

一 些 国 家 生 命 科 学 研 究 动 向

中国科学院生物科学与技术局
中国科学院上海文献情报中心
一九八八年八月

一些国家生命科学研究动向

中国科学院生物科学与技术局

中国科学院上海文献情报中心

前 言

当今，全球正日益面临着粮食问题、能源危机、资源匮乏、环境污染、生态平衡破坏、人口膨胀与老龄化等一系列人类生存攸关的难题。为了从根本上解决这些问题，世界国有识之士认为，出路之一是加强生命科学研究，因此，有人讲，二十一世纪将是生命科学和生物技术的世纪。

当前国际上生命科学和生物技术研究竞争日益激烈。掌握国外动态，并从我国国情和生物资源特点出发，确定我国生命科学的研究方向和任务，是一个战略性问题。孙子曰：“知彼知己，百战不殆”。为此，在中国科学院生物科学与技术局和中国科学院上海文献情报中心的共同主持下，我们对一些国家生命科学研究的现状、发展方向和主要科研课题，作了初步的调研，以供生命科学及其相关学科领域的科研管理、研究技术人员以及其他相关工程技术人员参考。

本书译文审校、责任编辑：陆子贤

由于时间仓促，加以专业知识有限，因此，书中难免有不少欠妥或错误之处，欢迎读者不吝批评指正。

一九八八年七月

目 录

美国细胞生物学基础研究动态	(1)
美国细胞生物学研究资助概况	(25)
美国1988年财政预算,预测性计划	(37)
美国对人类基因组研究的讨论	(43)
基因组序列分析:廿一世纪新生物学的建立	(46)
基因组序列分析:操作方法	(52)
基因组序列分析:一种小科学研究方法	(60)
人类生物学的两个前沿研究领域:基因序列分析的意义	(62)
日本生物学研究动态Ⅳ	(66)
日本生命科学的进展	(82)
日本学术审议会关于在大学等方面开展生命科学研究的 建议	(87)
日本的“国际前沿基础研究系统”	(96)
日本通产省《人类前沿研究领域科学计划》	(104)
苏联现代生物学问题与发展前景	(126)
十月革命七十周年话苏联分子生物学	(131)
关于实现苏共中央在化学和生物科学领域加快科技进步的 决议	(148)
国际遗传工程和生物工程中心——一个新的国际科学组织	(156)
欧洲分子生物学实验室——一个国际合作的力量	(165)
国际关于结构分子生物学问题的生物大分子结构讨论会	(169)
日本主要省厅1988年度生物工程概算	(172)
英国生物工程研究动向	(175)
欧洲的植物生物工程研究动向	(179)
生物技术在欧洲	(186)
苏联农业生物工程技术的发展前景	(194)
一些主要国家的生物技术发展战略和规划	(197)

美国细胞生物学基础研究动态

(一)核基因：调节与功能

每个细胞在DNA中都载有实施其正常功能的全部遗传信息。DNA本身是由生化组分核苷酸组成。人体每个细胞约含三十亿个DNA核苷核，它们头尾连接排成DNA的长条双螺旋，并与蛋白络合。核苷酸排列的最终结构叫染色体。人体细胞里共有46条染色体，而用于第二代胚胎的生殖细胞(男性的精子；女性的卵子)只含有23条染色体。

高等生物体的染色体被包在一种特殊的细胞结构即细胞核之中，核又被双层膜(或核膜)所包围，外层膜与细胞质的内质网相连(见“细胞质：细胞器及功能”一节)，核膜的内、外膜以大量核膜孔的外周相连，核膜孔则是核区到细胞质区的通路。核功能的许多细节还不清楚。大体看来，核为染色体提供附着位点，并影响染色体、染色体移动和染色体功能三者之间的关系；核膜孔影响分子进出核的通行，也就影响细胞功能的调节。目前，核膜和核膜孔的成份正在研究之中，与这些成份有关的蛋白质的鉴定试验已取得重要进展。

染色体是高度复杂的实体，它由一长条与大量不同蛋白相络合的单股DNA双螺旋组成。如果将一条染色体的DNA链拉直，其长度约为1至2英寸。令人吃惊的是多数核直径比它要小到 $\frac{1}{10,000}$ ，这就是说染色体在核内的自然状态必须高度凝聚和折叠。染色体之所以能有序折叠主要依靠一种大核内蛋白——组蛋白的参与；另一种大核内蛋白负责细胞分裂期间染色体DNA的精确复制，这些复制因子还在进行鉴定试验之中，它们是现代研究的一个重要领域。第三种核内蛋白包含着控制基因表达的蛋白质。许多研究机构对核基因调节蛋白的分析已取得重大成功，现评述于下。

每个细胞中的DNA为一整套基因组编码，这一套基因组分别决定每一个细胞的成份和特点。人体每个细胞含有一组约为100,000个同型基因。近几年，在植物和动物身上已能把特定基因配位到特定的染色体位点上，这种基因定位研究工作正改变着人们对细胞生物学特性的认识。

(1)基因定位

过去十年对人和选定的哺乳动物方面的基因定位的研究已有振奋人心的进展。人体约有1,000个已知功能的基因已被精确地绘制成基因图，另外1,000个未知功能的DNA标记已经定位(chapell, de la, 1985)。物理重组法和孟德尔重组法已被应用。

物理定位是利用体细胞杂种和原位杂交技术。这种方法对染色体和部分染色体上的基因定位特别有效，且能使基因的排序达到约一百万基对(以三十亿为基数)。

研究前景

如果人体基因确是100,000个左右，那么至今只有1%的基因被定位。过去十年里，基因定位的速度是每隔一年翻一番，现在新基因的定位速度是一天一个。由于这个领域有大量新的研究人员涉足和许多新方法的引进，获得数据的速度可能要加快。目前，定位方面在进行两项新的重要工作：根据重叠DNA片段(装配型质粒)制图；片段中核苷酸碱基的DNA序列

分析。人体基因组共有 3×10^9 个碱基对，因此这项工作是非常艰巨的。然而，技术的改进，如DNA序列分析的自动化、计算机数据库在情报分析上的发展以及许多研究机构对基因定位的细分工，可使人体基因组的定位工作在二、三十年内完成。最近，一些科学家倡导创造性的努力，使这项计划在十年内完成。

