

细胞膜的生物学意义及细胞膜与细胞核的关系

——细胞膜的结构与功能及其有关问题(三)

何泽涌

(山西医学院)

机体许多生理和病理的活动机理都与细胞膜有密切关系。关于机体的体液调节、神经调节与细胞膜的关系已在上一期文中阐述。本文将叙述细胞膜与炎症、免疫、心肌细胞的节律性同步搏动、器官的组织结构、胚胎发育等的关系;最后谈一谈细胞膜与细胞核的关系,从而一方面认识:细胞膜的结构并不是固定不变的,而是在机体的成长发育过程中,在细胞与外环境不断相互作用过程中发展变化着的;另一方面也进一步认识细胞膜的生物学意义。

一、炎症、免疫与细胞膜

参与炎症反应、免疫反应的细胞有:吞噬细胞(中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞的总称)、淋巴细胞、肥大细胞等。这些细胞的功能活动都和细胞膜上的受体有密切关系。

1. 吞噬细胞对异物的识别与细胞膜

吞噬细胞在吞噬某一物质之前,先要识别它。吞噬细胞并不能直接分辨外界物质为“异”或“非异”。而是通过以下三种方式来识别外界的物质,对它进行吞噬。

(1) 吞噬细胞膜上有与外界某物质相应的受体。这受体对该物质有特异的亲和力,从而识别它,吞噬它。吞噬细胞对外来的异物并不都有相应的受体,因此许多物质即使是异物,也

不能以此方式直接被识别、吞噬。

(2) 吞噬细胞膜上有抗体 IgG (Fc 段) 的受体。某异物(抗原)先为 B 淋巴细胞所识别,由其造出与此异物相应的抗体 IgG。异物先与这 IgG (Fab 段) 结合,而后 IgG 又为吞噬细胞膜上的 IgG 受体所识别。这样,外界异物通过抗体 IgG 的帮助,为吞噬细胞所识别、吞噬。

(3) 吞噬细胞膜上有补体 c_3 受体。外界异物先为 B 淋巴细胞所识别,造出与其相应的抗体 (IgM 或 IgG)。异物先与这抗体 (Fab 段) 结合,而后抗体又与补体 c_3 结合。这三者相结合在一起的复合体,为吞噬细胞膜上的补体 c_3 的受体所识别。

2. 细胞膜的表在蛋白质与吞噬作用

吞噬细胞的运动及吞噬作用时的变形活动和细胞膜内面的表在蛋白质即动作蛋白 (Actin) 有关。这种动作蛋白在健全的吞噬细胞是聚合体。在中性粒细胞动作蛋白机能障碍症是单体。这时细胞的运动与吞噬功能都发生障碍。这种病人反复感染细菌,但不能形成脓液。

3. 淋巴细胞对抗原的识别与细胞膜

淋巴细胞对异物(抗原)的识别靠细胞膜上抗原的受体。在 B 淋巴细胞膜上抗原受体又称作表面免疫球蛋白(表面 Ig),当这受体为相应抗原激活时,引起细胞分裂并分化为浆细胞,造

出相应的抗体。在T淋巴细胞膜上抗原受体又称作IgT,当它为相应抗原激活时,引起细胞分裂,造出淋巴毒素等生物活性物质,破坏它所识别的细胞,如非己的细胞、肿瘤细胞等。(关于淋巴细胞怎样识别“自己”与“非己”,可参阅本刊1976年第1期《身体内的识别系统》)。

有些无丙种球蛋白血症及低丙种球蛋白血症病人,由于体内没有抗体,往往反复得严重的肺部感染。这种病人有些是由于B淋巴细胞膜上没有作为抗原受体的表面Ig。当培养这种无丙种球蛋白血症病人的B淋巴细胞时,若在培养基内加入少量牛胎血清(它并不含有人的免疫球蛋白),则B淋巴细胞膜上便可出现表面Ig。这样的B淋巴细胞再遇抗原后,便可分化成浆细胞产生抗体。倘在培养基内添加正常人血清也能有同样的效果;但加病人本人的血清则无效。这说明: B淋巴细胞膜上表面Ig的出现,必需血清中某种因子的诱导。因此,这种无丙种球蛋白血症的B淋巴细胞膜上所以没有表面Ig的原因,并不是由于B淋巴细胞本身内在的原因,而是由于外在的血浆中缺乏诱导B淋巴细胞产生表面Ig的诱导因子(图1)。目前认为这种诱导因子可能是由T淋巴细胞产生的一种非特异的因子。这例子也说明了细胞膜结构与外界诱导因子的关系。

