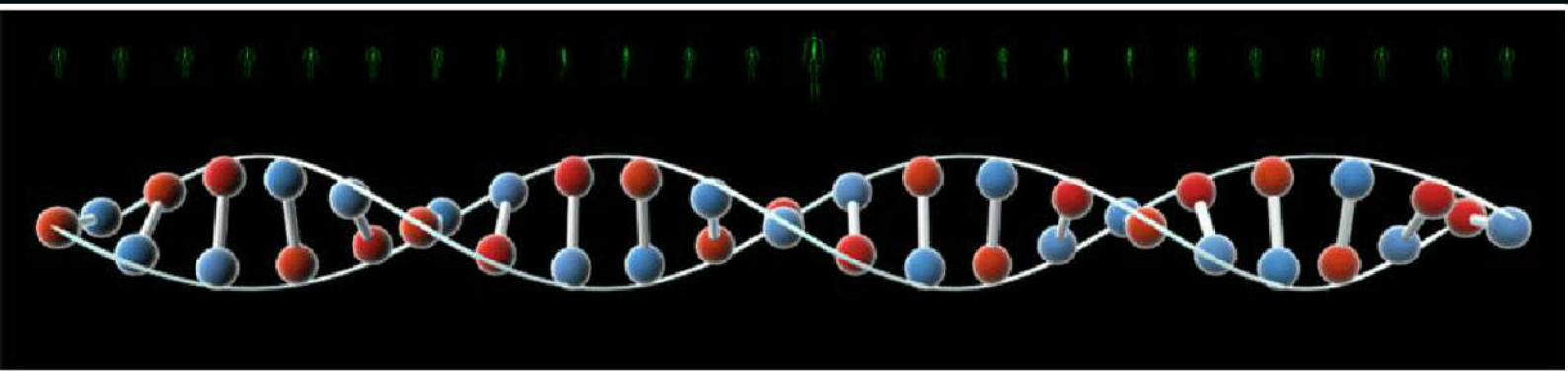


第二章 膜生物物理学



信息学院 曹学成 颜君 王永刚

2.1 细胞膜

2.2 物质的跨膜运输

2.3 离子通道

2.4 G蛋白偶联受体

2.1 细胞膜概述



- 生物膜的研究历史
- 细胞膜的结构模型
- 细胞膜的基本成分
- 细胞膜的特性与功能



优酷

质膜 (plasma membrane) 包在细胞外面, 所以又称细胞膜 (cell membrane), 它不仅是区分细胞内部与周围环境的动态屏障, 更是细胞与外界进行物质交换和信息传递的通道。围绕各种细胞器的膜, 称为细胞内膜。

质膜和内膜在起源、结构和化学组成的等方面具有相似性, 故总称为生物膜 (biomembrane)。

生物膜是细胞进行生命活动的重要物质基础, 细胞的能量转换、蛋白质合成、物质运输、信息传递、细胞运动等活动都与膜的作用有密切的关系。

1. 1917年, *Langmuir*发现脂肪酸放在水和空气界面上形成单分子膜
2. 1925年, E. Gorter and F. Grendel从红细胞膜抽提出磷脂, 用表面天平测出被抽提出的磷脂铺成单层膜时所占有面积大约是红细胞表面积的2倍。提出双分子类脂层是细胞膜的基本结构。
3. 1935年, J. F. Danielli and H. Davson做了胎鱼卵的脂滴实验, 提出:
 - (1) 卵脂滴表面张力低, 而纯化后的脂滴表面张力大大提高;
 - (2) 纯化后的脂滴表面吸附蛋白之后, 表面张力降低;
 - (3) 提出两层球蛋白层夹着脂双分子层的三夹层结构 (the unit membrane model) .
4. 1972年, S. J. Singer and G. Nicholson, 提出液体镶嵌模型 (the fluid mosaic model) :
 - (1) 强调膜结构的流动性
 - (2) 强调膜组分的不对称性
 - (3) 膜蛋白以不同镶嵌方式与膜结合

