

液晶态生物膜结构及其相变同功能的关系

刘 玮*

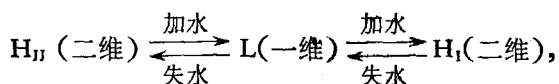
(武汉大学生物系)

液晶态物质广泛存在于自然界。据统计约每 200 种有机化合物中就有一种是液晶分子。生命系统中液晶态结构也普遍存在。液晶态为我们从物理角度理解和阐明生物大分子、细胞结构与功能的关系提供了一个有用的概念。目前低分子液晶的基本结构及特性已较清楚,但对生物大分子的液晶了解甚少。最近文献报道了人类在外层空间条件下,液晶态对生物体内无序结构形成的影响,以及液晶生物大分子和膜多介晶态结构在细胞病理中起的作用^[1]。研究生物液晶的结构和其相变同生物功能的关系,不管对膜及大分子的生物物理研究,还是对医学及其它应用学科的研究都将有重要意义。

生物液晶一般特性概述

液晶按其分子排列,热致液晶分三个基本型:向列型(N)、近晶型(S)、胆甾型(Chol),在生命系统中这三类液晶均存在,然而最为重要的是细胞质膜、细胞器膜及内膜系统的类似磷脂加水的溶致液晶片层相。1960年 Luzzati 等人首次揭示了两性分子加水系统中最普遍存在的溶致液晶相的完整结构。此后这生物物理工作者日益重视。

溶致生物液晶分子显著特点为:为表面活性的两性分子,能形成液晶片层相,其片层单位是磷脂双分子层。现在一般认为有三种基本溶致液晶中间相结构:圆柱形六角排列相(H_{II});反圆柱形六角排列相(H_{II})和片层相(L)。它们之间有如下关系:



H_{II} 在油为连续相系统中存在,其脂分子碳氢链

无序。 H_I 在高水含量条件下存在,如果水再过量将变成非液晶相的胶态分子团 (micelle)。一般地,只有少数极性头部基团远大于碳氢链长度的脂类分子才具 H_I 结构,如溶血卵磷脂和鞘氨醇半乳糖苷。我们最关心的是 L, 因生物膜结构均以片层相存在。溶致液晶既可以液晶片层相状态存在,也可以凝胶相状态 (gel state) 存在,有时也称为结晶态。凝胶相也是片层结构,不仅磷脂分子极性头部处长程分子取向有序态,而且其链是长程分子位置有序态(即脂肪酰链有序)。以前认为凝胶相是当片层相液晶被冷却时,与水完全分离前形成的一种一维的亚稳结构。七十年代,经过人们详细研究,现在都认为凝胶相能形成热力学稳定态,且是一种能产生最小水化层厚度和减低表面电荷至极小值的特殊结构。凝胶相(以下简称 G)代表了一种在一定条件下脂双分子层的结构,它在细胞膜系统中广泛存在^[2]。在水极性环境中发生 $G \rightleftharpoons L$ 的可逆相变可以通过改变环境温度来实现,这是溶致液晶的热致相变行为。这一相变在模式系统一脂质体、囊泡 (vesicles),以及天然生物膜中都存在。

热致生物液晶具 N、S、Chol 三种基本类型液晶基本特性,如 S 具长程取向和位置有序,N 和 Chol 仅具长程取向有序;都具一定流动性;对外力场微小扰动敏感;在光学上都具双折射,但 S 与 N 为正光性,而 Chol 为负光性,Chol 具圆二向色性和高度的旋光本领等等。这些特性是用物理方法测定它们的依据。

细胞膜属溶致液晶片层相结构,从热致液

* 1984 届研究生。

晶角度来说它是近晶型。生理温度下它具有流动特征。细胞吞噬、胞饮(吐)、酶蛋白颗粒分泌、细胞或核的融合无不同膜液晶流动性相关。例如与细胞表面粘附、细胞分裂和融合直接相关的脂颗粒(lipidic particles)是液晶片层相 $\xrightarrow{\text{相变}}$ H_H 相时,出现的中间相过渡性结构,这已为大量的冰冻复型有关实验所证实。为此,人们对模拟生物膜的水加磷脂的模式系统进行了深入的研究。