最终分解图的完成将有利于多方面的研究。它有助于了解DNA结构中的染色体行为、染色体应答、体细胞有丝分裂和生殖细胞减数分裂；便于进行基因或DNA片段的分离和分析；有助于认识基因表达控制和进化机理；也能为进化起源和进化过程提供依据；并能增强我们对遗传病的危害的预测能力和对遗传病的分子因果关系的认识能力。完整的人体基因组图的理论根据也适用于主要粮食植物和食用驯养动物的核基因组。

(2) 基因定位和遗传病

引进限制性片段长度多态型(RFLP)的DNA标记，使人们对用孟德尔或系统研究技术进行人体基因定位重新有了兴趣(Ruddle, 1981)。在DNA核苷酸序列中，RFLP是不一样的，可用作遗传标记，它们以基因的遗传方式(如控度眼睛颜色)一代传一代。RFLP DNA标记能简单、方便地应用在遗传分析上，显示了极大的优越性和效力。RFLP方法比现代物理方法有更高精度的基因排序，其独特的优点是对遗传特征如对眼睛的颜色进行制图，所以唯一能用于整个生物体的研究。

人体基因图的价值前几年就明显体现出来。基因图作为主体数据能系统地阐述和回答各种生物医学问题。随着数据库的发展，基因图对建立和解答假说更加有用。最近，基因图已用于建立染色体重排与原始致癌基因活化之间的关系，原始致癌基因通常是参与细胞生长控制的正常基因，但它们常有可能经突变而引起细胞癌变。基因图能使研究人员发现RFLP标记与带有遗传病危险的特殊基因之间的关联性。目前，对许多遗传病都能完成这项工作，如对贫血症、苯酮尿、血友病、亨廷顿氏疾病及其它许多疾病。

引起遗传病的基因与DNA标记之间关联性的鉴定也可用于对那些因本身突变而引起遗传病的基因的物理分离，最近对Duchenne的肌肉营养不良已完成了这项工作(Monaco等, 1985)；用同样方法对亨廷顿氏疾病和包囊纤维变性基因的工作也取得实质性的进展。但这些疾病的分子基础还不清楚，有希望通过逆遗传分析对各个基因进行分离而获得这方面的信息(Ruddle, 1982)。在这项新过程中，首先通过制图为特定基因定位，再根据基因在图中的位置，对有关基因进行分离和克隆，通过基因检验就可得出基因产物的蛋白质结构，然后根据这些信息来测定基因的功能。显然，基因定位和逆遗传方法的应用，人们最终是能了解1,000多种人体遗传状况的分子基础的。此外，由于基因位点的实际数据要影响调节生长、分化和器官形成的生物化学进程，因而可以预言，人体关联性分析将为人体的生命和脊椎动物类的发展进程提供关键性的依据。

(3) 基因调节

在生物体生活周期期间，必须在一定程度上适当控制基因表达，例如血红蛋白的特点就是它产自红细胞而不产自其它细胞。现已证实血红蛋白基因存在于身体所有细胞中，并具有潜在的活动能力。光合器官的蛋白质只在专一性叶细胞中表达，在根细胞中则不表达。基因是根据什么机制区别地在一个个细胞中表达的？大量新获得的信息将有助于回答这个问题。新信息披露，基因分两步被激活。首先，含有该基因的染色体区伸展开来，使基因与影响其表达的因子、分子相互作用，这个范围的基因表达通常叫转录，因为当基因被表达，其核苷酸

序列(DNA链)最先复制或转录成核糖核苷酸互补链mRNA。产生的这个mRNA叫转录本,然后转录本再转译为蛋白分子。这种转译活性在这份报告的后面一节讨论。

近几年中,我们已经从转录本的形成、参与转译和最终降解几方面对转录本的生命得到了充分的认识。最新研究表明,转录本在其生命期内受到重大修饰,这种修饰严重影响基因的表达。当一个转录本开始形成,它的游离末端就受到化学修饰或加帽,这种加帽对转录本起稳定作用。当转录本一形成,就受到累加的腺苷核苷酸链的修饰,而腺苷核苷酸已确定影响转录本的估计寿命,大部分mRNA转录本都被多腺苷酸化。近来研究还表明,转录本要受内部区段精确缺失的修饰,这叫mRNA拼接或转录本拼接。拼接机理还未探讨清楚,这项研究工作必须在精确度很高的水平上继续进行,因为即使是一个核苷酸的差错,也能导致缺陷转录本的形成。另一方面,转录本拼接的生物学策略还不完全清楚。不过,转录本的拼接过程却使基因设计和基因形成具有更大的灵活性,并为基因表达提供了得以更灵活地定性定量调节的系统。

①启动子和强化因子

为使基因转录,基因必须拥有一些沿DNA链连续依次排列的核苷酸序列。基本成分由一端开始从左到右阅读,它们是:一个启动子序列,一个编码区和一些末端序列。启动子序列结合促进转录的酶(RNA聚合酶);编码区确定mRNA转录本;末端序列终止和稳定转录本。细菌实验表明,启动子区也作为特异蛋白的结合位点,这些转移调节蛋白由远位基因编码,并调节特异基因的转录活性。

新技术特别是基因克隆和DNA序列分析,能使研究人员证明人体细胞中存在一个相似的基因调节系统(Brown, 1984)。最新研究表明,包括人在内的高等生物体的基因启动子区具有DNA结合蛋白的位点。现在要积极研究和迅速发展的一个课题是鉴定这些蛋白,并阐明其功能。

通常位于基因启动子区附近的结合位点一直叫做强化因子。如此命名的原因是一旦它们移走,基因表达活性就要减弱。高等生物体强化因子的一个重要特性是其组织专一性作用。例如,人体胰岛素基因启动子区中的序列能与产生胰岛素的细胞中的蛋白质结合,而不结合不产生胰岛素的细胞中的蛋白质(Ohlsson和Edlund, 1986)。这些结果提示,DNA结合蛋白至少能部分地调节组织专一性基因的表达。

继续进行前面的研究是极为重要的,因为这种机理对正常细胞的分化和组织形态发生有重大意义。转移调节蛋白的不适当表达会导致与疾病相关的反常应答。强化因子的论证大有助于解释细胞是如何协调地表达不同染色体上物理方法分离出的大量基因的。也就是说,专一性DNA结合蛋白可以识别和结合出现在不同基因启动子区中相似的核苷酸序列。这样一套特殊的细胞型典型基因可能会按协调程序而被激活或抑制。

