

# 细胞生物学进展

(第一卷)

郑国锴 翟中和 主编

ADVANCES IN  
CELL BIOLOGY  
Vol. 1. 1988

高等教育出版社

Q28  
ZGC

YH/20/17

# 细胞生物学进展

第一卷

郑国锷 程中和 主编

北京人民教育出版社

北京人民教育出版社

北京

1980年

**细胞生物学进展**

第一卷

郑国锷 翟中和 主编

李茂国 责任编辑

\*

高等教育出版社出版

新华书店北京发行所发行

人民邮电出版社印刷厂印装

\*

开本 787×1092 1/16 印张 19.5 字数 440 000

1989年10月 第1版 1989年10月第1次印刷

印数 0001—1 355

ISBN 7-04-001941-8/Q·119

定价 9.05 元

# 《细胞生物学进展》编辑委员会

(以姓氏笔划为序)

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 顾 问 | 庄孝惠 | 陈阅增 | 汪堃仁 | 汪德耀 | 罗士韦 | 施履吉 | 姚 鑫 |     |  |
| 主 编 | 郑国锴 | 翟中和 |     |     |     |     |     |     |  |
| 编 委 | 王亚耀 | 王永潮 | 刘树森 | 许智宏 | 吴 旻 | 李宝健 | 李靖炎 | 周 婷 |  |
|     | 杨福愉 | 郝 水 | 曾弥白 |     |     |     |     |     |  |
| 秘 书 | 丁明孝 | 何大澄 | 谷祝平 | 李茂国 |     |     |     |     |  |

## 本卷作者

(以文章出现的先后为序)

- 刘树森 (中国科学院动物研究所)  
杨福愉 (中国科学院生物物理研究所)  
张惟杰 (北京大学生物系)  
何大澄 (北京师范大学生物系)  
翟中和 (北京大学生物系)  
郝水 (东北师范大学生物系)  
郑国锡 (兰州大学细胞生物学研究室)  
潘惟钧 (北京大学生物系)  
王永潮 (北京师范大学生物系)  
戴尧仁 (北京大学生物系)  
李靖炎 (中国科学院昆明动物研究所)  
叶敏 (中国科学院细胞生物学研究所)  
吴旻 (中国医学科学院肿瘤研究所)  
谷祝平 (兰州大学细胞生物学研究室)  
周柔丽 (北京医科大学细胞生物学教研室)

## 前 言

细胞生物学的研究，从细胞水平进入亚细胞水平，现在又向分子水平全面挺进，进展可谓神速，其发展历程可从几本国际上著名的细胞生物学教科书的变迁中反映出来。

1946年，De, Robertis等编写的《普通细胞学》出版，到1965年出到第四版，并改名为《细胞生物学》，1980年出第七版时又改称为《细胞和分子生物学》。

1983年，Alberts等6位学者为本科生和研究生编写了一本《细胞的分子生物学》教材。竟长达1181页，详细地叙述了当代细胞生物学各方面的成就，对一个活细胞在分子水平和细胞水平上作了令人信服的分析。

1986年，Darnell等三人又编写了一本长达1187页的《分子细胞生物学》。Darnell等认为当从分子水平深入了解细胞的结构和功能时，就有必要把过去分别开设而又相互重叠的三门课程——生物化学、遗传学和细胞生物学——联系起来，重建一门完整而系统的新兴生物学，即分子细胞生物学。

这三本书的出版时间，相互之间的间隔仅三年，而内容却接连更新。1925年，E. B. Wilson曾说过，每个生物学问题的解释，最终必须在细胞中探索。当今的细胞生物学恰如其份地体现了这一名言的正确性。因而细胞生物学毫无疑问地成为现代生物学教育的中心内容。为此，我国的综合大学、师范院校、医学院校和农业院校均纷纷开设了细胞生物学课程。

就不断增加的细胞生物学的宽度和深度来看，编写和出版完整而系统的细胞生物学教材，其速度很难跟得上越来越快的学科发展，造成了各校细胞生物学教材的落后。为了弥补这个缺陷，国家教委生物学教材编审委员会细胞生物学教材编审小组和中国细胞生物学会教育委员会应广大教师的要求，曾先后在兰州、西安、长春等地开办过有关细胞生物学的教学、实验讲习班和座谈会，收获很大。1987年8月又在西安开办了细胞生物学进展讲授班，内容涉及到了当前细胞生物学的许多重要前沿领域，对更新教材，改善知识结构起到了很大的作用。学员一致建议将讲稿汇编出版，以补教材之不足。为此我们选用了这次讲授班的部份讲稿，并增加了其它专家撰写的新内容，汇编成册，作为《细胞生物学进展》的第一卷。今后每年拟再出版一卷，供细胞生物学教学和科研人员使用。

