

- Smith, Blackwell, London.
- [12] R. N. Trelease, 1984, *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 35: 321—347.
- [13] Colin, T. Jones, 1980, *Biochem. & Biophys. Res. Commun.* 95: 849—856.
- [14] Goodman, D. B. P., Davis, W. I. & Jones. R. G., 1980, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 77: 1521—1525.
- [15] Demeggio, A. E. et al., 1979, *Science* 206: 580.
- [16] Tolbert, N. E., 1981, *Ann. Rev. Biochem.* 50: 133—157.
- [17] P. Schopfer, et al., 1976, *Planta*, 133: 73—80.
- [18] Breidenbach, R. W., 1976, *Microbodies*, In "Plant Biochemistry" 3ed, ed by James Bomer & E. Varner, Academic Press, New York, San Francisco London.

细 胞 连 接

岳奎元

(中国科学院成都分院分析测试中心电镜室)

高等生物的组织是由无数细胞构成的。为了统一行动和促进细胞之间的必要的互相联系,相邻细胞之间要进行多种方式的接触和连接。最简单的是相邻细胞膜简单并列,细胞间隙内填充少量的细胞外基质,看不出任何特化结构。稍复杂一些的是相邻细胞各以犬牙交错的凹凸面嵌合在一起,这样既达到了细胞互相连接的目的,又扩大了细胞间的接触面,这种方式通常称为指状镶嵌。

细胞连接一般认为是相邻细胞膜局部特化所形成的结构,这种由细胞膜特化而来的连接结构对于完成高等生物的发育和正常的生理功能是不可缺少的。

高等动物细胞连接分为紧密连接;粘着连接,包括带状桥粒、点状桥粒、半桥粒;和间隙连接。

使用粘着连接这一名称的好处是:1)体现了这种连接的主要生理功能;2)在一定程度上反映出这种连接的结构特征;3)避免了概念上的混淆。现将几种连接的结构和功能简述于后。

粘着连接(adhesion junction)

一、带状桥粒(belt dasmosomes)

这种连接结构连接相邻细胞形成一个围绕

细胞的连续带,位于紧密连接的下方,相邻细胞膜的外层不再融合,而是被大约 200 Å 左右的细胞间隙分开。在这里两个相邻膜的细胞质面增厚,在增厚的质膜上附着有许多细纤维(张力原纤维),纤维的另一端伸向胞浆内。在电子显微镜下,间隙中间无致密的中间线,向着细胞质的一面细纤维形成中等电子密度的网丛。这种细胞连接处有着某种粘合物质,可能是粘多糖。有的作者(L. A. Staehelin等, 1978)^[1]认为,与带状桥粒结合在一起的张力原纤维直径约为 70 Å,含有肌动球蛋白——肌肉细胞的主要蛋白质,说明它能收缩。有人证明,当贮能分子 ATP 及钙镁离子存在时,含带状桥粒的肠表皮细胞区会收缩。

二、点状桥粒(spot desmosomes)

通常所说的桥粒(desmosomes),它形成散在的联结斑,与带状桥粒不一样,它不形成围绕表皮细胞的带。点状桥粒处,相邻的细胞膜严格平行,中间有 200—250 Å 的间隙,间隙中充满着粘合性的物质,同时可以看到电子密度高的、不连续的中央致密线。点状桥粒的胞浆面增厚,其上附着有微细的张力原纤维,这些纤维在点状桥粒处呈弧形向细胞质方向散开。还可以见到一个点状桥粒的纤维与另一个点状桥粒的纤维相连,构成纤维支架,以保持

细胞的形态和硬度。

三、半桥粒(hemidesmosomes)。

半桥粒是上皮细胞中出现的第三种粘着连接,它好象张力丝的抛锚点,但又不象点状桥粒,它并不连接相邻细胞,而是把单独的上皮细胞粘着在结缔组织的衬质上,即一半连接结缔组织,一半连接上皮细胞,故称半桥粒。

上述三种桥粒连接结构主要功能是维持细胞的粘着,因此,称为粘着连接。

紧密连接(tight junction)

在体表及内腔道表皮细胞中,由于细胞排列紧密,故上皮细胞间的连接装置分化特别典型,而细胞连接也起着特别重要的作用。例如,小肠上皮细胞能选择性地吸收养料,并使这些营养成分通过细胞进入血液。一般认为紧密连接是阻止大分子物质经由上皮细胞间隙穿过上皮层的一道屏障。

在紧密连接区,两个相邻表皮细胞的质膜内的蛋白颗粒成行融合错纵交织,组成一条带状结构,围绕着每个细胞的顶部。在超薄切片上可以看到紧密连接有点状融合,而不是两层膜粘在一起。