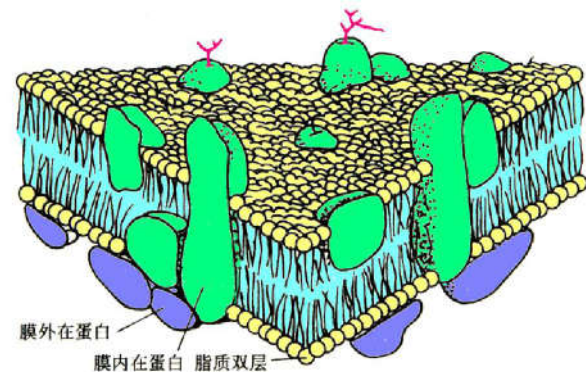


图 10 - 5 生物膜基本结构模型示意图

1997年, K. Simons, 细胞膜中的**功能化筏**(Functional rafts in cell manbrane):

- 细胞的质膜上存在一些特殊的畴结构域微区。它们富含糖基鞘磷脂, 胆固醇和鞘磷脂, 4°C不溶于非离子型去污剂Triton-X100。
- 这种特殊的微畴结构域提供了一个可以侧向移动的平台(筏)。一些蛋白选择性地富集于筏上, 而另一些蛋白质则排挤出筏。
- 功能: 膜的分选与运输; 信号传导等。

----- *Simons & Ikonen, Nature 387 (1997)*
569-572

目前人们对细胞膜结构模型的认识可以归纳为几点：

(1) 磷脂分子的非极性尾部相对、极性头部朝向细胞两侧表面而形成**磷脂双分子层**，它是组成细胞膜的基本成分。

(2) **蛋白质分子**以不同的方式覆盖、镶嵌或者横跨在脂双分子层中，蛋白质的类型、分布及其与脂分子的协同作用赋予细胞膜特异性。

(3) 细胞膜上的各组分之间、如膜蛋白与膜蛋白、膜蛋白与膜脂，膜蛋白与膜两侧的各种生物分子之间的复杂的相互作用，维持着膜的结构与稳定，并且在不同程度上限制了膜的流动性。同时，膜结构上具有**流动性和不对称性**。

