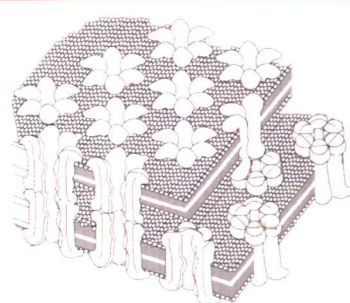


21
世纪生物技术丛书

细胞信号转导的分子 基础与功能调控

姜 勇 罗深秋 主编



科学出版社

www.sciencep.com

21 世纪生物技术丛书

细胞信号转导的分子基础 与功能调控

主 编 姜 勇 罗深秋

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 宏	邓 凡	白 洁
白晓春	刘志锋	孙红宇
杨翠兰	陆 地	罗深秋
姜 勇	郭爱华	董为人
曾位森	曾 嵘	

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

细胞信号转导是通过研究生物大分子之间的相互作用来揭示生物细胞信息传递过程及其机制的前沿领域,其主要内容几乎涉及了生物医学的各个学科。细胞信号转导过程及其调控机制的研究不仅有利于认识正常生理过程,而且对于揭示人类重大疾病的分子机制以及开发细胞信号转导相关的药物都有着重要意义。本书重点介绍了细胞信号转导的基础理论以及近年来取得的一些重要的研究进展,包括细胞连接与细胞外基质,细胞间信号,受体与细胞间信号转导,G蛋白与信号转导,蛋白激酶、蛋白磷酸酶与信号转导,cAMP、cGMP信号转导通路,IP₃、DAG与信号转导,钙离子与信号转导,MAPK信号转导通路,Wnt与Notch信号转导,细胞信号转导通路的相互作用,神经元的信号转导,细胞周期的调控,肿瘤与信号转导,细胞信号转导与疾病,细胞识别和识别病共十六章。这些内容均尽可能地综合了新近的研究进展,反映了该领域的最新研究成果。

本书对生物学、医学、农学领域的研究生物大分子相互作用机制的高等院校、科研机构和制药公司的科研人员、研究生以及相关专业的技术人员了解细胞信号机制的研究现状与发展趋势,进行细胞信号转导研究的科学选题都具有重要参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

细胞信号转导的分子基础与功能调控/姜勇,罗深秋主编. —北京:科学出版社,2005.9

(21世纪生物技术丛书)

ISBN 7-03-015555-6

I. 细… II. ①姜…②罗… III. 细胞生物学—研究 IV. Q2

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第049579号

责任编辑:李 婷 李 君 / 责任校对:朱光光

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

西 源 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005年9月第一次印刷 印张:20 1/4

印数:1—3 000 字数:470 000

定价:58.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

自从1953年J. 沃森(Jin Watson)和F. 克里克(Francis Crick)建立DNA双螺旋结构模型(DNA double helix model)以来,人类对于生命的奥秘有了更加深刻的认识。基因是生物体遗传信息的携带单位,是生物性状的主要决定因素。人类基因组计划(human genome project, HGP)已经奇迹般地完成了人类基因组30亿个碱基对的测序工作,编码人类基因的染色体基因组DNA这部“天书”一览无余地展现在我们面前。然而,DNA携带的遗传信息必须翻译成各种蛋白质才能完成人体多种细胞复杂的生物学功能,揭示蛋白质的功能及其调控机制是后基因组时代(post-genome era)生命科学领域极为重要的任务。

蛋白质的功能是极其复杂的,其原因之一是蛋白质具有非常复杂的三维空间结构,许多蛋白质的三维结构仍未解析;蛋白质的空间构形(conformation)常常依赖于蛋白质的合成后修饰(post-translation modification),不同的修饰会对蛋白质空间结构造成不同的影响;此外,一个非常重要的原因是由于蛋白质的功能往往依赖于与其他生物大分子(主要是蛋白质或蛋白质复合物)的相互作用。细胞内生物大分子(蛋白质与蛋白质)的相互作用就构成了细胞内信号网络系统,这是细胞生命活动和功能调节的基础。细胞的代谢、迁移、增生、分化等活动,都是在各种信号分子(signaling molecules)的控制下进行的。各种细胞的生命过程的调控并不仅仅是单个信号转导分子的直接作用或许多独立反应的简单总和就能完成的,而是以多个相关生物大分子形成复合物的形式进行的。

信号转导(signal transduction)是当前生命科学研究领域的热点和前沿,其基本思想已广泛深入到生命科学的各个领域。如果说达尔文进化论在揭示生物进化发展规律方面具有里程碑意义,DNA双螺旋结构模型为现代生命科学奠定了发展的基石,那么细胞信号转导的研究则有可能为阐释生命生理现象、揭示疾病的分子机制、开发新型药物提供一个新的机遇。有理由相信,未来人类对其生命活动和健康与疾病的认识也必将依赖于这一领域的重大突破。

本书在编写过程中得到了广东省功能蛋白质组学重点实验室的赵智辉、刘靖华、熊静波和龚小卫博士以及其他多位研究生的热情帮助,他们投入了大量的时间协助完成了书稿的校对工作;唐靖博士协助完成了全书的插图工作,这为本书增色不少。科学出版社为本书的出版也付出了辛勤的劳动。本书的出版得到了国家重大基础理论研究(973)计划项目(NO. 2002CB513000)的经费支持。在此一并表示衷心的感谢!

