

生物学研究概说

细胞识别

〔英〕M. F. 格里夫斯 著



科学出版社

内 容 简 介

本书简明地介绍了现代分子生物学中生物膜研究的一个重要方面——细胞识别的基本知识和新近进展。着重讨论对细胞外环境里的各种分子信号的立体特异识别和与此有关的细胞表面事件中的细胞学和生物化学问题。全书共分七章,书后附有参考文献。可供细胞学、生物化学、药理学、免疫学、微生物学和医学工作者,以及大专院校生物系师生参考。

M. F. Greaves

Outline, Studies in Biology

CELLULAR RECOGNITION

Chapman and Hall, John Wiley & Sons 1975

· 生物学研究概说 ·

细 胞 识 别

[英] M. F. 格里夫斯 著

杨松榆 张善激 译

*

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1980 年 10 月 第 一 版 开本: 787 × 1092 1/32

1980 年 10 月 第一次印刷 印张: 3 3/4

印数: 0001—7,860 字数: 83,000

统一书号: 13031 · 1374

本社书号: 1903 · 13—10

定 价: 0.60 元

目 录

第一章 生物学通讯和识别	1
1.1 信号编码	1
1.2 信号与细胞表面	6
第二章 受体特异性的原理	12
2.1 形状和力量	12
2.2 历史的透视	15
第三章 膜结构和受体功能	24
3.1 流动镶嵌模型	24
3.2 膜蛋白的不对称性	27
3.3 脂质双层的流动性	29
3.4 膜蛋白的分布和横向移动	30
第四章 受体-应答偶联: 环核苷酸和钙离子的一种普 遍存在的作用?	34
4.1 环核苷酸与第二信使原理	34
4.1.1 环腺苷酸	34
4.1.2 受体和腺苷酸环化酶的功能性偶联	37
4.1.3 环腺苷酸水平的综合性控制	39
4.1.4 第二信使功能的标准	40
4.1.5 环鸟苷酸	40
4.2 钙离子和细胞识别	43
4.3 多型的“早期”膜事件	45
第五章 神经传递介质和激素的受体	46
5.1 突触传递	47

5.2	神经传递介质所引起的转导机理	50
5.3	神经-受体特异性	52
5.4	分离胆碱能受体	56
5.5	激素受体	58
5.6	激素受体的提纯	62
第六章	免疫系统的受体和识别	64
6.1	免疫网络	64
6.2	细胞表面免疫球蛋白作为抗原受体	65
6.3	T淋巴细胞识别细胞抗原时所涉及的表面结构	68
6.4	免疫球蛋白的起源	72
6.5	免疫活化机理	73
第七章	选择性细胞相互作用	76
7.1	性多样化和选择性配子相互作用	76
7.1.1	原理	76
7.1.2	微生物接合型相互作用时细胞表面的职能	79
7.2	细胞表面上的“感染性”相互作用	83
7.2.1	噬菌体受体	84
7.2.2	动物细胞上的病毒受体	86
7.2.3	细菌毒素	89
7.3	发育过程中的细胞相互作用	90
7.3.1	选择性和分子特异性	91
7.3.2	选择性组织型结合	94
7.3.3	视网膜-顶盖特异性	97
7.3.4	分子模型	100
后记		104
建议进一步阅读的书刊		106
参考文献		107

第一章 生物学通讯和识别

1.1 信号编码

遗传密码收录了结构与机能两方面潜在的可能性；在已分化的那些细胞中，可把 DNA 比作一种编制程序的打孔纸带，用以描绘细胞已特化的活动性。为了使这种特异的潜在在适合细胞环境的动力学要求之下表现出来，履行基因表达的各条生物化学途径都应当和各种细胞外的信号接触，并且必须易于接受这类信号。

在几个水平上存在着这种关系；单个动物、植物或微生物均与其整个外界环境保持统一，而机体各组成部分的有效机能又都取决于那些统辖了细胞、组织、器官以及个体的行为并使之协调配合的多重调节控制手段或者信号。例如，机体的任一给定的组成部份其潜在的特性虽然是预先确定的，此种固有顺序安排的表现却是统一于，而且大多从属于整个机体的需要，甚至偶尔还有助于满足该物种的要求。今天我们在无意中认为这是十分显而易见的道理，因而也许忘记了对一百多年前 Claud Bernard 在洞察这一问题时所宣布的独到的概念和实验给予正确的评价^[1]。

