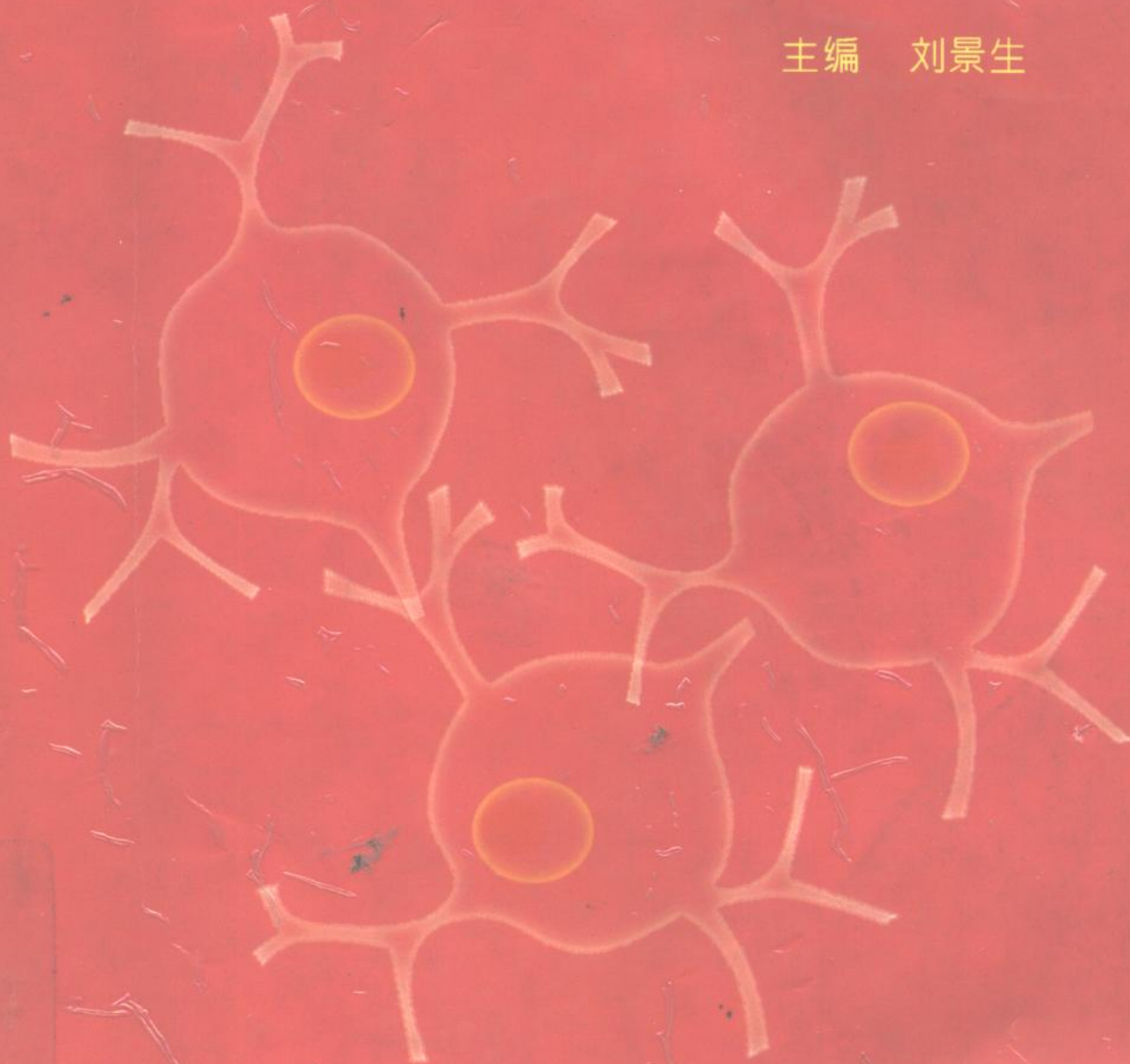


细胞信息与调控

现代生物医学丛书

主编 刘景生



北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

细胞信息与调控/刘景生主编. —北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998
(现代生物医学丛书)

ISBN 7-81034-798-5

I. 细… II. 刘… III. 细胞-生物信息论 IV. R318.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 00078 号

2018/6/1

细胞信息与调控

——现代生物医学丛书

刘景生 主编

责任编辑: 徐威 袁钟

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 24.5 印张 字数: 605 千字

1998 年 6 月第一版 1998 年 6 月北京第一次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-81034-798-5/R·796

定 价: 56.00 元

序

今年初夏去西安参加《药理学与药物治疗学全书》的一次编审会之前,即应刘景生教授之约,为他主编的这本《细胞信息与调控》作序。回京后刘景生交给我本书十九章近百万字的付梓前终稿,为我写序参考。在炎热夏季里我通读了全稿,看出十余位作者所写的都是前沿知识,为读者提供了关于“细胞信息”的许多方面许许多多的信息和知识。书稿内容都是生命科学的基础知识及其近年的进展,我很高兴得知这本基本理论将在《药理学与药物治疗学全书》之前出版,因为后者是一本专业性更接近医疗实践的大型参考书。《细胞信息与调控》一书将为读者奠定更多的理论基础和提示当前研究方向。

几年前我曾在《复旦神经生物学讲座》上发表过两篇综述,回顾了受点学说(receptor theory)的百年历史和受体研究在药理学和医学生物学研究中的走向。在回顾历史和瞻望发展之中,我深刻体会到,一个基本理论的成长和发展取决于无数科学研究的成果及由之产生的新发现、新概念和新技术。新的发现、概念和技术反过来又冲击和促进科研的发展和对事物新的理解、乃至提出新的理论。本书绝大部分内容都显示了科学技术进展的这一规律,可以看出近年由受点学说理论为导航的方方面面的科研,汇集到了生命信息这一焦点,并已有了长足的进步。悉心阅读者将可从各章收集的材料中找出那些关键的新发现、新概念和新技术,且会发现新技术更是关键中之关键。

