

细胞膜物质运输与细胞膜受体

——细胞膜的结构与功能及其有关问题(二)

何 泽 涌

(山西医学院)

细胞通过细胞膜和它周围环境发生关系。细胞外的物质,有的通过细胞膜进入细胞内,有的并不进入细胞内,只接触细胞膜的外表,从而引起细胞内部的变化。前者是细胞膜的物质运输问题,后者是细胞膜的受体问题。以下根据前文所述细胞膜的基本结构,液态镶嵌模型,在结构与功能统一的基础上,来阐述细胞膜的物质运输及细胞膜受体问题;并在此基础上谈谈机体的体液调节与神经调节。

一、细胞膜的物质运输

在细胞膜内外,各种物质的浓度有很大的差异。各种物质是怎样通过细胞膜的?怎样达到与维持浓度差的?目前认为,一些脂溶性物质由浓度高处经细胞膜的脂质双层至浓度低处是通过单纯的扩散作用。一些非脂溶性的物质从浓度高处经细胞膜至浓度低处,则需借细胞膜上一定物质的帮助;称为帮助扩散(Facilitated Diffusion 易化扩散)。有些物质从浓度低处经细胞膜运输至浓度高处,在热力学上是一种耗能过程,这样的运输称作主动转移。关于帮助扩散与主动转移的机理,过去都用载体学说来解释,认为在细胞膜上有一种可与被运输物质结合的载体。这载体在细胞膜上来回移动于膜的内外两表面之间,被输送的物质在一面被结合,至另一面被释放。载体在主动转移过程中需消耗能量。这种载体学说,不论是与目前的液态镶嵌模型,还是与过去任何细胞膜结构学说,都是不相符合的。在细胞膜上球形蛋白质的疏水部分嵌在脂质双层内,蛋白质的亲水部分

则露出在脂质双层之外;倘若要把亲水部分向脂质双层内移动,或把疏水部分露出外表,或使两端露出在脂质双层外的球状蛋白质在脂质双层内打转,由一面转向另一面,这样的活动,理论上都需要消耗大量的能量,是很不经济的。因此从热力学角度看,载体学说不是对细胞膜物质运输方式的合理解释。

1. 帮助扩散

用人工的脂质双层分隔两槽,两槽内分别盛浓度不同的钾离子水溶液。钾离子不能从浓度高的槽,通过脂质双层扩散到浓度低的槽。倘若在这脂质双层中加一点缬霉素(一种由12个氨基酸构成的多肽),则钾离子便可通过。但缬霉素并不能使钠离子等其他离子通过。因此目前认为帮助扩散是通过镶嵌在细胞膜上的多肽、蛋白质来进行的。细胞膜上一定的蛋白质,可使一定的离子通过。这蛋白质和某离子有特异的亲和力,并且在这蛋白质结构的内部有适合该离子通过的通道。细胞膜上这样的蛋白质称作离子导体(Ionophore)。上述缬霉素便是一种钾离子导体。在离子导体蛋白质的构形发生变化时,则离子的通过也会发生变化,使通过增强或减弱,乃至完全停止(封闭)。

还有一些物质的帮助扩散,一方面靠细胞膜上蛋白质对被运输物质的特异性的亲和力,另一方面还靠该蛋白质与被运输物质结合后的构形变化。例如认为:葡萄糖在细胞膜的帮助扩散,是由一种与葡萄糖有特异性亲和力的四聚体蛋白质来运输的,当葡萄糖与这蛋白质外侧亚单位结合时,引起它的构形变化,将葡萄糖

甩向膜的中部,而后由内侧亚单位通过其构形变化再进一步把葡萄糖甩入细胞内。

2. 主动转移 钠泵的结构

关于物质的主动转移,以下以钠泵为例来说明。细胞内 Na^+ 浓度低, K^+ 浓度高;细胞外侧 Na^+ 浓度高, K^+ 浓度低。在细胞膜上有不断将 Na^+ 由细胞内输出,而将 K^+ 输入的机制,这便是钠泵,或称作钠钾泵。按细胞膜结构的液态镶嵌模型,对钠泵结构提出这样的假说:认为钠泵是一种镶嵌在细胞膜脂质双层上的四聚体的嵌入蛋白质(图1)。钠泵蛋白质本身是