Gorter 和 Grendel (1925) 最早研究了从红细胞中提取的磷脂在水中的行为。Danielli 和 Davson (1935 年) 第一次导出了“单位膜”概念。Singer 和 Nicolson (1972 年) 提出了著名的“流体镶嵌”模型,即膜的液晶模型。

包括细胞器膜在内的生物膜在一定水和温度环境中,能以稳定的液晶片层相存在^[3]。生物体内有规则的片层类型有: 1. 同心聚集式(如神经髓鞘), 2. 棒状堆积式(如视杆细胞中的圆盘膜), 3. 锥型堆积式。不规则片层类型有: Golgi 器、粗面内质网、叶绿体的类囊体等。片层相最典型的光学特征是双折射。紧密排列的片层具强双折射即具较高级有序性; 疏松片层为低级有序, 双折射弱, 而单层的膜脂双分子层双折射弱得肉眼不能检测到任何光学信号。一般认为生物体内片层为光学正性, 但双折射强弱还同环境水量有关。通常是开始加水时, 表现双折射正光性, 随水过量, 可使片层间距扩大而离散, 从而双折射信号减弱, 甚至变成光学负性。

液晶态生物膜相变及其同功能的关系

液晶片层相赋予细胞膜以流动性, 可通通透性, 一定力学强度和韧性, 以及对信息、能量变化的特异敏感性。处于液晶态的生物膜使膜上各组份以最佳热力学分布状态排列, 是保证膜蛋白表达功能的基础, 而相变是液晶物理特性, 因此膜液晶结构相变必同其功能有关。

(一) 脂双分子层相变

相变发生在膜磷脂成份上。天然生物膜上

有不少磷脂的脂肪酰链(以下简称链)处结晶态, 即链充分伸展不流动, 且在疏水核二维平面上阵列成有序“晶格”。熔融的可流动的链与结晶链之间的转变反映了脂类相变本质, 相变可用 DSC 测, 相结构分析可用核磁共振、电子自旋共振, X 射线衍射, 激光拉曼共振光谱等方法。

1. 膜脂双分子层相变的分子基础

液晶生物膜最突出特征是其流动性, 这是磷脂分子链有序无序互变的宏观分子集合表现。热致相变主要是通过调节这种无序和有序间的热力学平衡来影响膜流动性, 进而改变膜蛋白脂类环境, 最后影响其功能。在液晶物理学上: L 表示一维片层相晶格型; α 为下标, 表示流动态分子链构型; β 和 β' 也为下标, 表示链有序构型, 但 β 表示链垂直于膜平面, 如图 1(c) 所示; 而 β' 表示链倾斜如图 1(a); P 表示二维片层相矩形晶格型。此外, 还有 H 、 T 、 R 、 Q 复杂晶格型; δ 、 $\alpha\beta$ 和 γ 这些下标符号分别表示处 α 构型链与 β 构型链之间的各中间相特殊的脂肪酰链构型, 但我们为明晰起见, 着重讨论 $L_\alpha \rightarrow L_\beta$ 的典型相变。需说明的是, 结晶相的链实际上并非真正结晶。X 衍射实验表明, 结晶相的碳氢链以矩形(或六角形)准晶格点阵排列, 但链仍有一定程度绕自身长轴旋转或摆动。在多组份磷脂双分子层中至今仍未发现在水溶液中有完美结晶链形成, 所以膜上各组份此时仍可发生一定程度的侧向扩散运动, 只是速率很低。膜发生 $L_\beta \rightarrow L_\alpha$ 相变时, 伴有脂双分子层微粘度剧烈变化^[4], 参见图 2 看来相变同膜流动性直接相关。磷脂分子一般有以下几种流动模式:

I. 脂肪酰链分子内的运动

(i) 绕 C-C 键的旋转 有一定转角, 但并非自由旋转。当旋至反式和 gauche 正型(g^+)或负型(g^-)时, 分子处最低能量状态。 g^+tg^- 或 g^-tg^+ 称为异构化纽结—2gl Kink, 如图 1(b) 所示, 激光拉曼光谱分析结果表明: 有大量 gauche 构象存在于细胞膜上, 它是结晶链优势构象。而在生理温度下膜为液晶态。此时几乎全部磷脂