现代生命科学脱胎于旧时生物学,而进入了高深层次。例如分离、克隆细胞、杂交细胞技术,又如基因复制、重组、表达、改造技术,都为探讨生命信息提供了深入研究的条件。此外,生命信息研究迅速前进在很大程度上是得助于各种先进的仪器,大幅度减少了如过去实验操作所投入的人力物力,并且缩短了实验周期。许多物理和化学因素的应用为生命现象的研究提供了各种信息,电子计算机的应用和现代数学处理使实验结果更加确切,并为之打下切实的理论基础,便于指导进一步的研究。现今生命信息的研究已脱离不了计算机,但细胞间信息传递的概念却早于计算机的应用。由本书也可看出在实验研究有新发现时提出的新概念和词汇常受计算机学语汇的影响。实则二者已是相互影响、相互促进,如计算机被称为电脑,联机成为网络,都是与生物体神经网络、细胞信使网络等生物结构与功能及生命活动有所关联的例证。瞻望计算机网络发展的未来,有说是世界已进入“信息革命”时代,或许可把生命信息的研究、认识 and 理论也带到一个新时代。

周廷冲教授(已故中国科学院院士)是我国最早进行受体研究的生化神经药理学家,他在我在世时和我多次谈论受点和受体问题、分子药理和生命信息传递问题,涉及一些具体的用词及其概念问题,例如“受点”和“受体”、“信息”与“信号”、“传递”与“转导”、“结合点”与“结合位点”等类似同义词的内涵和用处的问题。我们有一个共识,就是随着研究进展获得的新发现、新概念和新理论,用词必须表达其确切的内涵。我想这个共识可能有益于后来人。

美国迈阿密大学医学院生物化学系何仁杰教授是我的另一位好友,1980年应邀来我校讲学并指导有关cAMP的研究,受聘为中国医学科学院荣誉教授。他对祖国的科技进步十分关

注，他一直是 EW Sutherland 的合作者，从 Sutherland 早期研究提出第二信使概念时直到 Sutherland 逝世后，如今仍继续研究细胞信息，享有盛名。1994 年 5 月曾在台北主持一次名为“细胞传导系统”的国际学术讨论学。在导论中他说，“自第二信使概念开始形成以来，关于跨膜信号的研究不断增加，已经迅速延伸到生命科学的各个领域，因此我们需要经常对新发现予以复习研讨”。在会上何教授回顾了 Sutherland 发现 cAMP 的实验内容和第二信使概念的概貌。会期内还有十余位学者做了报告。讲述 30 多年来各方面的发展，讲题与本书各章颇有相似之处。

何教授在导言中也指出跨膜信息的研究进入了功能生物学范围，并扎根于遗传分子机制，应用这些知识将有益于理解疾病发生的机制，促进治疗。我想这正是本书编者和本人对本书作用的期待。

金荫昌

1997 年 7 月于北京

目 录

第一章 绪论	刘景生 (1)
第二章 生物膜的结构	潘华珍 (4)
第一节 生物膜的组成	(4)
第二节 生物膜的结构	(5)
第三章 细胞间信息传递及调控	吴克复 (18)
第一节 小分子信息物质与间隙连接	(18)
第二节 作为识别标志的表面抗原	(20)
第三节 细胞间信号分子——细胞因子	(28)
第四节 膜结合因子与可溶性受体	(55)
第五节 细胞因子调控网络和细胞语言	(57)
第六节 细胞因子治疗	(60)
展 望	(60)
第四章 离子通道及信息传递	(64)
第一节 细胞电生理及膜离子通道	王晓良 (64)
第二节 钠离子通道亚型、生理学及药理学	王晓良 (67)
第三节 钾离子通道及其调节	王晓良 (69)
第四节 细胞膜钙通道	何加强、郑永芳 (75)
第五章 受体学说研究及进展	左萍萍 (92)
第一节 受体学说发展概述	(92)
第二节 受体作用的基本原理	(97)
第三节 受体的调节	(104)
第六章 受体-配体结合及相互作用	张德昌 (108)
第一节 受体-配体相互作用概说	(108)
第二节 受体结合实验的理论基础	(109)
第七章 受体与 G 蛋白介导的跨膜信息系统	张德昌 (125)
第一节 概说	(125)
第二节 膜受体及其跨膜信号转导机理	(128)
第三节 甾体激素受体及其作用机理	(148)
第四节 信息传导体系的相互调节	(150)
第八章 磷脂与细胞信息	(154)
第一节 磷脂代谢与细胞信息调节	潘华珍 (154)
第二节 花生四烯酸代谢产物与细胞信息传递	程锦轩 (163)
第九章 胞浆内信息传递及第二信使	方 芳、张 放、刘景生 (168)
第一节 cAMP 信使系统	(169)

第二节	肌醇磷脂信使系统·····	(176)
第三节	胞内信使—— Ca^{2+} ·····	(187)
第四节	可逆性蛋白质磷酸化——胞内信息传递的公共通路·····	(201)
第五节	细胞内信使系统的相互作用·····	(204)
第十章	NO-cGMP 信息通路及调节 ····· 方 芳、刘景生	(207)
第一节	cGMP 的产生与 GC ·····	(208)
第二节	cGMP 的作用机制·····	(209)
第三节	一氧化氮——1 种新的信使 ·····	(212)
第四节	一氧化碳——另 1 种可能的信使·····	(226)
第十一章	蛋白质磷酸化与去磷酸化 ····· 陈华粹	(228)
第一节	蛋白激酶·····	(228)
第二节	蛋白磷酸酯酶·····	(230)
第三节	磷酸化蛋白激酶与酯酶的抑制剂·····	(231)
第四节	信息传递中的联级蛋白质磷酸化·····	(233)
第十二章	酪氨酸蛋白激酶, 酯酶 ····· 陈华粹	(239)
第一节	细胞因子受体·····	(239)
第二节	非受体型酪氨酸蛋白激酶·····	(241)
第三节	核内酪氨酸蛋白激酶·····	(243)
第四节	酪氨酸磷酸酯酶·····	(244)
第五节	胞浆内信号传递基质蛋白·····	(246)
第六节	细胞因子传递·····	(247)
第十三章	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶····· 臧梦维、刘景生	(249)
第一节	cAMP 依赖的蛋白激酶·····	(249)
第二节	Ca^{2+} /磷脂依赖的蛋白激酶 ·····	(251)
第三节	Ca^{2+} /钙调蛋白依赖的蛋白激酶 ·····	(253)
第四节	cGMP 依赖的蛋白激酶·····	(256)
第五节	DNA 依赖的蛋白激酶 ·····	(260)
第十四章	蛋白激酶抑制剂 ····· 方 芳、刘景生	(264)
第一节	丝/苏氨酸蛋白激酶抑制剂 ·····	(264)
第二节	酪氨酸蛋白激酶 TPK 抑制剂 ·····	(267)
结束语	·····	(269)
第十五章	细胞核内信息及调控 ····· 陈 曦	(271)
第一节	基因转录的调节·····	(271)
第二节	细胞周期的调节·····	(287)
第三节	物质核输入的调节·····	(299)
第四节	物质核输出的调节·····	(312)
第十六章	细胞周期及调节 ····· 杜国光、李平风	(318)
第一节	概述·····	(318)
第二节	细胞周期蛋白·····	(319)

