

囊泡运输的探秘者： 詹姆斯·罗斯曼



撰文 奇云（淮南联合大学）

始研究的头几年，同事曾笑他是疯子，获奖研究早前还失去研究经费资助。尽管如此，他凭着“青春的嚣张气焰”、政府资助，以及恩师兼1959年生理学或医学诺奖得主科恩伯格的启发，终于坚持下来。罗斯曼希望获得诺贝尔奖肯定后，能够获得更多科研经费。

细胞生物学界的“大牛人”

罗斯曼于1950年出生在美国马萨诸塞州，十几岁时就对理论物理产生了浓厚兴趣。刚进入耶鲁大学时，罗斯曼选择的是物理学。然而到大学三年级时，却突然喜欢上了生物学，尤其对膜生物物理学兴趣最为浓厚，并且开始关注这方面的研究。

听到获奖消息感觉似“灵魂出窍”

现任职于母校耶鲁大学医学院细胞生物学系的詹姆斯·罗斯曼，在深夜接到诺贝尔奖委员会的获奖通知电话时正在睡觉。罗斯曼在听到获奖

消息后非常震惊，他形容那一刻感觉有如“灵魂出窍”。要求媒体的记者先给自己十分钟洗澡镇定一下，再接受采访。

罗斯曼称，这次的得奖研究并非一朝一夕完成，而是经过长年累月的努力。他坦言，开

1971年，罗斯曼从耶鲁大学毕业并获得物理学学士学位。为了全面学习生物学，他进入哈佛医学院学习。尽管在哈佛医学院罗斯曼还学习一些临床知识，但他更多关注的是基础科学。在学习组织胚胎学时，第一次接触到分泌现象就被其深深吸引，并对细胞如何产生囊泡、囊泡如何到达特定位置等问题，充满了好奇。

这些问题在当时都未解决，年轻的罗斯曼决定从事这方面的研究。为了更好地完成自己的目标，罗斯曼攻读博士学位时选择细胞膜研究方面的大师尤金·肯尼迪为导师。

1976年，罗斯曼从哈佛大学医学院获得生物化学博士学位后，又进入麻省理工学院著名生物化学家劳迪什实验室，完成了两年的博士后研究。在这里，他学习了用病毒和无细胞体系研究生物学基础问题的方法。

1978年，罗斯曼加入斯坦福大学医学院生物化学系，任助理教授。罗斯曼之所以选择这里，是受到著名生物化学家、1959年诺贝尔生理学或医学奖获得者阿瑟·科恩伯格的影响。科恩伯格创建了斯坦福大学生物化学系并担任系主任，集中了许多生物化学方面的优秀研究人员，同时还培养

了良好的科研氛围。罗斯曼从科恩伯格那里掌握了对自己将来科研十分重要的两个原则：一是如何去制定策略来成功应用生物化学方法解决复杂的生物学问题；二是坚信无论多么复杂的生物学问题，生物化学最终都可以成功解决，并提供解释该问题唯一可靠的分子机制。

1988年，罗斯曼离开斯坦福大学加入普林斯顿大学。1991年起，罗斯曼进入纽约纪念斯隆—凯特琳癌症中心工作。同一年，他成为纪念斯隆—凯特琳癌症中心细胞生物化学和生物物理学计划的主席，并从1994年起担任研究中心的副主任。2004年，罗斯曼又离开纪念斯隆—凯特琳癌症中心，成为哥伦比亚大学生理学教授，同时还担任哥伦比亚大学化学生物学中心的主任。2008年，罗斯曼回到自己的母校耶鲁大学，担任医学院细胞生物学系的讲座教授和主任。目前，仍在深入研究囊泡运输的机制及潜在的医学应用。

在细胞生物学界，罗斯曼是大牛，而且不是一般的牛。很早大家都知道，他的研究就是奔诺贝尔奖去的，拿诺贝尔奖那是早晚的事情。罗斯曼做报告极具感染力，所有听过其报告的人无一不被他那精彩的