姜 勇

2005年8月29日
于广州南方医科大学

目 录

第一章 细胞连接与细胞外基质	(1)
一、细胞连接的类型和特点	(1)
(一) 封闭连接	(2)
(二) 锚定连接	(3)
(三) 通讯连接	(5)
二、细胞外基质	(7)
(一) 细胞外基质概述	(7)
(二) 胶原	(9)
(三) 纤连蛋白	(11)
(四) 层粘连蛋白	(12)
(五) 弹性蛋白	(14)
(六) 亲玻粘连蛋白	(15)
(七) 粘结蛋白	(17)
(八) 串珠聚糖蛋白	(17)
(九) 凝血酶应答蛋白	(19)
(十) 冯·威勒布兰德因子	(19)
(十一) 骨钙蛋白、骨连蛋白与骨桥蛋白	(20)
第二章 细胞间信号	(23)
一、细胞间通讯联络的基本类型	(23)
(一) 直接接触型	(23)
(二) 非直接接触型	(24)
二、细胞间化学信号分子	(24)
(一) 细胞间化学信号分子的类型	(24)
(二) 细胞间化学信号分子作用靶细胞的方式	(25)
(三) 细胞间化学信号分子的作用特点	(27)
(四) 细胞间化学信号分子的代谢过程	(28)
第三章 受体与细胞间信号转导	(34)
一、受体概述	(34)
(一) 受体的概念	(34)
(二) 受体的分类	(34)

(三) 受体的基本结构	(36)
二、受体的信号转导机制	(40)
(一) 产生第二信使	(40)
(二) 酶促信号直接跨膜转导	(42)
第四章 G 蛋白与信号转导	(43)
一、G 蛋白概况	(43)
(一) G 蛋白的发现和意义	(43)
(二) G 蛋白基本结构	(44)
(三) G 蛋白的种类	(45)
二、G 蛋白信号转导机制	(47)
(一) G 蛋白通过 AC 的信号转导机制	(47)
(二) G 蛋白通过某些受体门控离子通道的信号转导机制	(50)
(三) G 蛋白通过磷脂酶 C 的信号转导机制	(50)
(四) G 蛋白通过 cAMP 磷酸二酯酶活性的信号转导机制	(50)
(五) 小 G 蛋白	(51)
三、G 蛋白与临床疾病	(52)
(一) G 蛋白与心脏疾病	(52)
(二) G 蛋白与疼痛	(53)
(三) G 蛋白与创伤应激状态下的免疫抑制	(54)
(四) G 蛋白与炎症	(54)
第五章 蛋白激酶、蛋白磷酸酶与信号转导	(56)
一、蛋白激酶	(56)
(一) 蛋白激酶的结构	(56)
(二) 蛋白激酶的种类	(57)
(三) 蛋白激酶在信号转导中的作用	(73)
(四) 蛋白激酶间的相互调节	(74)
二、蛋白磷酸酶	(76)
(一) 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶(PSTP)的结构	(76)
(二) PSTP 的分类	(77)
(三) PSTP 的生物学作用	(78)
(四) 酪氨酸蛋白磷酸酶(PTP)的结构和分类	(79)
(五) PTP 在信号转导中的作用	(81)
(六) 双重特异性蛋白磷酸酶	(82)
(七) 蛋白激酶及磷酸酶之间的平衡	(83)
三、以蛋白激酶为靶位的药物治疗策略	(83)
(一) 蛋白激酶作为抑制剂设计的靶位	(84)
(二) 以结构为基础的先导化合物优化原理	(86)
(三) 前景	(88)