常常在人群和细胞之间找出相似之处，这两者都是由不同成分组成的、既复杂而又一体化的社会之中的成员。于是，可以把癌细胞描述成为不尊重社会的“正常”惯例和恣意妄为的反叛者。这个利他主义的原则当然是与生物学结构的不同水平有关的，虽然它对于人类来说实际上可能是过分与个人

的情感无关而太不现实了,但对其他那些诸如蜜蜂、蚂蚁和白蚁之类“社会性”生物来说显然就不是如此。然而,引起兴趣的和并非完全出乎意外的是,发现这类昆虫的社会性行为跟那些细胞的行为一样,可能是独裁统治所产生的结果而不是真正的利他主义^[2]。

生物学的和基于机械的事务都要涉及受调节的活动,按照 Norbert Wiener^[3] 所普及的控制论术语,它们都取决于信息传递和反馈控制。不断地反复核对因/果和供/求,并借以评价工作的情况和使之适合于满足当时的需求。为了理解上面这一点是如何得以实现的,我们应该既关心细胞间通讯系统的结构又注意其语言。

有关的那些结构是系统里套系统(俄罗斯玩偶原理),并且能够把它们按和信息的接收(即各种刺激)以及信息的传送与翻译(即发生应答)有关的活动范围的大小递降排列。

我们从外部世界所收到的各种信息会有声音、气味、可见光和不可见光(紫外线或红外线)、热、压力等形式;然而,它们全都通过身体上的朝向外面的各种感觉接受器被翻译成为神经系统的共同语言——神经冲动。所用的语言在它不包含独特的指示性信息内容这个意义上来说是“通用的”。从感觉器官到达脑部神经细胞的这种通讯联络提供消息的有效性,在于感觉接受器本身的有选择的活动性,在于那些实际存在的各种通讯线路和通道的精确性,也在于这些联络手段的特有型式。这并未说明神经冲动怎样会被脑理解为数以千计的形状或者气味之中的一种,也没有解释这类特定感觉的脑中枢是如何具体地与感觉器官相连结的;可是,它着重强调了通讯联络是通过下面这种语言进行的:靠其发话的速率——而非特殊的内容——与某一特定刺激的有无及强弱相联系,并且靠其接触和巡行的路线来传报该种刺激的类型与特性。例如,

光、电和压力均得出同样的“闪光”的感觉,而审慎地应用电脉冲或儿茶酚胺则能够引起复杂的运动神经与肌肉的活动,这些事实都说明了上述安排的真实性的。直接刺激脑的“欣快感觉区域”非常有效,以致大鼠准备驱使自己陷入神经性狂喜而终于死亡!

脑是通讯指挥部;实际上,在较高等的动物体内监督着一切重要的生命过程。它通过垂体腺——神经-激素偶联中心——间接地与身体的各种组织通连,或者经由神经纤维更直接地与各种组织互相通连。神经冲动本身主要用来调节预先包装好的化学信息——神经介质、或“局部激素”从神经末梢的释放,局部激素的作用的特异性在于神经分布所形成的那种由细胞组成的联系,也在于“靶”细胞具备某些合适的、类似身体感觉器官的、有“识别力”的结合部位。在身体的其余各种分化了的细胞之间存在着许多重要的相互作用,那些由激素介导的相互作用是其中最著名的和最重要的例子。正如某些儿茶酚胺(以肾上腺素为代表)的双重作用(局部的或全身的作用)和存在各种神经-分泌细胞^[4]的例证所说明的(参见图 1.1),激素与神经介质具有基本上相似的调节性功能。

细胞之间通讯所用的各种语言基本上都是化学性的,毫无疑问,正是这类信号的极为多样化与复杂化代表了“体内的”生物学控制的特征。各种可扩散的化学信号其影响所及的范围极其悬殊:可能只是小至几百埃的作用区带(例如,神经-肌肉接头),或者会遍及整个机体(诸如激素之类由血液传送的讯息),甚至也有在体外竟达到几公里远的距离(假使顺风!)。

