

基础知识

细胞膜的基本结构

——细胞膜的结构与功能及其有关问题(一)

何泽涌

(山西医学院)

细胞膜是在细胞外表的一层薄膜。细胞的许多功能活动是通过细胞膜进行的。机体的许多生命活动,如体液调节、神经调节、生物电、淋巴细胞对抗原的识别、心肌细胞的节律性同步搏动、受精、细胞分化等等,都和细胞膜的结构与功能有关。细胞膜研究成为当前生物科学研究中的焦点之一。细胞膜的问题不只是细胞学、分子生物学、生化学方面的重要问题,而且和生理学、胚胎学、免疫学、组织学、病理学、药理学以及临床医学都有密切关系。本文拟就目前有关细胞膜结构与功能方面的进展作一简单介绍。

一、细胞膜结构的液态镶嵌模型

从本世纪三十年代起,就对细胞膜的结构不断提出各种假说、模型(图1)。目前最为广大科学工作者所赞同的,认为与当前所获得的实验结果一致的,有关细胞膜结构的学说,是液态镶嵌模型,又称作脂质·球状蛋白质镶嵌模型(图1b,图2,图3,图5)。这学说认为细胞膜的结构是:在液态的脂质双层中,镶

嵌着可以移动的球形蛋白质。对这学说叙述如下:

1. 脂质双层

是由两排脂质分子构成的薄膜。每一个脂质分子一端为亲水端,另一端为疏水端(脂肪酸

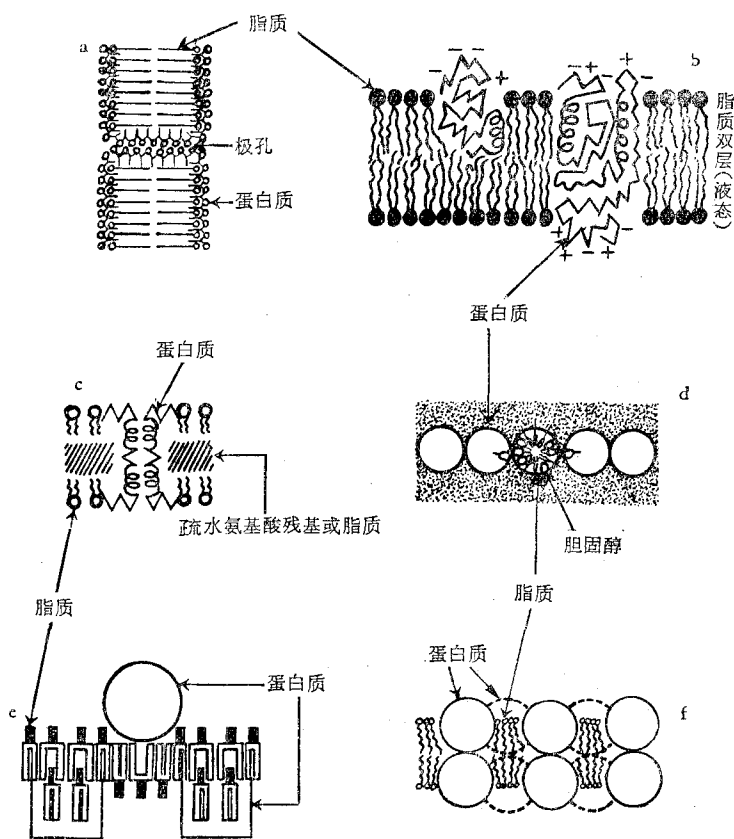


图1 细胞膜结构的各种模型

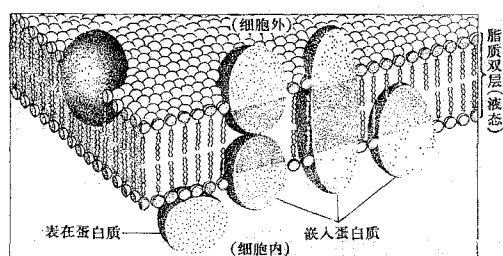


图2 细胞膜结构液态镶嵌模型的立体模式图

链)。在脂质双层,所有脂质分子的亲水端都朝向膜的两表面,疏水端则朝向膜的中央。脂质双层厚约45埃。球形的蛋白质镶嵌埋在脂质双层内或附着在它表面。因此脂质双层成为细胞膜的基质。细胞膜脂质双层有以下诸特点:

脂质双层中内外两层的脂质分子是非对称的。如在红细胞膜的脂质双层,在外层中含鞘磷脂、磷脂胆硷较多,而在内层则含磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸较多。有人认为细胞膜脂质双层外层的绝大多数脂质是糖脂,其糖链端都朝向外表(图3)。在不同的细胞,细胞膜的脂质双层的分子不同;在同一细胞的不同部位脂质双层的脂质分子也不同。

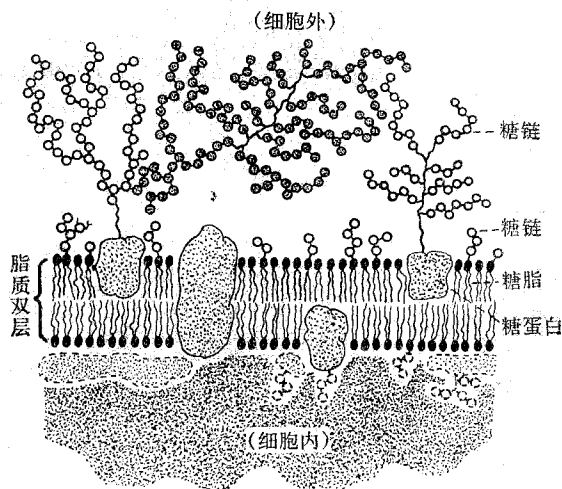


图3 细胞膜结构的模式图,示糖链

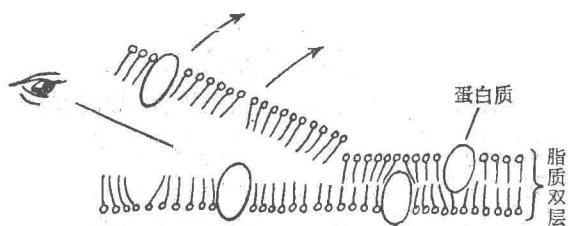
脂质双层是液态的,可动的。脂质双层不是固态的物质,而是可动的液态物质。脂质双层的可动性的与以下两因素有关:(1)构成脂质双层的脂质分子的脂肪酸链的饱和程度的大小。不饱和的程度愈大,可动性愈大。(2)

细胞环境温度的高低。周围温度愈高,脂质双层的可动性愈大。在哺乳动物细胞膜的脂质分子的脂肪酸链相当大一部分是不饱和的。它的熔点较正常体温低;因此在活的身体内,细胞膜的脂质双层是液态。脂质双层的运动,主要是与膜表面相平行的横运动。在同一个细胞膜上,由于各部位脂质分子的脂肪酸的饱和程度不同,因此即使在同一个细胞上,各部位脂质双层的可动性的大小也是不同的。

2. 蛋白质

镶嵌或附着在细胞膜的脂质双层上。这些细胞膜的蛋白质,从其分子结构看,不是单一的某种蛋白质,而是许许多多不同种类的蛋白质。它们分别执行着不同的功能。现在认为,在细胞膜上不存在什么专门作为结构的蛋白质;细胞膜上所有各种各样的蛋白质都进行着一定的功能活动。细胞膜上的这些蛋白质都是 α 螺旋结构的,因此都是球形的蛋白质。有人认为在细胞膜上也许有极少量的 β 结构的非球形的蛋白质。细胞膜的这种球状蛋白质镶嵌在脂质双层的结构,可用冷冻蚀刻法在电子显微镜下观察到。冷冻蚀刻法是在脂质双层的两层间,与膜表面平行地将细胞膜劈开,将膜平铺观察。在电子显微镜象中可见分布在脂质双层中的球状蛋白质(图4)。这球状蛋白质经蛋白酶不同程度的消化后,在电子显微镜象中,出现不同程度的消失。这进一步说明,所见球状物质是蛋白质。从细胞膜蛋白质在脂质双层的分布部位看,可分为两大类:嵌入蛋白质与表在蛋白质(图2,图5)。

嵌入蛋白质 又称作内在蛋白质或整合蛋白质。它镶嵌在脂质双层内。这种蛋白质占细胞膜的蛋白质总量的70—80%。构成蛋白质肽链的氨基酸有些是亲水性的,如赖氨酸、组氨酸、精氨酸、门冬氨酸、丝氨酸、苏氨酸;另一些则是疏水性的。肽链折迭卷曲成蛋白质立体结构。由亲水性氨基酸构成的部分露出在脂质双层上;疏水性氨基酸构成的部分则深嵌在脂质双层内。有的嵌入蛋白质两端为亲水部分。这样的嵌入蛋白质贯穿脂质双层,两端露在脂质