第六章 cAMP、cGMP 信号转导通路	(90)
一、cAMP 的发现及第二信使学说的提出	(90)
二、cAMP 信号转导通路	(92)
(一) cAMP 的产生——腺苷酸环化酶系统	(92)
(二) cAMP 作用的靶分子	(94)
(三) cAMP 信号的灭活——cAMP 特异性磷酸二酯酶	(96)
(四) cAMP 信号转导通路	(98)
三、cAMP 信号调节的生理过程	(100)
(一) cAMP 对糖原代谢过程的调节	(101)
(二) cAMP 对膜蛋白活性的调节	(102)
(三) cAMP 对神经突触传递的调节	(102)
(四) cAMP 对激素合成与分泌的调节	(103)
(五) cAMP 对基因表达的调节	(103)
(六) cAMP 对细胞增殖与分化的调节	(104)
四、cGMP 信号转导通路	(105)
(一) cGMP 信号通路研究的历史回顾	(105)
(二) cGMP 的产生与灭活	(106)
(三) cGMP 作用的靶分子	(107)
(四) cGMP 调节的生理功能	(109)
第七章 肌醇三磷酸、二酰甘油与信号转导	(114)
一、肌醇三磷酸和二酰甘油双信使途径	(114)
二、肌醇磷脂信号分子的产生与灭活	(115)
(一) 肌醇磷脂的酶解作用	(115)
(二) IP_3 的灭活	(116)
(三) DAG 的降解	(116)
三、 IP_3 / Ca^{2+} 和 DAG/PKC 信号传递途径	(117)
(一) PLC 水解膜上肌醇磷脂产生 IP_3 和 DAG	(118)
(二) IP_3 激活 Ca^{2+} 信号途径	(119)
(三) DAG 激活 PKC 信号途径	(125)
四、双信使途径之间的相互作用	(125)
第八章 钙离子与信号转导	(127)
一、细胞总钙	(127)
(一) 细胞钙的分布	(128)
(二) 质膜上的钙转移系统	(128)
(三) 内质网/肌质网钙转移系统	(131)
二、钙信号的产生、终止及传递途径	(134)
(一) 钙信号的产生与终止	(134)
(二) 钙信号的时空性	(134)

(三) 钙信号的传递途径	(135)
三、钙调素	(135)
(一) 钙调素的发现	(135)
(二) 钙调素的结构	(136)
(三) 钙调素的理化特性	(137)
(四) 钙调素的活化及作用方式	(138)
四、膜联蛋白家族	(138)
(一) 膜联蛋白家族的共同特点	(139)
(二) 膜联蛋白的生理功能	(139)
第九章 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路	(141)
一、MAPK 信号通路的成员	(141)
二、MAPK 的蛋白结构	(142)
(一) MAPK 的一级结构	(142)
(二) MAPK 的二级结构和超二级结构特征	(143)
(三) MAPK 的空间结构特征	(143)
三、MAPK 通路模式	(145)
四、MAPK 的激活	(145)
五、酵母 MAPK 通路	(146)
(一) 酵母菌中 MAPK 模式的组成和作用	(146)
(二) 单倍体酵母与交配有关的通路	(147)
(三) 浸润通路	(147)
(四) 细胞壁重构通路	(149)
(五) 渗透压感受器和应激通路	(149)
(六) 芽孢形成通路	(152)
六、哺乳动物 MAPK 通路	(152)
(一) ERK 通路	(153)
(二) JNK 信号转导通路	(157)
(三) p38 信号转导通路	(161)
(四) MKK5/ERK5 通路	(164)
(五) 孤儿 MAPK	(165)
七、其他有机体中的 MAPK 通路	(166)
(一) 秀丽线虫	(166)
(二) 黑腹果蝇	(166)
(三) 植物中的 MAPK 通路	(167)
八、MAPK 信号转导通路间的关系	(167)
九、结束语	(168)
第十章 Wnt 与 Notch 信号转导	(172)
一、Wnt 信号通路	(172)

(一) Wnt 信号通路组成及信号转导途径	(172)
(二) Wnt 信号与胚胎体轴和中胚层模式的建立	(176)
(三) Wnt 信号与器官发生	(177)
(四) Wnt 信号与细胞特化和干细胞分化	(178)
(五) Wnt 信号与肿瘤发生	(178)
二、Notch 信号通路	(179)
(一) Notch 信号通路成员	(180)
(二) 配体诱导的 Notch 信号通路	(181)
第十一章 细胞信号转导通路的相互作用	(184)
一、细胞信号网络的概念及其生物学功能	(184)
(一) 细胞膜受体蛋白	(184)
(二) 细胞内信号系统通过信号网络传递信号	(185)
二、细胞内信号转导通路中的“分子开关”	(185)
(一) 可逆性蛋白磷酸化	(186)
(二) GTP 结合蛋白	(187)
三、细胞信号通路间交互作用的生物学基础	(188)
(一) 细胞内信号转导复合物可以增强反应的速度、效率以及特异性	(188)
(二) 蛋白结构域在信号蛋白分子相互作用中的作用	(188)
四、小结	(189)
第十二章 神经元间的信号转导	(192)
一、神经元和神经元回路	(192)
(一) 神经元的独特结构	(192)
(二) 神经元的分类	(193)
(三) 局部神经元回路	(194)
二、突触的形式和微回路	(195)
(一) 突触的形式	(195)
(二) 微回路	(198)
三、化学性突触的结构与分类	(199)
(一) 化学性突触的超微结构	(199)
(二) 化学性突触的分类	(203)
四、化学突触的信息转导	(204)
(一) 递质的量子释放和囊泡假说	(204)
(二) 递质的自发释放与调节释放	(204)
(三) 突触的递质释放机制	(205)
(四) 递质释放的调节	(210)
(五) 化学突触的突触后机制	(212)
五、电突触	(215)
(一) 结构	(215)