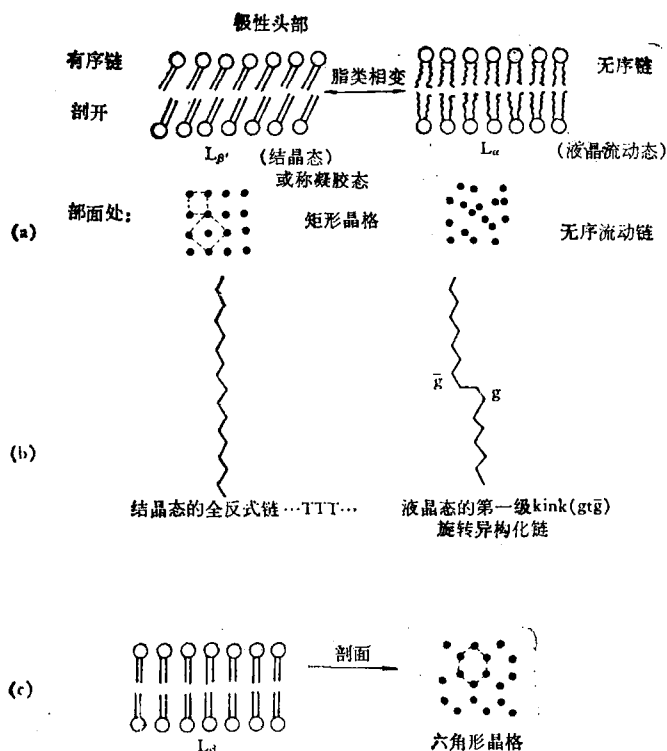


图 1

- (a) 示结晶链和液晶态流动链的排列方式, 卵磷脂结晶相构型为 L_{β}
 (b) 示结晶链和液晶态流动链的构型模式
 (c) 示特殊的 L_{β} 构型中结晶链的六角晶格排列方式, 磷脂酰乙醇胺构型为 L_{β} 。

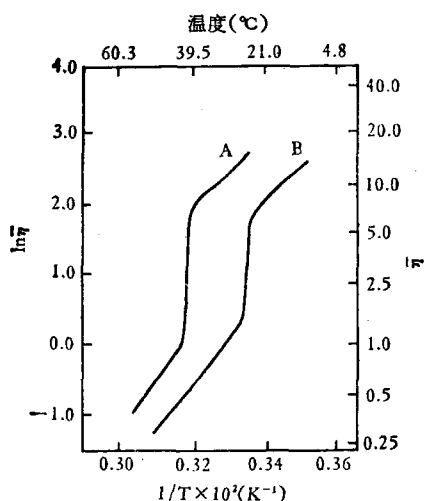


图 2 热致相变与脂双分子层微粘度的关系

A 卵磷脂 DPPC 脂质体; B 卵磷脂 DMPC 脂质体。令 T_i 表示相变温度, 则 $T_i(\text{DPPC}) = 42^\circ\text{C}$; $T_i(\text{DMPC}) = 24^\circ\text{C}$, 从图中可看出在 T_i 附近有一粘度的突变, 而在远离 T_i 的温度区域内 $\ln \eta$ 同 $1/T$ 之间为一线性关系。粘度是表征膜脂类流动性的重要参数, 粘度升高, 流动性下降, 反之亦然。

分子快速旋转、连续产生 Kink, 而每个 Kink 在链上平均仅持续 10^{-9} 秒, 宏观上看起来是链不规则的震荡、无序性增加。

(ii) 脂肪酰链长程弹性泳动: 甘油骨架犹如一刚性锚, 能限制碳氢链靠近它。液晶态脂双分子层会产生一垂直粘度(流动性)梯度, 流动性最大处在疏水核链末端甲基处, 最低处在极性头部表面附近。从旋转异构化角度来说, 链末端 Kink 出现机率大于极性头部附近 Kink 出现机率。