第三节	Cdc 蛋白	(323)
第四节	细胞周期调控	(326)
第五节	细胞周期与疾病	(330)
第十七章	细胞凋亡与信息传递	潘华珍 (334)
第一节	Ca ²⁺	(334)
第二节	神经酰胺	(335)
第三节	蛋白激酶 C	(336)
第四节	cAMP	(337)
第五节	细胞凋亡与癌基因	(337)
第十八章	钙的代谢及生理功能	程锦轩 (345)
第一节	概述	(345)
第二节	钙代谢	(347)
第十九章	神经元通讯及调节	任民峰 (364)
第一节	讯号的发送与接收	(364)
第二节	受体的药理学概念和分子克隆	(366)
第三节	配体门控离子通道和 G 蛋白耦联受体	(367)
第四节	神经元通讯的突触前调节	(370)
第五节	神经元通讯的受体和受体后调节	(372)
英文缩写词表		(378)
编后语		(383)

第一章 绪 论

生物物种的繁衍,遗传特性的保持,以及生物个体的发生、发展,机体各部分之间和生物体内外环境的统一等所有生命活动,都是在细胞信息传递和调控下进行的。换句话说,一切生命现象,实际上都是机体内细胞对胞外信息的转导,并最终在胞内产生特定效应的一系列复杂的信号转导和调控的过程。所谓信息,与物质、能量一样,都属于生命的基本要素。生命的物质基础是蛋白质,而蛋白质的新陈代谢,则是生命现象的本质。生命体在新陈代谢中,不但存在着物质流和能量流,还存在着信息流。物质、能量和信息在生命系统中无时无刻不在变化,这3个量相互影响、有秩序的活动即为生命现象。而其中的信息流恰恰是生命活动的主导,起着调控物质和能量代谢的作用。这种复杂而微妙的信息传递和自我调控确保着机体的正常生存,其中任一环节出现障碍或发生信息传递时、空、量上的倒错,都会导致病理过程而引起疾病。所以说,细胞信息传递和调控是研究生命现象的基础。

人们对信息传递机制的认识起源于对激素的研究。1905年,Stalin和Bayliss发现肠促胰液肽后首先采用“激素”一词,并证明激素是由特定细胞产生、沿着循环系统转运的、传递生命活动信息的化学信使。1957年,Sutherland在研究胰高血糖素和肾上腺素对肝糖原的分解效应时,首先发现了存在于激素作用过程中1个热稳定、可透析的因子cAMP。这一信息传递生化研究的突破性进展,促使他提出了第二信使的假说。继cAMP-第二信使概念提出后,Krebs发现了cAMP依赖的蛋白激酶系统(cAMP-dependent protein kinase,APK)在信息传递中的作用。Greengard又于1970年首次证明了cGMP依赖的蛋白激酶系统(cGMP-dependent protein kinase,GPK)的存在。随后,日本神户大学的西泰美报道了蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)的作用。与此同时,人们亦开始肌醇磷脂代谢功能的研究。1975年,Michell提出了磷脂降解可打开钙通道的观点,Robert等的研究也证明了胞内钙的动员与胞外信号刺激引起的细胞膜肌醇磷脂的转变密切关联。后来又发现钙调蛋白(calmodulin)与 Ca^{2+} 结合后能调节某些蛋白激酶的功能,逐渐认识到 Ca^{2+} 作为1种信使分子,可以独立或其它信息分子相互作用,共同参与信息传递的整个过程。1977年,由Pfeiffer分离出1种鸟苷酸结合蛋白-G蛋白。它在受体和胞内效应酶之间起偶联调节作用。当胞外信息分子(如激素、神经递质、细胞因子、生长因子等)与其受体结合后,受体被激活,引起G蛋白上的 α 亚基与GTP结合,使G蛋白成为有活性的膜蛋白,进一步作用于膜内表面的效应分子,如腺苷酸环化酶(adenylylate cyclase,AC)、磷脂酶C(phospholipase C)等,而产生第二信使cAMP、DAG、 IP_3 等信息分子。这一过程对信号传递起了关键作用,其中G蛋白愈来愈被认为是一种重要的介导体。Gilman和Rodbell亦因对G蛋白研究的突出贡献而荣获了1994年Nobel生理学医学奖。80年代,Furchgott和Zawadzki发现乙酰胆碱引起动脉舒张依赖于血管内皮衍生的舒张因子(EDRF)。随着人们对EDRF的化学本质即一氧化氮(NO)的揭示,NO在巨噬细胞免疫功能,神经细胞传递功能以及中枢神经疾病中作用的研究,充分表明NO是一种新型的、不典型递质和理想的时空信使,在心血管、免疫和神经系统中发挥着重要作用。NO既可作为第一信使,又有第二信使的作用。它在pmol时起信息传递作用,而在nmol时则起毒性作用。NM-

DA-NO-cGMP 通路已被证实在生物体内普遍存在,成为当前神经科学研究的热点之一。近年来大量研究还发现,原癌基因及其蛋白产物不仅参与细胞的正常生长、分化过程,而且作为核内信使诱导细胞内信息传递过程,在生命活动中起极为基本而重要的作用。

