

受体之百年解密

撰文 廖俊林



伦敦大学学院的夏费尔



罗伯特·莱夫科维茨和布赖恩·科比尔卡

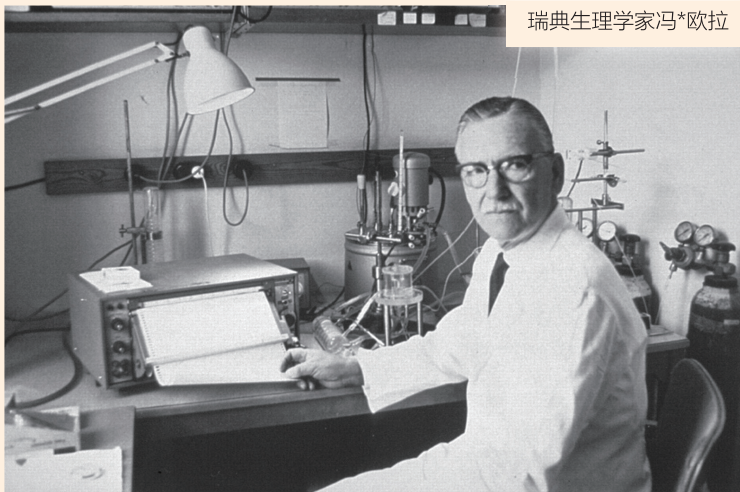
早在19世纪七八十年代，学者们就陆续发现了肾上腺的水解物对动物有严重的毒性作用。1894年，伦敦大学学院的奥利弗与夏费尔首次发布了针对肾上腺提取物的系统研究。在研究中，他们发现了肾上腺

提取物含有维持血管与肌肉张力的物质，其作用类似于刺激交感神经，但切除交感神经并不影响它的作用。于是，奥利弗与夏费尔掀开了解密激素受体的帷幕，这一科学史剧本演了近120年，直到2012年，诺贝尔化

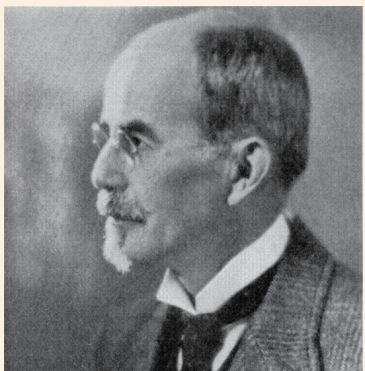
学奖授予罗伯特·莱夫科维茨和布赖恩·科比尔卡，才将这一帷幕降下来。

1899年，美国化学家约翰·雅各布·阿贝尔将肾上腺提取物纯化，并将之命名为肾上腺素 (Epinephrine)。这一命名来源于希腊文，其字根Epi代表上或旁，Nephr指肾，而ine指因子、物质。随后日本学者高峰让吉在1901年也得到了更纯的肾上腺素，他称之为Adrenalin，采用的是拉丁文对应的字根，后来演化为Adrenaline，这三个术语在字面上的意思完全一样。纯化的肾上腺素作用不如肾上腺提取物强，因此，相当长时间内，文献中相关研究依然是以肾上腺提取物为主。

继奥利弗与夏费尔之后，英国生理学家兰利在1905年明确提出了“接受物质”这一概念，来描述肾上腺素等物质起作用所对应的化学结构。兰利的实验室还确定，许多跟肾上腺素相近的胺类物质同样具有拟交感样作用。1921年，美国生理学家坎农与尤力底一道发现，刺激交感神经能产生类似