II. 二维平面内分子间运动

(i) 快速侧向扩散: 这是磷脂分子的平动, 液晶态时, 其平动速率约为 $16 \text{ \AA}/\text{微秒}$; 扩散系数为 $(1-2) \times 10^{-8} \text{ 厘米}^2/\text{秒}$ 。据估算: 结晶态时磷脂分子平动扩散系数至少比液晶态时的要小二个数量级。这是因为结晶相磷脂各碳氢链伸直且以晶格阵列, 此时疏水堆积力达极大值。平面扩散一般有三种可能: a. 短程分子间互换位置; b. 向空穴填充; c. 如处于结晶相, 温度升高时还会发生向“晶格”间隙填充的扩散运动。

(ii) 分子整体旋转扩散: 有两种方式; 一为绕分子自身长轴旋转扩散, 二为链呈锥形来回摆动, 这种摆动同 Kink 在链内周转频率有关。发生 $L_{\beta} \rightarrow L_{\alpha}$ 相变时, 摆动加剧, 也表现链流动。

(iii) 分子来回换位: 这是磷脂分子从脂双分子层中一层迁移至另一层的运动, 速率极慢, 以天计, 它对膜流动性或相变行为贡献不大。但对维系膜的不对称结构有一定贡献。

综上所述, 液晶态时磷脂分子流动特征为: ①发生由“Kink”快速周转介导的分子内挠性流动; 由链内粘度梯度介导链泳动。②发生膜平面上快速的侧向磷脂分子平动。

结晶态时磷脂分子特征为: ①链在全反式

位置上充分伸展,且相互平行;②各链以准六角或矩形排列在“晶格”中不流动。

2. 生物膜脂热致相变行为

磷脂相变属一级相变反应,即在单一温度、压力条件下体系聚集态的变化伴有焓、熵及体积不连续变化。 $L_{\beta} \rightarrow L_{\alpha}$ 相变对单组份磷脂膜 $\Delta H = 5-10 \text{ Kcal/mol}$ 脂类。这时全反式 $\xrightarrow{\text{热能}}$ 2gl Kink 构型,结果使链长度降低一个 $> \text{CH}_2$ 单位长度约 $1.27 \text{ \AA}$,相应地使体积增加 $25-50 \text{ \AA}^3$ [5],即液晶相的膜厚度比结晶相小些。

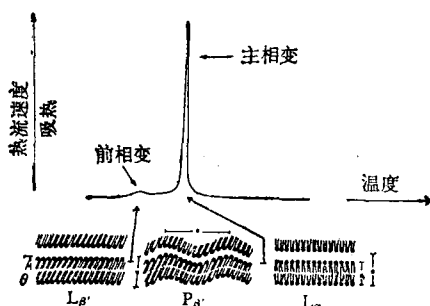


图3 主相变和前相变的对应的相结构

并且对天然生物膜中的相变,还需考虑磷脂极性基团结构水的问题(一般结构水摩尔分数 > 0.3)。对给定体系,最高相变温度发生在无水状态,最低相变温度发生于生物膜系统中,且一般很低 ($\leq 0.5^\circ\text{C}$),因此,生理温度下膜呈液晶态。对卵磷脂, $L_{\beta} \rightarrow L_{\alpha}$ 相变后,液晶相分子极性头部仍保持取向有序,但丧失了长程位置有序。见图3。 $P_{\beta'}$ 是二维有序结构, $L_{\beta'}$ 为一维有序结构。发生 $L_{\beta'} \rightarrow P_{\beta'}$ 前相变时,链仍保持有序,而发生 $P_{\beta'} \rightarrow L_{\alpha}$ 主相变后链则变成无序的了,但极性头部排列取向有序(引自 Janiak, M. J. et al.: *Biochemistry*, 15, 4579, 1976)。

构成细胞膜的脂类很复杂,因此丧失相变协同性,膜上往往几百个以上磷脂分子构成一同步相变单位,大小约数 μm^2 。如果构成膜的各种磷脂 T_i 相差很大 ($\pm 10^\circ\text{C}$) 则会产生结晶相和液晶相,液晶相和液晶-结晶混合相共存的局面,导致某温度范围内产生的相分离。当实际温度 T 低于 T_i 时,发生 $L_{\alpha} \rightarrow L_{\beta}$ 的相变,具较高相变温度的脂类首先“结晶”出来,于一定

