

分子马达的调节机制

于琨, 韩英荣, 展永, 郭知广, 曾令波

引言

细胞维持生命就需要不断与外界进行物质交换, 并且在细胞内部也频繁地进行着物质交换。细胞内部高度分化, 由不同的细胞器(如细胞核, 高尔基复合体等)组成, 我们将细胞器比做“工厂”, 每个工厂都有自己独一无二的“产品”(货物), 细胞器是如何将产品分配给他们的“消费者”以及其他的工厂呢? 在细胞内, 运输货物的主要任务由分子马达(简称马达)家族中的肌球蛋白, 驱动蛋白及动力蛋白来完成。马达完成运输的过程可分为三步:(1)识别货物并与货物结合;(2)沿着各自的“轨道”完成多个化学-力学循环, 运输的过程中可能需要马达之间任务的交接;(3)将到达目的地时, 识别目的地并将货物卸下。为了深入的介绍马达的调节机制, 在内容上作了如下安排: 1. 介绍马达的基本概念及分类。2. 介绍马达的结构及其运动特性。3. 介绍单个马达的调节机制。4. 介绍不同种类马达间的调节机制。

1. 分子马达的概念及分类

分子马达是一类可将化学能(如贮藏在三磷酸腺苷 ATP 分子中的化学能)或化学势(如质子动力势)直接、高效的转换为机械能, 并产生协调的定向运动而做功的蛋白, 其线度约为 20—100nm。单个马达运输货物的速度一般为每秒几百纳米到几个微米。

马达包括: 细胞骨架蛋白、旋转马达、核苷酸马达等几大类。本文主要讨论细胞骨架蛋白——驱动蛋白(kinesin)、动力蛋白(dynein)和肌球蛋白(myosin)。其中, 驱动蛋白与动力蛋白是依赖于微管的马达, 而肌球蛋白是依赖于微丝的马达。

微丝与微管构成了细胞内的主要运输网络。微丝在细胞内的分布几乎随机的, 而微管则在细胞核附近富集。微丝, 亦称纤维肌动蛋白, 是由球形肌动蛋白单体组成的多聚体(直径约 7nm)。因为肌动蛋白两端的装配速率不同, 装配快的一端称为正极, 慢的一端成为负极。微管是由 13 条原纤维构成的中空管状结构, 直径 22—25nm。每一条原纤维由微管蛋白二聚体(约 8nm)线性排列而成。微管的极

性定义和微丝的一样, 负极靠近细胞核, 正极靠近细胞膜。

2. 不同分子马达的结构及特点

骨架蛋白马达结构一般可分为: 头部, 螺旋的颈部及尾部结构域。其中马达的头部具有 ATP 酶的活性, 并且可以和轨道结合。一般认为颈部是将化学能逐步放大并最终转化为机械能, 因此也称颈部结构域为换能器。尾部则经常与货物相结合。对于不同的马达, 其具体结构特点为:

动力蛋白可分为两类: 纤毛轴(axonemal)动力蛋白和质臂(cytoplasmic)动力蛋白。本文主要讨论质臂动力蛋白-1(简称动力蛋白)。动力蛋白是沉降系数(颗粒在单位离心力场中粒子移动的速度)为 20S 的蛋白复合物。它由两条重链(DHCs; 520KDa), 两条中间链(DICs; 74KDa), 几条轻链中间链(DLICs; 53—57KDa), 几条轻链(DLCs)组成。动力蛋白马达头部结构域较大, 每一个头部有一个由 7 个球状结构域组成的环状(rink-like)结构, 一个头部最多可以结合 4 个 ATP 分子。AAA1-4 为 ATP 结合位点, AAA5-6 没有 ATP 结合活性。动力蛋白的头部通过 13nm 长的茎(stalk)与微管结合。动力蛋白在微管上运动时, 可以在不同的原纤维上切换。

传统的驱动蛋白如驱动蛋白-1 由两条重链(KHCs; 120KDa), 两条轻链(KLCs; 64KDa)及螺旋缠绕(coiled-coil)的尾部组成。根据驱动蛋白动力域位置的不同可分为: N 类、M 类和 C 类, 其中通常的驱动蛋白为 N 类, 而 ncd 蛋白为 C 类。N 类驱动蛋白向微管正极移动, C 类驱动蛋白向负极移动。所有驱动蛋白头部结构域都含有相似的氨基酸序列。