将细胞膜,与膜表面平行地,在脂质双层两层之间劈开,将膜平铺,在电子显微镜下可见到以下图象:

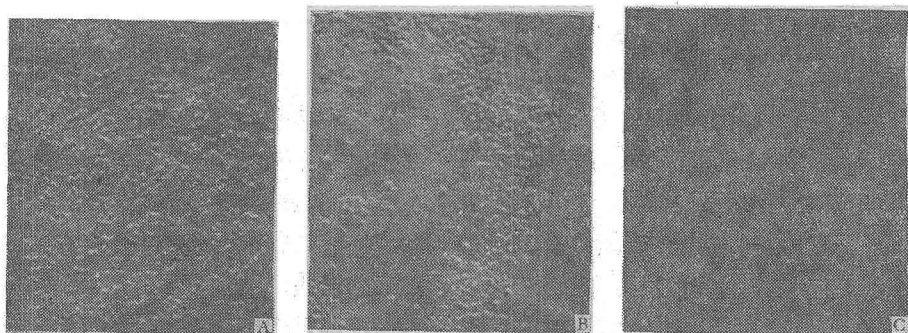


图4 细胞膜冷冻蚀刻法电子显微镜像,放大95,000倍。所见颗粒是镶嵌在脂质双层的球状蛋白质,其直径为50—85埃(家兔红细胞膜)

- A. 细胞膜未经蛋白分解酶的作用
- B. 细胞膜经蛋白分解酶的作用,蛋白质45%被消化后
- C. 细胞膜经蛋白分解酶的作用,蛋白质70%被消化后

双层的两表面。有的嵌入蛋白质是糖蛋白。它的糖链主要朝向外表(图3,图5)。细胞膜的嵌入蛋白质,有的和物质的输送有关,有的是受体。关于它们的功能将在以后叙述。

表在蛋白质 又称作外在蛋白质或周围蛋白质。它不嵌在脂质双层内,只附着在脂质双层的内侧表面(图2,图5)。有的表在蛋白质可以收缩与伸展,从而引起细胞的变形活动。因此细胞的吞噬作用、胞饮作用、细胞分裂时细胞体中央部细缩分裂等活动都和这表在蛋白质的收缩活动有关。在中性粒细胞等细胞膜内面

有肌动蛋白,这便是一种与收缩有关的表在蛋白质。细胞的吞噬作用和肌动蛋白有关。红细胞细胞膜内面的红细胞膜素(Spectrin, Tektin)也是一种表在蛋白质。有的表在蛋白质和嵌入蛋白质的露在膜内侧表面的部分相连接。由表在蛋白质的收缩,调节嵌入蛋白质在细胞膜的位置(图5)。

细胞膜蛋白质的可动性 镶嵌在液态的脂质双层的蛋白质,不论是嵌入蛋白质还是表在蛋白质,在细胞膜上的位置都是可移动的。以下举一些例子说明这可动性。用仙台病毒为细胞焊接剂,可使两个不同种动物的细胞,如人的细胞和小鼠的细胞,焊接融合成一个细胞(杂交细胞)。用不同色的荧光染料,用荧光抗体法分别对这种细胞的细胞膜上的蛋白质进行染色,在荧光显微镜下观察到,在两细胞刚融合时,在杂交细胞膜上两种细胞膜的蛋白质是分离地各在一方,但在37℃经40分钟培育后,可见两个细胞的细胞膜蛋白质互相混杂分布在杂交细胞上。但倘若在1℃时,则在杂交细胞上不出现两个细胞膜蛋白质的混杂分布现象。用荧光抗