各种化学语言在其词汇方面各不相同,因而相应地在其特异性方面也各不相同——“取决于传送讯息的保密性和所谈事务的复杂性”^[5]。用于物种间和物种内的通讯时,它们通

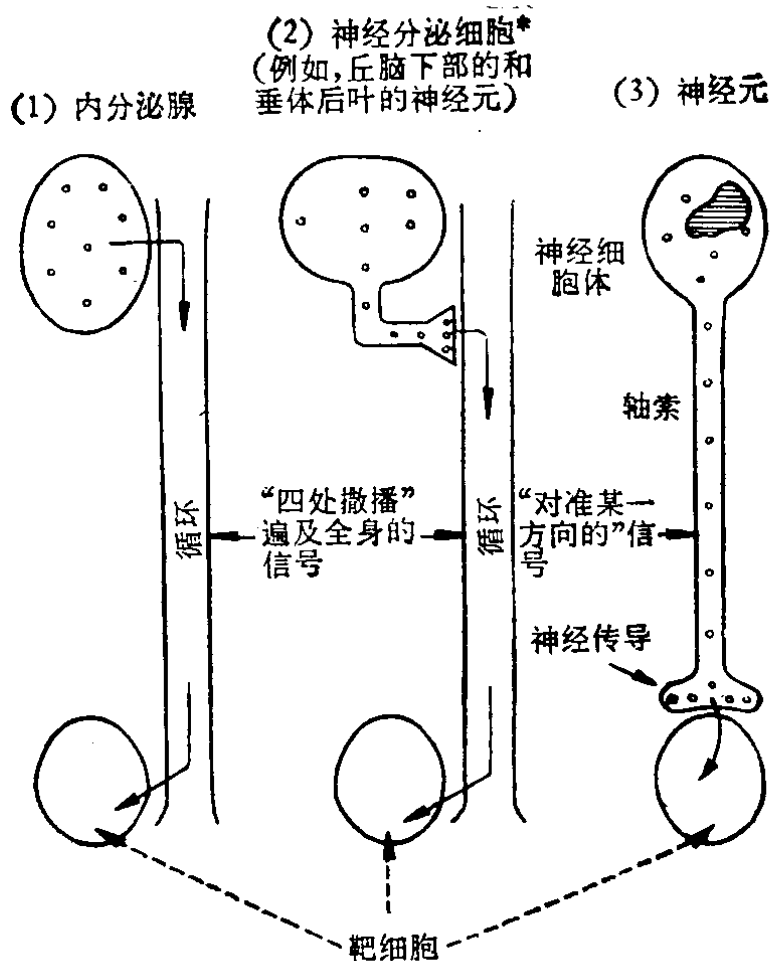


图 1.1 全身的和局部的“激素”

* 参阅杨松榆译：丘脑下部的激素，《生物科学参考资料》第三集，第 44—55 页，科学出版社，1973。

常是（尽管并非总是）以挥发性^[6] 气味的形式（或者作为外激素）存在；用作细胞间替续器时，它们既作为可溶和可扩散的神经介质及激素，又作为细胞表面上的联结分子而存在。细胞内的化学信息系以环核苷酸的形式存在（参阅第四章），而在核酸的碱基顺序中则存在着编纂成密码的最基本的信息。

凡是在调节生物学活动方面具有重要性的通讯，都涉及往往要连续更换语言的多种参数。然而，使这些信号得到综合和解释的方式，我们在目前还弄不懂。人类的共同体验是食品的香味会引起唾液分泌，而雄蛾在闻及远处飘来的雌蛾

气息时因热切地追求性交便能诱致激烈的逆风飞翔。我们几乎完全不了解这种气味辨别作用的本质；可是我们能够意识到在每个实例中均有某种适于区分各种化学物质的感觉装置把上述形式的信息转化为（或翻译成）神经兴奋这种共同语言，并经由不同的替续器再转译成为负责使唾液腺或翼肌公然发生有形应答的某种体内的化学信号。