肌球蛋白, 由 2 条轻链和 2 条重链组成, 分子量约为 450KDa。肌球蛋白可分为传统及非传统肌球蛋白两类, 后者单个可以运输货物, 前者需要多个马达协同运输。肌球蛋白 V 和肌球蛋白 VI 属于非传统肌球蛋白, 分别沿微丝的正极和负极运动。肌球蛋白 V 的颈部区域(也称为杠杆臂, level arm)长约 24 nm, 每个杠杆臂包含 6 个模体(motifs), 其中每个模体最多可结合 4 个钙调蛋白。

值得注意的是,动力蛋白与肌球蛋白 V 的一条轻链(8KDa)是相同的。驱动蛋白-1 与肌球蛋白 V 的头部结构域包含着十分相似的蛋白质折叠结构,甚至连功能催化活性部位的残基都是同源的。这为驱动蛋白与肌球蛋白具有相似的调节功能奠定了结构基础。

3. 单个马达的调节机制

3.1 马达与货物的结合

马达可以运输多种货物,包括蛋白复合物以及蛋白与核酸的复合物。马达与货物的结合主要是通过尾部或者由轻链来完成,这个过程可能需要某些辅助蛋白协助完成。结合的货物视马达的种类而异:

驱动蛋白多样性的尾部使其与蛋白质,膜泡,染色体, mRNA 等结合。驱动蛋白通过轻链的三缩氨酸位点(tricopeptide repeats)可结合多种蛋白。值得注意的是,驱动蛋白的重链能够和驱动连接蛋白(kinectin)结合。

肌球蛋白以酵母菌肌球蛋白 V 的同构体(isoform)myo2p 为例,它可以介导多种货物的胞内运输。晶体结构显示 myo2p 的尾部结构域明显的分成 2 个子结构域:一个结构域与液泡(vacuoles)结合,另一个结构域与膜泡(vesicle)相结合。肌球蛋白 V 通过 Rab 蛋白将货物运输到膜上。老鼠的肌球蛋白 Va 在缺乏 Rab27a 蛋白时,不能将货物黑色素小体(melanosome)固定到膜上。这一现象表明:马达将货物运输到目的地时可能需要其他蛋白的辅助来完成。

动力蛋白与货物结合的结构域为中间链,轻链中间链, Tctex-1, Roadblock 和 LC8。动力蛋白轻

链的 Tctex-1 可与视紫红质(rhodopsin,一种结合蛋白)结合。动力蛋白轻链中间链可与中心粒周蛋白(pericentrin)结合。由于动力蛋白可以同时结合多种货物,这使得它可以完成多重任务。

大多数货物与动力蛋白中间链结合时,需要动力蛋白激活蛋白(dynactin)的辅助才能完成。动力蛋白激活蛋白主要由肌动蛋白相关蛋白-1(actin-related protein 1, Arp1)和柔韧的侧臂(side arm)组成(如图 1)。其中,肌动蛋白相关蛋白-1 的正端由肌动蛋白加帽蛋白 CapZ(actin-capping protein)加帽,其负端由 Arp11, p62, p25, p27 构成异四聚体(heterotetrameric)。柔韧的侧臂由 2 个 p150/Glued, 4 个动力蛋白激活蛋白亚单位(dynamitin)和 p24/p22 同二聚体组成。p150/Glued 的每个球型头部都有一个与微管结合的位点,肌动蛋白相关蛋白-1 被认为与货物结合。动力蛋白或其他马达与动力蛋白激活蛋白的结合位点沿着或接近侧臂的底部。