(二) 功能	(216)
(三) 化学与电突触的主要功能区别	(218)
六、神经元受体信号转导机制	(218)
(一) 离子通道的关闭:最快速的传导机制	(219)
(二) 受体/离子通道偶联的兴奋性或抑制性突触后电位的产生	(219)
(三) 代谢型受体介导的生化效应	(219)
(四) Ca^{2+} :重要的第二信使	(220)
(五) 蛋白质磷酸化:信号转导的重要形式	(220)
第十三章 细胞周期的调控	(222)
一、细胞周期的时序调控	(222)
(一) CDK 的调节	(222)
(二) 周期素	(224)
(三) CAK 和磷酸酶	(226)
(四) CDK 抑制因子	(227)
(五) CDK 和周期素调节蛋白	(228)
二、DNA 复制的调控及其机制	(229)
(一) 复制前复合物的分子结构	(229)
(二) 复制前复合物的形成	(230)
(三) MCM 六聚体的活化与复制的启动	(231)
三、细胞周期的检查点调控	(232)
(一) DNA 损伤检查点调控	(232)
(二) DNA 复制检查点调控	(233)
(三) 纺锤体组装检查点调控	(234)
第十四章 肿瘤与信号转导	(236)
一、肿瘤生长的调控与信号转导	(236)
(一) 肿瘤的一般特征	(236)
(二) 肿瘤生长相关生长因子及其受体	(236)
(三) 具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体	(244)
(四) 酪氨酸激酶受体介导的信号反应	(245)
(五) 癌细胞中与生长因子及其受体有关的异常现象	(250)
二、肿瘤的扩散与信号转导	(253)
(一) 黏附	(256)
(二) 蛋白水解作用	(258)
(三) 肿瘤细胞的迁移	(260)
三、信号转导机制在肿瘤治疗中的应用	(261)
(一) 生长信号通路在肿瘤治疗中的应用	(261)
(二) 癌浸润和转移信号通路在治疗中的应用	(264)
(三) 抗血管形成治疗	(265)

第十五章 细胞信号转导与疾病	(267)
一、细胞信号转导与疾病发生的基本规律	(267)
(一) 信号分子的异常	(267)
(二) 受体异常	(267)
二、糖尿病与信号转导障碍	(268)
(一) 胰岛素作用的信号转导通路	(269)
(二) 糖尿病信号转导障碍的病因和发病机制	(269)
三、神经变性疾病与信号转导	(272)
四、心血管疾病与细胞信号转导	(274)
(一) 高血压	(274)
(二) 动脉粥样硬化	(276)
第十六章 细胞识别和识别病	(279)
一、细胞识别的生物学意义	(279)
二、细胞识别的特异性	(280)
三、细胞识别的分子基础	(281)
(一) 流感病毒对受体糖链的识别	(282)
(二) 细菌对受体糖链的识别	(283)
(三) 糖蛋白寡糖链在精卵识别中的作用	(283)
四、细胞识别反应类型	(284)
(一) 由细胞识别导致配体进入细胞内	(284)
(二) 由识别导致的细胞黏着	(284)
(三) 由细胞识别导致信息传入细胞,引起细胞生理效应	(284)
五、与 B、T 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子	(284)
(一) 与 B 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子	(285)
(二) 与 T 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子	(287)
六、黏附分子与细胞间信息传递	(290)
(一) 整合素家族	(290)
(二) 免疫球蛋白超家族	(291)
(三) 选择素家族	(292)
(四) 钙依赖性黏附素家族	(293)
(五) 其他未归类的黏附分子	(294)
中英文对照表	(296)

第一章 细胞连接与细胞外基质

一、细胞连接的类型和特点

众所周知,细胞是机体结构和功能的基本单位。机体行使的每一项功能都是多个细胞之间甚至多种细胞之间协同作用的结果。比如,一个人在浇花时手指不小心被刺扎了一下,他在感觉到痛的同时,迅速将手移开。这样一个简单的现象包括了极其复杂的神经元与神经元之间、神经元与骨骼肌细胞之间相互作用的生理和生化过程。那么,同种细胞之间或一种细胞与另一种细胞之间发生关系的基础是什么? 目前认为有两种基本形式,即接触型和非接触型。前者是指相邻细胞的细胞膜之间特化的结构,人们称作细胞间连接,简称细胞连接,它是多细胞有机体中相邻细胞之间通过细胞膜相互联系、协同作用的主要组织方式。本章着重介绍电子显微镜(电镜)下细胞连接的结构,并简述其功能。