跨细胞膜信息传递(transmembrane signalling)是外界信息分子特异地与质膜表面的受体结合,刺激细胞产生一定的生理应答的过程。跨膜信息传递机制有三个环节:受体识别,信号转导,细胞内效应。受体必须与特异配体有高度的亲和力,与之结合后发生构象变化以触发跨膜信号活动,受体介导的跨膜信息传递的基本机制及其结构基础包括:①配体调节的寡聚体离子通道,可为同聚体或异聚体。因此种跨膜传递不依赖于可在膜中扩散的或胞内的因子,所以其传递方式的特点是:迅速、准确、短时作用。例如突触前释放的各种神经递质激活的受体,包括烟碱型乙酰胆碱受体(n-AChR)、 γ 氨基丁酸受体(GABAR)、甘氨酸、5-羟色胺(5-HT₃)、N-甲酰-D-天门冬氨酸(NMDA)、谷氨酸、ATP受体等;此外还有某些跨细胞器膜传递信息的受体,如肌浆网上动员钙的ryanodine受体和内质网上的IP₃受体,介导Ca²⁺的转运。②配体调节的受体-G蛋白激活。发现的与G蛋白偶联的受体族的成员与日俱增,已不下30余种。如毒蕈碱型乙酰胆碱受体(m-AChR)、肾上腺素受体(α 1AR, β 1AR, β 2AR)、多巴胺受体(D₂ DAR)、5-羟色胺受体(5-HT_{1a}R, 5-HT_{1c}R, 5-HT₂R)、P物质受体(SPR)、K物质受体(SK₁R)、神经肽类受体、组胺受体、腺苷受体等。这些受体都具有7个跨膜的 α 螺旋结构,可为单体、同源或异源二聚体,其中每个亚基的胞浆面都含有G蛋白识别序列。胞内的C末端含有丰富的丝氨酸和苏氨酸残基,可供磷酸化。这类受体均需要G蛋白介导,可作用于离子通道,或激活(或抑制)胞内的效应酶系统,产生第二信使来实现跨膜信息传递,其激活过程慢而且复杂。③配体调节的单一肽链的受体。如受体酪氨酸激酶(RTK),包括许多生长因子受体,例如神经生长因子受体(NGFR),上皮生长因子受体(EGFR),血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)以及胰岛素受体(IGFR)。受体的胞浆部分具有蛋白酪氨酸激酶活性,可引起受体自身及特定底物的磷酸化,从而发挥生理调节作用。此外,还有鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase, GC)偶联的受体,如心钠肽(ANF)也由单一的肽链构成,其胞外的配体识别部位通过1个单螺旋与胞内的GC相连,进而调节第二信使cGMP的水平。

G蛋白属于同源性鸟苷酸结合蛋白的超家族,在信息传递中起着连接受体与效应器的枢纽作用。较早发现的G蛋白都存在于膜上,由 α 、 β 、 γ 三个不同的亚基构成,各种G蛋白的差别主要在 α 亚基上。受体与其激动剂结合后发生构象改变,导致 α 亚基上GDP $\rightarrow$ GTP的置换,活化的 α GTP与 $\beta\gamma$ 解离,两者都可进一步作用于特定的细胞效应器而引起生理反应。迄今已发现约20种不同的 α 亚基。这些G蛋白族可分别作用于特定的受体和效应器,例如腺苷酸环化酶、磷脂酶C(β_1 、 β_2 、 β_3)、磷脂酶A₂、cGMP磷酸二酯酶以及Na⁺、K⁺、Ca²⁺离子通道。例如G_s和G_i可分别激活或抑制腺苷酸环化酶;转导蛋白 α (transducin α)可激活视网膜细胞中的cGMP磷酸二酯酶。 α 亚基本身所具有的GTP酶活性是G蛋白的共同特性之一。以GTP酶控制的GTP $\rightarrow$ GDP置换作为开关,G蛋白调节着细胞跨膜信息传递,蛋白质的合成及转运,囊泡在胞浆中的转运,以及细胞的分化与增殖等过程。

第二信使是胞外第一信使(包括激素、神经递质、细胞因子、生长因子等)与其特异受体结合后,被激活的受体通过刺激特定的效应酶或离子通道,而在胞浆内产生的信使物质。例如环核苷酸类——cAMP、cGMP;肌醇磷脂代谢产物——IP₃和DAG。IP₃动员胞内钙储库

释放, DAG 可激活蛋白激酶 C。Ca²⁺ 广泛参与体内多种生理效应的调节, 尤其在 IP₃/Ca²⁺ 及 DAG/PKC 第二信使系统中占有重要地位, 因此 Ca²⁺、IP₃ 和 DAG 一起被确认为第二信使联合体。由于 Ca²⁺ 可反馈调节 IP₃ 的生成, 而且 Ca²⁺ 内流所诱发的胞内储 Ca²⁺ 释放 (CICR) 在信号传递和放大中起重要作用, 因此 Ca²⁺ 又可被视为独立的第二信使。

第二信使 cAMP 行使的功能是通过激活 cAMP 依赖的蛋白激酶。人们现已发现上百种受第二信使调控的蛋白激酶和蛋白磷酸酶。底物蛋白质的丝氨酸或苏氨酸 (抑或酪氨酸) 残基的磷酸化或脱磷酸化, 导致其构象或功能的改变, 从而引起细胞一系列生理生化反应。蛋白质的磷酸化被认为是各信使物质发挥作用的公共通路, 同时也是各信使分子进行调节的枢纽。大多数第一信使都是通过增加胞内第二信使水平而激活蛋白激酶, 改变底物磷酸化状态而介导细胞功能。由胞内第二信使激活的蛋白激酶系统有: APK 系统 (cAMP-PK), GPK 系统 (cGMP-PK), PKC 系统 (磷脂/Ca²⁺—PK), Ca²⁺/CaM 依赖的蛋白激酶系统。它们之间的相互作用代表着各种信使物质之间的相互调节。目前认为 PKC 系统在各信使系统相互作用的蛋白磷酸化过程中占有中心地位。