由于本书内容极为广泛而且深入，选编难度较大，又限于编者的水平和经验，难免有错误和不妥之处，敬请广大读者批评指正。

编 者

一九八八年四月

# 目 录

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| ✓膜生物学与膜工程.....             | 1   |
| ✓信号肽与导肽——生物膜研究的一个活跃领域..... | 24  |
| ✓细胞识别.....                 | 38  |
| 细胞骨架研究进展.....              | 67  |
| ✓细胞核骨架.....                | 96  |
| ✓染色质与染色体超微结构研究的进展.....     | 112 |
| ✓染色体结构组织的新概念.....          | 127 |
| 人造微小染色体技术及应用.....          | 143 |
| ✓哺乳类细胞有丝分裂的调控.....         | 152 |
| ✓细胞衰老.....                 | 167 |
| ✓真核细胞起源研究的进展.....          | 185 |
| 免疫细胞.....                  | 210 |
| ✓细胞生长因子.....               | 229 |
| ✓癌基因.....                  | 238 |
| 植物基因工程进展.....              | 254 |
| 细胞外基质.....                 | 276 |

# 膜生物学与膜工程

刘 树 森

(中国科学院动物研究所)

|   |    |
|---|----|
| 1. 生物膜结构与功能的主要特征                                  | 1  |
| 1.1 膜脂的种类和特点                                      | 1  |
| 1.2 膜蛋白的类别  | 2  |
| 1.3 生物膜的结构理论                                      | 2  |
| 1.4 生物膜的主要功能                                      | 3  |
| 2. 膜系统中的质子泵                                       | 4  |
| 2.1 H <sup>+</sup> 化学及H <sup>+</sup> 泵在生命现象中的重要地位 | 4  |
| 2.2 质子泵的分类和分布                                     | 5  |
| 3. 膜融合现象  | 10 |
| 3.1 膜融合机制   | 10 |
| 3.2 水化力与膜表面的物理性质                                  | 16 |
| 3.3 膜融合与能量  | 19 |
| 4. 膜生物工程  | 19 |

## 1. 生物膜结构与功能的主要特征

细胞中的多种膜系统均是由膜蛋白、膜脂、糖、离子、水等组成。在各种生物膜中,膜蛋白与脂的比例变化大体是,蛋白占20—75%。

### 1.1 膜脂的种类和特点

#### 1.1.1 膜脂的种类

膜脂主要有磷脂、髓脂和固醇脂三大类。

1.1.1.1 磷脂 有极性磷脂,糖脂、中性脂(如1、2、3-酰基甘油酯)。PC占膜脂的40—50%,PE占膜脂的30%以上,它们是植物和动物中最丰富的磷脂,为兼性,因为在pH=7.0时,其磷酸基的pKa为1—2,带负电荷;胆碱氨基的pKa为13(胆碱)和10(乙醇胺),带正电荷。PS,PI带负电荷、占10%。PG(磷脂酸甘油)带负电荷,在动物膜中很少,在植物膜中占10—20%,在叶绿体膜中占50—60%,在革兰氏阳性细菌膜>70%。PG为二磷酸甘油(CL)的前体,而CL是线粒体、叶绿体和细菌质膜中的主要磷脂。

1.1.1.2 髓脂 主要在神经、血细胞、肾细胞中。



1.1.1.3 固醇脂 主要在动物细胞中。胆固醇不存在于原核细胞膜内。在高等植物中极少,植物中为sitosterol, stigmasterol. 酵母中为麦角固醇。

### 1.1.2 膜脂的特点

1.1.2.1 细胞质膜中含有细胞中的绝大部分糖脂和胆固醇,但不同种、不同器官之间差别大。

1.1.2.2 细胞器膜在不同种的同一组织之间膜脂成份极相似,但在同一种内、不同器官的同一细胞器膜之间差别大;同一细胞内不同细胞器之间差别也大。

1.1.2.3 脂肪酸成份的差别很大。同一种以及不同种的不同器官和不同细胞之间均如此。脑和肺细胞膜脂有一定程度的特异性,如人肝线粒体和鼠肝线粒体相比较,含有较多的油酸和较少的花生四烯酸。

## 1.2 膜蛋白的类别

膜蛋白是膜功能的主要体现者,但有些磷脂,如PI也很重要。膜功能蛋白主要分:

(1) 受体(传递信息);(2) 转运蛋白(各种泵、离子通道);(3) 代谢(氧化磷酸化、光合磷酸化等)。

从膜结构的观点看,膜蛋白主要分两类:外周蛋白和内在蛋白。几种典型的内在蛋白有视红紫蛋白、糖蛋白、细胞色素氧化酶等。例如,红细胞膜中含有240种不同的磷脂类和15—20种蛋白带(PAGE分析),每个人红细胞约含 $5 \times 10^6$ 分子多肽,包括:Na-K-ATPase, 150;乙酰胆碱脂酶, 600;带III,  $10^6$ 。