②转位子

不仅基因调节在生活周期的正常过程中非常重要,基因失活和复活在生物体进化史中也是必不可少的组成过程。人们早已知道,化学或物理过程引起的突变能使基因失活或复活。最近我们又认识到,相似的活动可以用生物学方法介入。已检出的一些DNA成份,如玉米中的DNA成份,能在染色体中从一个位点移到另一个位点,这些成份叫做转位子或转位成份。当这类成份进入或靠近某个基因,完全可以使基因失活或改变表达。往往说这个过程是完全可逆的,从而导致基因的复活。转位成份能明显影响进化改变的进程和特征。近年来,对转位

子的结构和功能的研究表明,转位成份与一些RNA病毒相似。通过对比研究,特别在人体疾病的控制和预防上,可以加深我们对这两种成份作用的认识,因为一些RNA肿瘤病毒的菌株能引起一些人体癌症。

③研究前景

今后对基因表达的转录控制的研究,可加深我们对植物、动物的生长和分化过程以及癌症、先天缺陷、免疫疾病和其它不良条件在这些过程中表现的反常现象的基本了解;还能揭示单真核细胞的核、线粒体和质体基因组中基因协调表达的复杂关系(见本报告其它各节)。微生物病原体与其植物宿主共生体之间主要的功能性相互作用看来是通过一个生物体在另一个生物体上引起转录控制来实现的。这项研究将使我们了解主要的植物病及其调节。

(4)基因转移

由于最近不同类型基因转移技术的发展有助于进行各种分析,因而大大提高了我们对调节基因控制机理的分析能力。例如,目前将专一性基因转移到组织培养或动物自身的特定体细胞中已有可能,基因可用器械式微量注射方法或化学方法使基因通过细胞外膜导入细胞核内(Gordon和Ruddle, 1985)。在上述两种情况中,这些转移基因居留在一个染色体中,以与天然基因极其相似的方式发挥其作用。

植物瘰冠病对许多植物是一个有效的基因转移系统的基础。用电处理植物细胞也是把基因转移到植物细胞的一个有前途的方法。少数农作物类植物能够从单细胞中再生,新的基因导入这类植物的细胞,容易产生具有新特征的植物。

基因转移系统为详细研究基因作用的方式提供了许多前提条件。例如,可把基因控制区(启动区)一次移动一点来鉴定对基因正常功能起决定性作用的区段(McKnight和Kingsbury, 1982),还能从基因到基因或在一个基因内进行控制的开关,使基因在那种在正常情况下会被灭绝的环境前得以表达。除告诉我们基因如何作用以外,这些实验还提供了一些制止遗传病的手段。例如,一些威胁生命的贫血症的病因是红血细胞中血红蛋白的缺乏或生产不足,这在很多情况下又是由于珠蛋白基因中存在遗传缺陷;而通过基因转移分析,就可能对它们的分子基础有进一步的了解。

研究前景

上述信息使我们进入新药物的发明阶段。新发明的药物可以克服原来的缺陷,或促进相关基因的激活和表达以代替遗传上受损伤的基因。另一种可能是把基因直接转移到病人细胞中代替缺陷基因,这种通过有用基因转移到病人体细胞的基因代替疗法显然是即将要采用的。实验动物身上的试验已经证明是可行的,受试人体上的初步试验在不久的将来也有望成功。在植物体上,基因转移系统也已开始用于基因表达控制的研究,以发展带新特征的植物。

(5)转移基因动物及发育调节

又一种新的基因转移系统与上述方法完全不同,至今只限于实验动物和农业动物。这个系统中不用体细胞而用单细胞胚胎作为转移基因受体(Gordon等, 1980)。在此过程中,把单细胞胚胎从受精雌体中取出,用微量注射针把基因注入细胞胚胎核,然后迅速将胚胎放回到培养母体中,基因在母体中经历整个发育期。最终,动物大多是正常的,因它们带有转移基因,所以叫转移基因动物。对转移基因动物的研究将加深我们对基因如何发挥作用的了解,并有望阐明最大的科学课题之一——发育。

虽然每个细胞都含有整套基因组,但只有部分基因在任何一个细胞中得到表达。例如,肌细胞表达的基因组不同于肝细胞的基因组;种子的基因组不同于叶子的基因组,等等。转移基因动物的研究提供了有关调节不同基因表达的机理的重要信息;如果胰腺特异基因的启动子偶联为垂体基因,这个垂体基因在胰腺里则要被不恰当地表达(Ornitz等,1985)。如果应用在种子特异基因的启动子上,这种基因就在转移基因植物上被表达。这类基因重排的研究正为启动子如何引起组织特异基因的表达提供详细的信息。这项工作通过对启动子内亚节的减少、增加和重排及对重排在转移基因动物内的效果测试来完成。

(6)作为动物疾病模型的基因转移系统

基因转移实验系统又可用于动物疾病模型的建立。例如,一些人体致癌基因可以放到基因转移动物身上,然后引发特定的肿瘤(Hanahan,1985)。它为研究癌症的发生和发展提供了一个便利的动物系统,这个系统可用来探索诊断和治疗人体癌变的新方法。这种方法正考虑用于获得性免疫缺陷综合征(爱滋病)的实验研究。爱滋病中,通过病毒为转移调节基因的产物编码,病毒物似乎调节宿主细胞基因。如果这是引起爱滋病的重要机理,就可能通过转移病毒基因到动物胚胎上在动物身上模拟爱滋病。爱滋病动物模型的建立标志着我们在进一步了解爱滋病过程和制订有效的治疗、预防方案上迈出了重大的一步。

(二)细胞质: 细胞器及功能

真核细胞里,核被细胞质包围。动物细胞中的细胞质通常占细胞总量的十分之九,并再被细胞膜包围(见附录A)。细胞质在基质或细胞溶质中含有大量染色体小片和功能专一的细胞器官(即细胞器),它们大部分以多拷贝形式出现。这份报告的后面综述了对大多数细胞质成分认识的最新动态。

细胞溶质中有许多细胞代谢反应,其中最重要的是氨基酸和糖的合成和降解,特别是蛋白质的合成。

(1)蛋白质合成和蛋白质输送的调节

①蛋白质合成

对细胞来说,蛋白质合成是一项重要而连续的活动,胞内酶、收缩配件与细胞骨骼配件、膜、核蛋白体、染色体和其它类型的重要功能的大分子配件的生产都离不开它。在更复杂的多细胞生物体中,蛋白质合成也用于运输蛋白的生产,其中运输蛋白有酶、激素、生长因子、血红蛋白、抗体或细胞外基质成份:即胶原蛋白、蛋白多糖以及粘着分子如片层蛋白和纤粘连蛋白。