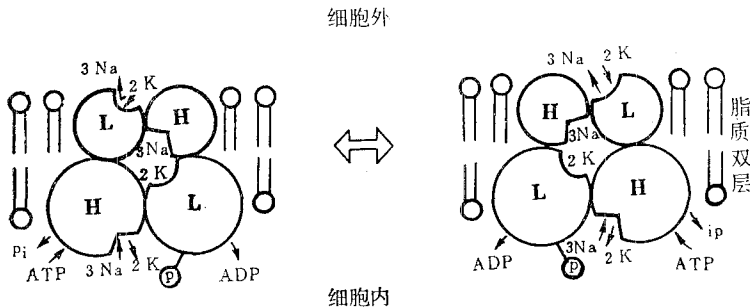


图1 钠泵的结构模式图

钠泵是镶嵌在脂质双层的四聚体蛋白质。钠泵蛋白质各亚单位对 Na^+ 、 K^+ 的亲合力随构形不同而不同,构形则随其内侧亚单位与磷酸根的结合与否而变化。对 Na^+ 的亲合力高而对 K^+ 的亲合力低的构形以H表示。对 Na^+ 的亲合力低而对 K^+ 的亲合力高的构形以L表示

一种分解ATP(三磷酸腺苷)的酶($\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$)。这种酶必须在有 K^+ 、 Na^+ 及 Mg^{++} 的存在时才有活性。当ATP和它接触时,ATP分解为ADP与磷酸,释放能量,当钠泵蛋白质内侧亚单位与ATP分解下来的带高能的磷酸根结合时,引起它的构形变化。但结合的磷酸根很快就解离,蛋白质的构形又回复到原状。亚单位不同的构形,对 Na^+ 、 K^+ 的亲合力也不同。当内侧亚单位与磷酸根结合时,它对 Na^+ 的亲合力低,而对 K^+ 的亲合力高;当所结合的磷酸根解离时,对 Na^+ 的亲合力高,而对 K^+ 的亲合力低。当内侧亚单位构形变化时,其相接外侧亚单位随之起连锁的构形变化。由于这种构形的变化及随之而来的对 Na^+ 、 K^+ 亲和力的变化,钠泵四聚体的蛋白质分两步,将细胞内的 Na^+ 甩出细胞外,而将细胞外的 K^+ 甩入细胞内。每

分解一个ATP,排出三个 Na^+ ,进入两个 K^+ 。钠泵蛋白质的这种构形变化是非常快速的,一秒钟约可进行一千次。

3. 入胞作用与出胞作用

有些物质(如高分子物质)进入细胞,是通过该物质与细胞膜上某蛋白质有特异的亲和力,该物质附着在细胞膜上,这部位的细胞膜凹陷入细胞内形成小泡,该物质被包进由一层细胞膜构成的小泡内。这小泡与细胞表面的细胞膜离断。这样使带有该物质的小泡进入细胞内。物质的这种进入细胞的方式称作入胞作用

(Endocytosis, 是吞噬作用、胞

饮作用等的总称)。有些物质由细胞内排出时,该物质在细胞内为一层膜所包,包有该物质的膜构成小泡。这小泡与细胞膜相接,在接触点的二者的蛋白质发生构形变化,从而产生小孔道。泡内物质经这小孔道排出细胞外。物质的这种由细胞内向细胞外排出方式,称作出胞作用(Exocytosis)。在出胞作用时,需要有钙离子的存在。

有些腺细胞的排出分泌物,神经纤维末端的释放神经递质,都以出胞作用的方式进行。

4. 细胞膜物质运输与生物电

生物电的产生,主要是由于细胞膜内外正负离子分布的差异。细胞膜内外正负离子的分布所以出现差异,则是由于细胞膜上各种离子导体及钠泵等蛋白质对各种离子的选择性的运输,使细胞膜外正离子浓度高,而细胞膜内负离子浓度高,从而出现了细胞安静时的膜电位(外正内负)——极化。当细胞膜的离子导体受电或某种化学信号作用时,它们的蛋白质构形出现一过性的变化,引起一过性的大量 Na^+ 进入细胞内,从而使膜内外两侧的电位消失(去极化)并进一步转变为内正外负(反极化)。蛋白质的这种构形变化是非常迅速的,有的仅十亿分之一秒。离子导体、钠泵等蛋白质很快地恢复原来