考虑到在人们中间也有——并不完全是罕见的——此种情形：这人只用英语进行反省和与他人互相交往。Samuel Pepys 以密码书写的日记对他是不起作用的，依靠情报迅速传播的、通过烟火信号的、经由摩尔斯电码的、采用图腾文字的、运用旗语信号的、借用象形文字的、利用速记术或者使用葡萄牙语的通讯，对他来说也都一窍不通。“接收”到了输入信息，但是不能理解。从这种意义上讲，所有以信号发送信息的多方面适用的系统，都是以任意选定的一些单元（例如，语言学家所用的这种单元就是音素）将信息编成密码的；因而这决不是“间谍”所独具的特性。于是，各种信号本身并没有什么内在的“含意”，它们的重要性在于它们所涉及的相关联系和它们所引出的各种应答。任意编码具有许多显而易见的优点：

（1）它使我们通过组合或图案结构只用两个单元就能描述各种复杂的消息（即电子计算机二进位制的密码）；

（2）由于只有那些熟悉密码的人才保留有解释的能力，它保证了通讯的秘密；

（3）它大大增加了经过较长距离进行通讯联系的功效，而并不会失密的危险（例如，拿破仑在埃及使用的日光反射信号机和纳尔逊在特拉法加使用的旗语信号法）。

生物学系统中的调节信号是引发性的而不是指示性的（换言之，是“达尔文主义的”而非“拉马克主义的”）。实际上，在这方面几乎不可能作出别样的安排，因为关于应答方式的

基本指令是存在于受者的基因中。要想认识细胞彼此借以“交谈”的手段，其关键不但在于探讨信号本身的物理化学性质，而且在于阐明细胞用以辨认信号的方法。

1.2 信号与细胞表面

我们现在知道接收和翻译信号主要是一种细胞表面现象，而且取决于结合“认识”元件或者受体的膜的存在。在许多实例中，这类受体曾直接受到鉴定，并且已经部份地或者完满地得以纯化；在另外一些系统里，受体的存在却纯属是假设性的。类固醇激素给上述概念提供了一个重要的例外。在这种情况下，特异的受体是在细胞内。因此，类固醇信号的功效严格地取决于其亲脂性(疏水性)的本质，亲脂的特性使它得以进入细胞^[7]。

细胞表面膜是细胞与其紧接的细胞外环境之间的二度界面，其本身为各种相互作用和信号接收提供了理想的地点与有形的舞台。因此，除了维持整个细胞实体的与物质代谢的完整性以外，表面膜也起精致的感觉装置的作用，能够察觉那些诱导、改变或者调节细胞活动的环境信号。在各个特化的细胞上可以鉴认出多种受体类型；由于发现分别接收不同化学信号的各个受体可以共存于同一个细胞上，并且在细胞内通讯使用一种共同的化学语言，而使人提出一种与体表的各种感觉器官相似的情况。例如，在脂肪细胞、肝细胞和其他类型的细胞中，几种激素的受体存在于细胞表面上，而每种受体的活动性看来似乎与腺苷酸环化酶的激活作用相关联^[8]。这种酶本身又催化环腺苷酸的生成，后者是一种普遍存在的小分子。环腺苷酸作为“第二信使”已经变得十分著名；第一信使乃是激素，或者是其他撞击着细胞表面的配体(参见后面所

述)。在机能上已经分化的或者特化的细胞,各自具有本身所特有的一系列表面受体;这些受体勾画出了各种可能出现的环境信号的多样性和细胞的行为易受调节作用影响的可能性。图 1.2 用来说明淋巴细胞的感觉世界概观,这是一个出自推测但却似乎言之有理的图解。没有两种已特化的细胞——也没有两种微生物或者动物——是具备相同的感受能力的。如果剽窃 Von Uexkull 的说法,它们各自具有其本身特有的“Merkwelt”(感性世界)。