在所有细胞内,蛋白质是在核蛋白体上合成的。核蛋白体将从mRNA形式的活性基因收到的指令转译成氨基酸序列。核蛋白体是rRNA和蛋白分子聚成的大分子。这两种组份是分别在细胞质(蛋白质)和核(rRNAs)中产生的,并在特殊的核内细胞器——核仁中得到修饰和组配,然后被转移到细胞质处。核蛋白体是自我组装成大分子复合体的典型例子:它的生成所需的全部信息已存在于其成份分子里。在许多其它亚细胞成份的生产方面,自我组装是个新课题。

原核细胞和真核细胞中的核蛋白体基本相似,蛋白质合成的步骤也相似。不过真核细胞中的核蛋白体大一些,含有多一些的蛋白和rRNA分子,并需要更多的因子为之活化。这些

差异可能关系到更多方面调节过程的出现,这些过程在真核生物中除基因转录以外还控制mRNA的转译(Ochoa和de Haro, 1979);在原核生物中,只调节基因转录。

②蛋白质输送的控制

真核细胞中,核蛋白体与蛋白质合成最初出现在单细胞区细胞溶质中。从细胞核到细胞溶质,mRNA有直接的通道。细胞溶质中有蛋白质合成所需的氨基酸库和所有的辅助因子。小线粒体核蛋白体只占蛋白质总产量的2%,其产物在线粒体中全部有用(见“线粒体:功能和生物发生”一节)。植物细胞中大部分细胞蛋白由叶绿体(或其它分化形式质体)产生。

细胞溶质几乎是蛋白质合成的唯一位点,蛋白从这里准确地送向最终停留的20多个不同的有效位点上,这些位点是膜或区内容物,并各带有化学专一性。显然,真核细胞形成一个高效率的蛋白质输送控制系统。但此系统运转的分子机理目前只阐明了一部分,后面一节要更详细地讨论这个问题(见ER靶系统一节)。

(2)膜和细胞功能的调节

细胞膜是脂质和蛋白质分子组成的极薄的、片样的装配体,它为细胞体提供界面,这种细腻而柔软的皮叫质膜,是水溶性物质的扩散屏障。质膜中细胞集合了所有与外界交换和相互作用的分子成份。

原核细胞如细菌细胞表面只有一、二层膜,而动物和植物的真核细胞。除其质膜以外,至少还有十二种类型的化学专一性膜,它们能分隔胞内区,并能在这些区中建造起为呼吸、光合作用、蛋白质合成和胞内消化等一类不同过程所需要的不同小环境。

(3)膜结构

不论细胞来源和位置如何,膜的基本结构都是相同的,它依赖于采用相连的双分子脂质层即扩散屏障,这种屏障在细胞能存活温度环境中是流动的(Singer和Nicolson, 1972)。对不同功能起辅助作用的横跨膜蛋白横穿过屏障,其它不同蛋白质构成的小纤维基础结构对屏障起增强作用。根据细胞类型建立的纤维基础是为了使柔弱的膜具有抗张强度或控制横跨膜蛋白的横向活动性,如果不增强,横跨膜蛋白就会因脂质层的流动在膜里很快移动。第一种基础结构已于人体红血细胞中得到了广泛研究。它的分子成份和装配模式已经清楚:分子成份的作用是增强膜,赋予细胞特有的形状。最新研究表明,许多其它细胞可以利用相同或相关的蛋白质去解决类似的问题(Marchesi, 1985)。

对第二种基础结构(控制横向蛋白活动性的基础结构)的大量研究主要是针对包涵素和其它结合蛋白形成的小型最短笼蔽的研究。包涵素已于与质膜和一些胞内膜系统相结合的结构中找到,这种结构叫做被膜纹孔和被膜小泡。被膜纹孔的作用是截留来自外界或胞内区的功能重要的分子(Pearse和Bretscher, 1981)。

(4)渗透性修饰物

横跨膜蛋白有利于水溶性分子横穿脂质双层,但其本身的渗透性很低。很多横跨膜蛋白可输送养料如葡萄糖、氨基酸;其余的横跨膜蛋白有作为离子通道的,还有象能量驱动泵的作用一样将钠、钾、氢或钙的离子相对浓度梯度移入和移出细胞。这些分子泵叫腺苷三磷酸酶(ATPase),它们能通过分裂腺苷三磷酸(ATP)获取工作所需的能量。ATP是一种高能量分子燃料,细胞用它来进行全部活动。泵的主要功能是使胞内离子浓度稳定保持在对细胞活动最理想的水平上。

近几年来,许多输送子、通道和泵已从原先假定的生理成分成为完全弄清楚的蛋白分

子。并且其中已有很多从关连互补 DNA(cDNA)的核苷酸序列推断出其氨基酸序列。认识这些蛋白质的氨基酸序列是为了解其功能和组成膜的方式不可缺少的第一步。

通道和泵不仅在横穿相应膜的电荷间隔(膜电位)上产生差异,在分子和离子浓度(化学和电化学梯度)上也产生差异。细胞利用这些电位和梯度像神经细胞和肌肉一样沿细胞表面传播信号,像肠和肾的细胞一样驱动许多分子和离子的输送。

(5)受体和信息转导体

另一组重要的横跨膜蛋白叫受体,它能使细胞对来自外界的特殊分子(配体)进行应答。目前已认识了一些特殊受体:肽激素、生长因子、神经递质和大分子养料。一些受体产生关于受体与其配体之间相互作用的信号,并能穿过细胞膜传递(或转导)这个信号;另一些受体依靠与受体-配体复合体相互作用的其它膜蛋白,在细胞溶质中产生第二个信使(在这种情况下配体是第一信使);另一些受体如神经递质乙酰胆碱的受体是通往配体结合的离子通道(Stroud和FinerMoore, 1985)。还有,另一些受体如低密度脂蛋白(LDL)受体和转铁蛋白受体在被膜纹孔和被膜小泡中引起内吞作用,这显然是配体结合的结果。现已查明,细胞进化形成了一个复杂的与外界相通的通信系统,在细胞保持其特性期间,该系统能使细胞应答和适应变化着的条件。在我们本身这个多细胞生物体中,在正常条件下这个通信系统常把每个细胞的活性整合为整个细胞的总体功能。受体或配体的获得性或遗传性缺陷能破坏这一整合作用,且经常导致明显的疾病。