## 1.3 生物膜的结构理论

生物膜结构主要是由膜脂和膜蛋白等组份相互作用,以非共价键方式相互缔合成脂双分子层结构。主要的分子作用力有4种。

### 1.3.1 范德华分子引力

它存在于非极性基团之间而依赖于两基团之间的距离。对于相同的两个基团(如具有极化值为 $\alpha$ ),它在真空中相互作用时具有 $r$ 距离,则其相互作用的引力 $W_{disp}$ 如下表示:

$$W_{disp} = \frac{3\Delta E \alpha^2}{4r^6}$$

$\Delta E$ 为平均电子激发能。

如2个 $CH_2$ 基团之间的距离为0.5nm,则引力=100cal/mol。

如2个碳氢链相互吻合时的作用引力=1.0—2.0 kcal/mol。酰链之间的Van der Waals引力随链长而加大,随Cis双键数的增加而减少。

### 1.3.2 静电力(库伦力)

它主要存在于膜表面与水的界面处。包括磷脂的极性基团与蛋白的电荷基团;其相互作用

用力的能 $W_e$ ，在两个电荷 $q$ 与 $q'$ 离子之间约为 4 kcal/mol。

$$W_e = \frac{qq'}{Er}$$

$E$  = 介质中电荷分离的有效介电常数

$r$  = 两电荷 $q$ 与 $q'$ 之间的距离。

### 1.3.3 疏水效应

膜在水中形成，是由于打破水分子的H键的阻抗而成膜，而不是由于酰链之间相互作用的某些强疏水引力所致。打破水分子之间的H键力所需要的能量约大于 6 kcal/mol。

### 1.3.4 立体排斥力

脂分子聚合靠近时发生斥力，它依分子的形状和大小而不同，从热力学考虑，脂的相互作用的“能”很重要，它将决定什么样的结构形式。可以精确测量出一个酰基键从水中放入脂相时的能量：末端的 $\text{CH}_3$ 基团 = 2.1 kcal/mol，对每个 $\text{CH}_2$ 基团则为 0.82 kcal/mol。

关于脂缔合为聚合物的热力学问题，Israelachvili(1981)曾提出下列公式表达（分子密度为 $X$ ，缔合为 $N$ 个聚合体时）：

$$X_N = N(X_1 \exp[(\mu_1^0 - \mu_N^{50})/kT])^N$$

$\mu_N^{50}$  = 聚合数为 $N$ 个聚合体中，每分子平均自由能。

$k$  = Boltzmann常数

$T$  = 温度

要形成稳定的聚合体，随着 $N$ 增大， $\mu_N^{50}$ （自由能）必需降低，直到最小。

$\mu_N^{50}$ 随着 $N$ 而变化的关系极为复杂，因而可能有不同的结构（聚合体）共存。

脂聚合时，与疏水效应有关的自由能下降将决定聚合体是否形成。而聚合体的大小和形状决定于分子的几何排列、分子间相互作用力、脂堆积和键长短等。这些参数之间的相互作用将决定聚合体是微球、非微球或脂双层。

对于生物膜来说，关系更为复杂，很难进行理论分析。生物膜中含有种类众多的脂可能是与适应不同的膜蛋白构象有关。但目前，我们尚无法在理论上说明膜中脂-蛋白，或蛋白-蛋白之间的相互作用问题。

## 1.4 生物膜的主要功能

膜的基本作用是隔离和形成界面，但又要使细胞与外界环境之间不断的物质、能量与信息的交流。因此，离子转运，能量转换和信息传递三者是膜的主要功能，但三者不是平行和彼此孤立的，而是密切相关。其中离子的转运、维持膜两侧的离子浓度差则是最基本的膜功能，也是生物膜的基本特性（图1）。生物膜中存在多种泵和通道，其中质子泵则是第一性的。根据Mitchell，离子泵可分为两类。