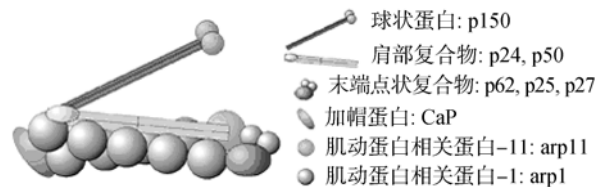


图 1 动力蛋白激活蛋白的结构示意图

3.2 单个马达活性的调节机制

马达的活性是指马达头部结构域的 ATP 酶被各种机制激活,可进行有效的化学-力学循环,从而产生运动。下面介绍单个马达的活性是如何被具体调节的。

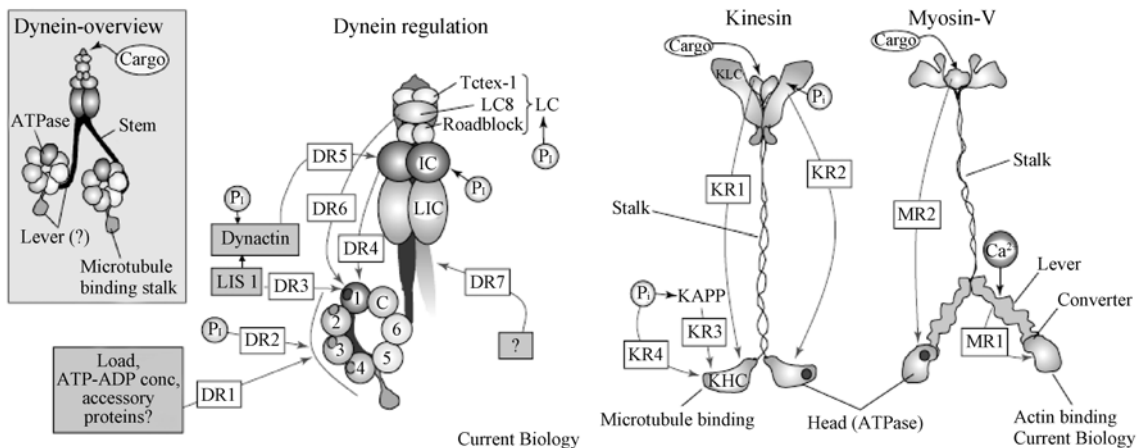


图 2 马达的调节机制示意图:左图为动力蛋白结构示意图及可能的调节机制;右图为驱动蛋白及肌球蛋白的结构示意图及可能的调节机制

驱动蛋白的调节(Kinesin regulation,KR)

KR-1: 截断(truncation)和定点突变技术表明驱动蛋白尾部结构域的一个模块可以抑制头部结构域的 ATP 酶活性。当驱动蛋白的尾部不与货物结合而与马达头部结合时可以阻止无效的催化过程。这种头尾相接的方式(tail-to-head)可以将驱动蛋白关闭,使之处于抑制的状态。当驱动蛋白的尾部与货物结合后,其头部将处于 ATP 酶活性状态,一旦马达与微管结合便可以进行运动并运输货物。

KR-2: 依赖于钙离子的钙调蛋白调节驱动蛋白-1的轻链,当钙离子浓度过低或过高都将抑制 ATP 酶的活性。细胞可以通过细胞膜上的钙离子通道及内质网中的钙库调节细胞内的钙离子浓度,从而达到调节驱动蛋白头部 ATP 酶活性的目的。

KR-3: 通过与驱动蛋白-1相关的磷蛋白的磷酸化过程来调节 ATP 酶的活性。

KR-4: 驱动蛋白-1重链的磷酸化可以调节马达的活性。

肌球蛋白的调节(Myosin regulation,MR)

MR-1: 钙离子与肌球蛋白结合诱导其构象发生变化,增强马达 ATP 酶的活性。这一调节过程与 KR-2 相似,细胞通过调节钙离子浓度来调节马达的运动。

MR-2: 通过负染电子显微镜观察到肌球蛋白 V 的尾部结构域可以折叠与头部结构域结合,从而抑制其 ATP 酶的活性,这种方式与 KR-1 相似。货物与马达尾部结合可以激活马达头部 ATP 酶的活性。

此外,肌球蛋白 V 尾部丝氨酸残基的磷酸化是普遍的调节机制。

动力蛋白的调节(Dynein regulation,DR)

DR-1: ATP 与 AAA1 的结合能力最强,与 AAA2-4 的结合取决于负载的大小和 ATP 的浓度。其他辅助蛋白与 AAA2-4 的结合可能调节马达头部与 ATP/ADP 的结合。颈部(stem)可以分别和 AAA1-4 作用,从而调节动力蛋白 ATP 酶的活性。

DR-2: 动力蛋白重链的磷酸化可以控制马达头部 ATP 酶的活性。

DR-3: LIS1(动力蛋白调节蛋白)可以和 AAA1 作用,从而调节 ATP 与 AAA1 的结合。LIS1 在神经元的移动(migration)和轴突的长程运输中起