负责核内外信息传递的物质称为第三信使, 是一类可与靶基因特异序列相结合的核蛋白, 调节基因的转录水平, 因此可称为 DNA 结合蛋白, 发挥着转录因子或转录调节因子的作用。如原癌基因家族中的即刻早期基因, 其编码受第二信使诱导的核蛋白即为一种“核内第三信使”, 它参与基因调控、细胞增殖与分化以及肿瘤的形成等过程。从分子生物学意义讲, 细胞信息传递过程是以一系列蛋白质的构象和功能改变为基础的级联反应。而蛋白质的磷酸化则是这一过程中最基本的公共通路。

上述细胞信息传递机制的进展及概述, 不但向人们展示了研究生命活动本质的美好前景, 而且奠定了信息传递研究的基础理论。

第二章 生物膜的结构

细胞是生物体的结构和功能单位。细胞外层的膜称质膜。质膜、细胞器的膜及核膜统称为生物膜。

生物膜有多种功能。与生命科学中许多基本问题都有密切关系，如细胞起源、遗传信息传递、生物能量转换、物质运转、激素作用、神经传导、细胞免疫、细胞识别、细胞分化和增殖等。近来生物膜的研究已深入到生物学、医学等各个领域。出现膜病学(membranopathy)。生物膜的研究已成为分子生物学中最活跃的领域之一。

第一节 生物膜的组成

生物膜由蛋白质、脂质和糖组成。蛋白质约占 30%~40%；脂质约占 40%~50%，糖约占 5%。不同细胞的膜其组分差异很大。组成的差异与其功能有关。仅从某 1 个细胞膜的组分来看也不是一成不变的，它随着细胞的生长、分化、外界病毒（或细菌）感染、服用激素或药物、外界温度变化及营养状况等条件的改变而异。

一、膜脂质

膜脂质包括着 3 种成分：磷脂、糖脂及胆固醇。不同的细胞其脂质组成差异很大，1 种有相同功能的细胞，种族之间也有不同；同一种族，各种组织细胞之间也不一样。

(一) 磷脂 磷脂可分为两大类，甘油磷脂及鞘磷脂。甘油磷脂包括甘油骨架，两个脂肪酸及磷酸化的醇。脂肪酸大多含偶数的碳原子（14、16、18、20、24），一般在甘油的 α 位置上结合的是饱和脂肪酸， β 位置上是不饱和脂肪酸。在甘油骨架的第三个碳原子上结合磷酸基称磷脂酸，这是磷脂化合物的基本结构，如磷酸基分别与丝氨酸、乙醇胺、胆碱或肌醇结合，即形成丝氨酸磷脂(phosphatidylserine PS)、乙醇胺磷脂(phosphatidylethanoamine PE)、胆碱磷脂(phosphatidylcholine PC)及肌醇磷脂(phosphatidylinositol PI)，这四种磷脂是组成膜的主要成分。鞘磷脂(sphingomyelin SM)不含甘油，而代之以鞘氨醇，长链的不饱和脂肪酸结合在鞘氨醇的氨基上，鞘氨醇的羟基，被磷酸胆碱化。

(二) 固醇 质膜中的固醇，以胆固醇为主，胆固醇酯很少。胆固醇的量与磷脂有一定比例，常以测定胆固醇/磷脂比例来鉴定膜是否有病变，此比值称 c/p 比，各种细胞膜的 c/p 值相差较多，如红细胞膜比值~1.0，其他细胞约为 0.03~0.1。

(三) 糖脂 糖脂是由糖及脂质组成，它可分两类：糖鞘氨脂及糖甘油脂。糖鞘氨脂是由鞘氨醇、脂肪酸及糖组成，分布广泛，几乎所有的动物细胞膜都有，特别神经细胞含量甚丰。糖甘油脂是以甘油代替鞘氨醇，在植物及细菌中含量较多。

二、膜蛋白

膜内蛋白（包括酶及受体）属单纯蛋白质的很少，多是糖蛋白、脂蛋白、蛋白或糖脂蛋白，它们与其他蛋白组分上没有什么不同，皆由氨基酸组成，只疏水氨基酸相应含量较多，因为有一段约 30 个氨基酸的多肽链插入膜，这段氨基酸必需是疏水的。

第二节 生物膜的结构

1972 年 Nicolson 提出“流动镶嵌”学说以来，多年来从多方面得以证实，他的基本观点是：①膜的基本骨架是脂质双层，极性基朝向膜外，非极性基在双层内。②蛋白质镶嵌在脂质双层之中。③膜脂及膜蛋白是流动的（图 2-1）。

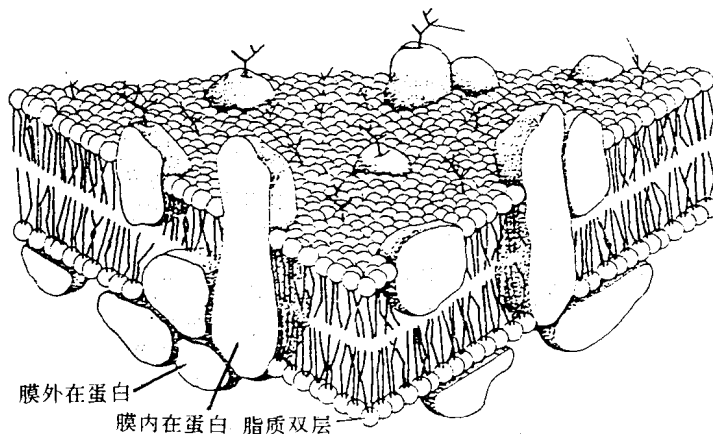


图 2-1 生物膜基本结构示意图

一、膜脂质的结构特点

（一）形成脂质双层结构：磷脂是脂质双层的主要组成成分，从其结构上可以知道，它有 1 个极性的磷酸基团部分及 1 个非极性的疏水基团（脂肪酸部分），在 1 个分子内有极性区及非极性区，所以称这类分子为“双性分子”（amphipathic molecules）。膜磷脂的极性头部通过疏水力、静电引力和氢键，对水有强烈的亲和力，因而排列在外，与外界（或胞浆）水溶性环境相邻；其非极性区互相聚集，尽量避免与水接触，所以排列在内部，两个分子磷脂的非极性区尾尾相联，决定了脂质双层的结构。