原发性的质子泵，如呼吸链质子泵， $\text{H}^+$ -ATP酶质子泵等。

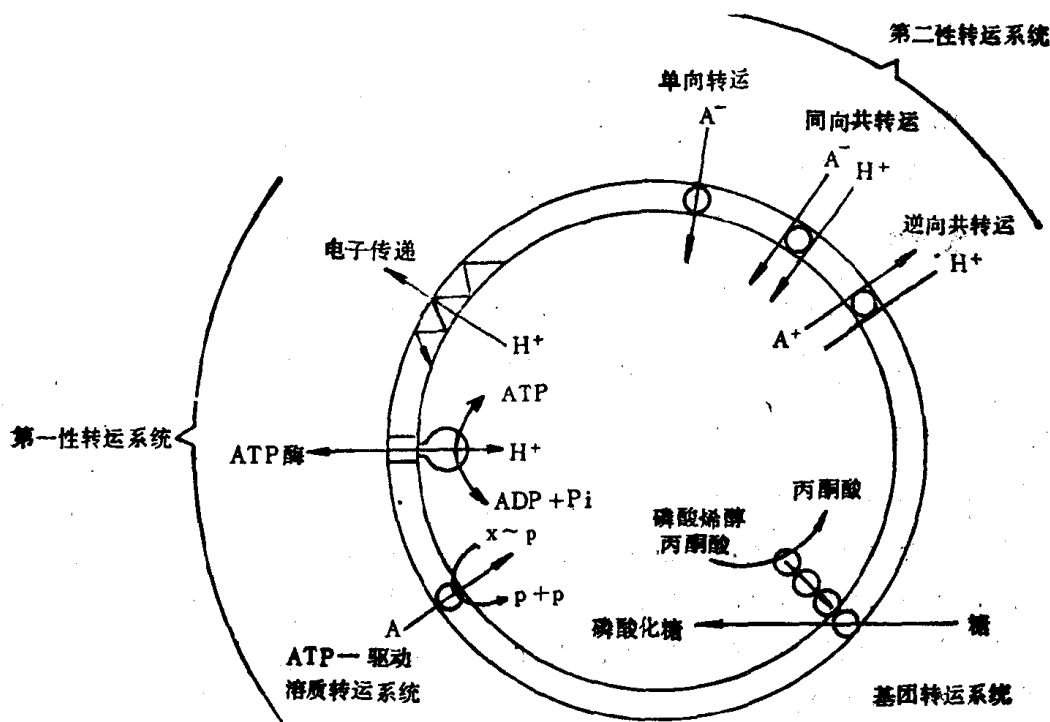


图 1 细菌质膜中第一性离子转运系统和第二性离子转运系统<sup>[1]</sup>

继发性的离子泵,如 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -泵,  $\text{Ca}^{2+}$ 泵等。

后者受前者的驱动,因而下面将着重介绍质子泵对膜生物学的意义。

## 2. 膜系统中的质子泵

### 2.1 $\text{H}^+$ 化学及 $\text{H}^+$ 泵在生命现象中的重要地位

$\text{H}^+$ 是生命体系中除 $\text{H}_2\text{O}$ 以外的最简单的也是最重要的生命反应组份,它在下列反应中有极端的重要性:它来源于氧化代谢,对核酸、酶、辅酶等的结构和功能有显著的作用。因此,它直接涉及生物进化的全部化学问题。 $\text{H}^+$ 化学在生物学中的重要性在近10年内已被生物学界所公认,这主要应归功于P. Mitchell, 1961年他首先提出 $\text{H}^+$ 驱动力(PMF)和 $\text{H}^+$ 化学(Protonchemistry)的思想,它与电驱动力(EMF)和电化学(Electro-chemistry)可相类比。

PMF,即 $\Delta\mu\text{H}^+ / F$  ( $\Delta\mu\text{H}^+$ , 电化学差;  $F$ , 法拉第常数)

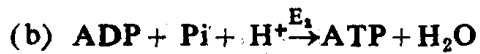
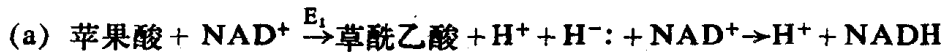
$$\Delta\mu\text{H}^+ = F(\psi_1 - \psi_2) + RT \log_2 \left( \frac{[\text{H}^+]_1}{[\text{H}^+]_2} \right)$$

$$\text{PMF} = (\psi_1 - \psi_2) + \frac{RT}{F} \log_2 \frac{[\text{H}^+]_1}{[\text{H}^+]_2}$$

$$= \Delta\psi - 59\Delta\text{pH} \text{ (以 } mv \text{ 表示) (25}^\circ\text{C 时)}$$

Mitchell第一次提出 $\Delta\mu\text{H}^+$ 作为线粒体内膜跨膜 $\text{H}^+$ 电化学梯度差,是氧化反应中的脱H反

应(dehydrogenation)和ATP合成反应中的脱水作用(dehydration)之间真正的中间化合物。  
例如:



换言之,即由反应(a)产生的脱 $\text{H}^+$ ( $\Delta\mu\text{H}^+$ )是驱动反应(b)的脱 $\text{H}_2\text{O}$ ,因而,两者直接联系了起来,而膜上产生 $\text{H}^+$ 梯度( $\Delta\mu\text{H}$ )的酶系即具有 $\text{H}^+$ 泵的作用。

虽然Mitchell的化学渗透学说的细节尚有很多争论,但其基本思想,对生物能量学研究起了积极的推动作用,膜两边的 $\text{H}^+$ 梯度作为生物膜贮存和转换能量(通过 $\Delta\mu\text{H}^+$ )的形式也被承认(见图2)。 $\Delta\mu\text{H}^+$ 不仅是合成ATP的能量,也是直接利用完成多种能量转换反应的能源,而且 $\text{H}^+$ 泵已几乎是发现在所有细胞的膜系中。