的构形,关闭 Na^+ 进入细胞的通道,恢复钠泵的工作,从而使膜电位又恢复为内负外正(复极化)。动作电位就是由于细胞膜离子导体、钠泵等蛋白质的这种一过性构形变化所引起的细胞膜内外电位差的变化。离子导体、钠泵等蛋白质构形变化时 Na^+ 大量进入细胞所引起的反极化过程,是动作电位的上升相;其恢复过程是动作电位的下降相。

二、细胞膜受体

关于受体,过去是一种假说,一种学说。现在受体不再是虚无缥缈的东西了,而是确实存在的物质。用组织化学电子显微镜方法,已可观察有些细胞受体的存在部位。有些受体目前已经可以提纯。例如横纹肌细胞膜上的乙酰胆碱受体是分子量 550,000 的球状蛋白质。(前述细胞膜上具有运输功能的蛋白质,就其对被运输物质的特异的亲和力看,也可算是广义的受体。细胞膜糖脂的一定的糖链,对一定的物质有特异性的亲和力,因此有些糖脂也是受体。本节只谈细胞膜上的由蛋白质构成的受体。)

1. 细胞膜受体的结构

细胞膜受体是细胞膜上的嵌入蛋白质。受体蛋白质有调节部位与活性部位。有的受体蛋白质是单体,它的调节部位露在脂质双层的外表面,它的潜在活性部位露在脂质双层的内表面。有的受体蛋白质是聚合体。其调节单位的调节部位露在脂质双层的外表面。其活性单位的潜在活性部位露在脂质双层的内表面。当外界的化学信号与受体的相应调节部位结合时,引起受体蛋白质的构形变化,使潜在的活性部位变为有活性的活性部位。也有这样的受体:当调节单位与相应化学信号结合时,引起调节单位与活性单位分离。这时,引起调节单位的构形变化,出现活性部位。在聚合体的受体蛋白质,一般常只把调节单位称作受体,而把活性单位称作酶。

当受体与相应的化学信号特异性地相结合时,引起构形变化,使潜在的活性部位变成有活性的活性部位,这称作受体被激动;这化学信号

称作该受体的激动剂。

有些受体蛋白质被激活时,往往不只具有酶的功能,而且同时还出现某种离子导体的功能。因此当它被激活时,除使原无活性的酶变成有活性的酶以外,同时对某种离子的运输也发生变化。随着离子在细胞膜运输的变化可以出现膜电位的变化。

2. 激活细胞膜受体对细胞内部的影响

当细胞膜受体被外界相应化学信号激活时,细胞膜内面的潜在活性部位变为有活性的活性部位,从而催化细胞内一定的底物,引起一系列连锁的化学反应,最后导致细胞内部功能活动的变化。例如,在肝细胞膜上有 β 受体(图 2)。当这 β 受体与肾上腺素结合时,受体蛋白质发生构形变化,这构形变化连锁地使相邻接的腺苷酸环化酶也起构形变化,出现活性部位,这样使无活性的腺苷酸环化酶变成有活性的腺苷酸环化酶。这有活性的酶使三磷酸腺苷(ATP)变成环一磷酸腺苷(cAMP)。cAMP 本身又成为化学信号,与无活性的蛋白激酶结合,使其构形变化,变为有活性的蛋白激酶,这样反应一环接一环,最后使肝细胞内储存的糖元分解为葡