瑞典生理学家冯*欧拉



美国化学家约翰·雅各布·阿贝尔



日本学者高峰让吉



英国生理学家兰利

因为这一发现获得了1970年的诺贝尔生理学或医学奖。冯*欧拉是大数学家欧拉的后代，他的父亲是瑞典化学家冯*欧拉-切尔平，获得了1929年的诺贝尔化学奖。

后来兰利的“接受物质”演化为“受体”一词。在冯*欧拉做出划时代贡献之时，美国化学家雷蒙·阿尔奎斯特极为敏锐地猜想到，肾上腺素起码存在两类受体，并将之命名为阿尔法与贝塔受体，即希腊文的甲乙型受体。阿尔奎斯特的实验依据是肾上腺素类物质的广泛生理作用，他用6种肾上腺素类物质进行实验，发现这些物质虽然起着相类似的作用，但其作用强度在不同的器官间有着明显差异。因此，他猜测，不同器官与不同药物的作用强度之所以有巨大差异，是因为受体的不一样，起码存在着两类肾上腺素受体。现在我们知道的两大类肾上腺素受体，甲型受体又分成两种亚型，而乙型受体还分成三种亚型。

阿尔奎斯特的论文命运要为许多投稿被拒的文章作者提供巨大的安慰，这篇论文发表在1948年的《美国生理学杂志》上，被上千篇的其他论文引用。但是，阿尔奎斯特提起它就满腹牢骚，最先投稿《药学与

于肾上腺素的物质，他们将之命名为交感素。

25年后，瑞典生理学家冯*欧拉发表了她的系统研究，证明交

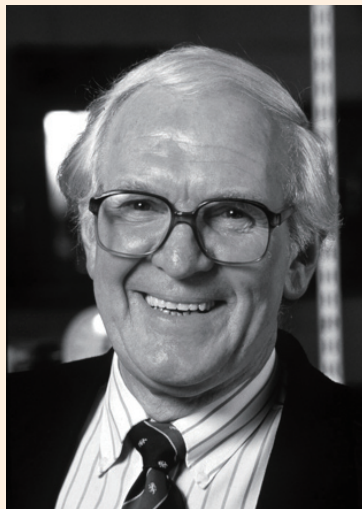
感素是去甲肾上腺素，随后还发现去甲肾上腺素存在于几乎所有组织器官中，是生命活动中最重要的物质之一。冯*欧拉



美国化学家雷蒙·阿尔奎斯特



美国生理学家坎农



苏格兰医生与化学家詹姆斯·布莱克

实验治疗药物》杂志被拒，参加一项评奖也名落孙山，阿尔奎斯特走后门找到熟人才投稿成功的，发表后5年内无人问津。

阿尔奎斯特理论的影响却是巨大的，苏格兰医生与化学家詹姆斯·布莱克在20世纪50年代决心寻找一种专门抑制贝塔（即乙）受体而不影响阿尔法（即甲）受体的药物，从而治疗冠心病。1958年，他加入帝国化学工业药业部从事相关研究；1962年，他合成了普隆赛洛尔，一种贝塔受体抑制剂，基本上实现了他的梦想。不过，此药有致癌性，无法用于临床。通过进一步的修改结构，1964年，他合成了代码为ICI45520的药物，即普萘洛尔，并取得了巨大的成功。在1988年，布莱克因为发明普萘洛尔与开创合成药物