（二）膜脂质双层两侧分布的不对称性：脂双层的内外两侧是不对称的，不对称性决定于磷脂的头部，脂质双层内侧是两个含有氨基的磷脂（PS、PI、PE）有较强的负电性，PC 及 SM 在脂质双层的外侧。内外两侧磷脂的脂肪酸也不完全相同，PC 及 SM 多为饱和脂肪酸，PS、PE 含不饱和脂肪酸较多。现在有许多方法可以证明脂质双层的分布，如用不能穿透膜的三硝基苯磺酸（trinitrobenzene sulphonate TNBS），只能与外层膜上氨基结合，然后测 TNBS-磷脂结合的量，即可计算出外层磷脂的量。各种细胞膜磷脂的分布大小相同，这可能与细胞的功能有关。有时膜内的酶需要一定的膜脂质才有活性，如 Na^+K^+ -ATP 酶，需 PS 及 PE。

（三）膜脂质的运动

近年来生物物理及物理技术的发展，可以快速准确的测出分子的运动。应用荧光漂白法时间分解、荧光偏光解消法，可测出膜脂质的运动。应用不同的荧光探针，可以在磷脂分子内分别结合到脂肪酸的长链、甘油骨架及碱基（如胆碱）可测出磷脂不同部位的运动速度及偏转的角度，可以看出其极性头部运动较快，脂肪酸链最慢。

膜脂质运动方式有五种：

1. 脂肪酰链的旋转异构化运动 旋转异构化运动是指脂分子沿着其氢链作旋转运动的过程中, 次甲基 ($-\text{CH}_2-$) 从反式构象和歪 (gauche) 构象之间产生旋转异构化作用, 此种运动非常快, 如以相关时间 (corelation time) 计算约等于 10^{-10} 秒。相关时间是指用电子自旋共振光谱测定的物理参数, 可表示旋转时分子重新恢复原来方向所需的时间。

2. 磷脂分子围绕其长轴的旋转运动 此种分子运动的平均速度约为脂肪酰链的旋转异构化运动速度的 $1/100$ 至 $1/10$ 。

3. 磷脂侧向扩散运动 这种分子运动在膜内经常发生, 用荧光漂白法 (fluorescence bleaching), 可测定磷脂扩散速度, 一般情况下大约是 $D=10^{-8}/\text{cm}^2/\text{秒}$, 也有一些脂质 D 的数字较小, 只有 $10^{-12}/\text{cm}^2/\text{秒}$ 。侧向扩散运动对膜的生理功能具有重要意义, 如酰基与受体反应; 细胞运动; 细胞分裂等都与脂质侧向扩散运动有关。

4. 脂质分子在脂双层之间的翻转运动 翻转运动是指脂质分子从脂双层的一侧翻向另一侧, 这种运动非常慢, 以小时计算, 也有以天计算。现用电子自旋共振法得以证实, 并可测出翻转运动的速度, 脂质的翻转运动对维持脂双层的不对称性起着重要的作用。

近来由于发现 PS, PE 外翻与许多疾病 (如凝血, 凋亡及肿瘤细胞) 有关, 又与细胞识别及细胞吞饮有关, 所以发展较快。现知有 3 个酶维持细胞膜脂质双层的正常不对称性。

(一) 氨基磷脂转移酶 (aminophospholipid translocases) 在红细胞膜上已证实, 它可使 PS 及 PE 从脂双层外层转入内层, 而对 PC 无此作用。PE, PS 两者同竞争 1 个酶, PS 外翻速度比 PE 快 5~10 倍之多。每翻转 1 次需 1 个 ATP, 是需能反应。此酶对甘油骨架识别很严格, 必须是 L-型甘油。除红细胞以外, 其它细胞也有, 如内质网及内皮细胞等。

(二) 依赖 ATP 的翻转酶 (ATP-dependent floppase) 此酶首先在红细胞膜上发现, 不特异, 对 PE, PS, PC 都有作用。它可将脂双层内层的脂质翻到外层, 与氨基磷脂转移酶作用正相反, 但速度为它的 $1/10$ 。通常依赖这两个酶的作用, 维持细胞膜正常的不对称性。

(三) 脂质爬行酶 (lipid scramblase) 此酶首先在血小板膜上发现, 依赖钙离子活化, 可在几分钟内在脂双层双相翻转 (flip-flop)。生理情况下, 膜不对称性是正常的, 当细胞内钙离子浓度高时, 爬行酶活化, 脂质翻转快, 而钙离子抑制了氨基磷脂酶的活性, 易造成病态

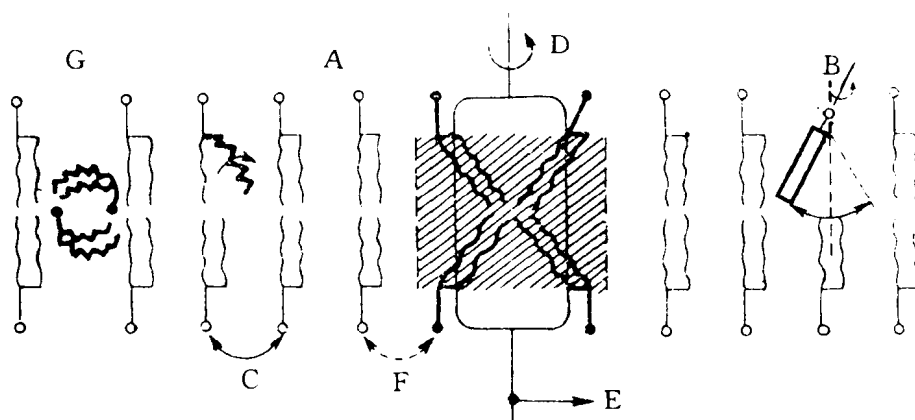


图 2-2 磷脂的运动方式 (光谱学方法测定) 示意

A: 磷脂碳氢链绕 C—C 键快速旋转 B: 刚性固醇分子的角度运动 C: 磷脂在膜平面快速侧向扩散
D: 蛋白旋转运动 E: 蛋白侧向扩散 F: 界面脂结合于蛋白 G: 磷脂分子跨双分子层翻转运动 (慢)