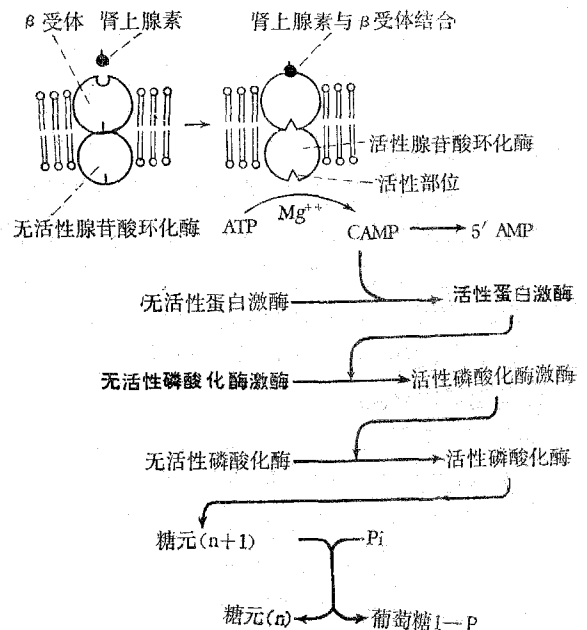


图 2 激活细胞膜受体对细胞内部的影响。肝细胞膜的 β 受体与肾上腺素结合时,所引起的细胞内变化

萄糖。

3. 受体的特异性及其非绝对性

一定化学信号可与受体蛋白质的一定构形的调节部位相结合,如同一把钥匙开一把锁。这是化学信号与受体间的特异性。如异丙肾上腺素可与 β 受体特异性地结合,从而引起 β 受体与腺苷酸环化酶的构形变化,使腺苷酸环化酶活化,使细胞内的cAMP增高。而苯肾上腺素则可与 α 受体特异性地结合,导致细胞内cAMP降低。这好比在细胞膜上,用钥匙开 β 这把锁,使细胞内cAMP增高,用另一钥匙开 α 这把锁,则使细胞内cAMP降低。

受体调节部位与化学信号之间虽有特异性,但这特异性不是绝对的。这好比虽是一把钥匙开一把锁,但也有的钥匙可开几把锁。如肾上腺素,它既能与 α 受体结合,也可与 β 受体结合。因此肾上腺素对细胞究竟起什么作用,决定于它对哪一种受体起作用。又如可与乙酰胆碱特异性结合的受体也有两种:M受体与N受体。乙酰胆碱激活M受体时,激活鸟苷酸环化酶,使细胞内三磷酸鸟苷(GTP)变成环一磷酸鸟苷(cGMP),即使cGMP量增高。乙酰胆碱激活N受体时,对细胞内所起的作用尚不明,但已知当N受体被激活时,引起受体蛋白质的构形变化,使 Na^+ 很快大量进入细胞内,从而出现快速的膜电位的变化。这些例子都说明:同一化学信号,由于在细胞膜上接受它的受体的不同,对细胞所起的作用也不同。

4. 细胞膜上两类普遍存在的受体与阴阳学说

目前认为在机体内绝大多数细胞的细胞膜上普遍存在两类受体:一类受体,如肾上腺素 β 受体,胰高血糖素受体、促肾上腺皮质激素受体等等,当它被激活时,通过激活腺苷酸环化酶,使细胞内cAMP增高。另一类受体,如乙酰胆碱M受体等,当它被激活时,通过激活鸟苷酸环化酶,使细胞内cGMP增高。关于鸟苷酸环化酶存在的部位,目前还有争议,有人认为在细胞膜,有人则认为在细胞内。也有人认为两方面都有。在细胞内cAMP增高时,cGMP降

低;cGMP增高时,cAMP降低。由于蛋白质在细胞膜脂质双层是可动的,因此有人认为腺苷酸环化酶与鸟苷酸环化酶是互变酶,即它们是一种蛋白质的两种不同的构形。这种蛋白质有三种构形:第一种构形是没受任何激活了的受体的影响时,它没有对任何底物的活性部位,这是没有活性的环化酶;第二种构形是它受了激活了的 β 受体类的作用,出现对ATP的活性部位,这是腺苷酸环化酶;第三种构形是它受了激活了的M受体类的作用,出现对GTP的活性部位,这是鸟苷酸环化酶。对环化酶的这样的假说,可方便的说明,为什么细胞内cAMP高时,cGMP低;而cGMP高时,cAMP低。

在不同细胞内有不同的酶体系;细胞内cAMP及cGMP量的变化,在不同细胞内分别引起不同的酶体系的变化,最后导致两种正好相反的不同的功能状态。例如:在肝细胞内cAMP高时糖元分解为葡萄糖,cGMP增高时葡萄糖合成糖元。在平滑肌细胞,当cAMP增高时细胞松弛,而当cGMP增高时则细胞收缩。

细胞的分裂与分化,也受细胞膜上这两类受体的调节(图3)。在培养的小鼠胚胎细胞中,当细胞分裂增多,培养皿底铺满一层时,细胞便停止分裂,这时若加一滴胰岛素,细胞便又进行分裂。胰岛素并不进入细胞内,只作用于它相