先河而获得诺贝尔生理学或医学奖。

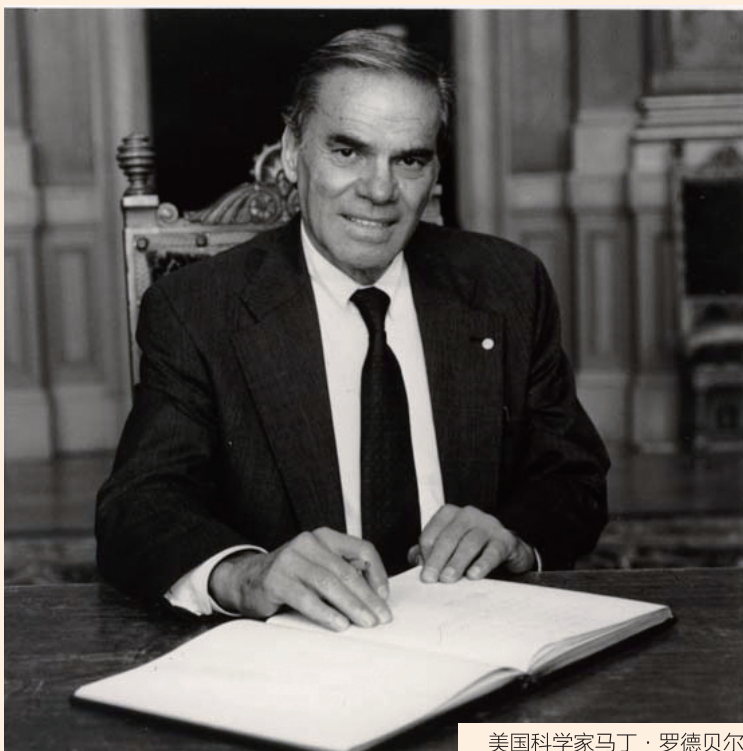
在科学家寻找受体相关药物时，化学家，现在应该叫生物化学家也在启动探索受体作用机理的研究。通过结合受体而起作用的物质叫配体，配体中能跟受体结合并发挥生理作用的称为激动剂，如果不产生作用，就叫抑制剂，因为抑制剂的存在会竞争性抑制激动剂的作用。这些概念对于现在的我们来说非常明确，但对于20世纪50年代的人来说却是雾里看花，没有机会看到事物的全貌，只能凭有限的化学反应信息进行推断。生物化学之所以引人入胜便在于此。

当英国科学家萨瑟兰开始从事激素及受体研究时，学界针对激素仅仅知道其生理作

用，动物模型往往是整个动物。

很快，萨瑟兰过度到用单个器官，更进一步到器官切片，再到细胞提取物，自然界的奥秘就这么一层一层地揭开了。萨瑟兰在1957年发现环单磷酸腺苷，简称为环腺苷酸（cAMP）。环腺苷酸对于生物化学学生来说极为易记，它无非是三磷酸腺苷（ATP）脱掉两个磷酸分子，再与邻近羟基脱水生成一个磷酸环而成。ATP是细胞内的能量储存基本单位，只要学过理科课程就人尽皆知。环腺苷酸的意义在于它是细胞内第二信使。

激素与受体结合，要产生生理作用，必定要把信息传导到细胞内，细胞膜把细胞内外环境隔离开来，激素要起作用，就必须要通过第二信使把信息



美国科学家马丁·罗德贝尔

传递到特定细胞内结构功能单位。激素本身是一种信号传递，把生物体外环境的信号传递给体内的细胞，所以激素是第一信使。第一信使不能进入细胞内，就像戒备森严的军工厂，给厂内的人送信，是不允许自由进出厂围墙（细胞膜）的。就像邮递员只能把信送到大门口或者军工厂指定的信件集散点，然后由厂内有安全通行许可的投递工传达信件，第二信使就是厂内的投递工。萨瑟兰的贡献就在于发现环腺苷酸是厂内投递工，这项工作得到了诺贝尔评奖委员会的高度评价，他独享了1971年的诺贝尔生理学或医学奖。

知道了第一信使，也知道了第二信使，科学家开始寻找二者之间的功能与结构。美国科学家阿尔弗伊德·吉尔曼和马丁·罗德贝尔闪亮登场。罗德贝尔是一个睿智的学者，以理论见长，而吉尔曼则是实验研究高手，他们合力之下，找到了军工厂传达室的分发员——G蛋白。在罗德贝尔的理论中，外来的信使要与传达室的接收员（即受体）接洽，接收员把信息传递给分发员。分发员的作用不仅仅是传递信息给第二信使，它还需要把信号强化扩大再往下传，才能诱使细胞执行所需要的生理功能。