从电镜下的结构上看,动物的细胞间连接一般分为紧密连接(tight junction)、中间连接(intermediate junction)、桥粒(desmosome)和间隙连接,或称缝隙连接(gap junction)等四种(图 1-1)。

半桥粒是细胞与基膜之间的连接,不属于细胞(间)连接,但在结构上是桥粒结构的一半,因而在此一并提出。

根据这些连接行使的功能不同,又可以将上述几种连接分为以下三类。①封闭连接(occluding junction):紧密连接是这种连接的典型代表。②锚定连接(anchoring junction):桥粒和中间连接均属于这种连接。依据直接参与细胞连接的骨架纤维的性质不同,锚定连接又分为与中间纤维相关的锚

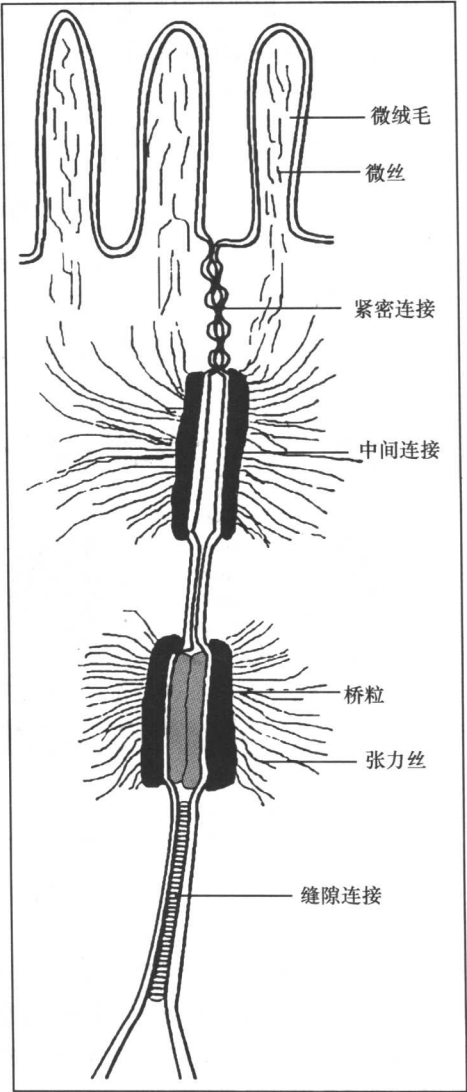


图 1-1 细胞间连接模式图

定连接和与肌动蛋白纤维相关的锚定连接。桥粒和半桥粒是前者的典型代表,中间连接是后者的典型代表。锚定连接的主要功能是通过骨架系统将细胞与相邻细胞或细胞与基质之间连接起来。③通讯连接(communicating junction):间隙连接是这类连接的主要代表,这种连接大概是动物细胞中最普通的连接方式之一。

(一) 封闭连接

紧密连接,又称闭锁小带(zonula occludens),是封闭连接的典型代表。这种连接存在于上皮细胞侧面顶端(图 1-2)。冰冻断裂裂型技术显示,该处相邻细胞膜形成 2~4 个点状融合,融合处细胞间隙消失,非融合处有 10~15nm 的间隙。紧密连接像围绕在细胞四周的“焊接线网络”,相邻细胞膜被焊接线(sealing strand)“焊接”在一起,形成了绳索样或箍状的连接物。一般认为,该连接物是由成串排列的特殊跨膜蛋白组成,相邻细胞的嵴线相互交联封闭了细胞之间的空隙。