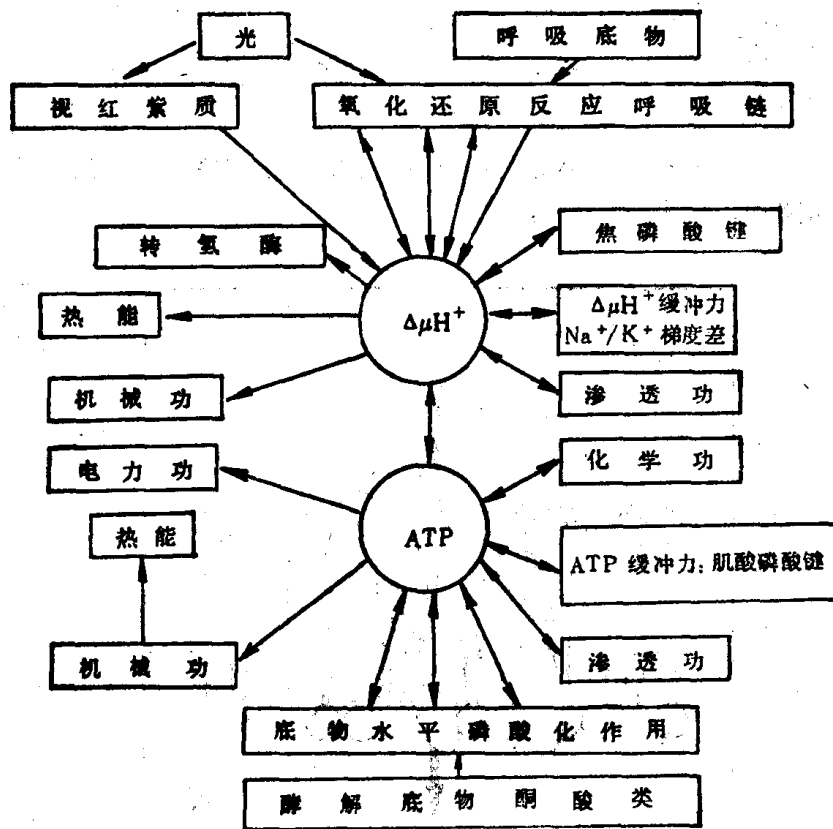


图2 生物能量转换总览<sup>[1]</sup>

## 2.2 质子泵的分类和分布

至少目前有五大类 $\text{H}^+$ 泵。

### 2.2.1 光驱动质子泵

光驱动的质子泵如在嗜盐菌质膜上的视红紫质。(图3)