因为有转导体和通道,许多受体最近已经被分离和鉴定。这些受体的氨基酸序列已经从相关cDNA的核苷酸序列得到了直接证实和推断。遗传操作即相关基因或mRNA的缺失或替代,常用于详细研究人为突变对受体生理胜任性的影响。

细胞间相互作用的机理很可能与上述者相似,只是受体和配体必须粘在细胞膜上。这种相互作用在受精、发育过程、上皮组织结构和免疫应答调节中极为重要。但这类膜蛋白现在才引起了人们的足够重视,鼓励今后研究要与目前在通道、泵和一般受体方面的研究相匹敌(详见“细胞和细胞之间的相互作用”一节)。

研究前景

今后这个领域的研究将会增加有关输送子、通道、泵和各类受体的信息,现在这方面的大量信息仍属生理假定。另一个棘手而未解决的问题是属于单受体蛋白进行单转导的性质。还有,对由配体与其受体在细胞表面的相互作用所引起的胞内反应与反应物链,大部分没弄清楚。目前对这种链只详细阐明了一些简单的代谢应答,如胞内储量中葡萄糖或脂肪酸的流动。在这些情况下,它还涉及第二个信使,如:环腺苷酸(cAMP)以及一系列激活或失活其它效应酶的蛋白激酶。对于复合过程,如:新基因转录程序的激活或基因组新循环和细胞复制的触发,其反应和反应物仍然未知。探索这些过程的新认识的重要原因之一是因为癌基因可能是调节细胞分裂的正常基因(或原始致癌基因)的突变形式,其中一部分基因鉴定为生长因子或生长因子受体的缺陷基因,而许多其它原始致癌基因的产物有待于从把受体与相应胞内靶相连的复合链的反应物中进行鉴定。

我们已经获得了一个总的认识,现正着手解决与质膜蛋白相关联的新的棘手的问题。假如细胞体内膜与蛋白以及膜与膜之间的相互作用的差异和特异性弄清楚,今后研究则有望鉴定胞内膜系统中新的泵、输送子和受体。

(6)生物合成

原核细胞中,质膜是许多重要生物合成活性的位点,包括膜脂质、ATP及细胞壁成份的合成。原核细胞质膜也是蛋白输送调节的主要位点,特别是双层膜之间隔有外周胞质间隙的细胞内。细菌细胞膜有自己的输送子、受体和趋化运动传感器。

真核细胞中,相应的活性有不同的分布。其中有一些(如输送子和受体的活性)仍在质膜中进行,其余的则移至不同的胞内膜系统,例如脂质合成只出现在内质网(ER)和植物细胞的质体中,ER是动物细胞中扩散细胞质的通道网络。新合成的脂质从ER或质体分配到所有其它细胞膜上。ER膜也变成蛋白质输送调节(本节后面讨论)重要过程的位点,并且可获得一套复合的酶组修饰细胞从外界输入的芳族化合物。修饰可以增强这些化合物的水溶性,从而有利于化合物的消除。由于化合物中有甾醇、药物、除草剂、毒素和化学致癌因子,相应的酶也就组成了一个胞内解毒系统。

研究前景

这个领域尚待解决的是手段和方法上的问题:脂质如何从合成的单位点输送到很多目标位点和不同膜中以什么方式形成和保持脂类化学差异。必须进一步认识ER解毒系统,以解决与化学诱发的癌症和环境中化学污染物的毒效有关的问题。

除上面提到的活性外,ER在蛋白质运输的胞内调节中发挥着突出的作用。实际上,ER能把细胞溶质中产生的量大类广的蛋白质尽多地拣出来并直接送到最终目标位点。

(7)ER靶系统

通向ER膜的蛋白输送控制是以待运输蛋白质的氨基酸序列内信号(叫信号序列)与信号识别复合体之间的相互识别为基础的,这种相互识别与核蛋白微粒(叫信号识别微粒,或SRP),至少与靶ER膜中一个横跨膜蛋白(叫SRP受体)有关。

ER靶系统能识别和处理分泌蛋白、溶酶体蛋白以及许多胞内区膜蛋白。分泌蛋白和溶酶体蛋白可以全部通过ER膜移位到ER潴泡空间。膜蛋白一部分移位,一部分仍保留在膜中。最新实验指出,膜蛋白能转化成分泌多肽;反过来,通过修饰分泌蛋白相关mRNA中编码的遗传信息,分泌蛋白也能转化为膜蛋白。

ER靶系统的操作模型在体外重组系统中已得到了阐明。体外重组系统中,核蛋白体有助于在有或无微粒体(即ER-派生泡)参加体外将专一mRNA中编码的遗传信息转译成蛋白质。结果证明,ER靶系统的组分在不同的种、门甚至界中作用都相同,这说明,这一部分输送调节系统发生在进化早期,而且ER靶系统的组份通过哺乳动物自始至终地一直保存下来(Walter等,1984)。

①输送控制中的后ER步骤

蛋白质-过ER便在细胞中移动,穿过高尔基复合体(参见附录A,略),并从进一步受到糖基化、硫酸化和蛋白水解作用的修饰,然后在输送到溶酶体、分泌液泡或不同膜时被分拣出来(Farquhar,1985)。从ER转运到高尔基子区,从高尔基复合体中一个子区转到另一个子区,最后再从最后的高尔基成份转送到质膜,整个过程都需要能量并受泡载体的影响,这说明过了ER后,由于控制了泡载体输送,蛋白质运输受到了调节,至少是部分受到调节。这些泡载体在与其相连的区之间明显地连续再循环(Palade,1982)。泡载体中人们最了解得清楚的是各种腺泡的分泌粒或分泌泡,它们把产物转运到细胞表面,并通过胞吐作用这一过程排放到胞外介质中。分拣蛋白质到最终目标位点可能与信号与受体之间的相互识别有关,但至今只有溶酶体蛋白的信号进行了化学确定,其受体已被分离,并部分得到了鉴定(Sly和Fischer,