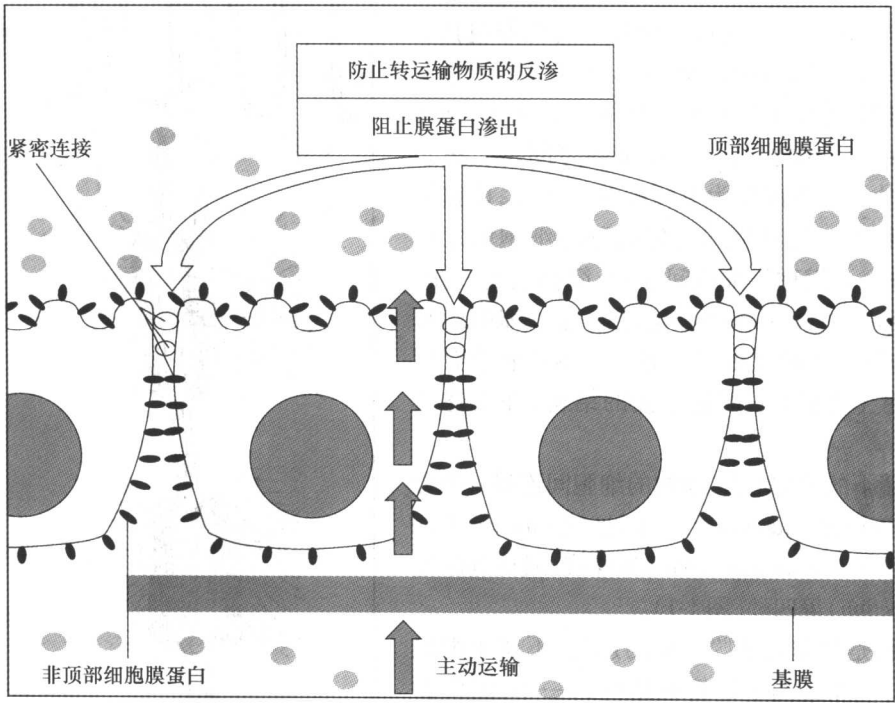


图 1-2 紧密连接及其功能

紧密连接分布于单层柱状上皮和单层立方上皮细胞间,也见于生精上皮中支持细胞间,参与构成血-睾屏障。另外,连续毛细血管内皮细胞之间、I 型肺泡上皮细胞之间、I 型肺泡上皮细胞和 II 型肺泡上皮细胞之间以及肝细胞与肝细胞之间也存在紧密连接。

紧密连接可封闭上皮细胞间隙,除了机械性的细胞连接外,更重要的是防止可溶性物质从上皮细胞层一侧扩散到另一侧,因此具有重要的封闭功能。这点可通过一个实验得到验证:将含有重金属元素的化合物氢氧化镉溶液注入胰腺腺泡细胞的一侧,电镜显示,它不能通过细胞间的紧密连接。肠上皮细胞的紧密连接还能防止膜上结合蛋白质向肠腔面移动,保持上皮细胞具有的极性功能面、结构和运输特性,从而维持细胞和组织的分化状态。

(二) 锚定连接

锚定连接在机体组织内分布很广泛,尤其在上皮组织、心肌和子宫颈等组织中含最为丰富。在这些组织中,通过锚定连接将相邻细胞的骨架系统或将细胞与基质相连成一个坚挺、有序、细胞群体。

1. 桥粒与半桥粒

(1) 桥粒:桥粒又称黏着斑(macula adheren),是细胞间连接起中心作用的结构,它可使一组细胞形成一个功能单位。桥粒是两个细胞间扣状连接点(图 1-3),它使两个细胞的质膜连在一块。电镜下(图 1-4),桥粒处相邻细胞质膜的间隙约为 20 ~ 30nm。其中有低密度丝状物,间隙中央有一条与间隙长轴平行的致密中间线,由丝状物质交织而成。这些丝状物质为跨膜连接蛋白,其细胞内部分与附着蛋白(attachment protein)相连,胞外部分与相邻细胞跨膜连接蛋白相互作用。在每个质膜的胞质面有一块厚度为 15 ~ 20nm 的盘状附着板,胞质内大量的角蛋白丝(张力丝,直径约 10nm)附着于附着板上,并反折呈袢状返回胞质。