作用。

DR-4: 动力蛋白轻链表达水平的不同,导致在不同的组织中动力蛋白具有不同的活性。

DR-5: 与轻链结合的动力蛋白激活蛋白可能通过结合其他蛋白来进行二级调节。

DR-6: 依靠动力蛋白激活蛋白的轻链通过是否磷酸化对马达头部 ATP 酶的活性进行调节。

DR-7: 其他蛋白对动力蛋白的调节。

从以上调节机制可以看出,细胞通过多种途径激活或抑制马达的 ATP 酶的活性,从而实现货物的集散。至于马达将货物运输到目的地后,通过何种机制识别目的地并卸下货物,目前还不清楚。卸下货物后的马达处于什么状态(头尾相接?)并在下一步起什么作用,现在并不清楚。

4. 多马达的调节机制

4.1 同家族马达的调节

近来,Comert Kural 等人通过观察黑色素颗粒(melanosomes)的位移,发现其最多分别由 5 个动力蛋白、7 个驱动蛋白或 4 个肌球蛋白运输。Comert Kural 发现在细胞内过氧化物酶体最多可分别由 11 个驱动蛋白或 12 个动力蛋白来共同运输。多马达共同运输货物有利于克服细胞内的黏滞力,加快货物的运输,马达之间协调一致可以提高货物的运输效率,一般认为由磷酸化来调节。

4.2 双向运输的调节机制

双向运输现象在细胞内是广泛的存在。许多货物包括膜泡,线粒体,mRNA,中间纤维,胞内体,神经囊泡及病毒颗粒等在微管上运输时呈现双向运动。货物在双向运输时,每隔 1, 2 秒方向便翻转一次。因此货物的运输由极性相反的马达的协作来完成。这涉及极性相反的马达间是如何合作的。当货物的运输方向发生改变时,需要某些机制去调节极性相反的马达。马达如何整合这些信息并使其处于活跃或抑制的状态是值得研究的问题。两种马达之间信息传递最可能的途径是直接接触。另外的机制是由动力蛋白激活蛋白,其他结合蛋白,或者蛋白激酶,磷酸化来进行调节。

马达之间直接接触的证据为:驱动蛋白轻链-1(KLC1)在神经组织中的最初表达为 61KDa,驱动蛋白轻链-2(KLC2)普遍表达为 67KDa 的蛋白,动力蛋白中间链(DIC)与 KLC2 的结合强于与 KLC1 的结合。这表明,马达通过接触可能传递信息并调

整其活性。另外的调节机制：动力蛋白激活蛋白的亚基 p150/Glued 不但可以与微管、动力蛋白的中间链及驱动蛋白-1 的轻链结合，而且可以和动力蛋白轻链及驱动蛋白-2 辅助蛋白 (KAP) 发生作用。动力蛋白激活蛋白亚基的过量表达可阻止驱动蛋白-2 与动力蛋白的运动。如果动力蛋白激活蛋白交替与两种马达保持相互作用，即在任意时刻保持只有一种马达处于开启的状态，则双向运输就可以实现。

4.3 不同网络间马达的协调

货物(包括色素颗粒,神经囊泡,线粒体,胞内体等)可以在微丝和微管上移动,这个过程需要不同家族马达的切换来完成。对于不同网络间马达的协调,以黑色素颗粒的运输(图3)为例。

驱动蛋白及动力蛋白是如何与肌球蛋白进行货物交接的?

由驱动蛋白-2(A,D)或动力蛋白(B,E)在微管上运输或由肌球蛋白 V 在微丝上运输,运输的方向由双箭头指出。在分散态(dispersion) 驱动蛋白-2 和动力蛋白交替处于活跃态,当货物由微管向微丝转移时,肌球蛋白 V 将接管动力蛋白上的货物并继续运输使黑色素进一步扩散。驱动蛋白与动力蛋白是否

与货物脱离及受什么因素调节还不清楚。在聚集态 (aggregation),当货物由微丝向微管转移时,驱动蛋白将处于活跃状态,从而接管肌球蛋白 V 上的货物。值得注意的是,肌球蛋白 V 的两个头部都处于与 ADP 结合的状态时,对于外力不敏感,当肌球蛋白 V 只有一个头与微丝结合是最容易受外力影响。肌球蛋白 V 的以上特性在货物交接时发挥着更大的作用。