T 下液晶脂同结晶脂在膜上局部共存——“相分离”。

胆固醇能影响膜磷脂热致相变行为,它是动物细胞膜重要组份,占脂库总量 6—50 摩尔分数。胆固醇能插入至脂双分子层中很深,其分子长轴同磷脂平行,其 $\beta\text{-OH}$ 以氢键同磷脂酰链羰基氧结合。刚性的甾母核紧密地以疏水堆积力同碳氢链作用,能抑制后者旋转异构化产生“Kink”。一般情况下, $T > T_i$ 时:胆固醇使液晶态膜刚性增加,流动性下降; $T < T_i$ 时,它能使结晶脂类流动性上升,有利维系液晶态。因此胆固醇是膜流动性的调节子。同时,胆固醇能降低与之相互作用的磷脂的相变焓。它能选择性地同某些磷脂种类亲和,其亲和次序为,鞘磷脂类 $>$ 磷脂酰丝氨酸 $>$ 卵磷脂 $\geq$ 磷脂酰乙醇胺。特别是在极性基团相同但链式不同情况下,胆固醇优先同具较低 T_i 的磷脂亲和。胆固醇的这种作用即所谓“凝固效应”。在胆固醇富集区内膜液晶化程度较低,流动性差,贫集区则流动性高。

3. 影响相变温度 T_i 的诸因子

(i) 脂肪酰链长度 链越长, T_i 越高。例: $\text{DMPC}(\text{diC14}) < \text{DPPC}(\text{diC16}) < \text{DSPC}(\text{diC18})$ 。此外 T_i 还与较长的一条链是在甘油骨架 1 位还是 2 位有关。

(ii) 不饱和度 链内双键数目增加则 T_i 大幅度下降。在哺乳动物细胞中,天然状态的各种磷脂至少在每一链上均有一个双键分布,所以其体温远高于 T_i 。双键分布是使膜流动性增加的主因。

(iii) 双键位置及顺反构型 双键处 9, 10 或 10, 11 位时, T_i 和 ΔH 均为最小值。理论计算结果也表明:此时脂酰链之间互相作用的激埋能极为小值。另外,顺式构型有利 T_i 下降,反式构型促 T_i 增高,这是因为顺式与反式相比,它更相似于一永久的 Kink,而后者有利链流动。反式构型链在结晶相中常见。

(iv) 极性头部性质及构象 具相同链而极性基团不同的磷脂其 T_i 显著不同。例磷脂酰乙醇胺 (PE) 同卵磷脂 (PC) 的 T_i 之差约 22°C , PC

属 L_{β} 构型 (见图 1), 链倾斜使膜有效厚度减小, 可知这时 T_i 将降低, 故 PC 的 T_i 比 PE 的 T_i 低 22°C 。如果带负电荷的磷脂 (如心磷脂) 排在一起, 则电荷互斥会引起脂双分子层侧向扩张, 而对液晶流动相稳定性有贡献。

(v) 二价阳离子 尽管卵磷脂、鞘磷脂, 磷脂酰乙醇胺不带电荷, 但其他磷脂均带负电, 它们有“能力”同 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 以静电力相互作用。许多实验都证明: T_i 随离子强度增加而上升。

(vi) 胆固醇的影响 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振研究胆固醇分子嵌入脂双分子层后引起膜动力学性质改变的结果表明: 它对磷脂极性头部、碳氢链具不同作用。在纯磷脂的相变温度之上时, 它普遍降低磷脂液晶化能力。同时, 膜上高含量胆固醇具使相变温度范围增宽的效应, 以致湮灭相变。