脂双层的不对称性。有报道老化红细胞，镰性贫血病人红细胞，糖尿病人红细胞及未分化肿瘤细胞都会有脂质双层不对称性的紊乱。

5. 脂肪酰链垂直于膜双分子层平面轴的振荡运动，这种分子内的运动速度 $<10^{-9}/\text{cm}^2/\text{秒}$ 。用电子自旋标记化合物结合到脂肪酰链的不同碳原子上，观察不同部分的脂肪酰链上的运动是否相同，证明运动呈现梯度现象，愈近脂双层中心区，运动性越大，不仅表现在运动幅度上，也表现在运动的速度。

(四) 膜质脂的相变和分相

相变和分相是生物膜结构的特征之一。在生理温度下，膜脂双层中一部分表现为流动态（液晶态），另一部分表现为固态（结晶态）。因此，在膜平面上看，显示分相现象。根据这个现象对膜的结构在 Nicolson (1972) 提出流动镶嵌学说之后 Jain white (1977) 又提出“板块”学说，其实质即是膜可分成许多结构域（domain），同一条件下有的结构域是流动态，而另一结构域是晶态。磷脂的相变与其成分和环境有密切关系，其影响因素有以下两方面：

1. 脂肪酰链的饱和度及链的长短 用差热分析法可以测出每种磷脂的相变温度（T）。相变温度是指磷脂从晶态转变成流动态时的温度。脂肪酰链不饱和度愈高，相变温度愈低。脂肪酰链愈短，相变温度愈低。在生理条件下，膜磷脂是混合型的，所以差热法分析的 T 值往往不如单磷脂清楚。膜的厚度与柔韧性与相变温度有关。在相变温度以下时，由于磷脂分子的脂肪酰链为全反式构象，排列紧密，因而膜刚性和厚度增大；当在相变温度以上时，由于磷脂的脂肪酰链的伸缩，弯曲运动及柔韧的构象变化和侧向移动的结果，使膜的脂肪酰链变成流动态，导致膜厚度减小。

2. 胆固醇对流动性的影响 胆固醇为双性分子，在膜中其极性端分布于亲水界面，其非极性部分深入脂双层约 10 个碳原子的深度。胆固醇本身也有运动，可沿着分子的长轴作摆动和旋转。实验证明，在相变温度以上时，胆固醇由于能抑制磷脂分子的脂肪酰链的旋转异构化运动，减少歪扭构象的数量，因而降低膜的流动性；另一方面，当在相变温度以下，膜脂处于晶态排列时，胆固醇又可诱发脂肪酰链的歪扭构象的产生，从而阻止晶态出现，使膜处于近似流动的状态。由以上情况来看，胆固醇是 1 个有效的调节因素，可双向调节。

二、膜蛋白的结构特点

膜内的蛋白有单纯的蛋白，但更多的是糖蛋白。最近提出生物膜的结构是三层膜：第一层是糖蛋白的糖链；第二层是脂质双层；第三层是细胞骨架，它在胞浆内。为什么如此提出，主要是糖蛋白占膜蛋白中的比例大，结构复杂，功能多，许多反应都是糖蛋白中糖链起着关键性的作用，它是膜的门户，有人称它为“天线”，如细胞免疫、细胞与细胞之间识别、细胞与感染都是糖蛋白的作用。又有许多膜上的酶、受体本身大多是糖蛋白。

(一) 糖蛋白的结构

糖蛋白中糖的结构比蛋白结构复杂的多，因为糖有 α 及 β 型，单糖相互连接时，又有不同部位（如 1~4、1~6 连接），有时两个单糖结合时，由于 1~4、1~6 连接的不同，功能各异，糖链不都是 1 个直链，它还有支链，由于这些原因，糖结构的研究至今进展缓慢。

糖与多肽结合有两种类型：一类为 N-糖苷型，是葡萄糖与蛋白质的天门冬酰胺结合；另一类是 O-糖苷型，是 N-乙酰氨基半乳糖与丝氨酸（或苏氨酸）结合。N-糖苷型中又有三种主要类别：①复合体。②杂化体。③高甘露糖体。这三类都有 1 个五糖为基础，其外面的分支各有不同。糖苷型又有两类：①乙酰氨基半乳糖与丝氨酸结合。②乙酰神经氨酸——乙酰氨基

基半乳糖与丝氨酸结合，乙酰神经氨酸的量不等。

(二) 膜蛋白在膜内的组装

按蛋白质在膜内的部位区分两类：一类是内在蛋白，紧紧镶嵌在脂双层内；另一类是外在蛋白，存在于脂双层的内表面，有氢键或离子键与磷脂的极性头部或内在蛋白相联，由于这些键较弱，很易被高离子强度的溶液打开。过去分离膜蛋白很难，需去污剂将膜脂破坏才能提取，现在应用基因工程手段较前容易。现已分离提纯的膜蛋白有几百种之多，这些蛋白质在膜内组装各不相同，大约可分 6 型（图 2-3）。

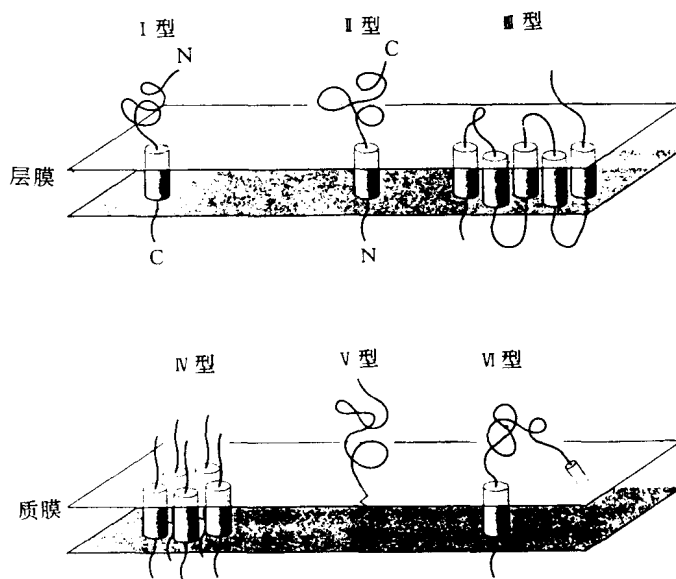


图 2-3 膜蛋白在脂双层内组装示意图

I：跨膜蛋白，N 端在胞外。II：跨膜蛋白，C 端在胞外。III：跨膜蛋白，多次穿膜。

IV：多个单亚基跨膜，形成通道。V：糖脂蛋白，一端插入膜。VI：糖脂蛋白，二端都插入膜。

1. 跨膜蛋白 I 蛋白多肽链跨过脂质双层。C 末端在浆内，N 末端在细胞外。这类蛋白包括许多活性分子，如生长因子受体，多肽类激素受体；免疫系统抗原识别分子；细胞表面分子，如粘附分子，细胞与细胞之间识别分子。这类蛋白特点是胞浆部分一般都有酪氨酸激酶的活性。

