

细胞通讯研究的新进展及重要性

Progress in the Research on Cellular Signalling and Its Importance

张锦珠

(中国科学院生物物理研究所细胞生物物理研究室, 副研究员 北京 100101)

细胞的通讯(或称细胞的信息传递)是近年来发展非常迅速的研究领域,它涉及近代生物学的许多学科,例如细胞生物学、发育生物学、分子生物学、神经生物学、胚胎学、生理学、药理学、生物物理学、生物化学,乃至物理学和信息科学,是一个生物学与物理及其它学科交叉的典范。

细胞通讯,指细胞与细胞间或者细胞与环境间所进行的各种方式(包括化学的和物理的)的信息传递,以及外来信号在细胞内的传输、加工和细胞所产生的应答的全过程。细胞是生命结构与功能的基本单位,或者说是生命活动的基本单位,因此对生命本质的阐明首先有待于对细胞活动规律的认识。从热力学角度看,细胞是个开放体系,细胞每时每刻都通过细胞膜与它周围的环境发生着物质的、能量的和信息的关系。在这三个关系中,信息关系是最主要的,正是由于它,细胞才表现出正常的生长、发育、分化、繁殖增生和感应等生命现象,也因为,细胞才会出现病变、死亡和癌变等异常现象。因此,对细胞通讯的研究不仅在揭示生命本质等理论研究中具有重要地位,对怎样利用环境因素控制细胞,进而发展其优良特性和改造其有害特性以及防病抗病等方面都具有重要意义。

正是由于细胞通讯研究的理论与实际的重要意义,它已成为当前细胞生物学、分子生物学、生物物理学等现代生物学研究的前沿领域,也是物理学甚至无线电电子学、自动控制等工程学中极为关注的课题。现略举几例(包括我们实验室最近的研究)简单介绍一下近年来在细胞的化学信号传递和物理信号传播等研究中的最新进展,并以此来说明细胞通讯研究的重要性。

一、细胞的直接通讯与间接通讯

没有一个细胞是孤立存在的。在多细胞的生物体中,细胞和细胞间的连接有两类。

一类是能通讯的,即小分子的物质可以通过连

接结构从一个细胞进入相邻的细胞,这种通讯方式为直接通讯,这样的连接归类于通讯连接。间隙连接(gap Junction)和胞间连丝(plasmodesma)及桥粒(desmosome)都属这类连接。这类连接和直接通讯方式在普通动植物细胞间、神经细胞间、心肌细胞间都广泛存在,但只有小分子(低于 2000 道尔顿)的物质才能通过细胞间的这类连接进行通讯。

细胞间的间接通讯,例如内分泌系统和神经系统的化学突触,是细胞将信号分子先分泌到环境中,由信号分子再引起靶细胞的反应,或者广义地说,环境中的(化学)物质和(物理)因子作为信号而引起细胞的特定反应称间接通讯。间接通讯的第一步是信号如何跨过细胞膜而进入细胞内,这取决于信号与细胞膜的相互作用。有的信号分子(例如亲脂的分子)能直接通过细胞膜进入细胞内,亲水的信号分子不能直接通过细胞膜而只能停留在细胞膜外,但能将它携带的信息传入细胞内。这类信号分子将其信息传入细胞内的过程近年来研究的较多,发展较快,到目前为止从生物化学和分子生物学角度已揭示了五种不同的途径。这种通讯方式也常常叫细胞的信号传递(Cellular Signalling),目前细胞通讯和细胞的信号传递两个词还没有严格的定义加以区别。

二、细胞的化学信号传递

在细胞的间接通讯中,信号分子(无论亲脂的还是亲水的)首先与其受体结合。亲水性信号分子的受体是膜蛋白,分布在细胞表面;亲脂性信号分子的受体分布在细胞内,当亲脂性信号分子与其受体结合时,受体产生构像变化而使结合了信号分子(这时称配位体)的受体复合体进入细胞核,影响细胞的基因表达等。当亲水性信号与细胞膜表面的受体结合时,使受体发生构像变化,因此产生膜蛋白和酶的一系列级联变化,而把信号传到细胞内,引起细胞反应,但信号分子仍留在细胞外,因此信号

分子可以是任意能引起受体发生构像变化的物质,与分子量无关,但除了细胞表面的粘连受体外,目前的报道都认为受体与配位体的结合是专一性的。

亲水性信号与受体结合后,信号跨膜传递的方式不同,大致可分为五种,但最重要的为以下三种:

1. 配位体激活离子通道

例如N型乙酰胆碱受体,当信号分子(尼古丁或乙酰胆碱)与受体结合时,受体发生构像变化而使通道打开。由于这类信号传递方式在神经信号中的重要性,近年来对N型乙酰胆碱受体的结构利用高分辨电子显微镜三维图像重组技术和STM显微镜进行了研究,对通道跨膜螺旋以及通道的结构与功能的研究都取得了一些新的结果。