质膜的化学组成



膜脂

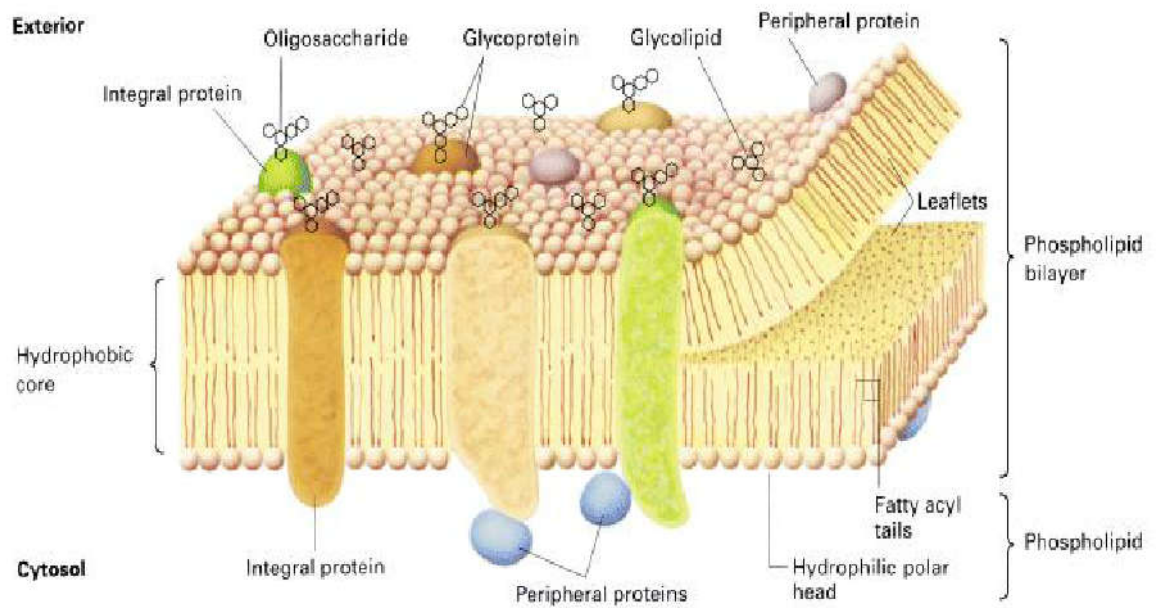
磷脂（甘油磷脂和鞘磷脂）

糖脂

胆固醇

膜蛋白

糖类



膜脂构成膜的基本骨架，主要有**磷脂**、**糖脂**、**胆固醇**三类。

磷脂是构成膜脂的基本成分，约占整个膜脂的50%以上。主要有：**甘油磷脂**和**鞘磷脂**。磷脂分子的主要特征：

具有一个极性头和两个非极性的尾（脂肪酸链，图1）。

脂肪酸碳链为偶数，多数碳链由16，18或20个碳原子组成。常含有不饱和脂肪酸（如油酸）。

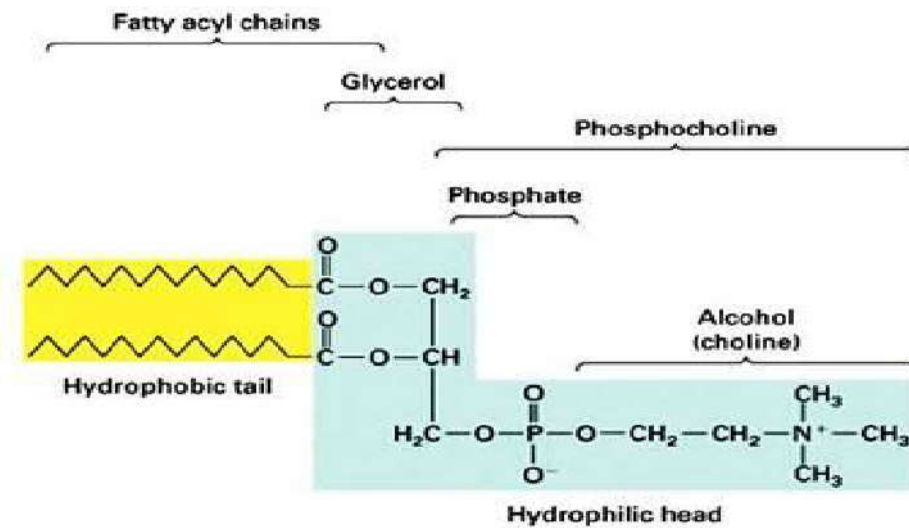


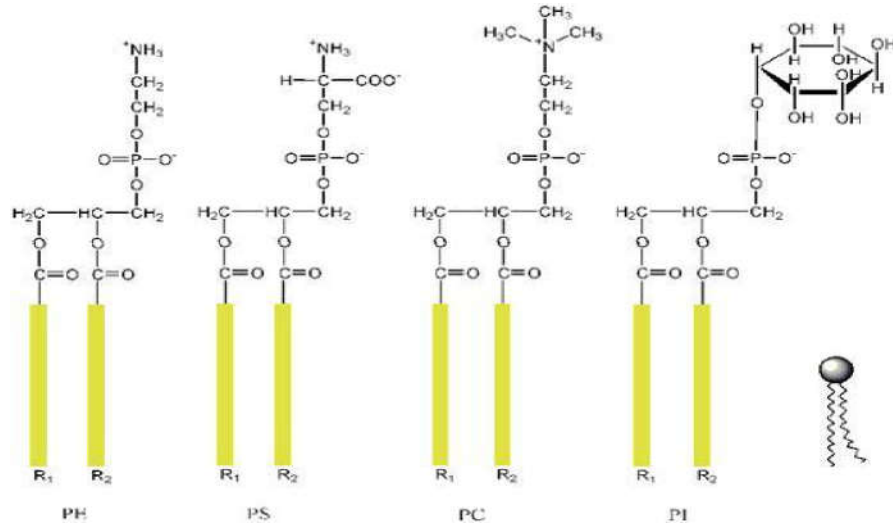
图1. 磷脂的结构

磷脂（甘油磷脂）



以甘油为骨架的磷脂类，在骨架上结合两个脂肪酸链和一个磷酸基团，胆碱、乙醇胺、丝氨酸或肌醇等分子籍磷酸基团连接到脂分子上(图2)。

主要类型有：磷脂酰胆碱（phosphatidyl choline, PC, 旧称卵磷脂）、磷脂酰丝氨酸（phosphatidyl serine, PS）、磷脂酰乙醇胺（phosphatidyl