此外,微管结合蛋白牛磺酸 (tau) 的过度表达显著减少了驱动蛋白的运输距离并且调节其速率。tau 可以减少参与运输的驱动蛋白个数,便于肌球蛋白 V 将货物从微管向微丝的切换。

实验发现了肌球蛋白-2 与驱动蛋白的之间的物理接触,即老鼠体内驱动蛋白结构域的残基 433, 411, 376 或 367 可分别与肌球蛋白-2 尾部的残基 1185, 1187, 1197 或 1185 结合。这表明,马达之间的接触可以传递信息来调整马达的动力学行为。有意思的是,肌球蛋白 V 的球形尾部结构域可以与驱动蛋白的杆状尾部结构域形成异马达复合结构。关于驱动蛋白与肌球蛋白 V 相互作用或动力蛋白与肌球蛋白 V 相互作用的研究未见诸报道。

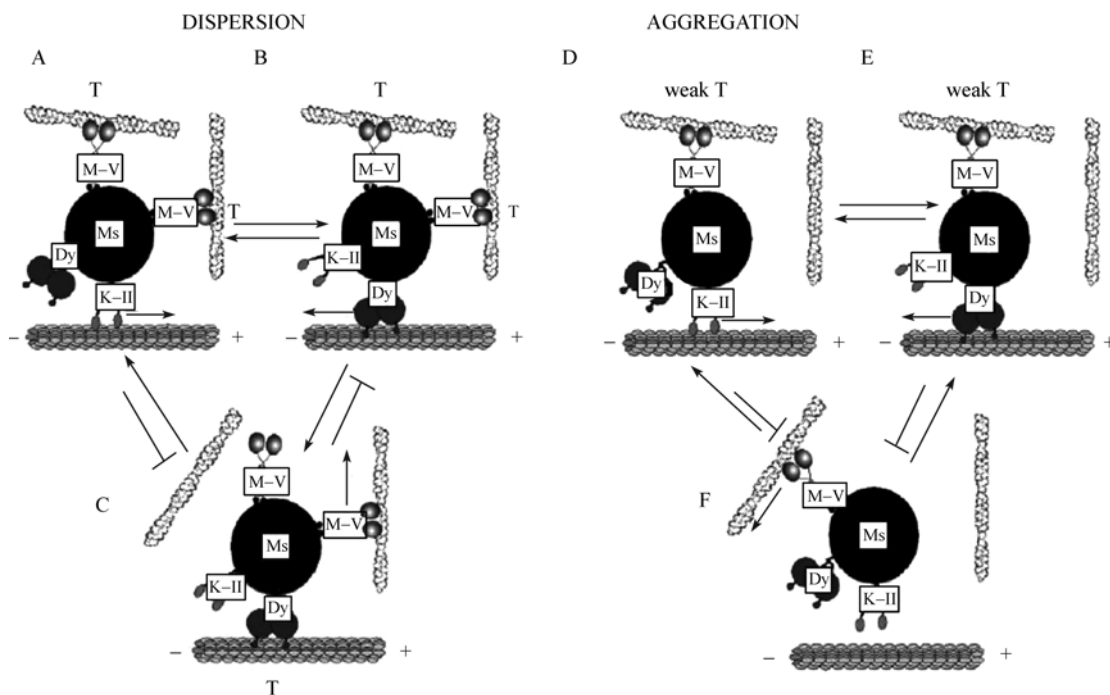
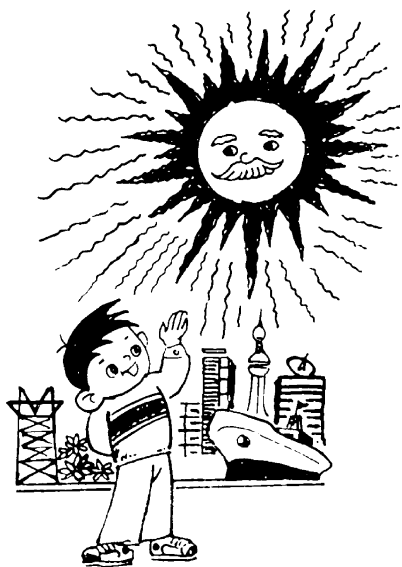