等,在细胞膜上都有这种标志个体特征的组织相容性抗原。由于细胞膜上这种标记个体特征的蛋白质的存在,当一个细胞进入另一个体(一卵性双生子除外)时,能被这另一个体的T淋巴细胞所识别和破坏。在人类这种抗原主要是HL-A抗原,这是镶嵌在脂质双层上的分子量为45,000及11,000—12,000的许多种球状的蛋白质。在小鼠主要是H₂抗原,这也是一群不同结构的蛋白质,它又分为H-2K、Ir、Ss-Slp、H-2D等。细胞膜上的这种组织相容性抗原,决不是为了表示个体特征标记而存在的,从细胞本身的角度来看,它也是细胞膜上接受外界某些化学信号的受体,其生理功能尚待研究。在小鼠T淋巴细胞上的组织相容性抗原Ir,本身又是识别非己抗原的受体。

5. 淋巴细胞细胞膜上的其他标记

在淋巴细胞膜上,除上述抗原的受体及组织相容性抗原外,还有许多别的标记。如在人类B淋巴细胞膜上还有补体C₃受体、IgGFc受体、IgFab受体、内毒素受体等。在人类T淋巴细胞膜上还有植物凝血素(PHA)受体、刀豆球蛋白A(ConA)受体,羊、马、猪红细胞的受体等。这些标记都是镶嵌在脂质双层的各种各样的球状蛋白质。这些标记是细胞膜的受体或与细胞膜物质运输有关的蛋白质,它们的生理功能还不清楚。例如人类T淋巴细胞膜上的羊、马、猪红细胞受体,决不是为了与羊、马、猪红细胞特异地结合而存在的。由于人类T淋巴细胞膜有这些动物红细胞的受体,当T淋巴细胞与数个羊或马、猪的红细胞结合时,形如玫瑰花朵。这可用作为区分人类的T淋巴细胞与B淋巴细胞的一种方法。

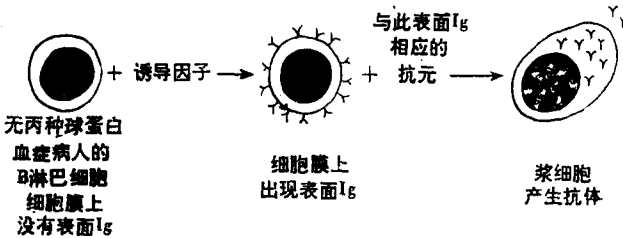


图1 B淋巴细胞细胞膜的表面Ig与诱导因子

4. 细胞膜的个体特征标志——组织相容性抗原

细胞膜上有些蛋白质的分子结构具有个体的特异性,即在不同的个体,它们的分子结构是不同的。细胞膜上这种具有个体特异性的蛋白质称作组织相容性抗原。体内所有的细胞,不论是皮肤的、肾脏的、肌肉的或淋巴细胞等

6. 肥大细胞、嗜碱粒细胞、血小板等的细胞膜受体与过敏反应

嗜碱粒细胞及肥大细胞的细胞膜上有IgE Fc段的受体。在嗜碱粒细胞、肥大细胞细胞膜的IgE Fc受体与IgE的Fc相结合后,IgE再与相应的抗原特异性地结合时,该细胞便释放组胺、过敏慢反应物质、过敏嗜酸趋化因子

等。这些物质作用于平滑肌等细胞膜上的相应受体，引起支气管收缩(呼吸困难)及毛细血管通透性增高(循环障碍)。

血小板细胞膜上有补体的受体。当这受体与抗原、抗体(IgG 或 IgM)、补体的复合物结合时，血小板释放组胺、5 羟色胺等物质。这些物质作用于平滑肌等的细胞膜上相应的受体，引起支气管平滑肌收缩，毛细血管通透性增高。

7. 炎症与免疫通过细胞膜的阴阳调节

当经抗原致敏了的 B 淋巴细胞膜上的 M 受体，胰岛素受体等被激活时，细胞内 cGMP 增高，促进细胞产生抗体；而细胞膜上 β 受体、前列腺素 PGE_1 受体等被激活时，则细胞内 cAMP 增高，抑制产生抗体。经抗原致敏了的 T 淋巴细胞的 M 受体胰岛素受体等被激活时，细胞内 cGMP 增高，促进 T 淋巴细胞破坏靶细胞，而其 β 受体、前列腺素 PGE_1 受体等被激活时，则细胞内 cAMP 增高，抑制对靶细胞的破坏。