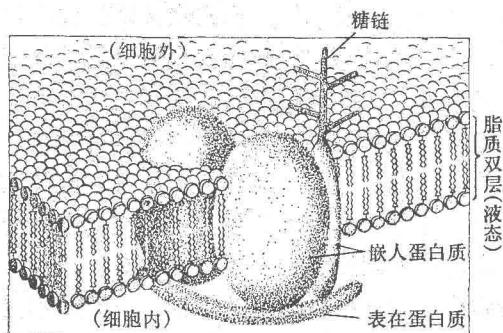


图5 细胞膜结构的立体模式图(液态镶嵌模型),示表在蛋白质与嵌入蛋白质的关系

体染色法可以观察淋巴细胞的细胞膜上蛋白质(如刀豆球蛋白受体等)的移动现象。在T淋巴细胞的细胞膜上有刀豆球蛋白A的受体。这受体是蛋白质,它分散地分布在细胞膜上。当刀豆球蛋白和这种受体结合时,分散的受体先在细胞膜上集合为许多小斑,进一步许多小斑又集中于淋巴细胞的一端,如帽状。这现象称作“帽形成”。在B淋巴细胞的细胞膜上的表面免疫球蛋白(抗原的受体)与相应抗原结合时,表面免疫球蛋白也在细胞膜上移动,出现帽形成现象。用同位素标记法可观察在横纹肌细胞发生过程中,细胞膜上乙酰胆碱受体(一种蛋白质)的移动情况。在成肌细胞合并成横纹肌细胞时,最初乙酰胆碱受体是弥散地分布在细胞膜上,逐渐集合在数处成斑状,随神经末梢到达横纹肌细胞表面,乙酰胆碱受体集中于神经肌突触一点上(图6)。当把这支配神经切断时,乙酰胆碱受体又重新分散地分布在全细胞膜上。

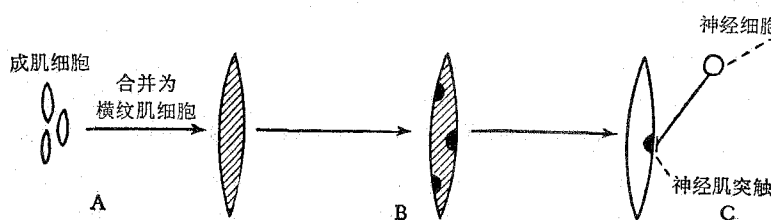


图6 细胞膜蛋白质的移动现象——在横纹肌细胞发生过程中,细胞上乙酰胆碱受体(蛋白质)的移动情况。(膜式图)

- A. 乙酰胆碱受体均匀地分布在细胞膜上
- B. 细胞膜上乙酰胆碱受体集中于数处
- C. 随神经末梢到达横纹肌细胞表面,乙酰胆碱受体集中于神经肌突触处

以上这些例子都说明,在一定的功能情况下,细胞膜上的蛋白质出现一定的移动现象。

蛋白质在细胞膜分布的非随机性 在细胞膜,蛋白质可在液态的脂质双层中移动,但各种蛋白质在细胞膜的分布不是任意的,随机的。在一个细胞的细胞膜上各种蛋白质的分布是有一定位置的。例如在上述横纹肌细胞的细胞膜上,乙酰胆碱受体这种蛋白质只分布在神经肌突触部位。在小肠上皮细胞的细胞膜,糖蛋白分布在游离面,而与钠离子排出有关的蛋白质则分布在细胞膜的内部。

细胞膜上脂质与蛋白质的更新 细胞膜的

脂质与蛋白质的存在时间,不是和细胞寿命一样长地长期不变的,而是不断进行着更新。用同位素标记细胞膜上的蛋白质的氨基酸,而后测定其半衰期,发现在不同的蛋白质,其半衰期是不同的,也即细胞膜上各种蛋白质的更新的快慢是不同的。

二、有关细胞膜结构物质的基础理论

上述细胞膜的基本结构是:液态的脂质双层上,镶嵌有球状的蛋白质。细胞膜的一切功能便是在这结构的基础上进行的,因此必须先弄清构成细胞膜的蛋白质的结构与功能的特点及其与脂质的关系。以下叙述所举实验的例子不一定是细胞膜上的蛋白质,但有关蛋白质的基本理论,对各种蛋白质是共同的。

1. 蛋白质的构形

蛋白质是由许多不同的氨基酸(20余种)相连而成的大分子。由于构成蛋白质的氨基酸的种类、多少及其排列的不同,蛋白质有许多多种。由许多氨基酸相连成的长链称作多肽链。在球状的蛋白质,多肽链反复折迭卷曲成球状。这样的结构称作单体。有的蛋白质的结构就是单体。有的蛋白质的结构则进一步由许多

单体聚合在一起,构成不同数目的聚合体,如二聚体、三聚体等等。在聚合体中每一个单体,称作一个亚单位或单位。构成聚合体的数个亚单位,可以是结构完全相同的,也可以是不同结构的亚单位。在细胞膜上的球状蛋白质有单体也有聚合体。在蛋白质,多肽链的蟠曲折叠是由于构成多肽链的基团间氢键及其他化学键等的互相连结而形成的。因此蛋白质的立体空间结构是由许多不同原子相连成的立体网。我们把蛋白质分子的这种立体空间结构,亦即由蛋白质诸构成原子的相对空间位置所决定的蛋白质分子的结构形态,称作蛋白质的构形。不同的蛋

