来一直在跟踪这项研究。一旦了解了酵母中的分泌通路, 人们就开始将这一知识拓展到医学应用。我所参与的一个重要示例是利用酵母分泌通路生产人胰岛素来治疗糖尿病 [10]。由于分泌是人体生命的一个基本过程, 有更多的疾病可以根据我们对分泌途径的不断了解来进行治疗, 比如心脏病和消化问题。虽然我从未打算参与医疗应用的开发, 但我很高兴我们的工作对疾病治疗做出了贡献, 帮助了全世界的人。

给年轻人的建议

我认为科学家应该具备并努力培养的最基本的特征之一是发现的兴奋感。在我看来, 科学是一个发现的过程, 而不仅仅是已知和确定的事实列表。如果你对科学有热情, 你应该找到一种独立的探索方式——不要把自己局限在课堂所学。“纸上得来终觉浅, 绝知此事要躬行”。说到拓展你的知识, 我认为在实验室里独立研究和阅读课本一样重要。要明白你是否能成为一名优秀的科研工作者, 你必须亲身经历研究。研究过程常有沮丧相伴, 失败更是家常便饭, 你必须学会在不断的失败面前坚持下去。你只能通过亲临科研一线来壮大自己。这也是你培养自信和

扎实科研技能的方法，这会让你相信事情可以解决，你可以达到你的目标，即使过程非常复杂。这就是为什么我建议每个年轻的学生应尽早开始实验室工作或开展一定形式的独立研究。

优秀科学家的另一个特征是能够发现令人兴奋的科学问题，并全身心投入其中。这意味着你必须持续专注于那个具体的问题，独立构思可以帮助你解决它的实验、观察或理论的设计和实施方案。即使在这个过程中遇到了挑战，你也应该绞尽脑汁思考这个问题，直到找到解决问题的新方法。我知道集中注意力是很难的，尤其是对那些思如泉涌的人来说，他们总是有很多新想法。但我们每个人的时间和精力都是有限的，如果不专注，我们就无法取得很好的进步。因此，我的建议是，目标专一，坚持不懈，直到找到那个解决你所热衷的重要科学问题的方法。

扩展阅读

1. A pathway of a hundred genes starts with a single mutant: Isolation of *sec1-1*.
2. Publishing important work in the life sciences: Randy Schekman at TEDxBerkeley.
3. Rothman and Schekman: Uncovering the Secretory Pathway - Youtube.

致谢

感谢诺亚·塞格夫 (Noa Segev) 进行的采访 (作为本文的基础) 以及共同撰写本文，感谢内塔·卡舍尔 (Netta Kasher) 提供的图片。感谢“赛先生”公众号及其译者李可、计永胜对本文中文翻译的贡献。

参考文献

1. Jena, B. P. 2007. Secretion machinery at the cell plasma membrane. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 17:437–43. doi: 10.1016/j.sbi.2007.07.002
2. Schekman, R., and Orci, L. 1996. Coat proteins and vesicle budding. *Science* 271:1526–33. doi: 10.1126/science.271.5255.1526
3. Verhage, M., and Sørensen, J. B. 2008. Vesicle docking in regulated exocytosis. *Traffic* 9:1414–24. doi: 10.1111/j.1600-0854.2008.00759.x
4. Shikano, S., and Colley, K. J. 2013. "Secretory pathway," in *Encyclopedia of Biological Chemistry*, ed J. Jez (New York, NY: Elsevier). p. 203–9. doi: 10.1016/b978-0-12-378630-2.00507-7
5. Bennett, M. K., and Scheller, R. H. 1993. The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:2559–63. doi: 10.1073/pnas.90.7.2559
6. Rothman, J. E., and Orci, L. 1992. Molecular dissection of the secretory pathway. *Nature* 355:409–15. doi: 10.1038/355409a0

7. Novick, P., and Schekman, R. 1979. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76:1858–62. doi: 10.1073/pnas.76.4.1858
8. Novick, P., Field, C., and Schekman, R. 1980. Identification of 23 complementation groups required for post-translational events in the yeast secretory pathway. *Cell* 21:205–15. doi: 10.1016/0092-8674(80)90128-2
9. Novick, P., Ferro, S., and Schekman, R. 1981. Order of events in the yeast secretory pathway. *Cell* 25:461–9. doi: 10.1016/0092-8674(81)90064-7
10. Schekman, R. A. N. D. Y. 2013. *Genes and Proteins That Control the Secretory Pathway*. Nobel Lecture, 7.

线上发布: 2024 年 12 月 31 日

编辑: Robert Knight

科学导师: Anjan Debnath 和 Jeeyon Jeong

引用: Schekman R (2024) 分泌的秘密: 细胞内的蛋白质运输. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2023.1063926-zh

英文原文: Schekman R (2023) The Secrets of Secretion: Protein Transport in Cells. *Front. Young Minds* 11:1063926. doi: 10.3389/frym.2023.1063926

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 © 2023 © 2024 Schekman. 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者, 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

ANJISHNU, 年龄: 15

你好, 我叫 Anjishnu, 今年十年级。我喜欢写作、阅读和科学。我也喜欢打网球。长大后我想学习生物学, 从事科学事业。



ELISA, 年龄: 11

嗨! 我叫 Elisa, 今年 11 岁, 上六年级。从五岁开始, 我就拉小提琴, 也从五岁开始打网球。我喜欢做很多事情, 比如和朋友外出、阅读、和动物在一起、拉小提琴、打网球和玩游戏。我最喜欢的动物是狗 (狗真的是最棒的!)。





JOONSAH, 年龄: 10

嗨，我叫 Joonsah。我 10 岁了。我喜欢玩各种运动，比如足球、网球和滑雪。我最喜欢的动物是蛇。我会演奏三种乐器：钢琴、中提琴和小号。我还会说四种语言：英语、韩语、中文和一些德语。我也非常喜欢科学。

作者



RANDY SCHEKMAN

兰迪·谢克曼教授是美国加州大学伯克利分校的分子和细胞生物学教授。他在加州大学洛杉矶分校完成了学士学位，进行关于噬菌体复制的研究。随后，在斯坦福大学诺贝尔奖得主阿瑟·科恩伯格教授的实验室完成研究生学习，专注于 DNA 复制领域。1974 年毕业后，谢克曼教授前往加州大学圣地亚哥分校研究细胞膜。1976 年，他成为加州大学伯克利分校的教员，并一直工作至今。期间，他研究了酵母的分泌途径，这项工作为他赢得了 2013 年诺贝尔生理学或医学奖。此外，他还获得了众多奖项，包括盖尔德纳国际奖 (1996 年)、拉斯克奖 (2002 年)、路易莎·格罗斯·霍维茨奖 (2002 年)、Massry (2010 年) 和 E. B. Wilson Medal (2010 年)。谢克曼教授热衷于开放科学出版，并推广这一形式数十年。他的妻子数年前因帕金森病去世后，谢克曼教授发起了一项全球合作计划，致力于揭示帕金森病的机制。该计划至今仍在继续。

*schekman@berkeley.edu