除磷脂本身性质影响 T_i 外, 脂类—蛋白、膜蛋白之间的相互作用也不同程度地影响相变。

4. 膜相变的可能机制

生物膜具多相性特征, 常能发生局部相变, 而出现稳定或亚稳态的相分离区, 这决定了其相变本质。假定 $T \ll T_i$, 此时各种磷脂均处结晶态。逐步升温, 至一定温度会有一些具低 T_i 的磷脂首先熔融结晶链, 它们在结晶脂类连续相中形成一个个小小的流动脂域, 并可嵌在结晶脂库晶体中而使之产生“缺陷区”。继续升温, 脂肪酰链晶格一个个地崩解, 结晶脂库体积渐缩小, 同时它对流动脂库约束力减弱。于是液晶相脂类分子在膜平面内扩散, 其体积渐增大。当增至某临界体积时它们就开始集聚。而对应于该临界体积的温度就是脂相变温度区下限点。温度再升高, 则始动 $L_{\beta} \rightarrow L_{\alpha}$ 相变, 此时结晶相与液晶相共存。与此同时发生非同步相变到高度协同相变的突变, 液晶态脂类分子经迅速侧向扩散而连成一片。在 T_i 之上的温度区, 液晶化的磷脂成为连续相, 原来为连续相的结晶脂反过来成了分散相。反之如果从 $T > T_i$ 开始降温, 其热致相变机理与上同理。生理温度下, 细胞膜上局部微区的脂类相变是

存在的。上面为讨论问题方便, 我们仅就脂—脂相互作用考虑相变本质, 实际上膜蛋白—膜脂相互作用也影响着相变。

(二) 脂类相变对膜整合蛋白功能的影响

“流体镶嵌”模型将膜看成是由蛋白和脂类按二维排列成的准流体结构。膜整合蛋白既然存在于脂环境中, 必不同程度地受其物理相变行为的影响。目前公认的事实是: 膜蛋白只有处液晶态才能完好地表达功能。许多膜的冰冻复型实验结果都支持了这一概念。根据是: 在非均质的脂片层中, 集聚的蛋白样冰刻颗粒常结合于液晶脂的光滑区, 而不是嵌在结晶相的脂类嵴区 (ridge area)^[6]。为说明膜蛋白与脂类环境之关系, 引入“界面脂”概念是适宜的。

1. 界面脂 (boundary layer lipid)

这是指位于膜整合蛋白与脂库之间的一圈特殊脂类, 一般它具备以下特点:

(i) 流动性低于界面脂域外的脂类, 且有序性增加。界面脂流动性降低同链旋转异构化的 Kink 构象周转频率减弱有关。同时, 界面脂与域外脂交换率低于脂库内脂类分子间交换率。

(ii) 界面脂一般不发生正常的相变^[7], 其功用是协助蛋白嵌入膜内并使之维系特殊构象。

(iii) 界面脂的相变能不同程度地为膜蛋白所抑制, 这显然有利于蛋白周围脂环境的稳定。

(iv) 不同的膜蛋白有不同面积大小的界面脂域, 域内脂类分子数有一临界值。电子自旋共振研究界面脂磷脂数目变化的结果表明: 细胞色素氧化酶有 55 个界面磷脂分子, 兔肌质网 Ca^{2+} —ATP 酶和 β -羟丁酰脱氢酶各有 30 个分子, 视紫红质复合蛋白则有 24 个分子。

(v) 许多膜整合酶蛋白需界面脂才能表达功能。低于界面脂临界数值, 酶活性将丧失。目前已证明细胞色素氧化酶、红细胞膜 Na^+/K^+ —ATP 酶, 肌质网 Ca^{2+} —ATP 酶, 兔脑腺苷酸环化酶的活性均依赖于界面脂。其机理可能是: 为酶活性中心表达功能所必需的疏水核内的构象, 因界面脂最大限度的丢失而使其暴露

于极性水环境,而最终使酶蛋白异常变构而变性。

(vi) 膜整合蛋白能特异地将胆固醇排斥于界面脂域外。因为胆固醇普遍抑制酶活性,从这意义上说,界面脂对保护膜蛋白活性有贡献。

(vii) 特定的膜功能蛋白的界面脂具特异性。例如细胞色素氧化酶、视紫红质、 Na^+/K^+ -ATP 酶、 β -羟酰脱氢酶都在其界面脂域内选择性地积聚酸性磷脂,如心磷脂等,尽管这些酸性磷脂对它们功能表达是否为决定性因子至今未弄清。