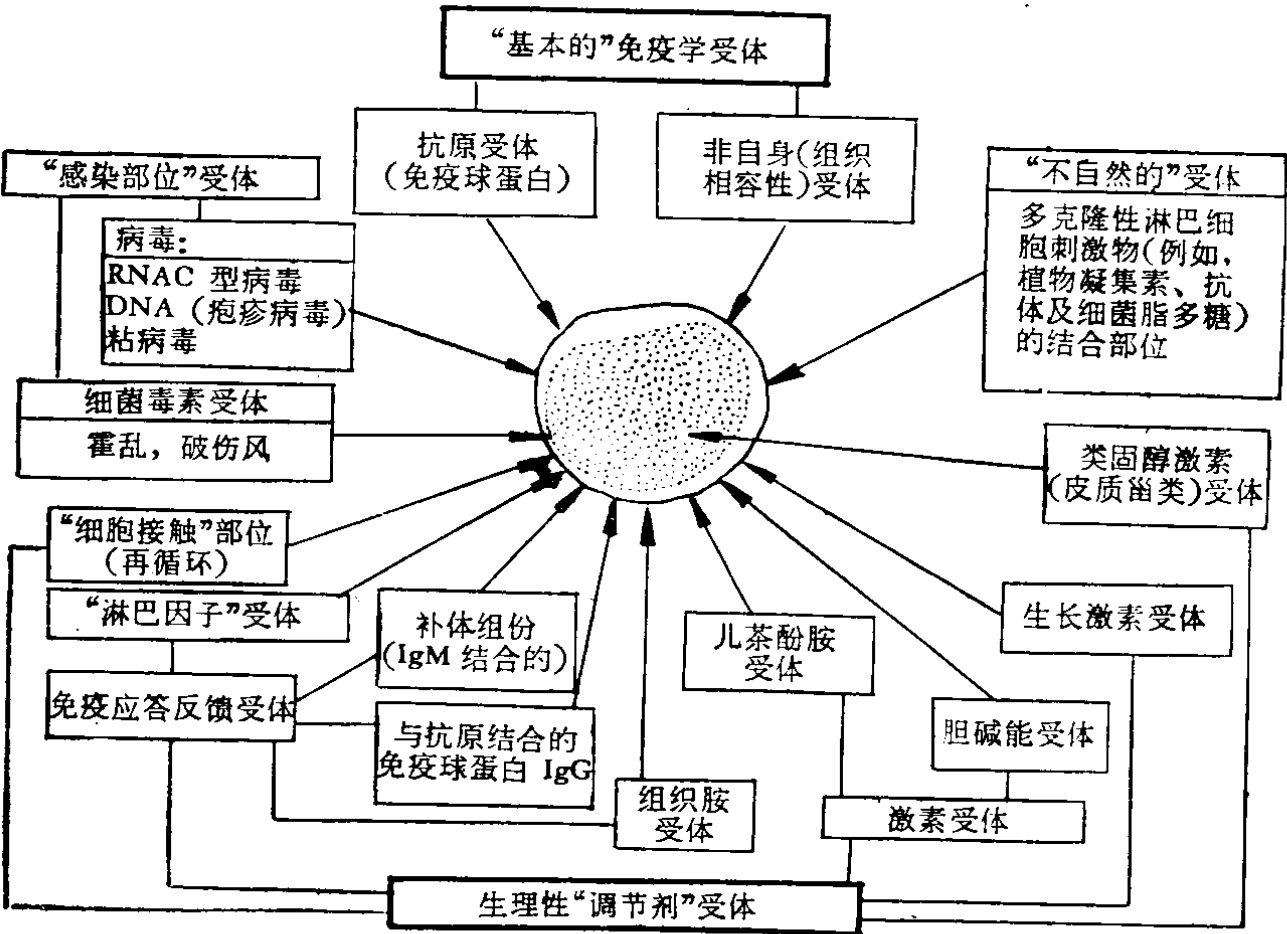


图 1.2 淋巴细胞的感觉世界

目前还不了解细胞膜借以履行其信号识别机能的手段, 这就是现代生物学所面对的重大挑战之一。在图 1.3 中所展示的简单的概念性结构, 阐明了很可能要牵涉到的一些基本原理(并请参看[10])。