ethanolamine, PE, 旧称脑磷脂）磷脂酰肌醇（phosphatidyl inositol, PI）和双磷脂酰甘油（DPG, 旧称心磷脂）等。



- PE——磷脂酰乙醇胺
- PS——磷脂酰丝氨酸
- PC——磷脂酰胆碱
- PI——磷脂酰肌醇

图2. 不同类型的甘油磷脂

磷脂（鞘磷脂）



鞘磷脂 (*sphingomyelin*, SM, 图3) 在脑和神经细胞膜中特别丰富, 亦称神经醇磷脂, 它是以鞘胺醇 (*sphingoine*) 为骨架, 与一条脂肪酸链组成疏水尾部, 亲水头部也含胆碱与磷酸结合。原核细胞和植物中没有鞘磷脂。

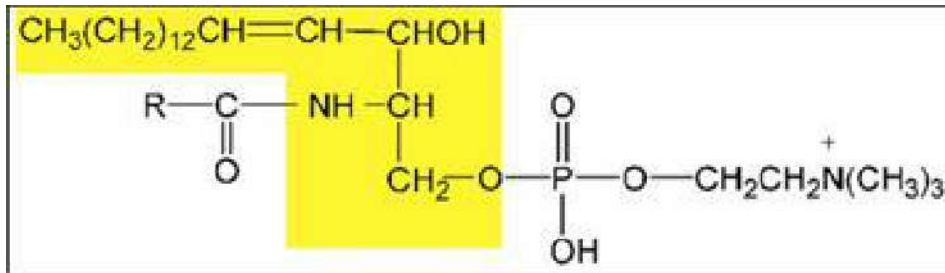


图3. 鞘磷脂

糖脂（图4）普遍存在于原核和真核细胞的质膜上，含量约占膜脂总量的5%以下，在神经细胞膜上糖脂含量较高，约占5%-10%。糖脂也是两性分子。

最简单的糖脂是半乳糖脑苷脂，它只有一个半乳糖作为极性头部，在髓鞘的多层膜中含量最丰富；变化最多、最复杂的糖脂是神经节苷脂，其头部含有一个或者几个唾液酸和糖的残基。糖脂主要与细胞识别和免疫等功能有关。