2. 配位体激活具有蛋白激酶活性的受体

例如胰岛素受体和表皮生长因子受体,当它们与信号分子结合时,受体产生构像变化,使自身的蛋白激酶活性激活而使细胞内的底物蛋白磷酸化,被磷酸化的底物蛋白产生细胞反应。由于这种信号传递与细胞的基因表达有关,控制着生长、发育和分化,对它们的研究尤为浩大。有人详细地研究了它们的传递途径,并指出含SH₂和SH₃残基的Crb2蛋白在该通路中起重要作用。

3. 配位体结合G-蛋白

例如肾上腺激素受体,当信号分子与受体结合时,受体发生构像变化而激活G-蛋白,它进而激活膜酶,由于膜酶(例如腺苷环化酶和磷脂酶C)的激活,便产生环核苷酸(cAMP),1,4,5-三磷酸肌醇(IP₃)和1,2-二酰基甘油,以及Ca²⁺等第二信号分子,进而产生细胞反应。这样一个信号分子可以通过G-蛋白膜酶。第二信号分子对细胞发生作用。这样的信息传递过程有两个主要的优点:第一,信号分子本身可以不必跨膜,这对大分子的药物极为重要;第二,在上述的级联反应过程中,原始信号在传递过程中得到了放大,增大了灵敏度,这便是细胞对外环境敏感的原因之一。

对细胞的化学信号传递,近年来除了对通讯通路的研究取得较快进展外,还在胞外基质蛋白的受体、整联蛋白(integrins)的结构功能、神经细胞分化的诱导、植物与菌之间的信号传递和共生关系的建立等方面都取得了新的进展。

整联蛋白是胞外基质蛋白的受体,它在细胞分化、胚胎发育中极其重要。它是膜上的糖蛋白,是由 α 和 β 两个亚单位组成,已知的 α 有11种, β 有6种,这样就构成了许多种不同的整联蛋白。现已证明,同一种整联蛋白可以和一种以上的粘连蛋白结合。整联蛋白(即粘连蛋白的受体)与粘连蛋白的亲合力以及它的构像还受控于细胞内,主要受控于细胞内的成分和骨架的作用结果,如何控制实际是胚胎发育的调控问题。正如目前人们已经认识的那

样,在胚胎发育中,从分子生物学角度看,有两类不同的分子对形态的发生和分化起关键作用,它们是基因和细胞表面的分子,它们决定了细胞对环境的反应行为,即什么时候迁移,向何处迁移,什么时候聚集等。更复杂的是二者之间的相互调节。同时,人们还用免疫组化、原位杂交和生化等方法,用实验证明了细胞表面的粘连蛋白(N-CAM 140)和同源框基因(XIIIbox-1)的表达是相互协调的,说明细胞表面和细胞核之间有很好的通讯,而对环境表现出整体的综合反应,这便是胚胎发育的调控机理。这个观点已被人们提出并受到重视,很可能将成为今后一二十年内作出成果的研究课题。

过去认为成熟的哺乳动物的中枢神经细胞在离体培养条件下是不能分裂分化的,但是1992年雷索德斯(Reysolds)等利用表皮生长因子诱导了神经元和神经胶质细胞的分裂与分化,卡奥(Cao)等于1992年把不能分化的脑皮层前体细胞(来自突变体小鼠)和野生型的正常小鼠脑皮层细胞混合培养,由于受到正常脑皮层细胞信号的诱导,原来突变体小鼠的皮层前体细胞能产生分化。我们实验室利用鸡胚提取液在早期鸡胚的成神经细胞培养中诱导神经细胞的分化,并观察到分化的神经元沿神经胶质细胞纤维迁移。这些实验都说明外来信号在神经细胞发育中的作用,这为脑创伤的恢复和脑疾病的治疗带来了希望。

众所周知,豆科植物由于受根瘤菌的侵染而形成根瘤。根瘤是固氮器官,它能将空气中的氮转化成被植物吸收的氮化物。以往人们已知根瘤菌对根细胞侵染是由于植物根细胞的大豆凝聚素和根瘤菌细胞的大豆凝聚素的受体相作用的结果。近年来人们又发现根瘤菌和豆科植物共生关系建立的起始阶段,由于豆科植物的信号传给根瘤菌,它引起根瘤菌合成一种形态发生子,再传给植物而引起了根瘤。根瘤的发生可以认为是植物和菌对话的结果。这样看来,细胞通讯的研究不但具有重要的理论意义,也有一定的应用前景。

三、细胞的物理信号传播

以上所说的是细胞的化学信号传递,这里作为信息载体的或者是化学分子,或者是离子等,而环境中的物理因子,例如声、光、辐射、电场、磁场、重力、温度等因素,将怎样把信息传给细胞内,引起细胞的应答,到目前为止除了视觉过程外,绝大多数尚不清楚。

实际上,细胞间物理方式的通讯是客观存在的,例如靠声波的通讯是常见的事实。阿雷克特-比勒(Alrecht-Buehler)曾在1992年将幼金黄仓鼠肾细胞(BHK)培养在载片上,2至3天后在该载片

的另一面再接种 BHK 细胞,在暗处继续培养 7 小时后,发现新接种的细胞不是随机取向和分布的,而是受另一面细胞分布影响的。如果在该载片的两个面之间放一层金属薄板,这种影响就不存在。这说明新接种的细胞与已培养的细胞间,即载片的两个面的细胞间存在着光通讯。1992 年有人发现同一西红柿植株的不同叶片间存在着电讯号的通讯。德国国际生物物理研究所波普(F. A. Popp)等曾发现细胞间可借助于自身的光子发射进行通讯。