在罗德贝尔与吉尔曼的实

验研究中，他们发现了细胞膜系统激活第二信使需要三磷酸鸟苷的参与，随后进一步的研究发现了G蛋白。G蛋白在中文中要念成鸡蛋白，鸡者，鸟之一也，鸡（G）蛋白其实就是鸟蛋白之意。GTP所结合的是G蛋白的甲（阿尔法）亚基，甲亚基一旦跟GTP结合，鸟蛋白就“鸟散”，它就不能跟另外两个亚基（乙与丙）的结合体紧密粘在一起了，鸟散的鸟蛋白就处于激动态，甲亚基就一个劲儿地激活后续的第二信使，产生相应的生理作用。在正常情况下，激活态的甲亚基不久就脱去一个磷酸分子，GTP变回GDP，即二磷酸鸟苷。跟GDP结合的甲亚基恢复跟G蛋白的乙丙亚基结合体粘在一起的能力，鸟蛋白又“鸟聚”，终止了信息的放大与传递。

由第二信使找到传达室的分发员，罗德贝尔与吉尔曼在生物化学与细胞机制上做出了重大贡献，他们也因此而获得了1994年的诺贝尔生理学或医学奖。

时间推进到20世纪70年代，莱夫科维茨走上了历史舞台。20世纪70年代是分子生物学的爆炸时代，比如基因克隆技术的发展以及诸多分子研究技术都起源于这个时代。莱

夫科维茨充分利用了这个时代的技术优势，从多方位定性定量研究了军工厂的传达室及其接收员。迟至20世纪70年代，“受体”仍然是一个抽象概念，许多人并不把它和具体结构相连。比如，提出肾上腺素受体分两类的阿尔奎斯特在1973年仍然相信受体并非单一的结构，而可能是多个相关结构形成的概念性组合。莱夫科维茨通过放射性配体研究证明受体结构的单一性，并完成了对受体分离、重组、克隆以及鉴定了受体的结合区。在20世纪70年代，这些受体因为跟鸟蛋白的紧密关系而获得了鸟蛋白结合受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)这一总揽性名称。

20世纪80与90年代是基因研究时代，GPCR成为生物化学与医学的常用名词，因为它被发现广泛存在于细胞信号机制中。据估计，现有的药物研究超过半数都与GPCR相关。在20世纪80年代中期，科比尔卡成为了莱夫科维茨的博士后研究生，他在针对GPCR的基因研究中起到了重要作用。不过，他之所以能获得诺贝尔奖，却是因为他在2011年针对GPCR之一——贝塔2-肾上腺素受体的形态学研究获得最后成功。科



美国科学家琳达·巴克

比尔卡通过微观结晶研究把百年前开始困惑并吸引无数代科学家的肾上腺素受体完完全全地摆在我们面前，透细胞膜激素信号传导机制至此差不多全弄明白了。

GPCR是一种透膜蛋白，它有一个别名，有的人认为其别名更准确，因为GPCR也不是就一定完全依赖于鸟蛋白的，这个别名叫七次透膜受体。它的蛋白链有七次穿过细胞膜，在膜外形成特征性识别结构，特征

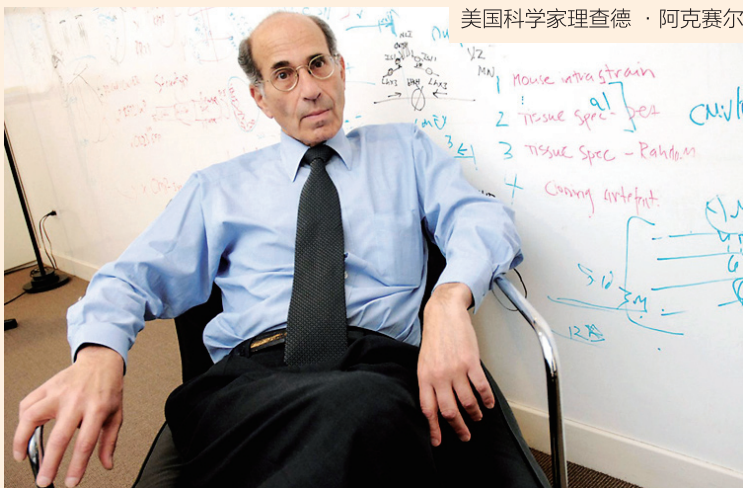
性识别结构与配体结合后，导致七次透膜受体发生结构性改变，这种改变导致了细胞内一端结合的G蛋白甲亚基与GDP脱离结合GTP，从而启动细胞信号传递。