图3 不同网络间马达的协调：黑色素颗粒的色散态与聚集态

太阳能技术在照明中的应用

韦 韧



随着经济的发展，社会的进步，人们对能源提出了越来越高的要求，寻找新能源成为当前人类面临的迫切课题。由于太阳能发电具有火电、水电、核电所无法比拟的清洁性、安全性、资源的广泛性和充足性等优点，太阳能被认为是 21 世纪最重要的能源。目前太阳能应用技术已取得较大突破，并且已较成熟地应用于建筑楼道照明、城市环境亮化照明、太阳能热水供应及采暖等系统。太阳能技术的发展，给太阳能在照明中的应用带来了更加广阔的前景。

太阳能被认为是 21 世纪最重要的能源。目前太阳能应用技术已取得较大突破，并且已较成熟地应用于建筑楼道照明、城市环境亮化照明、太阳能热水供应及采暖等系统。太阳能技术的发展，给太阳能在照明中的应用带来了更加广阔的前景。

一、 太阳能电池

太阳能电池是利用半导体材料的电子学特性实现光电转换的固体装置。太阳能照明灯具中使用的太阳能电池是由多片太阳能电池并联构成的，因为受目前技术和材料的限制，单一电池的发电量十分有限。常用的单一电池是一只硅晶体二极管，当太阳光照射到由 P 型和 N 型两种不同导电类型的同质半导体材料构成的 P-N 结上时，在一定的条件下，太阳能辐射被半导体材料吸收，形成内建静电场如图 1 所示。从理论上讲，此时，若在内建电场的两侧面引出电极并接上适当负载，就会形成电流。近年来，非晶硅太阳能电池的研制也取得了更大的进展，由于其具有生产成本较低、工艺简单、节省原料等优势，将在未来光电技术中占有重要地位。太

阳能电池的输出功率是随机的，在不同时间，不同地点，同一块太阳能电池的输出功率是不同的。

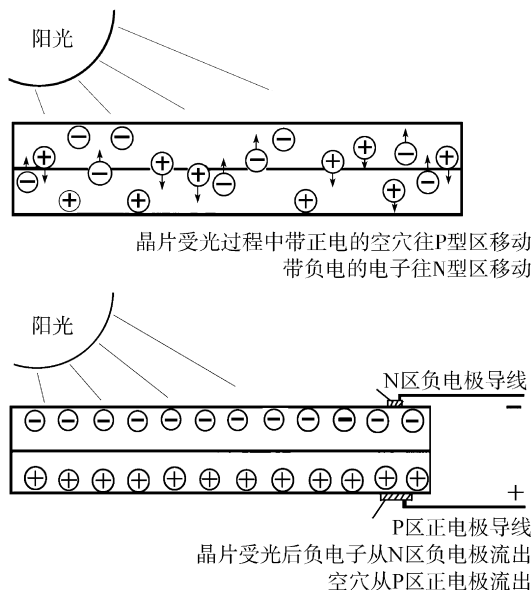


图 1

二、 太阳能照明方案

太阳能光电技术的应用不仅在边远地区和暂时缺电地区具有十分重要的地位，在其他地区也已迅速普及，已经应用在交通、建筑、农林等各个行业中。尤其在照明工程中，更是异彩纷呈。目前太阳能光电技术在城市环境亮化照明中的应用业已起步，并以快速发展的势头逐步普及应用。学校、公园、住宅小区、别墅等场所的指示牌、警示牌，如图 2、图 3 所示；草坪灯、路灯等如图 4 所示，均可采用太阳能光电照明技术，使公共照明更方便、安全、环保、节能。太阳能亮化照明的工作原理是：由太阳能电池板作为发电系统，让电池板电源经过

5. 总结与展望

本文介绍了马达与货物的结合，马达活性的调控，以及不同种类马达之间的调控机制。这对于深入了解分子马达的功能，具有启发作用。然而，目前对这方面的了解还不够深入，尤其对于不同家族马达

之间的具体相互作用了解不是十分深刻。所以，十分有必要关注这一方面的研究进展。对分子马达运输网络中调节机制的理解，涉及到生物物理学，生物化学，分子生物学的合作，我们期待这一领域的进展。

(河北工业大学生物物理研究所 300401)