1982)。对与分拣其它蛋白质有关的反应物仍然无所知,对调节泡载体输送的信号和受体也一样。鉴定这些反应物的研究工作正在积极进行。

②其它输送控制系统

毫无疑问,ER靶系统是细胞整个蛋白输送控制系统中最复杂的组分。其它组分则较为简单,而且其中的大多数可能是从一种单一的步骤运输蛋白,即:直接从细胞溶质输送到最终目标位点。一种能把某种蛋白送入细胞核的信号氨基酸顺序已在少数例子中为大家所知,但相应的受体还待识别。目前,已经有了针对线粒体和叶绿体膜的蛋白输送调控信息实体(见线粒体一节:功能和生物发生,以及叶绿体一节:光合作用和生物发生)。在众多的植物蛋白产品中,核基因是一些在线粒体中起作用的物质,而有的则在叶绿体中起作用,这两个系统如何不同还不得而知。

在原核生物细胞中,蛋白输送调控以一种较为简单的形式出现,并在革兰氏阴性生物体中得到广泛的研究,这种革兰氏阴性生物体在细胞表面有二个连续膜。最终目标的数量相当少,只有3个或4个(即二个膜和一个插入间隙)。有一种信号同在针对ER膜的真核生物蛋白中发现的信号大体相似,现已被识别,并通过顺序测定和扩大遗传修饰的方法使其得到了详细的分析(Emr和Silhavy,1982)。这项研究引导人们认识了信号序列中的功能上起关键作用的残基,但该系统的其它组分仍是个未知数。

③研究前景

在这内容丰富、令人兴奋的研究领域里,我们能进行一系列研究活动,特别是有关信号及其受体配偶体的识别和鉴定,以及受体和分拣器(控制蛋白进行选择 and 从一区向另一区运动的分子)的细胞内定位。尽管图片上已作了详细不过的描述,然而许多不连续性和不确定性仍有待进一步的研究。去除信号顺序的原因尚不清楚,影响这种去除作用的酶的复杂性原因也不清楚。这种酶也许是有其它附加功能,因为它是由六个不同种蛋白组成的。易位过程的本身还是个谜。相关的输送信息大部分可通过受体和信号从三维空间读得。然而,我们目前只能从单维空间读得,也许这就是导致许多事物不能确定的原因所在。

如果能获得足够量的有关蛋白,结构生物学很可能产生出这种相互作用的三维信息,我们的主要目标是要懂得细胞是怎样成功地去影响其多数蛋白的平行而又不同的加工过程的,以及又是怎样获得和保持其膜的化学专一性的。

另外有待理解的基本过程,用分子术语来说,就是膜合成。这一过程对细胞分裂、卵受精中的细胞融合,以及不同胞内运送通道上的泡融合都很重要。膜流动是膜合成的先决条件,也是膜生长的先决条件,这种膜生长是通过原始膜的膨胀而获得的。除了这些明显的不同过程外,基本原理则是为了保持高度动态膜系统中完整的扩散屏障的需要。

(8)内吞作用

动物真核细胞已进化到以精确的方法将大分子和外界的颗粒物质掺入并进行消化,以及用这些消化产品来满足其本身代谢的需求。掺入作用本身可以是非专一性的,即:流体微滴和溶质微滴取外界泡的形式(一种所谓泡相或流体相胞吞作用过程),也可以是专一性的,即:大分子结合或吸收到细胞膜上,从而浓集在一起,然后摄入(一种所谓吸收胞吞作用过程)。在大多数情况下,结合膜分子是代谢大分子(例,LDL)的受体,金属携带蛋白(如:转铁蛋白)的受体,或激素和生长因子的受体。这一过程有一变异形式,叫做受体参与的胞吞作用(Goldstein等,1985),其中受体或者永久地存在于被膜纹孔中,或者聚集在配体

结合处的被膜纹孔中。这种纹孔从作为被膜泡的质膜分离出来,质膜将配体受体复合物输送到称为核内体的多态酸性空泡体系中。

这些就是整个发生过程的多面性:有些配体处在酸性pH值时脱离受体,受体被小泡载体驱使,再次循环回到细胞表面以进行另外一次结合活动;而配体,如LDL(低密度脂蛋白),被转移到溶酶体中进行消化。溶酶体就是酸性分隔层,含有一整套降解蛋白酶、核酸、碳水化合物和脂类。另一方面,如,转铁蛋白,配体受体复合物不会在真核细胞内介离,仅仅失去了配体携带的铁。复合物又很快地回到细胞表面以获得新铁质。又一方面,配体受体无需介离就能穿过真核细胞,送入溶酶体,在溶酶体里,配体和受体均失去活性并吸收。这似乎是细胞用来调节其受体膜浓度以调节细胞接触某种激素和生长因子的时间过程的一种方式(Helenius等,1983)。

人的许多遗传疾病是由缺陷受体引起的,最佳研究实例是家族高胆固醇血(FH)中的LDL受体,一种已知的最严重动脉硬化症状。在这些病例中,两个受体基因都有缺陷,患上这种动脉硬化疾病20岁前就会死亡。在轻度症状中,单个基因有缺陷,40岁开始心脏病发作。LDL受体已得到相当细致的研究;因而对它在调节细胞中胆固醇的生产以及血浆中LDL浓度的作用,也合理地彻底弄清楚了(Brown和Goldstein,1986)。我们期望从这些研究中获得的知识有助于控制心血管疾病中FH以外的过剩血液LDL和动脉硬化损害。许多其它疾病是由漏失或缺陷溶酶体酶所引起的。因而人们对这一系统具有越来越浓的兴趣,这种兴趣是基于受体参与的内吞作用被一些非专一性配体,主要是被膜病毒,以及接近细胞的毒素所利用的这样一个事实。病毒和毒素从核内体逸入细胞溶质,尔后细胞便有机会使它们在溶酶体中降解(Helenius等,1983)

研究前景

在这一领域中需要进一步研究的是阐述分拣核内体中受体和配体的分子机理,了解核内体和质膜之间泡状载体再循环中的输送调节作用,以及了解作为膜融合分裂总过程模式的核内体膜与病毒膜的融合,因为这种融合对众多的细胞活性起着决定性作用。

(三)细胞和细胞之间的相互作用

单细胞真核细胞和原核生物细胞在有性生殖、克隆形成以及与各种底物的连接等这类重要功能上都已经发育形成了同其它细胞产生相互作用的机理。多细胞生物体中,细胞和细胞之间相互作用极为多样,它们保证将大量细胞群体整合入结构相连,功能可控的组织,器官和生物体中。