除了激素外，还有大量的生理机制依赖于鸟蛋白依赖性受体，比如我们的嗅觉，就依赖于大量的结构相似的嗅觉受体，这些受体全是GPCR。我们能够区分不同的气味，就在于气味物质中含有的配体激动了

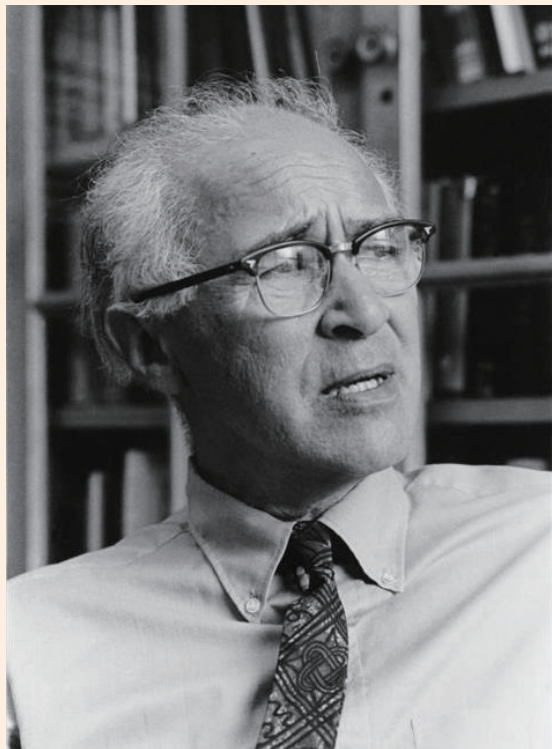
这些受体，再启动相应的第二信使，使我们获得了关于气味的信息。在2004年，美国科学家理查德·阿克塞尔和琳达·巴克就因为20世纪90年代针对嗅觉受体的研究而获得了诺贝尔生理学或医学奖。

在百年解密受体的进程中，在1967年获得了诺贝尔生理学或医学奖的乔治·沃尔德也值得一提，他发现了动物针对光线感觉的分子学机制。在视觉细胞膜上，分布着一种感光蛋白，它的表面则结合有感光色素，比如视黄醛。视黄醛在吸收光照后，会从11-顺式变为全反式视黄醛，全反式视黄醛会导致感光蛋白发生结构变化，产生光信号。视黄醛也称维生素A醛，它所结合的感光蛋白叫视紫红质，是视杆细胞的主要视蛋白，也是我们夜视的基础。如果缺乏维生素A，就会造成夜盲。感光蛋白，或视蛋白，就是GPCR的一种。

在百年解密过程中，这些获得诺贝尔奖的科学家代表着相关领域研究所获得的巨大进步，但他们的成功还跟为数众多学者的努力是分不开的，这些学者渐进式地促进了我们对于激素、受体以及神经介质的科学认识。比如20世纪70年代受体与基因研究爆发的年代里，众多的学者还发现了位于



美国科学家理查德·阿克塞尔



美国生物化学家乔治·沃尔德

神经突触的神经细胞上的自受体，自受体为神经细胞在突触释放神经介质提供负反馈，调节神经介质（即激素）的释放量。自受体也是GPCR，往往借助于G蛋白与第二信使实现相关调节功能。为揭示自受体在20世纪70到80年代做出杰出贡

献的科学家就足以装满一本厚厚的科学史著作，远远超出一篇短小的科普文章所能表述的内容，请每位读者在心里默默地向他们以及本文无法提及及其他众多贡献者致敬。■

（责编 桑新华）