界面脂虽有特殊性,但其组份仍取决于整个大脂库的磷脂种类和含量。许多膜功能蛋白(或其亚单位)需液晶流动态脂环境介导,与其它蛋白(或其它亚基)有序缔合才能协调完整的代谢机能,例如线粒体内膜上的呼吸链。域外脂类相变与界面脂关系如何乃有趣的课题。

2. 膜厚度—相变—膜蛋白活性

从以上关于磷脂分子热致相变讨论中可知,卵磷脂 $\text{L}_{\beta'} \rightarrow \text{L}_{\alpha}$ 的相变使链有效长度增加,即使脂双分子层加厚。近来有报道说, Ca^{2+} -ATP 酶活性依赖于膜厚度^[8]。Johannsson 等人在该实验中使用短链卵磷脂 [di(12:1)] 和长链卵磷脂 [di(20:1)] 两个模式系统。合成膜后将 Ca^{2+} -ATP 酶重组入,然后再加入非极性的癸烷,使之嵌入到脂双分子层的疏水核中去,测定不同厚度时的酶活力。结果如下:

- (i) di(20:1)PC + 癸烷 $\rightarrow$ 酶低活性;
- (ii) di(20:1)PC + O $\rightarrow$ 酶有活性;
- (iii) di(12:1)PC + 癸烷 $\rightarrow$ 酶高活性;
- (iv) di(12:1)PC + O $\rightarrow$ 酶无活性。

这表明:不同膜厚度(即不同链长)会不同程度地直接影响膜上酶蛋白活性。由膜厚度改变介导的相变使膜蛋白活性改变的可能机制为:膜脂局部相变使流动性增加,功能蛋白和磷脂分子侧向扩散加速,这使得膜在二维平面上横向扩张,而纵向厚度相应减小(反之使膜度增加),于是疏水核心层体积及其它的物理参量改变,而影响了膜蛋白在疏水区中的特定构象,进而局部或整体地调节功能蛋白活性。

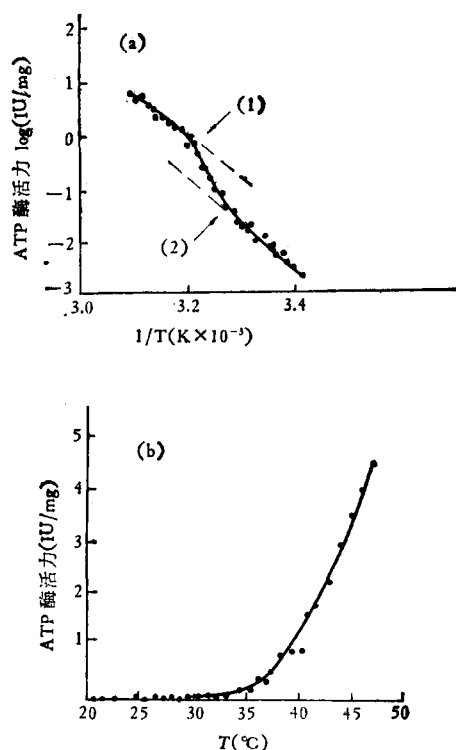


图4 脂双分子层中 Ca^{2+} -ATP 酶活力的 Arrhenius 曲线

脂双分子层用二软脂酰卵磷脂(DPPC)合成,将图(a)中的第一突折点(break)处的温度换算成 $T(^{\circ}\text{C})$ $T = 41^{\circ}\text{C}$,而 DPPC 相变温度 $T_i = 42^{\circ}\text{C}(\pm 0.5)$,可认为该突折点同磷脂相变行为相关。

3. Arrhenius 曲线—相变—膜整合蛋白活性

目前较确定的相变同酶活性相关的例证为酶活性 Arrhenius 曲线上的突折点(break)。在研究脂—蛋白相互作用中,兔肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶 + 人工合成的脂质体这一模式系统最为常用。该酶 Arrhenius 曲线理论上应为一直线,但实际上却常出现二个明显的 break。现在大家都一致认为该 breaks 的产生是由膜脂类相变和相分离引起的。Houslay 等认为,^[7]图 4 中的第一个 break 是由磷脂主体相变引起,第二个 break 则由界面脂重排而产生的脂相变所致。需指出的是,造成 Arrhenius 曲线上 breaks 的原因不仅仅由于脂类相变作用于酶蛋白而造成,尽管这可能是主要因素,但两平行反应为两个不同的酶活性中心催化而具不同的激活能等情况也可能导致 break 出现。有关相变同功能