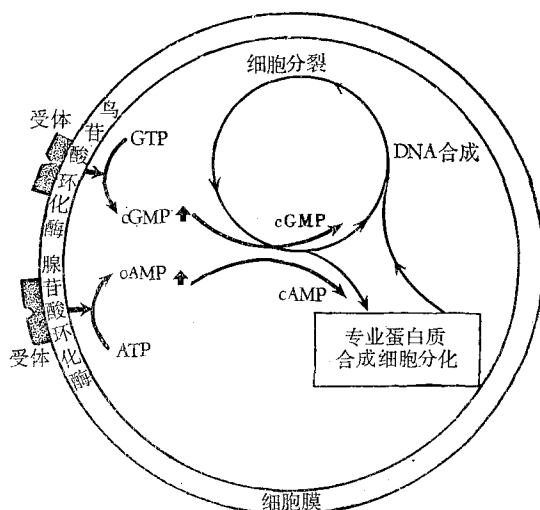


图3 通过激活细胞膜两类受体调节细胞的分裂与分化

应的细胞膜受体,使细胞内 cAMP 降低, cGMP 增高。cGMP 增高促使 DNA 合成,导致细胞分裂,同时抑制细胞的分化;而 cAMP 增高则促使细胞内专业蛋白质(分化了的细胞进行其专业活动所需的蛋白质——酶)的合成,导致细胞分化。

近来一部分科学工作者对通过激活细胞膜上两类受体所导致细胞内 cAMP 与 cGMP 的变化,及其所引起的细胞功能活动变化,提出了阴阳学说(Yin-Yang Theory——Goldberg 1973)。这学说认为:外环境的化学信号通过对细胞膜受体的作用,调节细胞的阴阳。这一对矛盾的阴阳就是细胞内的 cAMP 与 cGMP,由此引起不同酶体系催化反应而表现出的不同的功能状态。并用阴阳失调来说明一些疾病的发生。培养恶性肿瘤化的成纤维细胞(CHO-K₁ 细胞),当在培养基中加一滴霍乱毒素,这肿瘤细胞便变成正常的成纤维细胞。霍乱毒素并不进入细胞内,只作用于细胞膜上相应的受体。霍乱毒素激活了这受体,使细胞内 cAMP 增加,抑制细胞的分裂,而促使细胞造出成纤维细胞的专业蛋白质,于是向正常的成纤维细胞分化。牛皮癣也是一种阴阳失调的疾病,在牛皮癣上皮细胞内比其周围正常上皮细胞内 cGMP 较高, cAMP 较低,因而导致细胞的异常增生。霍乱所引起的腹泻是霍乱毒素激活了肠上皮细胞膜上相应的受体,使细胞内 cAMP 增高,促使细胞膜上运输水的蛋白质向肠管内大量排水,从而引起腹泻。

5. 血脂(胆固醇)调节、冠心病与受体

在细胞膜上除了有影响细胞内 cAMP、cGMP 量的两类受体外,还有许多其他各种各样的受体,接受外界种种不同的化学信号,分别引起细胞内不同的功能活动。例如:培养人的成纤维细胞,发现在成纤维细胞的细胞膜上有一种能与低密度脂蛋白(胆固醇、磷脂、甘油三酯、蛋白质的复合物)特异性结合的受体,简称作 LDL 受体。当细胞外的低密度脂蛋白激活 LDL 受体时,抑制细胞内 HMGCoA 还原酶(3 羟 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶)的合成。这种

酶是调节细胞内胆固醇合成的。由于这种酶的合成被抑制,细胞内胆固醇的合成也被抑制。LDL 受体同时还促进与它接触的细胞外的低密度脂蛋白的降解。当细胞外的低密度脂蛋白的含量减到一定程度时,对细胞膜上 LDL 受体的作用消失。这样,对细胞内 HMGCoA 还原酶合成的抑制也解放,从而又恢复胆固醇的合成,这样又使细胞外的低密度脂蛋白的含量逐渐增高。当它高到一定程度时又通过对细胞膜 LDL 受体的作用,抑制细胞内的胆固醇合成。通过这样一个经细胞膜 LDL 受体的反馈机制,调节细胞内胆固醇的合成,同时也调节细胞外的胆固醇(存在于低密度脂蛋白内)的含量。

细胞内胆固醇合成的调节、低密度脂蛋白的降解,都与细胞膜上 LDL 受体的数量有关。患家族性高胆固醇血症的人,血浆中胆固醇所以过高,便由于细胞膜 LDL 受体缺损。这种缺损在遗传上是显性遗传。在 LDL 受体缺损的纯型合子的成纤维细胞膜上的 LDL 受体只有正常人的 3.6%。这些人的血液中胆固醇高达正常人的 6 倍以上。这样的人常在 20 岁以前死于心脏病发作。在 LDL 受体缺损的杂型合子的成纤维细胞膜上的 LDL 受体为正常人的 40%,这种人血液中胆固醇含量为正常人的 2—3 倍,常在四十岁左右出现冠心病。