第一个组成部分包括认识元件或受体。它作为“鉴别器”来发现某种特定的专一的调节性信号，不管这信号是可溶性配体还是另外一个细胞表面上的某种成分。受体既然控制着输入并且决定了能够馈入系统的调节性信号的范围，所以，受体的两个主要特征就是其不对称的细胞表面配置和其结合部位的特异性。根据新近有关膜结构的概念，受体上有活性的结合部位只要与分子的亲水区或极性区相联，其朝外的定向看来可以在热力学的基础上得到保证。结合部位的特异性将由其更为详细的组成和化学性质来决定，这在后面再加以描述。

然而，受体起选择性地接收信号和引起细胞应答的作用。所以，不抱成见地在某种普遍意义上谈到关于受体的性质时，我们可以认为受体是双功能分子，具有能够把和配体相结合的讯息通知转换器的重要本领。转换器是这条链上最迷人的一环，而且在某些方面是最为重要的一环，因为它肩负着把受体结合配体的活动转译成为适当的第二信号的责任。因此，这个组成大体上具有类似许多人造通讯装置中电磁体的信号-应答偶联功能。它可能是受体分子本身的一部份，或者是某种单独的分子实体(参阅第四章和第五章)。

在信息越膜传递时，第三个重要的环节是“效应器”，也就是“发送器”或者说“放大器”这个组成，它负责把已改变了的细胞表面活动传达到细胞的内部。在很多识别系统(例如，许多多肽激素和儿茶酚胺神经介质)中，这个组成几乎必定是一种酶，即腺苷酸环化酶。在另外一些系统中，其他的质膜酶类(例如，鸟苷酸环化酶、依赖 Na^+ , K^+ 的 ATP 酶)或者离子阀门分子可以起某种等同的效应器作用(参阅第四章)。

尽管根据细胞功能的专门化和调节信号的多样化便可预言受体结构的多样性，但却没有更重要的理由要求细胞膜中

的转换器和效应器机理必须多种多样。反之，应该预料不同的细胞类型总是使用几种共同的机理。这些机理反映了膜的结构和功能所固有的某些一般特征，而且在种系发生上原始的兽类中发现这样的机理。实际上，各种生物膜的整合机能必定已成为使细胞功能多样化的一个先决条件。

在多种多样的细胞应答系统中，已经验明“第二信使”系环腺苷酸^[11]。近年的证据提示了，环鸟苷酸可能具有基本上相似的信使作用，不过它常常是一种与环腺苷酸拮抗的信使^[12]。这两种细胞内信号是在膜-胞质界面上，由朝内定向的环化酶类予以调节的（图1.3）。有可能存在几种别的（但是为

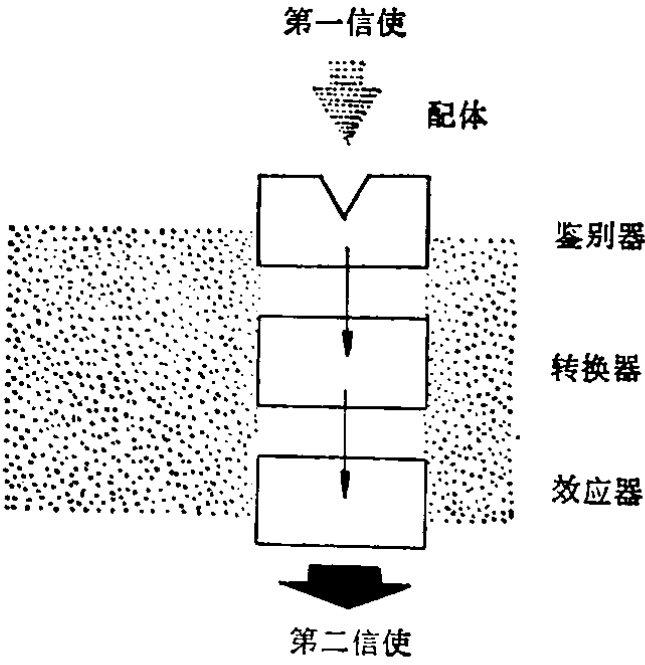


图 1.3 细胞膜上受体机能的模型（主要依据 [10]）

数不多的)类似的“信使”分子，而且，这类信使分子至少从原则上讲也可以来自于起应答的细胞以外的地方——由于转换器的活动促进了这些信使分子的摄入。我们也许还会记得，受体活动常常导致“关闭”(或者降低)而非“拧开”(或者增高)调节活动，而刺激作用至少从原则上讲可以起因于抑制性信号的减少。可以预期：这些一般性的原则对于机体感觉器官