的关系目前文献报道甚少,随液晶生物学的发展将逐步会得到阐明。

膜整合蛋白同质膜下方的微管—微丝系统连接,然而这一系统在生理温度下是液晶态^[9],那么它是否偶联细胞膜热致相变,共同调节膜功能蛋白活性?等等,诸此之类的生物液晶相变问题有待我们努力去探索和研究。

参 考 文 献

- [1] Mints, R. I. et al.: *Arkh Patol*, 43 (7), 3—12, 1981.
- [2] Larsson, K. et al.: *Lyotropic liquid Crystals and Structure of biomembranes* Advances in Chemistry Series 152, 43—68, American Chemical Society, Washington, D. C. 1976.
- [3] Bouligand, Y.: *Liquid crystalline Order in poly-*

mers, 262—294, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978.

- [4] Thompson, T. E. et al.: *Membrane Physiology*, 27—44, Plenum Medical, New York and London Book Company, 1980.
- [5] Lee, A. G.: *Prog. Biophys. mol. Biol.*, Vol. 29, (1), 3—56, 1975.
- [6] Grant, C. W. M. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 71, 4653, 1974.
- [7] Mouslay, M. D. et al.: *Dynamic of biological membranes-influence on synthesis structure and function*, 98—116, 1982.
- [8] Johansson, A. et al.: *J. Biol. Chem.*, 256, 1643—1650, 1981.
- [9] Ambrose, E. J.: *Lyotropic Liquid Crystals and structure of biomembranes*, Advances in Chemistry Series 152, 142—151, American Chemical Society, Washington, D. C. 1976.

[本文于1984年3月19日收到]

钙调蛋白的结构与功能(上)

徐 友 涵

(南开大学分子生物学研究所,天津)

一、细胞第二信使体系

在一切生命现象中存在的物质代谢、能量转换与信息传递三种过程,彼此间紧密关连。信息传递对于协调单个细胞之间或胞内各细胞器间的活动是必需的。细胞表面受体与信使分子相互作用,活化或抑制代谢链中的限速步骤的生化反应以协调细胞的活动。至今人们发现的信使包括激素、神经递质、介体(Mediator)及胞内信使(环苷酸、 Ca^{2+})。前者主要传递细胞间的信息,后者负责胞内通讯。自从发现cAMP作为胞内生化过程的调节剂以及 Sutherland 于1962年提出第二信使学说以来,cAMP作用的分子机制得到详细的阐明:激素(β 受体激动剂)作用于细胞膜外侧的受体,活化膜上的环化酶,催化合成cAMP;后者结合到蛋白激酶(R·K)的调节亚基(R)上,使之与催化亚基K解离,

从而活化了蛋白激酶,它又催化一系列蛋白在Ser、Thr残基位上磷酸化,改变其构象,影响其生物活性,修饰各种生化反应。另一方面人们早已注意到 Ca^{2+} 在细胞调节中的多方面功能。这可追溯到100年前,英国生理学家 Ringer 发现离体蛙心只有在循环溶液中含有 Ca^{2+} 时才能继续搏动。以后几十年中人们不断发现许多生理过程,如细胞收缩、胞吐、胞饮、糖元代谢、神经递质释放、DNA合成、细胞分裂、染色体运动,乃至细胞死亡等都与 Ca^{2+} 有关。Rasunussen 于1970年提出一个假设: Ca^{2+} 也作为第二信使媒介各种细胞反应,并认为第二信使体系的重要特点是 Ca^{2+} 与cAMP的协调作用。至于 Ca^{2+} 作用的分子机制则一直是个谜。直到后来人们发现各种钙合蛋白,特别是钙调蛋白(Calmodulin,简称CaM)后才得到阐明。现已弄清它作为胞内 Ca^{2+} 的受体蛋白,协调细胞各种依