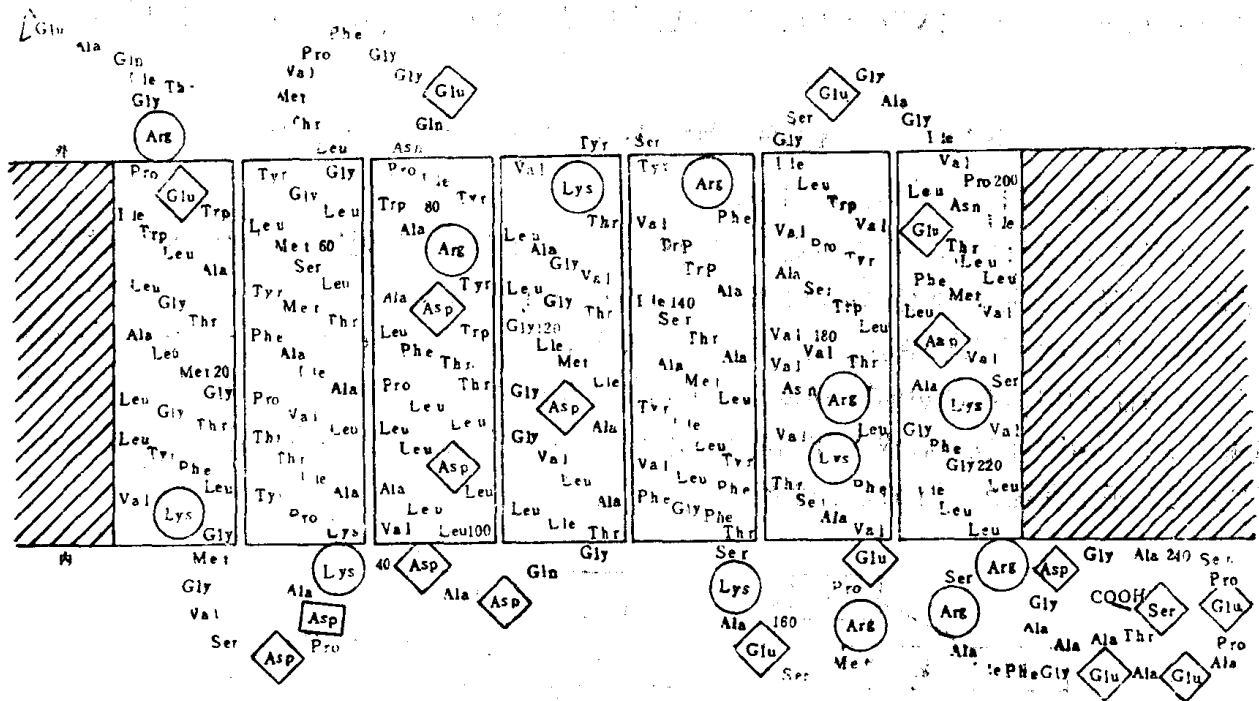


图 3a 细菌视红紫质的一级结构，可见7个 $\alpha$ 螺旋来回通过膜脂双分子层。C末端朝内，N-末端朝外

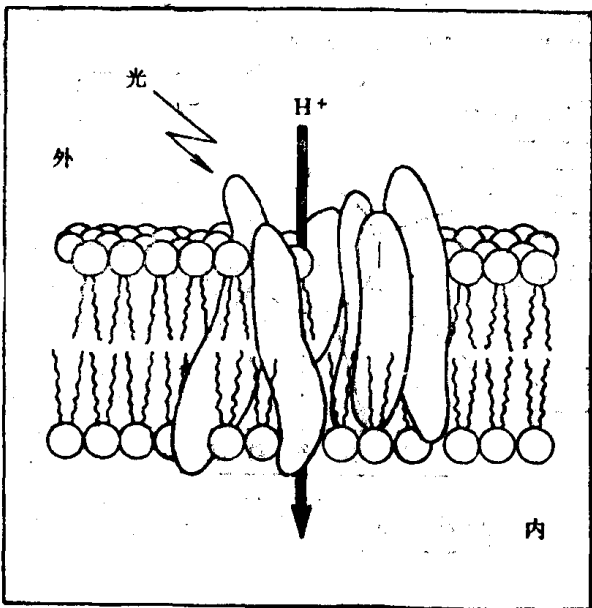


图 3b 细菌视红紫质，光驱动质子泵

**2.2.2 与电子传递链相联的质子泵**

2.2.2.1 线粒体、叶绿体以及细菌细胞质膜上的氧化还原电子传递系统相联系的 H<sup>+</sup>泵。(图4、图5)。

2.2.2.2 很多真菌、真核细胞质膜的跨膜电子传递相偶联的H<sup>+</sup>跨出系统(H<sup>+</sup>泵)。(图 6)

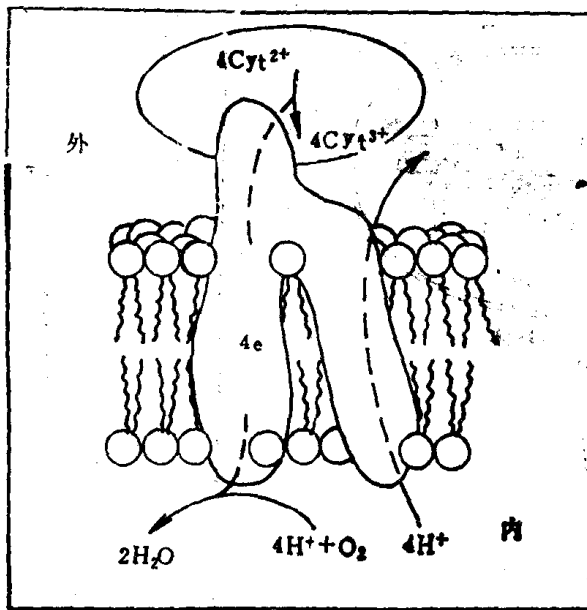


图 4 细胞色素氧化酶质子泵

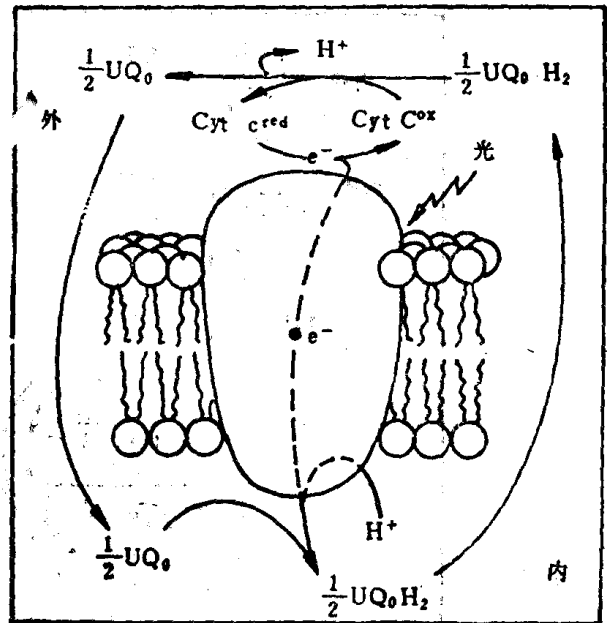


图 5 光合类囊体光反应中心质子泵

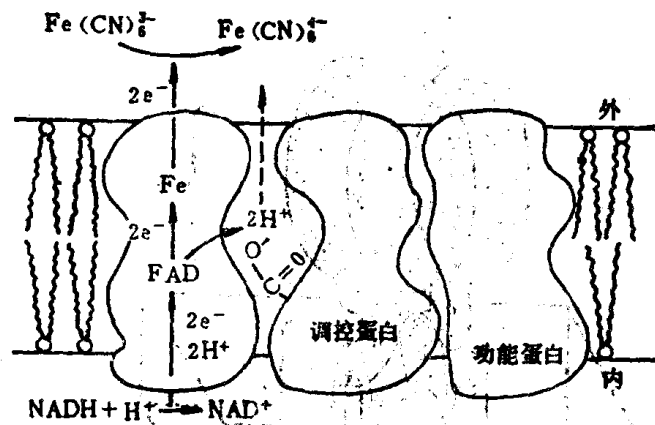


图 6 真核细胞质膜上电子传递系统驱动的质子跨膜转运。示膜内局部质子化控制膜的功能

### 2.2.3 $F_1$ 、 $F_0$ (ATP合成酶, $H^+$ -ATP酶)

$F_1$ 、 $F_0$ 结构如图 7 和图 8 所示。它存在于细菌质膜、线粒体、叶绿体以及真核细胞其它膜系, 如

- 真 菌: 空泡(酵母 Neurospora)
- 植 物: 微粒体(玉米)
- 动 物: 溶酶体(动物细胞)
- 嗜铬颗粒(chromaffin颗粒)
- 血小板颗粒