有人认为，淋巴细胞膜上的这种调节阴阳的受体(M 受体、 β 受体、胰岛素受体等)是在淋巴细胞与相应抗原结合后细胞膜上才出现的。

在巨噬细胞、中性粒细胞、嗜碱细胞、肥大细胞、血小板等的细胞膜上也都有这两类不同的受体。当 M 受体类被激活时，细胞内 cGMP

增高，增强细胞的功能；当 β 受体类被激活时，细胞内 cAMP 增高，抑制细胞的功能(图 2)。

二、心肌细胞的节律性同步搏动与细胞膜

在心脏的许许多多心肌细胞间，即没有什么原生质的联系，也没有神经的联系。在组织培养时，分散着的心肌细胞各以不同的步调进行搏动。但倘若把几个细胞紧靠在一起，那么这些细胞通过细胞膜的互相接触，便会逐渐以同一步调进行搏动。

一种动物的心肌细胞可和另一种动物的心肌细胞一起同步搏动。心肌细胞甚至可使原来不会搏动的细胞也跟着一起同步搏动，例如，Ehrlich 腹水癌细胞(以下简称 E 细胞)本身是不会搏动的，在培养基中两个心肌细胞也可使紧接夹在中间的 E 细胞跟随心肌细胞同步搏动。但也有些细胞，如小鼠结缔组织的 L 细胞就不能和心肌细胞一起同步搏动。倘若把可跟心肌细胞同步搏动的 E 细胞的表面先用胰蛋白酶处理，在嘌呤霉素(Puromycin，抑制 RNA \rightarrow 蛋白质的环节)存在情况下，便不能和相接的心肌细胞一起同步搏动。但倘若除去抑制蛋白质合成的嘌呤霉素，则同步搏动可渐渐恢复。这说明相接细胞引起的同步搏动与细胞膜上的蛋白质有关。

与同步搏动有关的蛋白质不是随便什么蛋白质都行。有这样的实验：L 细胞(L)是不能与心肌细胞一起作同步搏动的细胞。E 细胞(E)是可以一起作同步搏动的细胞。现在把这两种细胞，用仙台病毒为焊剂，焊接成一杂种的 LE 细胞。如前所述，在杂种细胞膜上，两种原来细胞膜上的蛋白质在液态脂质双层上移动，混杂分布。这 LE 细胞可与心肌细胞一起同步搏动。这 LE 细胞再与 L 细胞融合成的杂种细胞称作 LLE 细胞。LE 细胞与 E 细胞的杂种细胞称作 LEE 细胞。那么在细胞膜上的 E 细胞膜蛋白质的密度，在这几种杂种细胞比较是：E > LEE > LE > LLE > L。将这几种杂种细胞

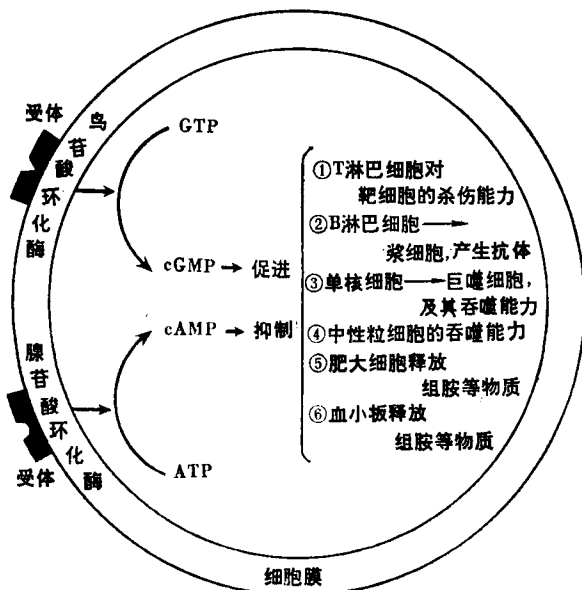


图 2 参与炎症与免疫反应的细胞,通过细胞膜受体的阴阳调节

胞分别和心肌细胞紧接一起培养时,发现它们出现同步搏动的百分率也是 $E > LEE > LE > LLE > L$ 。在LLE细胞已不能与心肌细胞一起同步搏动。这实验说明:细胞的同步搏动与细胞膜上一定的蛋白质有关,这种蛋白质的密度越大,越能产生同步搏动。