的那些受体组成来说也是完全适用的。在把各种形式的外界感觉的输入信号转换成神经冲动时涉及这些感觉器官的受体组成。在人神经系统的胆碱能突触处，神经传导中涉及的关键性膜事件如果与那些发生在昆虫的外激素受体或者甚至与发生在细菌和原生动物的化学受体上的事件极为相似，我也不会感到惊奇。既然许多感觉器官的受体细胞在胚胎学上是神经系统的一部份，根据简单的推理就可以预料到上述这种情形^[13]。新近的资料提示环核苷酸可能在视网膜的视觉过程中起着重要的作用，因而使这种相似性得到了进一步的支持^[14]。

对膜识别作用中的这三个环节(鉴别器、转换器和发送器)进行生化鉴定，并解析它们借以执行其协同职能的方式，便提供了生物学中最令人激动和最为重要的研究对象之一。

近来，在膜结构和功能概念方面的一些根本性的发展(参阅第三章)使人不再怀疑，欲了解受体功能便需要对实质上是流动的细胞表面膜中的各种快速而连续的变化进行综合分析。这就将“主张综合者”对“主张分析者”的研究上传统的两端论法摆正了位置。显然，必须分离提取受体并阐明其组成成分与化学性质。可是，只有通过受体分子和其他膜组成成份之间动态的相互关系，受体的功能才具有深刻的意义并且得以表现出来。将 Francois Jacob 的见解^[15]意译如下：可以用各个组成部份的性质来解释膜识别事件，但不能对膜识别事件作出推断。

上述问题的性质决定了，发生跨学科的研究乃是势所必然之事，而令人高兴的是，细胞表面已经成为正在进行探索的生物化学家、生物物理学家、胚胎学家、免疫学家、药理学家等科学家共同会战的研究课题。

由于提到了它所适用的那些系统，使我们能够清楚地认

识这问题的重要性。细胞识别现象在各个有生命的系统中,不但有各种不同的形式而且是非常基本的现象。它们包括:有性结合(即后生动物的精子-卵子,开花植物的花粉-柱头,细菌、藻类、真菌和原生动物中各种接合型),胚胎发生时特化的和立体型的接触联系(特别是那些涉及神经系统的接触联系)的发展,细胞与神经介质及激素信号的相互作用,细胞与病毒、共生者、寄生物及抗原的相互作用,最后还有最难研究的大脑中进行的综合机能。我们中的某些人也许是有点乐观地认为,经由表面膜进行的细胞识别不但掌握着理解发育复杂性的钥匙,而且包含有认识癌症和其他主要的人类疾病的线索。

设想在上述的任何一个系统中装着阐明所有其他系统的答案,或者想像一切细胞相互作用都必然包含了有高度识别力的各种受体,那大概就是“Lavosier 式谬误”¹⁾的最佳实例。然而,已经出现一种把细胞表面看作细胞间各种信号的转换器的见解,并且作为一条基本的生物学原理牢固地扎下了根基。

1) 这个词汇是 Hartley 所创造的,用以指摘 Lavosier 的下述主张:凡是酸就必定含有氧。

第二章 受体特异性的原理

2.1 形状和力量

细胞上受体的生物学效能取决于配体结合作用和“传送”特性。绝大多数的生理应答要求灵敏度（即察觉低浓度的局部性或全身性的化学调节因子），选择性，速度和可逆性。单是根据上述这几点，我们就能预言配体结合部位和受体之间的连接是非共价的，但是具有相当高的亲合性。这种基本的要求只有靠识别者与被识别者之间构象的互补性才能合乎逻辑地得到满足——换言之，必须依靠立体特异性。上述推论是基于以下两条公认的理由：首先，在任何一个存在着多种选择的生物学系统中，除了构型会提供有选择性的亲和力之外，实际上不可能想像还有什么别的分子特性是具有这种本领的。其次，我们有溶液中的各种酶-底物和抗原-抗体反应的重要先例，它们被认为是立体特异性的、有高度亲和力的、非共价的系统。我们把通过酶学研究而提出来的“Schloss und Schussel”（锁与钥匙）的概念归功于 Emile Fischer，这个概念提供了一种每天遇到的可相类比的事例。在酶、抗体和细胞受体之间的相似性实际上已经支配了关于识别系统的想法，虽然我们现在知道在所有这三个系统中把形状视为特异性的唯一保护者是过于简单化了。