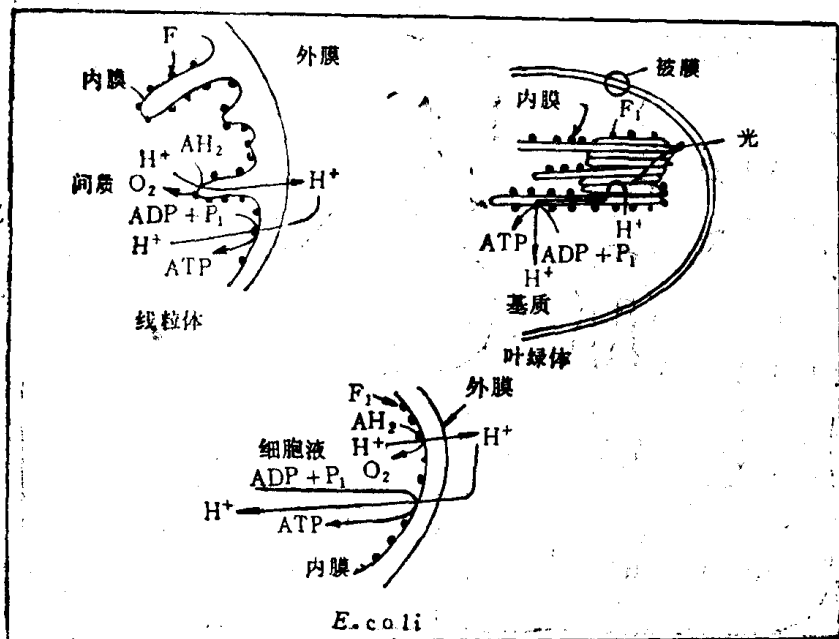


图 7 线粒体、叶绿体和 *E. coli* 膜中 ATP 合成与电子流和质子流的偶联。AH<sub>2</sub> 是氧化底物(丙酮酸), F<sub>1</sub> 是 ATP 酶

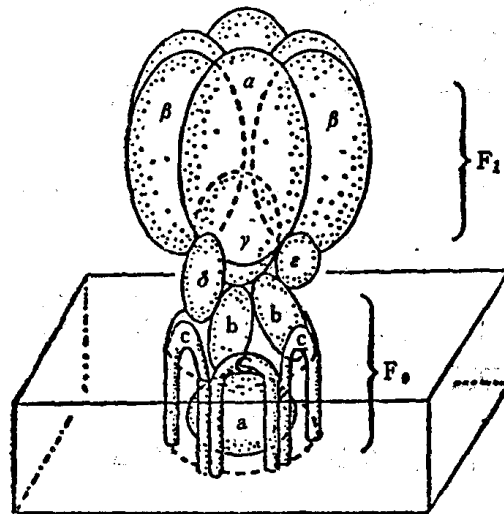


图 8 H<sup>+</sup>-ATP 酶质子泵(F<sub>1</sub>, F<sub>0</sub>) 结构。  
F<sub>1</sub> 含 5 种亚基(a, β, γ, δ, ε)  
F<sub>0</sub> 含 3 种亚基(a, b, c)

- 贮存泡(垂体)
- 突触泡(神经、脑)
- 内吞泡(endosomes)
- 外吞泡(renal)
- 内质网膜
- 高尔基膜

### 2.2.4 真核细胞质膜上的H<sup>+</sup>泵

分子量近100kD(如E<sub>1</sub>E<sub>2</sub>酶系),一种是严格意义的H<sup>+</sup>泵,驱动质子(H<sup>+</sup>)以生成磷酸化的酶蛋白。另一种是H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交换体系。它与动物细胞质膜上催化Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>和Ca<sup>2+</sup>转运的酶十分相近(图9)。