三、从淋巴细胞的归巢现象看细胞膜与器官的组织结构的关系

把喂养的家鸽带到离巢很远的地方去,鸽子会飞回巢来,这称作归巢现象。用同位素标记淋巴细胞的实验可观察到身体内的淋巴细胞也有归巢现象。淋巴细胞从它的巢——淋巴结的淋巴组织,经淋巴管进入血管内,随血液循环流遍身体各个部位,而后在淋巴结的毛细血管后小静脉穿过管壁,再返回它的巢——淋巴结的淋巴组织。

若用一种能分解糖的酶,如神经胺酶处理淋巴细胞,分解淋巴细胞膜上的糖链的涎酸。经过这样处理的淋巴细胞,便不会返回淋巴结而大量进入肝内,使肝的组织结构出现许多淋巴细胞。倘若把淋巴细胞用低浓度胰蛋白酶处理也失去归巢能力。因此认为淋巴细胞的归巢现象和它的细胞膜上具有涎酸残基的糖蛋白有关。在毛细血管后小静脉管壁的立方形的特殊内皮细胞膜上有一种特殊的受体,这种受体能识别淋巴细胞膜上这种糖蛋白。当淋巴细胞经分解糖链上涎酸的酶作用后,改变了淋巴细胞膜糖蛋白的结构,出现了另一种残基,这可为肝内细胞膜上另一种受体识别,从而进入肝内。

从淋巴细胞的归巢现象看,体内各种器官所以有一定的组织结构及各器官的组织内各种细胞所以有一定的分布,都和参与这组织中各种细胞的细胞膜的一定结构有关。

四、胚胎发育与细胞膜

1. 受精与细胞膜

近年来用电子显微镜观察到:受精时,精子并不是带着本身的细胞膜进入卵细胞内的。

当它进入卵细胞时,精子把它的细胞膜与卵细胞的细胞膜相连接,只有细胞核及细胞体部进入卵细胞内,细胞膜则镶嵌在卵细胞的细胞膜上。由于细胞膜的脂质双层是液态的,在精子的细胞膜嵌入而构成受精卵细胞膜的一部分时,必然会出现两种细胞膜上的蛋白质及脂质的移动。这种移动就象两个异种细胞融合成一个细胞时所出现的细胞膜上蛋白质等的移动一样。当卵细胞与精子二者的细胞膜上的蛋白质移动时,卵细胞膜上的蛋白质受到精子细胞膜蛋白质的激活,使蛋白质构形发生变化,从而引起细胞内部的变化,使受精卵细胞发育成胚胎。有些动物,如蛙的人工单性生殖,卵细胞并没有受精,只是给细胞膜以一定的激活,这不受精的卵细胞也能发育成蛙。这说明,使细胞膜激活,是卵细胞发育为成体的关键环节,而精子细胞核进入卵细胞并不是卵细胞发育的关键。动物实验也表明,倘若把带有细胞膜的完整精子,用玻璃微管送入卵细胞内,使精子细胞膜完全不和卵细胞的细胞膜接触,这样的受精卵是不能发育的。

2. 细胞分化与细胞膜

胚胎发育中引起细胞分化的诱导因素,虽然在实验的人工条件下有各种各样,如维生素A等物质或pH的变化等等;但在正常胚胎发育中引起细胞分化的诱导因素是相邻细胞所产生的蛋白质及多肽等物质。这些物质并不进入被诱导的细胞内而只作用于细胞膜。例如,唾液腺是由口腔上皮分化来的,但口腔上皮分化为唾液腺需有相邻间充质的诱导。实验证明,把自口腔壁接近唾液腺发生部位的间充质提取的蛋白质与醋酸纤维素小颗粒相结合,将这样的小颗粒与口腔上皮一起培养,该上皮细胞可分化成唾液腺细胞,而这种小颗粒并不能进入细胞内。这就说明诱导分化是通过对被诱导细胞的细胞膜起作用的。