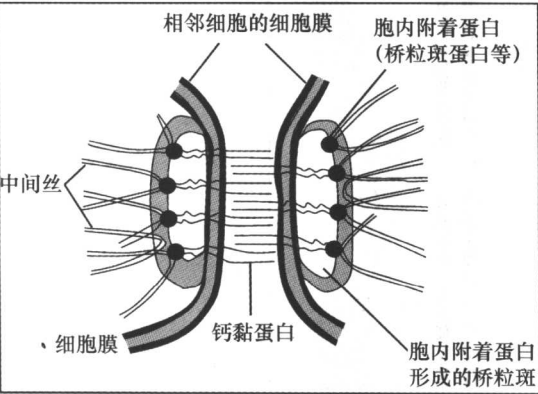


图 1-3 桥粒结构示意图

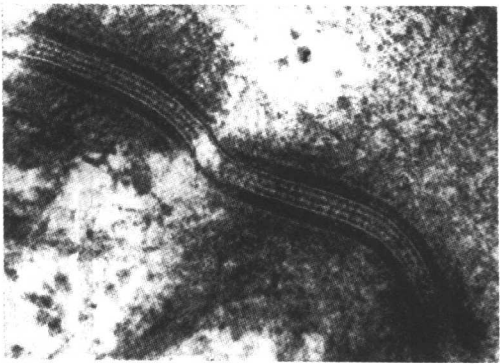


图 1-4 桥粒电镜图

桥粒分布于易受摩擦的皮肤表皮细胞之间和食管复层扁平上皮细胞之间,还分布于胸腺上皮细胞之间,参与构成血-胸腺屏障。另外,心肌细胞之间及肝细胞之间也存在桥粒。

桥粒是最牢固的一种细胞连接,起固定和支持作用。在机体某些组织中显示出特殊的作用,例如子宫颈,当胎儿分娩时,就是借中间纤维及跨膜连接蛋白将强大的剪切力分散在

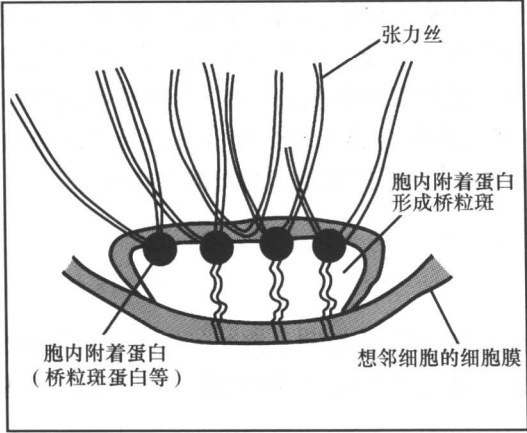


图 1-5 半桥粒结构示意图

所有细胞之间,防止宫颈的过度损伤。

(2) 半桥粒:在某些上皮细胞的基底面,即与深层基膜(basement membrane)结缔组织的相邻面,还可见半桥粒(hemidesmosome),它仅为桥粒一半的结构(图 1-5),质膜内也有附着板,张力丝附着其上并折返回胞质。半桥粒的功能主要是将上皮细胞固定于基膜上。

2. 中间连接

中间连接也称黏合带(adhesion belt),或黏着小带(zonula adheren),位于上皮细胞紧密连接的下方,环绕上皮细胞顶部(图 1-6)。相邻细胞间有约 15 ~ 20nm 的间隙,介于紧密连接和桥粒之间,所以称为中间连接。间隙内有中等电子密度的丝状物连接相邻的质膜。膜的胞质面有薄层致密物质和微丝附着,微丝在细胞中形成平行于细胞质膜的可收缩的纤维网络,即终末网,与微绒毛中的肌动蛋白纤维相连。

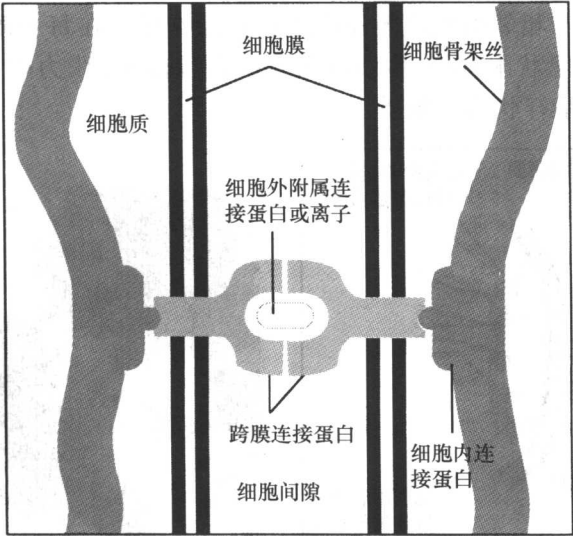


图 1-6 中间连接结构模式图

相邻细胞的骨架丝借细胞内连接蛋白相连接,后者附着于跨膜连接蛋白上。两者与邻近细胞相似的蛋白相互作用。细胞外蛋白或离子(如 Ca^{2+})可介导细胞外的相互作用

中间连接在上皮细胞间和心肌细胞间多见,除有黏着作用外,还有保持细胞形状和传递细胞收缩力的作用。

(三) 通讯连接

间隙连接(图 1-7,图 1-8)以及可兴奋细胞间的化学突触均属于通讯连接。下面侧重讨论间隙连接。这种连接有许多名称,最常见的为间隙连接,在这种连接中质膜间有 2~4nm 的间隙,内有许多间隔大致相等的连接点。利用冰冻蚀刻复型法将其断开,经透射电镜观察,可以发现缝隙连接处的细胞膜中有许多规律分布的柱状颗粒,称为连接小体或连接子(connexon),是形成间隙连接的基本单位。其中最普遍的连接小体蛋白的相对分子质量约 30kD,由 280 个氨基酸残基构成,形成 4 个 α 螺旋。每个连接小体直径 7~9nm,由 6 个相同或相似的杆状跨膜蛋白亚单位,称为连接素(connexin)环绕而成,中心形成一个直径约 2nm 的孔道,连接小体贯穿细胞膜的脂质双层,并突出于质膜表面约 1.5nm。相邻细胞质膜上的两个连接小体对接,形成一个连通相邻细胞的通道,通道在一定的条件下,如钙离子、电压、pH、某些激素等,可开放或闭合。一般相对分子质量小于 1.5kD 的物质,如无机盐离子、cAMP 等信息物质、氨基酸、葡萄糖、核苷酸和维生素等可借此通道在相邻细胞间流通,而蛋白质、核酸及多糖等生物大分子物质一般不能通过。