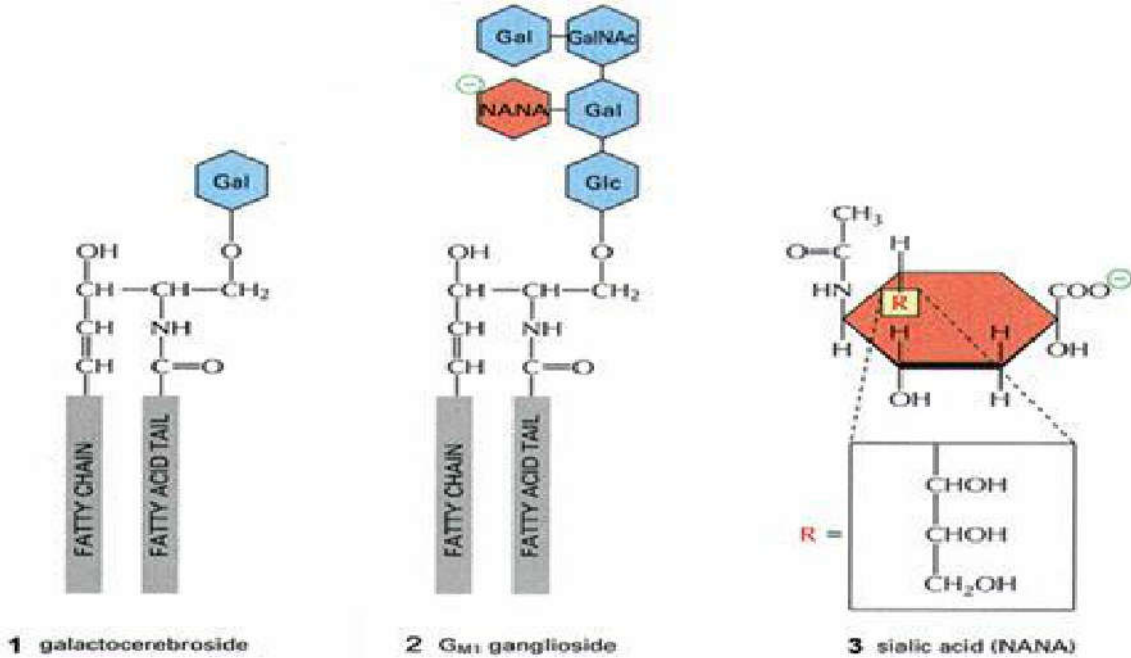


图4糖脂 1. 半乳糖脑苷脂， 2. GM1神经节苷脂， 3. 唾液酸

胆固醇



胆固醇(图5)仅存在真核细胞膜上，含量一般不超过膜脂的1/3，植物细胞膜中含量较少，其功能是提高脂双层的力学稳定性，调节脂双层流动性，降低水溶性物质的通透性。

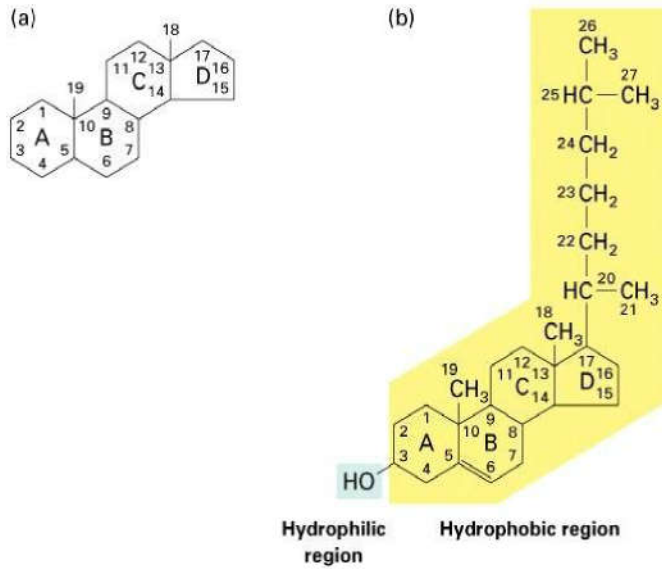
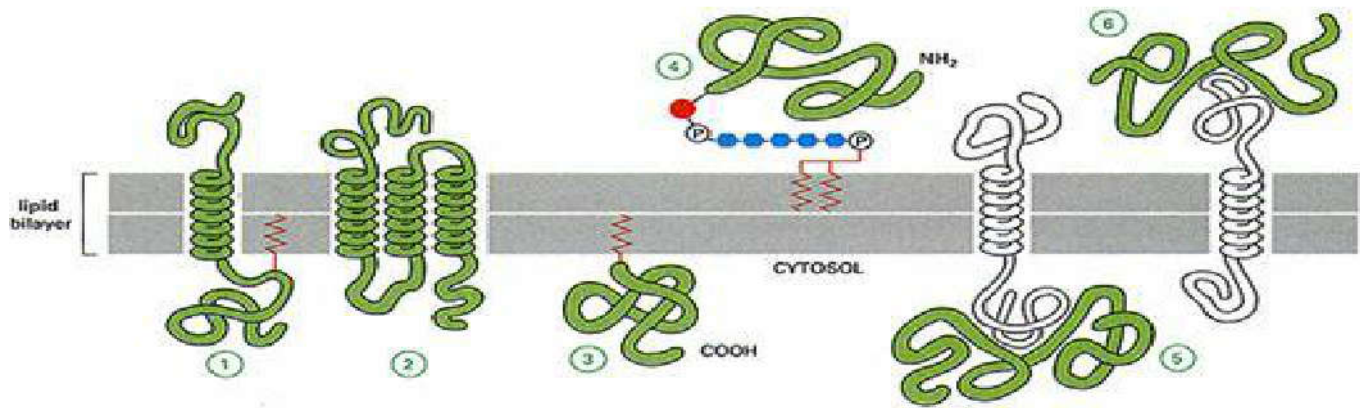