三、从细胞膜看体液调节与神经调节

机体内的体液调节与神经调节都是以某种化学信号作用于效应细胞(靶细胞)的细胞膜。这化学信号在体液调节称作激素,在神经调节称作神经递质。这些化学信号并不进入细胞内(固醇类激素除外),只激活细胞膜上的相应受体(图 4)。在体液调节与神经调节中,激素或神经递质(化学信号)是一方面,效应细胞膜上的相应的受体是另一方面。激素随血液循环全身,其所以只作用于一定的细胞,便因这种细胞(靶细胞)的细胞膜上有与该激素相应的受体。般认为固醇类激素的受体存在于细胞内,认为固醇类物质是脂溶性的,它通过单纯扩散,透过

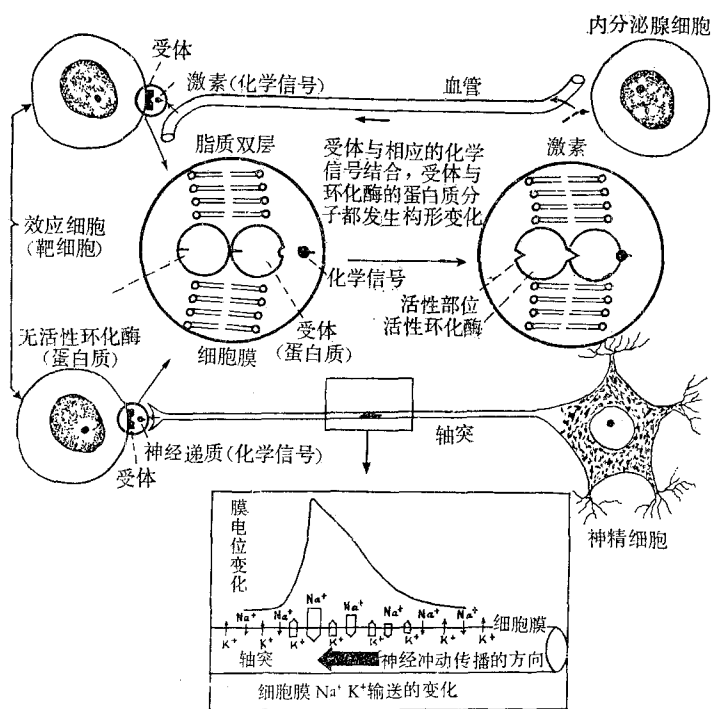


图4 从细胞膜看体液调节与神经调节

细胞膜的脂质双层。但也有人认为,固醇类激素并不能随意进入任何细胞,而只进入一定的靶细胞,即固醇类激素也要先与细胞膜的相应受体结合,然后再进入细胞内,靶细胞膜上的这种受体,对一定固醇类激素起运输作用,把它从细胞外输入细胞内,这种受体的本质是蛋白质还是糖脂,尚不清楚。不论在体液调节或神经调节,效应细胞被某激素或神经递质激活后究竟起什么效应,效应细胞的细胞膜受体则是更重要的一方面。如作为激素及神经递质的肾上腺素、去甲肾上腺素,由于接受它的受体的不同,是 α 受体还是 β 受体,效应细胞所出现的效应便完全相反。

在整个神经系统的神经传导中,神经细胞细胞膜受体的重要性近年来也愈来愈清楚。例如通过对哺乳动物颈上神经节的研究发现(图5):在交感神经节不是象过去所认为的那样,是神经冲动传导的一个转运站。在交感神经节,有些节前纤维直达神经节细胞,构成突触,有些节前纤维先到达存在于神经节内的SIF细胞

(强荧光小细胞),由SIF细胞再发出轴突到达神经节细胞,与之成突触。直达神经节细胞的节前纤维的末梢虽然都释放乙酰胆碱,但在神经节细胞的细胞膜与节前纤维相接的突触后膜的受体则有两种:N受体与M受体。当N受体被激动时,出现快速兴奋性突触后电位。当M受体被激动时,出现迟缓兴奋性突触后电位。SIF细胞与节前纤维末梢相接处是M受体。SIF细胞至神经节细胞的轴突末梢释放神经递质多巴胺。在神经节细胞膜与SIF细胞轴突末梢相接处有多巴胺受体。当这受体被激活时,出现迟缓抑制性突触后电位。象对颈上神经节细胞那样,弄清神经系统各部位神经细胞膜上有哪些受体,对弄清神经系统的结构与功能是十分重要的。