细胞分化的诱导包括两方面:一方面是起诱导作用的细胞产生一定的诱导物质——蛋白质等;另一方面是被诱导的细胞的细胞膜上有与诱导物质相应的受体。这受体当受到相应诱

导物质的激活时,引起细胞内部的变化,导致细胞的分化。

3. 器官形成与细胞膜

以器官结构中最复杂的神经系统为例,说明细胞膜受体在胚胎发育的器官形成中的重要性。在鸡,起自视网膜背侧的神经节细胞的神经纤维(轴突)延伸终于顶盖腹侧;起自视网膜腹侧的神经纤维,则终于顶盖背侧。为什么在胚胎发育时一个神经细胞会长出一细长的突起,精确地伸向离它很远的另一个神经细胞而不伸向别的细胞呢?有人做过这样的实验:切下视网膜背侧与腹侧的视神经节细胞,分别用同位素 ^{32}P 标记。将这标记的神经节细胞分别以不同的交配方式,与顶盖背侧或腹侧的神经细胞一起培养。结果发现,在培养中,视网膜腹侧的神经节细胞附着在顶盖背侧的神经细胞上,而视网膜背侧的神经节细胞则附着在顶盖腹侧的神经细胞上。这种不同神经细胞间细胞膜的特异性的识别,决定胚胎发育中神经细胞间相互连接的方式,决定整个神经系统的一定结构。

五、细胞膜与细胞核

1. 细胞膜的结构由细胞核决定

细胞膜上多种多样的蛋白质和细胞内的各种蛋白质一样,是经 $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow$ 蛋白质的顺序造出来的。因此细胞膜上有什么样的受体或什么样的抗原,归根到底决定于细胞核内染色体(DNA)上有什么样的基因。如前述,在成纤维细胞膜上低密度脂蛋白的受体是由显性遗传的基因决定的。

细胞膜上的脂质分子及糖蛋白、糖脂上的糖链分子是在细胞内经一系列酶的催化反应造出的。而酶是蛋白质,它们的结构也是经“ $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow$ 蛋白质”决定的。因此细胞膜上脂质及糖链的分子结构,从根本上看,也是决定于细胞核的。

2. 细胞核 DNA 的变化引起细胞膜的变化——肿瘤问题

既然细胞膜的蛋白质分子、脂质分子等结构是由细胞核的 DNA 结构决定的,那末细胞核

内 DNA 结构的变化必然引起细胞膜上蛋白质的变化。肿瘤细胞便是一明显的例子。有些肿瘤是由病毒引起的,DNA 病毒嵌入宿主细胞细胞核的 DNA 中, RNA 病毒则经逆转录酶的作用造出相应的 DNA,而后嵌入宿主细胞的 DNA 中。这种来自病毒的 DNA,经 $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow$ 蛋白质,造出一定的蛋白质分布在细胞膜上,成为肿瘤细胞的特异抗原。在由病毒引起的肿瘤中,一定的病毒,其细胞膜上出现的肿瘤特异抗原是一定的。而由化学致癌物质引起的肿瘤,由于其所作用的细胞核 DNA 的部位不同,可导致 DNA 不同的变化;因此即使是同一致癌物质,在细胞膜也可出现不同的肿瘤特异抗原。肿瘤细胞膜上的特异抗原对肿瘤细胞本身来说,也可能是它的受体,进行一定的功能活动。关于这些问题目前几乎全不清楚。

细胞肿瘤化时所出现的细胞膜上的肿瘤特异性抗原,不一定全是由致癌病毒或化学致癌物质所引起的特殊基因(DNA)的最终产物。有些肿瘤细胞膜上的肿瘤特异抗原的基因是正常细胞原来就有的。只是在正常细胞内被抑制着,当肿瘤化时,解除了对这基因的抑制,从而细胞膜上出现相应的抗原。而这种基因在胚胎时是不受抑制的,那时在细胞膜上也有这种抗原,故把细胞膜上的这种抗原称作癌胚胎抗原。例如在人结肠癌细胞膜上就有这样的抗原。胚胎时细胞膜上的这种抗原蛋白质的生理功能还不明了。

3. 环境通过细胞膜对细胞核的作用

前文中提到,当在培养肿瘤化了的成纤维细胞(CHO-K₁细胞)的培养基中加一滴霍乱毒素时,这肿瘤化了的细胞便开始制造成纤维细胞的专业蛋白质,肿瘤化的细胞转变为正常的成纤维细胞。霍乱毒素并不进入细胞内,只作用于细胞膜激活相应的受体,而导致细胞核内的原来不活动的有关专业蛋白的基因,使变为活动,制造出相应的蛋白质。这机理目前可用操纵子学说明(图3)。这学说认为:细胞核中 DNA 有的部分是结构基因,由此经 $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow$ 蛋白质,可造出与这基因相应的一定的