图5. 胆固醇

膜蛋白



膜蛋白是膜功能的主要体现者。据估计核基因组编码的蛋白质中30%左右的为膜蛋白。根据膜蛋白与脂分子的结合方式，可分为整合蛋白（*integral protein*）、脂锚定蛋白（*lipid-anchored protein*）和外周蛋白（*peripheral protein*）。



整合蛋白可能全为跨膜蛋白 (*transmembrane proteins*)，为两性分子，疏水部分位于脂双层内部，亲水部分位于脂双层外部。由于存在疏水结构域，整合蛋白与膜的结合非常紧密，只有用去垢剂 (*detergent*) 才能从膜上洗涤下来，如离子型去垢剂SDS，非离子型去垢剂Triton-X100。

整合蛋白的跨膜结构域可以是1至多个疏水的 α 螺旋，形成亲水通道的整合蛋白跨膜区域有两种组成形式，一是由多个两性 α 螺旋组成亲水通道；二是由两性 β 折叠组成亲水通道。

外周蛋白靠离子键或其它较弱的键与膜表面的蛋白质分子或脂分子的亲水部分结合，因此只要改变溶液的离子强度甚至提高温度就可以从膜上分离下来，有时很难区分整合蛋白和外周蛋白，主要是因为一个蛋白质可以由多个亚基构成，有的亚基为跨膜蛋白，有的则结合在膜的外部。

脂锚定蛋白 (*lipid-anchored protein*) 可以分为两类，一类是糖磷脂酰肌醇 (*glycophosphatidylinositol, GPI*) 连接的蛋白，*GPI*位于细胞膜的外小叶，用磷脂酶C (能识别含肌醇的磷脂) 处理细胞，能释放出结合的蛋白。许多细胞表面的受体、酶、细胞粘附分子和引起羊瘙痒病的PrPC都是这类蛋白。另一类脂锚定蛋白与插入质膜内小叶的长碳氢链结合，如三聚体GTP结合调节蛋白 (*trimeric GTP-binding regulatory protein*) 的 α 和 γ 亚基。

糖类



细胞膜中除了含有脂质和蛋白质外，还有少量糖类，约占质膜总量的2%-10%。糖类和脂质通过共价键结合形成**糖脂**，与膜蛋白通过共价键结合形成**糖蛋白**，它们的糖基部分都在质膜的外表面。