这些机制中有许多在短距离内起作用,即:从一个细胞到其直接领域或者从一个细胞到相连细胞外基质。后者是由糖原蛋白的纤丝和叶片装配件(骨胶原、片层蛋白、粘连蛋白)以及细胞本身分泌但仅仅在细胞间隙里装配件形成较大结构的蛋白聚糖组成。

其它的细胞和细胞间通讯机制则在长距离上起作用,并需要有可溶原始信使——激素和生长因子的生产,这些激素和生长因子通过循环血液被输送到生物体的各个地方,不过只影响到在质膜中提供关连受体(靶细胞)的细胞的活性(见上节受体和信号转异物)。在神经系统的化学突触中发现了在相当短距离作用的可溶信使。其它信使都含有类固醇(疏水的)激素。这些激素也是通过血液循环输送的,只是,由于它们很快就渗入细胞膜,所以其靶细胞在细

胞溶质中有受体,而在质膜中却没有。这些受体同激素结合并将激素移到细胞核,于是激素便能在那儿影响细胞的基因表达程序。

细胞与细胞间相互作用的重要性已由对多细胞机体研究的发展历史作了清楚的阐述。正如报告前言中提到的,这种多细胞生物体开始它们的生命周期,此时两个单倍配子(一个精子细胞和一个卵母细胞)通过种专一性受体相互识别,并在所谓的受精过程中融合产生一只单细胞胚胎,这类细胞与细胞间的相互作用保持了种专一性。

当单细胞胚胎开始分裂和细胞分化开始进行时,短距离细胞与细胞的通讯机理便产生。它们由间隙接点(或通讯接点)构成,这些间隙接点通过共有的横跨膜通道将细胞与邻域相连。接点在细胞亚群中创造了共有的胞内环境,从而保证了膜渗透变化和胞内信使的细胞到细胞的迅速传播。短距离相互作用机制也包括细胞之间的复合连接体,这种复合连接体使得正在发育的生物体建立细胞壁,我们称之为上皮,它将自身不同部分分隔开来。此外,普通细胞特别是上皮细胞还具有同刚刚形成的胞外基质一起参与短距离相互作用的功能。这些相互作用通过细胞膜受体和基质蛋白专一部分间的相互识别来协调。细胞膜有能结合许多基质蛋白的多种受体,它们是大的单体或多聚蛋白分子,具有专一的部位,能把质膜以及其它基质蛋白结合起来。其结果逐渐地构成机械上的相连体,细胞在相连体中通过彼此互相连接以及细胞外基质的结构分化(如:基底膜和胶原纤维)保持其原来位置。

这些连接物在附加有许多束来自胞外基质和细胞溶质的原纤维的真核细胞上含有坚硬板块(见下一节细胞游动性的细胞骨架中有关中间细丝的论述)。这些坚硬板块被纤维缆保持在相对固定位置上。这些纤维缆绷得很紧,因为它们通常要承受整个系统全线传播的应力。这种构建使得细胞能保持原形,抗压并且能从变形状态中恢复过来。

胚胎发育期间,基质蛋白生产是一个持续过程,大概同专一性基质蛋白的质膜受体的生产相似。细胞迁移,是胚胎发育的重要过程,它受控于细胞基质的相互作用,并可通过实验,用抗体来阻挡其进入相关基质蛋白。(或用相关基质蛋白中衍生的小肽来阻挡)。显然,细胞迁移受控于这样一个过程,这一过程能活化基质蛋白的分泌和相关受体的伴随产生。这些细胞沿着它们自己或其直接祖先留下的踪迹向前移动。

随着胚胎发育的前进,短距离通讯机制不断扩展,变得多种多样;但是,通过激素和生长因子进行长距离相互作用却显得越来越重要了。在成熟生物体中,间隙接点控制了心肌以及肠和子宫平滑肌收缩波的传播(分娩前,在那里产生出大量间隙接点)。复合连接体构建中的调节作用控制了肠、肺和肾内脏器官中上皮的渗透以及脉管内皮的渗透。

对于某些过程中的长距离通讯机制早为人们所理解。如:靶细胞对类固醇激素的应答、以及对某些肽激素和生长因子的应答。而许多令人更感兴趣的研究领域则是最近刚给我们带来了光明,因为我们已经了解到更多的有关红、白细胞的分化作用,特别是了解到相互作用的网络,这种网络控制着淋巴细胞和巨噬细胞免疫系统中细胞的分析 和功能,从其它已研究过的情况来看,这些机制涉及目前正在积极研究的专一性因子(称间白细胞素)和相关受体。

细胞与细胞之间的通讯靠担任原始信使的肽激素,它与细胞溶质中中间产物即所谓第二信使的产生有关。这些第二信使为环核苷酸,如 cAMP(环腺苷酸)或环状鸟苷单磷酸盐(cGMP)或膜磷脂的分解产品(磷酸肌醇)。它们依赖能控制蛋白磷酸化和脱磷酸的酶来传递和扩大自己的作用。许多第二信使还通过打开真核细胞中钙通道或者诱动内质网和线粒体一类胞

间组分中的钙,改变细胞溶质中钙的浓度。钙本身似乎就具有第二信使的功能。

多细胞生物体,其功能已被细胞与细胞通讯的网络所整合,在留激素的控制下达到了性成熟。此刻,所产生的配子准备同异性配子相遇,识别它们,并再次进行细胞与细胞间相互作用的循环。

研究前景

对于涉及细胞与细胞通讯的分子机制,目前正在积极的研究之中,这在前面:“因子和受体的分离和鉴定及其互补DNA和基因的克隆”章节中已有论述。

未来人们感兴趣的研究领域有免疫系统中细胞和细胞间的相互作用,以及细胞分化、胚胎发育和肿瘤转移中细胞与基质的相互作用。目前,主要精力是研究参与这些过程的活性元素(兴奋剂)。但是,这系统可能基于兴奋剂和拮抗物之间的均衡的相互作用。拮抗物具有明显的重要意义,它控制着细胞分化、细胞群体大小、赘生物生长,以及细胞分化的特殊领域,例如,免疫系统有关领域。生理拮抗物仍就是生物学的必要条件,毫无疑问,它们将成为未来研究的主要课题。