配体的选择性结合是由受体和相应配体这两者的三种特性决定的：整个分子的几何形状，各反应基团的详细定位，以及构型的挠性。细胞上的受体所使用的化学键就是物理化学

家们早已熟知的那几种键——电子的范德瓦耳斯力，氢键结合和库伦相互作用(即离子相互作用)^[16]。这些键本身并不能保证形成任何一种高水平的特异性。然而，因为这些吸引力的强度随着相互作用的各基团之间距离的缩短而增加，除非[a]在反应物之间(电子云形状)有足够的互补性来克服空间斥力和[b]处于(或者可以移向)适当的配对位置的反应基团有合适的定向，否则它们就不会发生相互作用。

换言之，非特异性的粘附力是形成可逆的受体-配体键的“原因”，而那些亚部位(subsite)的相互作用的总和决定了结合作用的强度或亲和力的大小。但是，立体构型显然是关于受体作用特异性的决定性因素。新近的概念也强调分子的挠性在受体功能上的潜在重要性；此类概念特别提出并非所有正在起作用的特异性识别事件都必须包含具有稳固的互补几何形状的配对物的精确结合(即 Fischer 的简单易懂的“锁与钥匙”原理)。产生具有高度亲合性的相互作用或许必须包括一个决定性的要素，就是在挠性的反应物之间的构型选择作用或诱导作用(图2.1)。因此结合过程可能涉及：(i) 受体

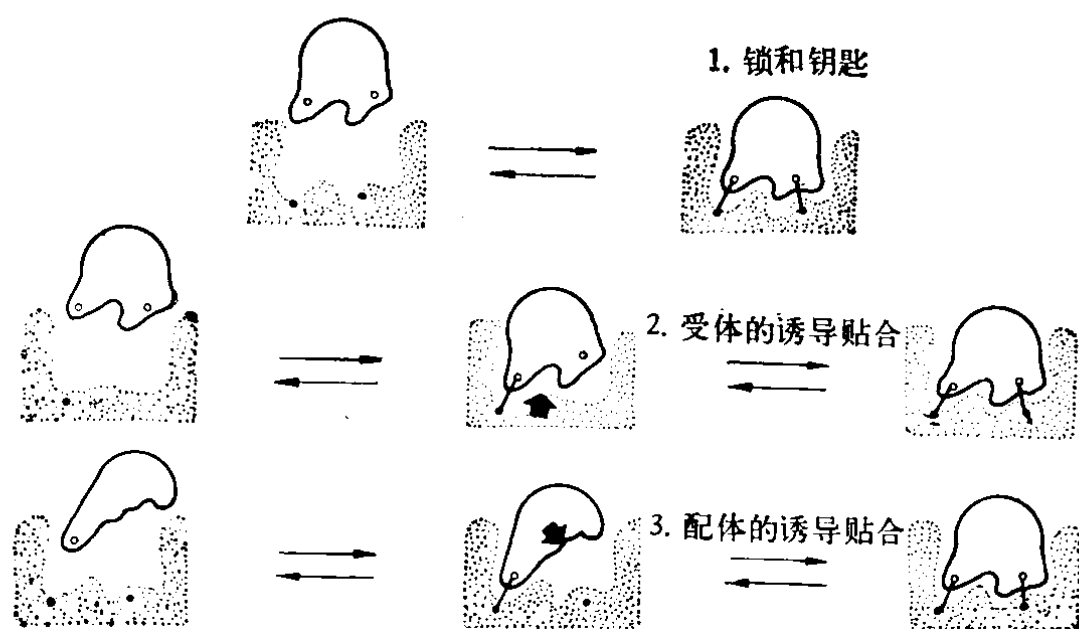


图 2.1 配体-受体相互作用的模型