白质,由于构成它们的诸氨基酸的排列不同,它们的构形也不同。

2. 蛋白质的构形变化与化学信号

由于蛋白质多肽链中有些原子与原子相连的键,是能以键为轴,在一定范围内旋转的,因此蛋白质的构形不是凝固不变的,而是当它受电等的作用或与某种分子或离子结合时,蛋白质的空间结构形态可由一种构形变为另一种构形,这称作蛋白质的构形变化。在构形变化时,蛋白质内有些原子的空间位置发生变化,但并不破坏或改变诸原子间键的连结,诸基团间的连结。蛋白质的这种构形变化是可逆的,当与之相结合的分子或离子脱离时,它的构形又回

复到原来的构形形态。在这里我们把这种能与某种蛋白质某部位结合,引起它构形变化的分子或离子,称作化学信号。化学信号和它在蛋白质结合部位之间是有特异性的。蛋白质一定构形的结合部位只能与一定的化学信号结合。这种特异性的关系又称作识别。也可这样说,蛋白质一定构形的结构部位可识别、接受一定的化学信号,从而引起蛋白质分子的一定的构形变化。

例如血红蛋白,当它与氧结合时,它的构形便和与氧结合时不一样。当结合的氧脱离时,构形又回复到原来状态。蛋白质的这种构形变化,可用X线衍射法观察到(图7)。

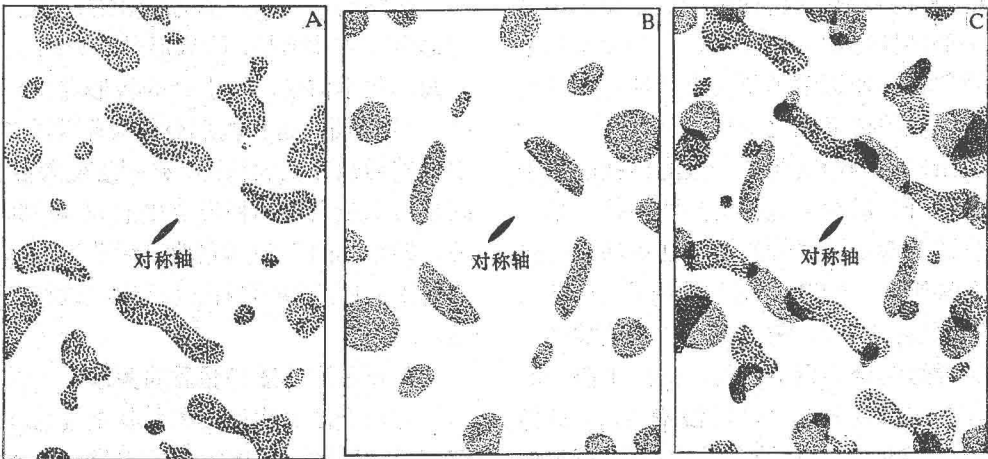


图7 蛋白质构形变化的X线衍射图象

- A. 血红蛋白与氧结合时构形的X线衍射图象
- B. 血红蛋白不与氧结合时构形的X线衍射图象
- C. 上两图象,重叠在一起,进行对比观察

酶是蛋白质。酶分子上能与某种物质(底物)特异性地相结合,并对这物质起催化作用,这部位,称作活性部位或催化部位。酶之所以对某底物具有催化作用,是由于在酶分子结构上有与该底物相应构形的活性部位。有一定构形的活性部位,才能催化一定的底物。有些酶还有另一部位,可与某化学信号特异性地相结合;当它们相结合时,可引起蛋白质的构形变化,改变活性部位的构形,从而使其失去对底物的作用。也有些蛋白质原没有活性部位,但当这蛋白质的另一部位与某化学信号特异性地相结合时,引起了蛋白质的构形变化,由于构形变

化,蛋白质分子出现了可对某底物起催化作用的活性部位。蛋白质分子上经构形变化而出现的活性部位的前阶段的无活性构形可称作潜在的活性部位。在蛋白质分子上,在对底物的活性部位之外的另一些部位,它可与一定的化学信号特异性地相结合,从而引起蛋白质的构形变化,改变其活性部位的构形;这可与一定化学信号特异性相结合的部位称作调节部位或变构部位。调节部位与相应化学信号结合所引起的由蛋白质构形变化而导致的酶活性变化,称作变构效应。