与物理方式的通讯相比,化学方式的通讯无论直接的或间接的,短距离的或长距离的,都比较慢,而且距离短,理论上细胞间快的、长距离的通讯只能依赖物理信号的传播。这便是为什么国际上开始重视细胞间物理通讯的研究的原因,不仅生物学家、生物物理学家,甚至工程部门,例如无线电通讯机构都着手这方面的研究。

研究细胞通讯,实际上是研究环境因素对细胞的作用。环境因素可分为化学因素和物理因素。在化学因素中,除大气和水外,都不是永恒地、经常地作用于细胞的,但是光和各种辐射电磁场等地球上永恒的、不可避免的各种物理因子怎样作用于生命,它们对地球上生命的起源、进化,以及生物结构的构建等有怎样的意义都还不清楚,但可以预言它们之间必定有一定关系。因此,研究细胞的物理方式的通讯具有极其重要的实际应用及理论意义。

结 束 语

未来的十年被人们认为是脑的十年,定会在大脑皮层神经信息加工的机理研究方面获得进展,并将其模型用于建造新一代的大脑计算机和其他的工程控制。然而,对大脑皮层的信息加工机制的研究,有待于对神经细胞间通讯研究的进展。近来对脑皮层的神经细胞的信息加工机制提出了相干性场的理论,并有人在猫脑皮层的 17 区细胞间和与

其他区细胞间都检测出同步振荡,并发现它的同步性对视刺激(17 区为视觉感受野)的特性很敏感。这说明这些细胞很可能是处于一个相干性的场中。

我们实验室与德国国际研究所合作,利用海洋甲藻的电激发光证明了细胞群体间存在着一个相干的场,同时也用实验证明了细胞间的物理通讯,它们是通过细胞的光子发射实现的。一个相干性的场是细胞间物理通讯的基础,而这个相干性场的建立与维持又是细胞通讯的结果。这种通讯方式也可能是神经细胞信息加工的基本原理,否则大脑皮层内神经细胞与细胞间所形成的化学突触和电突触错综复杂,有兴奋型的,有抑制型的,如只靠它们之间的化学通讯是无法用于新一代计算机的模拟上的,因此,理论上应该求助于基于相干性场的物理通讯方式才能解释大脑的信息加工的机制,并希望用于新一代计算机的模拟和自动控制工程。

长期以来,生物学家和物理学家们一直在探索着一个根本问题,生命是什么。从生物学观点看,生命的基本特征在于新陈代谢、生长发育、繁殖和分化、遗传变异、运动和感应等。从物理和化学的观点看,生命是有机体和环境间,以及有机体内所发生的各种物理的和化学相互作用的结果而表现出的一种特殊的运动形式,或者瞬时的存在状态。细胞是生命的基本单位,是开放体系。也可以说生命是细胞与环境间所发生各种关系的结果,这个结果是以一种随时间变化的运动形式表现出来的。

从物理学的观点看,任何一个物体与周围环境都不可避免地发生着能量的交换关系,即从周围环境中吸取能量,同时也向环境中放出能量。但是,活的生物体与环境的关系与物理上的物体不同,即所吸收的能量和放出的能量不一致,是一种非线性关系,而不只是简单的能量交换关系。由此看来,对细胞通讯和细胞与环境的信息关系的研究,对揭示生命的本质具有重要意义。(责任编辑 刘先曙)

本刊建社、复刊十周年征文启事

《科技导报》自 1984 在国内建社、筹备复刊,1985 年初正式复刊,至今已近十周年了。这十年间,由季刊、双月刊到月刊,由社会团体筹办到由中国科协主管、主办,并正式成为中国科协的学术会刊。这十年是《导报》成长、发展的十年。与此同时,这十年中,《导报》始终保持了“探讨现代化的道路和方法”这一创刊伊始时的宗旨,坚持了“起点高、视野宽、着眼远”,坚持“前瞻性、先导性”、“关注前沿,注目新动态、新发展”等办刊方针,一直受到科技界、知识界众多读者的厚爱 and 欢迎。

值此十周年来临之际,为了继续发扬《导报》“汇集四海热忱和智慧”,“促进改革、振兴中华”这一集思广益的

科学、爱国精神,为了更广泛地面向社会,拟于 1994 年 10 月在京举办《科技导报》建社、复刊十周年纪念会,同时举办征文活动,筹备出版十周年纪念特刊。欢迎各界读者将您们对《科技导报》的关切、理解、厚爱、希望和改进、批评意见,以感评、书信、建议等多种形式惠寄我刊,也可对所喜爱文章的综述、短评、专评。文章可长可短,以不超过 2 000 字为宜。在容量许可下,来文将尽量纳入特刊刊出。对突出的应征者,本刊将寄发十周年纪念会请柬,诚邀莅会。应征文请在 1994 年 8 月 15 日前寄编辑部,信封上注明“征文”字样。

中国科技导报社