2. 跨膜蛋白 II 与第 I 型不同只是 C 末端在胞外，而 N 末端在胞内。这类蛋白特点是 N-端很短，离跨膜部分很近。

3. 蛋白多肽链有多个疏水区，穿过脂质双层多次，有的 5 次，有的可达 7~12 次之多，最早发现的是视紫质及一些通道蛋白，如红细胞的带 3 蛋白，是阴离子通道。

4. 蛋白质有多个亚基，每个多肽链单独穿膜，在膜内有规则的排列形成通道，可使水或离子通过，如乙酰胆碱受体，甘氨酸受体， Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 通道，细胞与细胞之间的空隙接触（gap junction），它由 6 个亚基组成，排列成通道，平时开启，钙离子激活时，蛋白质发生变构即封闭。

5. 含脂膜蛋白 这种类型的膜蛋白与通常镶嵌于脂双层的蛋白不同，它们依赖所含的脂肪酸插入膜的脂双层。已知有 4 种：①棕榈酸结合蛋白。②豆蔻酸结合蛋白。③异戊二烯结合蛋白。④糖脂结合蛋白（图 2-4）。

牻牛儿酸。已知这种蛋白有 100 多种。异戊二烯脂化是在蛋白的 C 末端，一般是先将 C 末端的甲硫氨酸水解，露出半胱氨酸的巯基近行脂化。脂化时 Cys-A-A-X 结构是决定蛋白能否脂化的关键。X 是氨基酸，如是 Ser、Gly，可与法尼烯酸结合；如是 Leu 可与牻牛儿酸结合。许多蛋白参与信息传递，如 ras 癌基因产物 P^{21ras} ，可以和二磷酸鸟苷（GDP）结合，有三磷酸鸟苷（GTP）酶的作用，如用药物抑制法尼酸的合成，ras 蛋白不能法尼酸化，从而失去 GTP 酶的功能。

（4）糖肌醇磷脂结合蛋白（glycosyl-phosphatidylinositol anchored proteins）与以上两种蛋白不同，蛋白的 C 末端与其糖脂相联，糖脂中的磷脂是肌醇磷脂，以肌醇磷脂的两个脂肪酸插入脂双层，所以糖肌醇磷脂又称“锚”（anchor），这种蛋白又称糖肌醇磷脂锚固蛋白（GPI-锚固蛋白）。糖肌醇磷脂蛋白分布很广种类繁多，现有 70 多种。由于它不镶嵌在膜内不受骨架蛋白的束缚，所以它的侧向运动加速，有利于膜蛋白发挥更大的生理效应。

6. 另一种新的含糖脂膜蛋白。它是一种特殊结构的膜蛋白它具有跨膜部分，N 端伸入胞内，多肽链多次穿过膜，而它的 C 端又有糖脂，以脂肪酸插入膜（与含脂膜蛋白相似），所以蛋白的两端都固定在膜上。现这类蛋白之一已提纯，称膜桥蛋白（ponticulín）。是 1 个 17kD 的糖蛋白，它的一端与质膜相联，另一端与胞内肌动蛋白纤丝（actin filament）相联，能介导成核作用。

（三）膜蛋白的运动

膜蛋白与膜脂相似，在膜内是可以运动的，一方面它有本身的运动，另一方面它镶嵌在脂质之中，脂质运动对它有影响。

膜蛋白自身运动有两种形式：

1. 在膜的平面作侧向扩散运动 膜蛋白的运动可用荧光漂白法测定。蛋白质先用荧光素标记，然后用激光照射，使其荧光消退，在显微镜下观察，何时再出现荧光，记录时间，因为原来分子的荧光即消失，再现的荧光是周围分子的扩散，所记录时间可算出扩散速度。如将提纯的红细胞膜的阴离子运转蛋白（称带 3 蛋白）放在人工脂质体中，其扩散速度是 $5 \times 10^{-8} \text{cm}^2/\text{秒}$ 。带 3 蛋白在红细胞膜内扩散速度为 $1.3 \times 10^{-8} \text{cm}^2/\text{秒}$ 。处于膜内的带 3 蛋白扩散速度比在人工脂质体中慢，主要是由于在红细胞内有骨架蛋白与带 3 蛋白结合，影响它的运动。如将骨架蛋白用松弛素 B（离散骨架的试剂）处理，结果扩散速度增高。说明骨架蛋白在细胞内直接影响膜内蛋白的扩散运动。不同细胞膜蛋白的扩散速度相差很大，与膜蛋白所处环境及膜蛋白的功能有密切关系。

2. 沿着膜的平面垂直轴作旋转运动：膜蛋白的旋转速度大约在 nsec-msec 之间，荧光偏光消解法，由于荧光寿命较短（ $\sim 1 \sim 10 \text{ns}$ ），这种方法不能用于膜蛋白测定。现在利用膜蛋白与 CO 形成复合体的可逆反应（结合 $\longleftrightarrow$ 解离）测定膜蛋白的旋转速度，利用此法测定了红细胞膜的带 3 蛋白，发现带 3 蛋白的旋转速度有两种，一种快的，只需 0.2m 秒（约占总蛋白的 40%），另一种慢的，需 6m 秒（约占总蛋白的 60%）。从这实验结果分析，慢运动的带 3 蛋白是与骨架蛋白结合的，快运动的是游离的。这与文献报道带 3 蛋白结合型与游离型在膜内比例是 6 : 4 是符合的。

四、膜脂与膜蛋白的相互作用

（一）膜脂对膜蛋白的作用

生物膜是一个复杂的多分子体系，研究膜脂膜蛋白的相互作用，常常用磷脂建立人工膜，