神经解剖学乃至整个有关神经系统的科学正处于向新的高度飞跃的时期。

神经冲动在神经纤维的传播是靠细胞膜传播的。将墨鱼的粗大的神经纤维除去内部的细胞质,里边以人工溶液灌流,这样只有细胞膜,没有细胞质的神经纤维,也能很好地传播神经冲动。神经冲动传播的本质,是神经纤维细胞膜

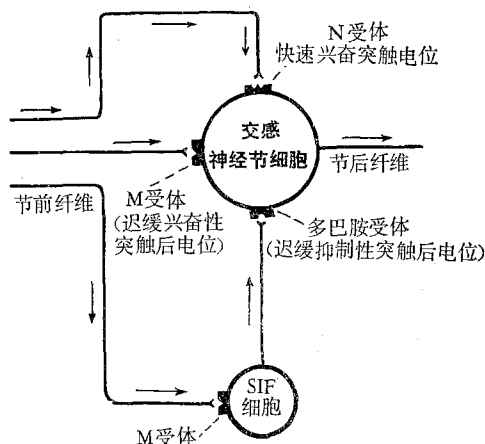


图5 交感神经节(颈上神经节)的构造

上某些蛋白质的连锁的构形变化(图 4)。

在神经调节中,有别于体液调节的一个重要特点是,一次神经冲动使神经递质释放后,很快就中止释放,并将已释放出的神经递质快速消除掉,从而使每一次神经冲动有精确的控制。消除已放出的神经递质的重要方式之一是突触前膜上有对这神经递质具有特异亲和力的蛋白质,通过它将突触间隙内的神经递质再摄取到神经末梢内,这称作神经递质的回收。在突触间隙中有些酶也可分解一部分神经递质。突触前膜在释放神经递质后,迅速地停止释放,这是由于在突触前膜上也有这神经递质的受体,当这受体被所释放的神经递质激动时,抑制神经递质的继续释放,促进神经递质的回收。例如释放去甲肾上腺素的神经末梢突触前膜上有 α 受体,这受体被激活时,便抑制去甲肾上腺素的释放。在一个效应细胞上有许多突触。有些突触相互接靠得很紧密。一个突触的突触前膜所释放的神经递质,可对相邻突触的突触前膜上的受体起作用,从而抑制相邻突触的突触前膜释放神经递质。而且在释放去甲肾上腺素的突触前膜上也有乙酰胆碱的受体,在释放乙酰胆碱的突触前膜上也有去甲肾上腺素的受体。因此,突触前膜所释放的神经递质,不仅可抑制本突触前膜释放神经递质,还可抑制相邻突触的突触前膜释放神经递质。

四、止痛与受体

在有些神经细胞等的细胞膜上有阿片受体(吗啡受体)。它能特异地接受吗啡等阿片类药物的激动。当脑内神经细胞膜上的阿片受体被激动时出现止痛作用。最近发现:所谓阿片受体本来在生理上并不是接受阿片药物的,而是接受脑本身产生的一种五肽。这种五肽称作脑内素(Enkephalin),依构成它的氨基酸的组成不同,脑内素有两种,一种是:酪-甘-甘-苯丙-蛋,另一种是:酪-甘-甘-苯丙-亮。当脑的神经细胞膜的阿片受体被脑内素激活时,起止痛作用。因此有人把脑内素看作是一种脑自身产生的“阿片”或内源性“吗啡”。但更合理的解释是把阿片受体称作脑内素受体。阿片只是机体在极偶然用药情况下的一种外源性的脑内素受体的激动剂。脑内素受体被激活时,细胞内 cAMP 一过性下降,接着又升高。有人认为对脑由电刺激所引起的止痛作用,与脑内素激动其相应受体有一定的关系。有人做过这样的实验:将微小电极插入脑的水管周灰质内,可引起有效的止痛作用;但若用阿片拮抗剂(Naloxone)阻断这受体时,可部分地影响电刺激的止痛效果。因此有人考虑,针刺治疗疼痛以及针刺麻醉的机转,和脑内素受体也许有一定的关系。

(待续)