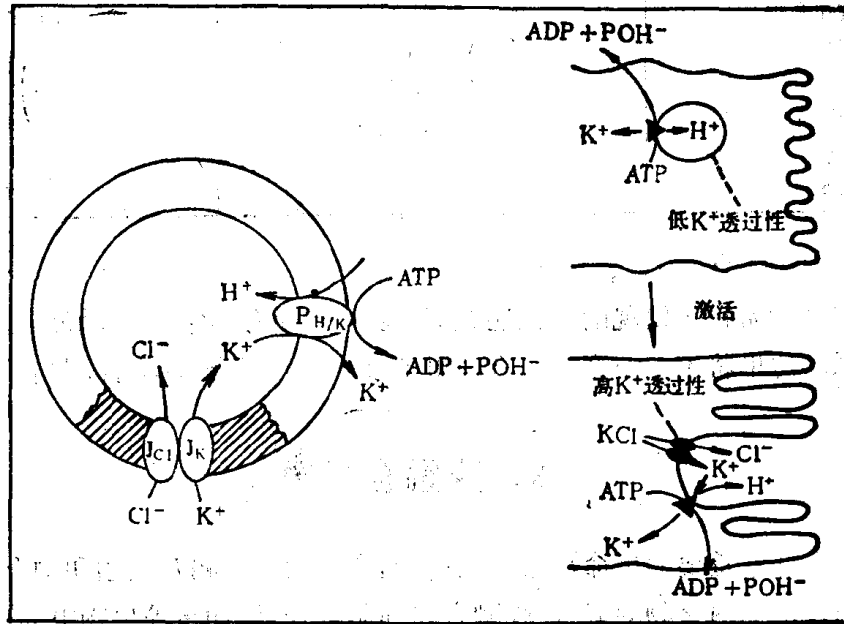


图9 肠粘膜H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶质子泵的HCl分泌作用

### 2.2.5 细胞器膜上的质子泵

此类质子泵出现在某些细胞器膜中,如植物液泡(tonoplast),真菌空泡,chromaffin颗粒膜,溶酶体膜以及某些上皮细胞分泌酸膜泡等。结构上这一类酶与第三类(F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>)和第四类(E<sub>1</sub>E<sub>2</sub>)不同,但其化学性质尚不清楚。

此外,另有一类H<sup>+</sup>转移分子,它利用H<sup>+</sup>在交换各种类离子,氨基酸、核苷酸及其它离子

表1 E<sub>1</sub>E<sub>2</sub>的分布

| 部 位                    | 离 子 (底 物)  |
|------------------------|--|
| 原核: <i>S. faecalis</i> | Na <sup>+</sup> /(H <sup>+</sup> ?)  |
| <i>S. faecalis</i>     | Ca <sup>2+</sup> /?  |
| <i>S. faecalis</i>     | K <sup>+</sup> /?  |
| <i>E. coli</i>         | K <sup>+</sup> /?  |
| 真核: 真菌质膜               | 1 H <sup>+</sup> /   |
| 植物质膜                   | H/(K <sup>+</sup> ?)   |
| 动物质膜                   | 3 Na <sup>+</sup> /2 K <sup>+</sup> , 1 Ca <sup>2+</sup> /2 H <sup>+</sup> |
| 肠粘膜                    | 1 H <sup>+</sup> /1 K <sup>+</sup>   |
| 肌浆内质网                  | Ca <sup>2+</sup> /?  |



表 2 F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> 与 E<sub>1</sub>E<sub>2</sub> ATPase 的特性比较

|        | F <sub>1</sub> F <sub>0</sub> | E <sub>1</sub> E <sub>2</sub>  |
|--------|-------------------------------|--|
| 离子     | H <sup>+</sup>                | H <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> |
| 肽数目    | 多                             | 少  |
| 膜外     | 5(肽) <i>E. coli</i>           | 0  |
| 膜内     | 3(肽) <i>E. coli</i>           | 1, 2, 或 3  |
| 共价键化合物 | 无                             | 门冬酰氨酸  |
| 生理作用   | ATP 合成<br>ATP 水解              | —<br>ATP 水解  |
| 细胞中分布  |                               |  |
| 原核     | 质膜                            | 质膜   |
| 真核     | 内膜                            | 质膜   |

(K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>)等。

原核和真核细胞质膜上发现的氧化还原 H<sup>+</sup> 泵可能尚有其它重要功能, 如生长发育的调节, 基因的转导等, 这里将不一一列举。有关质子泵驱动膜融合的功能, 将在下一节中讨论。

### 3. 膜融合现象

膜融合是一个非常重要的生命现象<sup>[3]</sup>, 它是两个不同的膜相互接触和融合, 导致两膜脂和蛋白的相互混合及两侧内含物的混合。膜融合在细胞融合, 例如高等生物中的受精过程以及肌肉细胞的发生中起关键作用。此外, 膜融合过程, 尚涉及细胞的内吞和外排, 胞内的物质转运, 神经介质、胰岛素和其它一些激素以及在腺体细胞内一些贮存于膜泡内的消化酶类的胞吐释放, 细菌吞噬、病毒感染以及次级溶酶体的形成等。早在 19 世纪末, 利用光学显微镜就看到白细胞吞噬细菌。后来, 利用电子显微镜技术也观察到, 嗜铬性颗粒在肾上腺髓质中的排放, 神经介质在神经肌接点处的释放, 巨噬细胞中组胺的释放, 以及胰岛素在胰腺 β 细胞中的分泌等。另外, 象病毒感染, 膜内蛋白质通过高尔基体修饰包裹成膜泡的释放, 受精时精子顶体膜和外膜融合的顶体反应等也都观察到膜融合过程。

事实上, 膜融合在细胞的活动中的经常发生的。但任何生物脂膜几乎都没有自发融合的趋势, 因而, 生物体中膜融合过程必然是以某种受控方式进行的。这就涉及融合动力及融合机制问题。目前, 已经知道有许多因子可以诱导膜融合。象 Ca<sup>2+</sup> 离子诱导膜融合, 渗透压诱导膜融合, 酸诱导膜融合, PEG 诱导膜融合以及质子泵诱导膜融合, 和电诱导膜融合等。通过这些膜融合的方法的研究, 已提出了一系列的膜融合模型来解释膜融合分子机理。

#### 3.1 膜融合机制

##### 3.1.1 脂溶性融合剂诱导融合与“脂无序”模型

“脂无序”模型(lipid disorder model)是 Lucy, 在 1970—1975 年最早提出的。它主要基