3. 蛋白质构形变化的传播

一个蛋白质亚单位的构形变化可传给和它相邻接的另一个亚单位,使它也起构形变化。这可用以下的例子来说明。有的酶,如天冬氨酸氨基甲酰转移酶是二聚体,其中一个亚单位有活性部位,另一个亚单位则有调节部位。当有调节部位的亚单位与相应的化学信号结合时,引起这亚单位的构形变化,这构形变化又促使有活性部位的亚单位连锁的构形变化,从而改变其活性部位的构形,失去其对底物的催化作用。也有二聚体的酶,一亚单位有调节部位,另一亚单位原无具有催化能力的活性部位。但当有调节部位的亚单位与相应的化学信号结合时,出现连锁的构形变化,使另一亚单位出现有催化能力的活性部位。聚合体蛋白质中有调节部位的亚单位称作调节单位,有活性部位的亚单位称作活性单位或催化单位。

说明蛋白质构形变化更复杂的传播的例子有三磷酸胞苷合成酶。这种酶是四聚体。每一亚单位有四个对不同底物的潜在活性部位[底物:三磷酸腺苷(ATP)、三磷酸尿苷(UTP)、铵(NH_3)及谷酰胺],和一个可与三磷酸鸟苷(GTP)特异性结合的调节部位。这四个潜在活性部位在其未起构形变化时是没有催化能力的。当调节部位与GTP结合时,引起本亚单位的构形变化,使出现对底物谷酰胺的活性部位。但这样的构形变化对离谷酰胺活性部位相隔仅4—5埃的ATP、UTP、 NH_3 的潜在活性部位并不起作用;而对相隔60埃远的相邻亚单位的调节部位起作用,改变其构形,使其不能与GTP结合。

蛋白质分子上一定的调节部位与相应的化学信号结合后出现的构形变化,由调节部位扩展传播到蛋白质分子的活性部位。这种构形变化的传播,并不是象一块小石子扔在水中,引起水波似地向四周扩展传播。蛋白质分子结构是许许多多不同原子相连成的一个网状结构。这网状结构如蜘蛛网似的,诸网丝非常细致地互相交织,处于一种平衡状态。一定的化学信号

与蛋白质等部位结合,这如同一个小虫触在蜘蛛网的某部位。这小虫与网这部位结合所引起的扰动,通过一系列网丝间平衡的变化,经一定途径,传播到网的另一部位,即蜘蛛所在的部位。这时网结构达到新的平衡。蛋白质的构形变化与此相似,当一定的化学信号在蛋白质分子一定部位特异性地结合时,只要一个原子的空间位置有几分之一埃的移动,便沿了一定的途径,多米诺骨牌反应似地引起一连串原子空间位置的变动。这就是蛋白质的构形变化。在多聚体中,这种变动可以从一个亚单位传到另一个亚单位;有的并可引起亚单位间的相互位置的变动。

不同的蛋白质,它的氨基酸排列是不同的,它的空间立体结构,即构形是不同的。它接受不同的化学信号,所引起的构形变化也是不同的。蛋白质的这种构形变化对作为酶来说,可变化其活性部位的构形,亦即改变酶活性。在细胞膜上蛋白质的构形变化不仅与酶活性有关,细胞膜的许多其它功能活动也都是通过细胞膜蛋白质的构形变化进行的。这将在以后叙述。

4. 蛋白质构形与脂质的关系

有些蛋白质的构形和与其相接的脂质的存在有关。这种蛋白质的一定部位与一定的脂质相连接时是一种构形,当除去这相接的脂质时,则变为另一种构形。随着它的构形变化,蛋白质的功能,如酶的催化作用,也起变化。酶对一定底物的催化作用,必须具有一定构形的活性部位。若这种构形的维持必须有一定的脂质存在;那末除去这脂质,便会改变其构形,从而改变这酶的活性。这样的酶称作脂质依赖酶。例如脂肪酶便是一种脂质依赖酶。若除去和脂肪酶一起存在的脂质,脂肪酶便起构形变化,出现另一种构形的活性部位,变成另一种酶,酯酶。

在细胞膜,蛋白质镶嵌在脂质双层上。这种蛋白质与脂质的共存状态,维持蛋白质的一定构形。从而维持蛋白质的一定功能活动。

(待续)