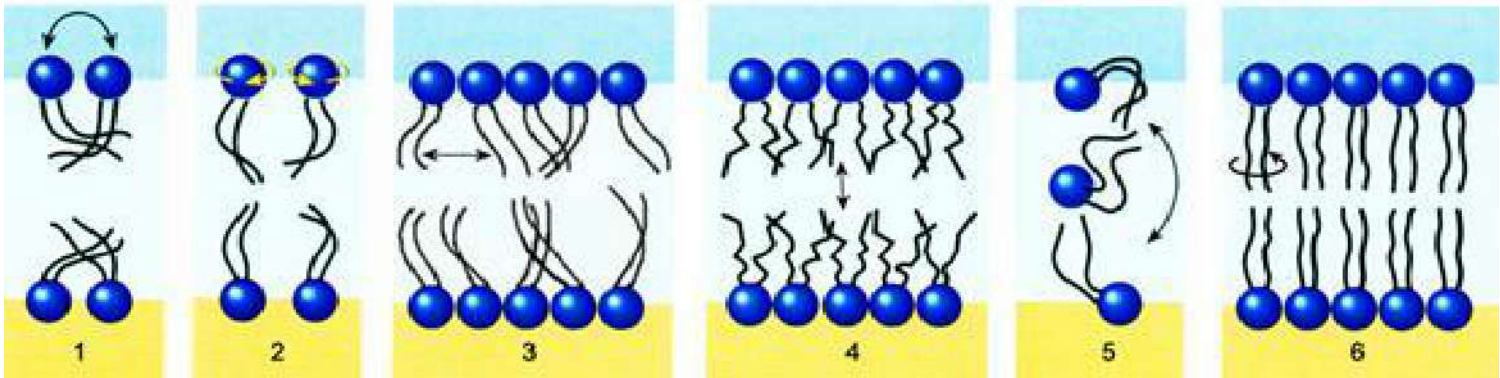
糖类的主要功能是增加细胞膜和膜外周蛋白的稳定性，参与信号识别和细胞连接等。

细胞膜的流动性



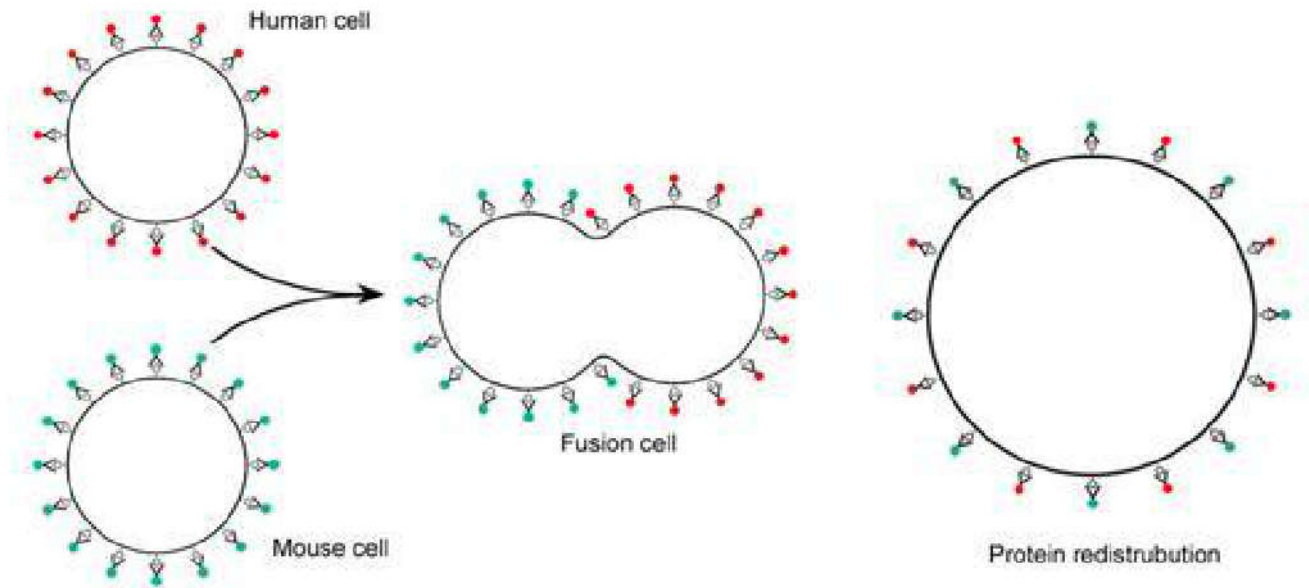
细胞膜的流动性不断得到实验的证实，膜的流动性来自于两个方面：膜脂的流动性和膜蛋白的流动性。