演讲所折服。他做报告有一个风格：一定要简单，让所有人都能听得懂。值得一提的是，罗斯曼物理学背景超强。通过物理学的学习，罗斯曼掌握了严谨的科学分析方法，并且能够在实验前先构思出解决问题的最佳方法。罗斯曼在囊泡运输方面的奠基性贡献，得到了科学界的公认，并获得很多重大的科学荣誉和奖励。罗斯曼是美国科学院院士（1993年）、美国艺术与科学院院士（1994年）和医学科学院院士（1995年）。此外，他还是欧洲分子生物学组织外籍会员（1995年）。罗斯曼获得过多项国际大奖，重要的如Eli Lilly生物化学基础研究奖（1986年）、Passano青年科学家奖（1986年）、维兰德奖（1990年）、罗森斯蒂尔生物医学奖（1994年）、李普曼奖（1995年）、盖尔德纳基金会国际奖（1996年）、哈登奖章（1997年）、美国国家科学院洛斯伯里奖（1997年）、雷恩奖（1997年）、喜力生物化学和生物物理奖（2000年）、瓦博格奖章（2001年）和拉斯克基础医学研究奖（2002年）。

揭示蛋白复合物帮助囊泡与“货物”结合的调控机制

20世纪70年代，当罗斯曼开始研究囊泡运输体系时，没

人确切地明白：细胞囊泡如何创造并维持如此复杂的货物运输系统。他决定创建一个无细胞系统，把这个运输体系中的各个环节在实验室中重现。当时很多科学家认为，根本不可能在细胞外将这些环节独立出来。因为生物化学的经典方法在于：首先将细胞破碎，随后分离囊泡，将这些囊泡在试管中孵育，随后借助显微镜技术检测囊泡的变化，并最终鉴定出参与囊泡运输的相关分子。另外，当时的主流观点认为，细胞破碎将破坏囊泡的空间位置，而这将使囊泡运输无法实现完成。

罗斯曼不迷信这些传统观念，从其他研究者那里获得了一种囊泡运输有缺陷的动物细胞，该细胞分泌蛋白的组装所需要的一种酶的基因发生突变，因此合成的分泌蛋白无法有效运输而在细胞器内积累。罗斯曼从这些突变细胞中分离得到了积累异常分泌蛋白的细胞器，并将其与正常细胞的细胞器混合。结果发现，未完成组装的异常分泌蛋白，被正确运输到正常细胞的细胞器内，并完成了组装。这意味着，细胞囊泡在试管中也可以正确运输细胞分子货物，空间位置效应对其没有影响。这项发现也说明用生物化学方法研究囊泡

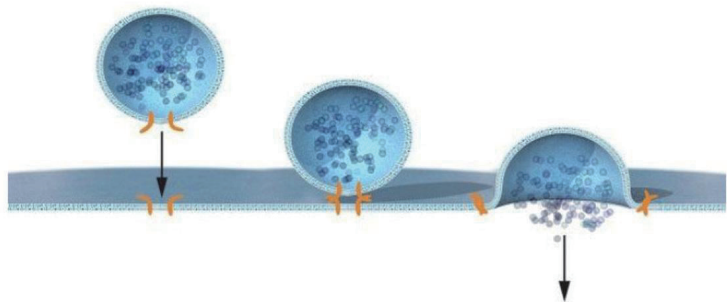
运输调控机制的可行性，同时也为深入和全面研究囊泡的运输调控机制提供了一个良好的实验体系。

罗斯曼还有许多惊人的发现。他发现一组特殊的蛋白复合物能帮助囊泡与“货物”结合，并将后者装入到囊泡中，而囊泡的膜及目标细胞器的膜上均有相应的信号蛋白。这组特殊的蛋白质，英文缩写为SNARE，刚好是“圈套”的意思。目前发现的“圈套”蛋白质已有60多种，不同细胞用的“圈套”蛋白质不一样，比如神经细胞用的“圈套”蛋白质有三种，有两种在神经细胞膜上，一种在囊泡膜上。“圈套”蛋白质的特点是它们都有一个很特殊的片段，这个片段会形成拉链状的结构。如果不同

的“圈套”蛋白质的拉链片段靠在一起，就会紧密地结合起来，难分难舍。

当一个神经细胞准备要“邮递包裹”时，细胞膜上的那两种“圈套”蛋白质的拉链片段首先铰合在了一起，然后囊泡膜上的“圈套”蛋白质的拉链片段也过来和它们铰合在一起。在这个过程中，囊泡被逐渐拉近神经细胞膜，然后囊泡膜和神经细胞膜贴近、融合，囊泡里的神经递质就释放到神经细胞外。运输过程完成后，又有一种蛋白质过来，把铰合在一起的拉链片段解开，这样“圈套”蛋白质又可以用于下一次包裹运输。■

(责编 桑新华)



罗斯曼发现了一组蛋白复合物，这种复合物可以使囊泡融合到相应的目的内膜系统或者细胞膜中去。囊泡上的蛋白会结合到膜系统的特异补体蛋白上，确保囊泡的正确融合，并使运输的分子传递到正确的位置