植物中细胞与细胞的相互作用

Heuser和他们同事采用了超速冷冻技术(Goodenough和Heuser, 1985),通过冰冻断裂和抗体标记,以观察绿海藻*Chlamydomonas*细胞壁和表面膜中处于天然状态下的细胞蛋白。这种方法能够观察处于正常位置的性凝集素、笼形蛋白、动力蛋白、被膜泡、以及膜表面蛋白等的天然结构。它将提供分子相互作用的信息,这些分子的相互作用肩负着植物中交配行为和其它细胞与细胞的相互作用。

(四)细胞游动性和细胞骨架

细胞游动性是所有活体生存所必需的条件。如:卵子不同游动着的精子相遇就不会受精,因此,要发生细胞分裂就要求在细胞器官的某些部分有一定的游动性。这样,理解了细胞游动性的基础,对理解一切生物体——包括从阿米巴(变形虫)到鲸和红杉属等的功能是非常重要的。没有细胞外形和细胞迁移的主动变化,胚胎就不会形成。没有细胞游动性,白细胞既不可能聚集在炎症位点,也不可能吞食侵袭的微生物体。没有轴突和大植物细胞中细胞器的主动而快速的运动,就不能为这些细胞的未梢部分提供营养。事实证明,细胞游动性非常重要,没有它,胚胎就不可能经过单细胞时期而发育成长。

(1)丝状体和收缩蛋白

动植物细胞均含有三种不同类型的纤维,即肌动蛋白丝,中间丝和微管;其中每种都是由性质不同的蛋白分子聚合形成的。这些纤维一起为细胞提供了机械支持,这样就被称作细胞骨架。然而,肌动蛋白丝和微管还参与了细胞运动,包括整个细胞运动,细胞分裂,和亚细胞组分运动,这种既有抗机械力以保持形状又有产生和发送力量的能力,意味着细胞骨架游动系统能决定细胞的外型以及细胞组织和整个生物体的结构。理解了这一系统就有了揭示胚胎分泌物秘密的基础。

这一领域的研究仍处爆炸性发展的时期,这一期间,研究人员对这一系统中的大分子组分进行了分离并开始鉴定。这里面不仅包括聚合物本身的蛋白亚基而且也包括大量的调节蛋白。例如,单就肌动蛋白系统来讲,一个细胞就证明几乎有20副卫蛋白,这些副卫蛋白和肌

动蛋白一起又构成了整个细胞蛋白的25%。在发育的大脑中,微管系统所含细胞蛋白可相当于整个细胞蛋白的量。在皮肤中,形成中间丝的角蛋白分子构成细胞中的主要蛋白。

(2) 细胞骨架

纤丝及微管的聚合性质与胞内分布表明,它们可从机械上使胞质基质稳定。最近有关纯化细胞骨架纤维的物理研究和活细胞机械特性的分析,证实了这一结论。其它研究已经证明,有些糖酵解酶能与肌动蛋白丝结合,多核糖体能与离体细胞骨架相联合。这样,除了说明机械完整性外,细胞骨架可为那些参与细胞代谢和蛋白生物合成的酶提供支架。因此细胞骨架,象膜一样可成为细胞过程的主要整合者、在早期胚胎中,细胞骨架似乎对大分子进行定位,包括调节蛋白和选择的mRNA。

在大多数细胞中,肌动蛋白丝和中间丝同质膜结合在一起。现在我们能够跟踪这种大分子的连接物,它从周细胞质中的肌动蛋白通过蛋白质血影蛋白和锚蛋白到横跨质膜双分子脂膜的蛋白质分子。不太完整的信息表明,还有其它连接肌动蛋白丝与膜的机制。上皮细胞的中间丝与称作桥粒的胞间接点的胞质边绿上的质膜相连,把细胞束在一起,或者将它们与胞外基质相连接(详见“胞质,细胞器和功能”一节)。中间丝起胞内腱的作用,以防止细胞过度伸张,并在桥粒按细胞逐相连时,中间丝象皮肤一样确保了整个组织的机械完整性。同样,微管的强度似乎为不对称细胞以及细胞表面突出物提供了机械支持。

现在,我们能够概要地描绘出这些蛋白聚合体是如何装配以及装配过程中某些阶段是如何被调节的,至少对肌动蛋白可以这样说。在很大的程度上,细胞质丝系统的构造可以通过自我装配过程来解释,在这过程中,化学相互吸引力迫使蛋白亚基内向聚合。这个自发过程受控于各种各样的调节蛋白,其中有些蛋白必须对来自外环境的指引细胞骨架组织的信号作出反应。细胞还包含细胞器,如,中心体,它帮助组织起细胞骨架。这中心体是起动微管装配的场所。生物化学和细胞实验表明,控制细胞中这些纤丝的装配和组织的机理复杂而又精细,它适合一个能对细胞结构产生重要影响的系统。为了更好地了解生物学中的形态是如何确定的,需要进行大量新的研究,从分子水平阐述细胞骨架的分子组分,调节作用和细胞骨架动力学,以及从细胞水平测定外界刺激如何影响细胞骨架的装配过程。

(3) 细胞运动机理

如同对细胞质结构成分的研究一样,对细胞运动机制的研究,在二个主要前沿研究领域方面,于过去的十五年期间里有了迅速的进展,而且就在去年,第三个,也许是第四个前沿研究领域也已开始进行。

第一个前沿研究领域涉及纤毛和鞭毛中所发现的微管动力蛋白系统,即:搏动迅速的鞭状生物体(如精子尾巴)。纤毛一簇簇地出现在上皮细胞表面,如,那些排列在肺部、气道上的纤毛,纤毛在肺中负责排出肺部中的粘液和已吸入的异常物质。如果纤毛失去活力,严重感染就不可避免。鞭毛组成精子尾巴并迫使精子尾巴朝前运动同卵子相遇。在纤毛和鞭毛中,微管同称作动力蛋白的巨酶分子相互作用把储备在ATP中的化学能转变成一种弯曲纤毛和鞭毛的力。由于这一过程的化学步骤现在已被认识,所以,就能够全力开展对产生运动的分子机理的追踪研究。

鞭毛中微管和动力蛋白装配在一起要有不少于140只不同的蛋白分子。通过熟练地综合遗传分析以及对这些蛋白进行鉴定和超微结构定位(如对衣藻型的研究),是能够对鞭毛分子的结构弄清楚。理解纤毛和鞭毛的装配和功能的关键是阐明基体的分子结构,即:在这些