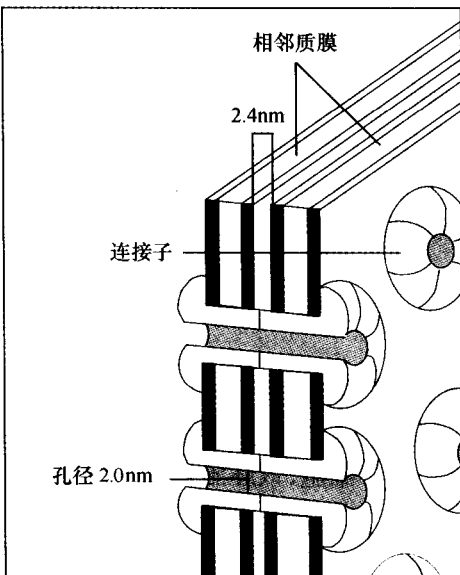


图 1-7 间隙连接结构模式图

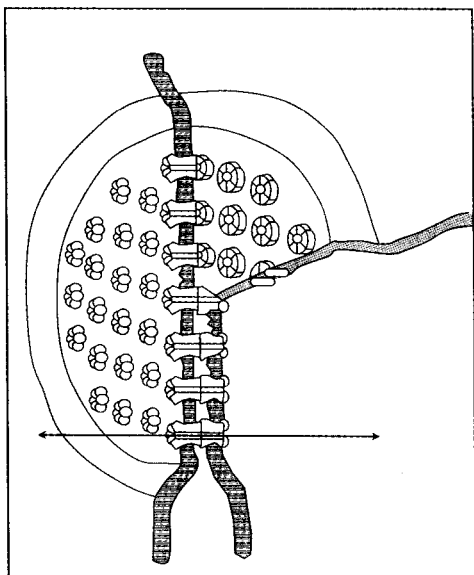


图 1-8 间隙连接结构模式图(斜面观)

间隙连接大概是动物细胞中最普遍的连接方式,除骨骼肌细胞及循环中的血细胞外,在胚胎和成体细胞之间、兴奋细胞和非兴奋细胞之间等都存在这种连接。该连接处电阻低,存在于心肌细胞之间(闰盘)、平滑肌细胞之间、骨细胞之间、神经元之间(电突触)、卵泡细胞与卵母细胞之间,在细胞间传递化学信息,协调统一细胞的功能活动。

激光共聚焦显微镜(confocal laser scanning microscope)等新型仪器,能很好地显示出细胞间通讯功能状态。间隙连接的功能主要表现在代谢偶联、电偶联以及影响胚胎发育和细胞分化这三个方面。

1. 代谢偶联

由于间隙连接的通道可以允许相对分子质量小于 1.5kD 的分子通过,因此小分子代谢物和信号分子即可通过该通道,由一个细胞进入与之相邻的另一个细胞。通过体外培养细胞,可以证实这种代谢偶联(metabolic coupling)的存在。例如,将正常含有胸苷激酶的细胞与因缺乏胸苷激酶而不能利用胸苷合成 DNA 的突变细胞放在一起培养,两种培养细胞相互接触并可形成间隙连接。向培养液中加入放射性标记的胸苷,结果显示放射性的胸苷不仅可掺入正常细胞的 DNA 中,也可掺入到原本不能利用胸苷的突变细胞 DNA 中。合理的解释是正常的细胞将放射性的胸苷转化为突变细胞可利用的放射性三磷酸胸苷,并通过间隙连接将放射性三磷酸胸苷转移入突变细胞从而参与 DNA 合成。这种代谢偶联对细胞群体的生物学功能的协调方面起着十分重要的作用。

2. 电偶联

电偶联(electrical coupling)即电突触(electrical synapse),通过细胞间的某种间隙连接及其形成的电阻通路,可直接通过间隙连接将电冲动从突触前向突触后传导。可兴奋细胞间的间隙连接有利于细胞间的快速通讯,动作电位可以从一个细胞迅速传到另一个细胞,这对于某些无脊椎动物和鱼类快速准确地逃避反射是十分重要的。例如,龙虾在外界刺激后 15ms 内即可做出反应。电偶联在协调心肌和平滑肌的收缩、保证心脏正常跳动及小肠正常蠕动等方面均起重要作用。

3. 影响早期胚胎发育和细胞分化

间隙连接出现在脊索动物和大多数无脊椎动物胚胎发育的早期。若在胚胎发育的早期将抗体(抗连接子蛋白)注射入某个细胞中,则细胞间的电偶联被选择性地阻断,若再注射入相对分子质量小的染料则只能存留于被注射细胞及其子细胞,该胚胎发育也将由于注射了抗体而出现明显缺陷。

另外,值得一提的是,所有的细胞连接只有在电镜下方可观察到,并且均依赖于钙离子的存在。体外培养上皮细胞之前,通常要先用能吸附钙离子的试剂除去细胞间隙内的钙离子,组成上皮组织的上皮细胞便容易松解为单细胞悬液。