膜脂分子的运动方式主要有：侧向扩散、旋转运动、摆动运动、伸缩震荡等。



膜蛋白分子的运动主要有侧向扩散和旋转扩散两种运动方式。

可用光脱色恢复技术（fluorescence recovery after photobleaching, FRAP）和细胞融合技术检测侧向扩散。旋转扩散指膜蛋白围绕与膜平面垂直的轴进行旋转运动，膜蛋白的侧向运动受细胞骨架的限制，破坏微丝的药物如细胞松弛素B能促进膜蛋白的侧向运动。



利用细胞融合技术观察蛋白质运动

1970年Larry Frye等人将人和鼠的细胞膜用不同荧光抗体标记后，让两种细胞融合，杂交细胞一半发红色荧光、另一半发绿色荧光，放置一段时间后发现两种荧光抗体均匀分布。

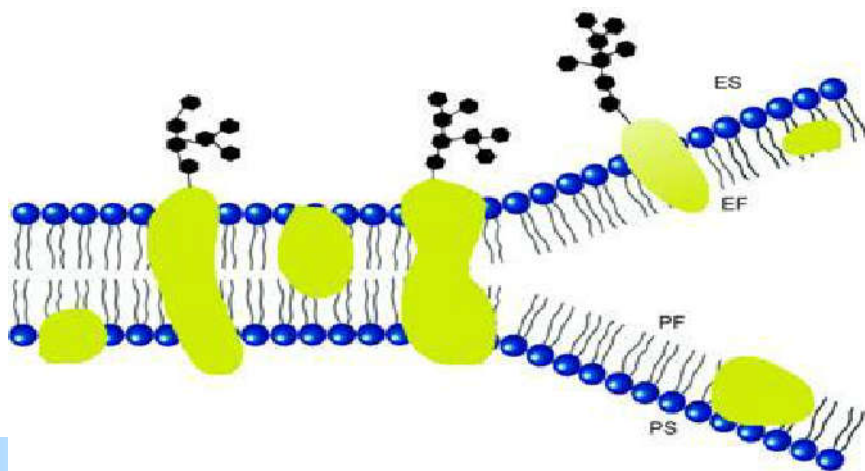
1. 胆固醇：胆固醇的含量增加会降低膜的流动性。
2. 脂肪酸链的饱和度：脂肪酸链所含双键越多越不饱和，使膜流动性增加。
3. 脂肪酸链的链长：长链脂肪酸相变温度高，膜流动性降低。
4. 卵磷脂/鞘磷脂：该比例高则膜流动性增加，是因为鞘磷脂粘度高于卵磷脂。
5. 其他因素：膜蛋白和膜脂的结合方式、温度、酸碱度、离子强度等。

膜的不对称性



质膜的内外两层的组分和功能有明显的差异，称为膜的不对称性。膜脂、膜蛋白和复合糖在膜上均呈不对称分布，导致膜功能的不对称性和方向性，即膜内外两层的流动性不同，使物质传递有一定方向，信号的接受和传递也有一定方向等。

样品经冰冻断裂处理后，细胞膜往往从脂双层中央断开，为了便于研究，各部分都有固定的名称（图17）：ES，质膜的细胞外表面（extrocytopasmic surface）；PS，质膜的原生质表面（protoplasmic surface）；EF（extrocytopasmic face），质膜的细胞外小页断裂面；PF（protoplasmic face），原生质小页断裂面。



登高必自卑，行远必自迩

- (1) 细胞膜的首要功能是分隔、形成细胞和细胞器，为细胞的生命活动提供相对稳定的内环境，膜的面积大大增加，丰富了发生在膜上的生物功能。
- (2) 细胞膜是一个具有选择性和通透性的屏障，不断将细胞所需要的代谢底物输入、将代谢产物排出，同时伴随能量传递。
- (3) 膜表面的多种受体蛋白为多种酶提供结合位点，使酶促反应高效而有序进行。
- (4) 细胞膜还要保护细胞不受外来侵袭和干扰，积极进行细胞识别和免疫，并完成细胞内外信息的跨膜运输，使生物体成为一个协调一致的整体。
- (5) 作为媒介传递细胞与细胞之间、细胞与胞内外基质之间的连接信息；参与形成具有不同功能的细胞表面特异性结构。