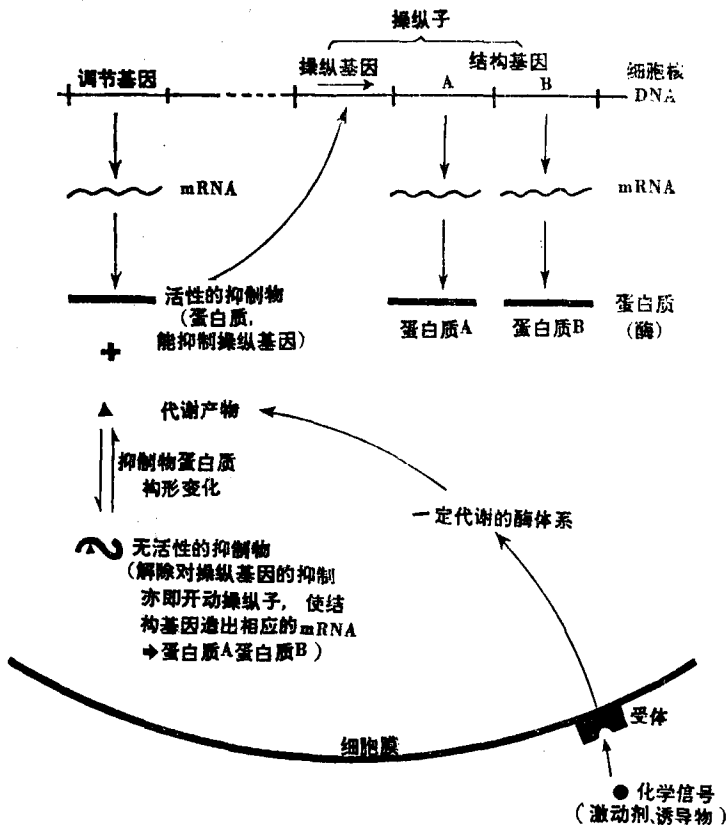


图3 环境通过细胞膜对细胞核的作用

蛋白质(酶)。在与这些结构基因相邻接的部位有操纵基因。这基因控制操纵着它所邻接的结构基因的功能活动,使它们工作或不工作。一个操纵基因及其相邻的受它操纵的一个或数个结构基因,合称作一个操纵子。在DNA上另有调节基因,由调节基因所造出的相应的蛋白质为抑制物。一定的抑制物能特异性地与一定的操纵基因结合,抑制其活动,从而使这操纵子处于静止状态。当细胞膜上的某受体被激活时,细胞内一定代谢的酶体系也相应被激活。通过这酶体系形成代谢产物。有的代谢产物与细胞内某种酶特异性地相结合,改变其构形,从而调节酶体系的活动。有的代谢产物,则能特异性地与抑制操纵基因的抑制物(蛋白质)相结合,引起这抑制物蛋白质的构形变化成为无活性的抑制物。从而解除它对相应操纵基因的抑制,亦即开动相应的操纵子,使其所属结构基因进行工作(DNA → RNA → 蛋白质),造出一定的蛋白质。

也可能有这样的情况,由调节基因造出的蛋白质,本身是无活性的抑制物,即本身不能抑制操纵基因,当它与一定的代谢产物特异性地结合时,引起它的构形变化,才变成有活性的抑制物,从而抑制即关闭某一操纵子的工作。

细胞核的染色体DNA有许多操纵子。其中有的开动着,有的则被抑制物抑制着。从而造出一定的蛋白质,使细胞有一定的酶体系,有一定的功能结构,也使细胞膜有一定的结构。

当细胞膜各种不同的受体被外界相应的化学信号激活时,细胞内相应的酶体系也被激活。它的代谢产物与一定的抑制物蛋白质特异性地相结合,有的导致开动细胞核DNA的某操纵子的工作,有的则关闭某操纵子的工作。

这样使细胞内一些酶增多而另一些酶减少或消失,从而调节细胞的功能活动或引起细胞向某一定方向分化,或引起细胞的分裂。不同受体开动不同的操纵子,造出不同的蛋白质(酶)。细胞膜上有些受体经激活后,开动DNA上某一操纵子,它所造出的蛋白质本身又成为细胞膜上新的受体。例如: T淋巴细胞膜上刀豆球蛋白A(ConA)受体被激活后,细胞膜上出现新的受体——胰岛素受体。因此,细胞膜上的受体也就是细胞膜上的蛋白质,不是一开始就具备的,也不是一成不变的;是随着细胞与外界因子(各种化学信号)的相互作用、随着细胞核染色体上操纵子的开动与关闭,而使细胞膜上有些受体出现与消失。也就是说,细胞膜结构的本身也是发展变化着的。