Branton D. (1966)^[2]指出,在冰冻蚀刻电镜技术中,当冰冻断裂发生在膜结构处时,断裂面总是沿着生物膜中间的疏水部分发生。因此,暴露出膜层之间的内部结构,其断裂后的两个面分别为PF(proto-phasmic face)和EF(extracellular face)。在冰冻蚀刻复型膜上,紧密连接表现出独特的形态结构,在脊椎动物细胞质膜的PF面上具有脊状网纹,在EF面上则为互补的浅沟。

随着动物及组织的不同,紧密连接条索的数目可以有所不同,连接带的宽度也有差别。如Tetsuk Kawahara等(1982)^[3]报道了鱼鳃上皮细胞顶部紧密连接由2—4条条索组成,宽度为0.12—0.18微米;鳃细胞与通道细胞(Pavement Cell)间的紧密连接由5—7条条索组成,宽度为0.20—0.52微米;通道细胞

间的紧密连接由5—9条条索组成,宽度为0.27—0.69微米。草绿龙蜥胃上皮细胞紧密连接的观察发现(岳奎元,1984)^[4],条索数目为 12.19 ± 1.87 ,宽度为0.57—0.74微米。黑斑蛙胃上皮细胞紧密连接(岳奎元,1985)^[5]条索数目为 10.35 ± 1.24 ,宽度为 0.76 ± 0.06 微米。还发现(岳奎元,1985)^[6],中国林蛙胃上皮细胞紧密连接,由于产地不同,条索数目及连接带的宽度也有差别。

如果说紧密连接条索是一个渗透屏障,那么它的条索数目多,则屏障能力就应强。有人证明,表皮对穿透离子的阻抗与细胞紧密连接条索的数目有明显的关系^[1]。如果紧密连接条索只有1、2条,如某些动物的肾近侧小管,那么,它对离子的阻抗就小;如有的膀胱上皮细胞为6条以上,便有一个较高的阻抗,并在上皮细胞两边形成比较明显的离子浓度差异。

不同的组织紧密连接条索构成不同密度的网纹。这种网纹交联的密度似乎能决定网纹对应力反应的程度,就象编织物的延伸性取决于编织方法的紧密程度一样。如在一个能维持稳定形状的细胞中,如爪蟾蝌蚪小肠上皮细胞,是由紧密连接条索组成的均匀交联的多边网。相反,在必须扩张以储积分泌物的细胞中,如胃的分泌细胞,或周期性地在张力下伸缩的细胞,如大肠上皮细胞,则只有少数交联的条索构成不规则的网纹^[1]。

紧密连接是生物工程在细胞水平上精密设计的一个例子。由条索构成网纹,就使连接的紧密度有可能随着组织的生理功能而发生变化的,这些由蛋白颗粒构成的条索,可以伸长、压缩和扭曲而不改变紧密连接的生理功能。不过也有一个安全限度,在这个限度内,紧密连接的网纹中,一条或几条条索断裂,不会对连接的紧密度产生多大的影响。

紧密连接对在上皮细胞建立细胞及质膜的极性起着重要的作用。因为质膜的脂质双分子层在生理温度下是半流体的,蛋白质在膜内可

以移动,而且这些蛋白质不规则地分布在细胞膜表面。当这种蛋白质从上皮的外部移动到内部,或由内部移动到外部时,紧密连接是一种物理屏障。如果没有这种屏障,则从肠腔运送的营养物质,其中包括蛋白质,进入细胞时,蛋白质就会与运出细胞进入血液的同样的营养物质中的蛋白质相混合。

关于紧密连接的形成问题,早在胚胎只有两个细胞时,就发现有紧密连接了,而且这种连接对于胚胎的正常发育是不可缺少的,曾弥白等(1982)^[7]用冰冻蚀刻技术研究了有尾类原肠形成过程中外胚层的细胞连接,发现,原肠胚早期在背唇刚出现的时期,外胚层细胞已经具有发育完好的紧密连接。原肠中期和晚期的预定外胚层细胞,也都有紧密连接。还指出^[8],从原肠形成到神经管关闭这一发育阶段,紧密连接在各个发育时期都是存在的,但它们的结构不是始终不变的,而是处于活跃的动态变化之中。一般认为,紧密连接的形成过程十分有序。最初蛋白颗粒排列成行,这些颗粒变成各种形状的网纹,松弛的网纹后来变得比较紧密,最后形成成熟的紧密连接所特有的光滑的脊。

间隙连接(gap junction)

在一个机体中,组织的发育和维持正常的生理功能,有赖于细胞之间的信息交换。参与细胞间化学信息的直接传递,以达到分化、生长、代谢、运动等的同步协调。完成这些功能的是间隙连接。对间隙连接的深入研究,可能有助于解决现代生物学中的一个基本问题:对高等生物有机体中细胞的生长与分化的控制问题。用超薄切片技术在电子显微镜下可见间隙连接处细胞间隙由通常的250 Å左右变成30 Å左右,由于间隙很小,以至过去常常被误认为是紧密连接。

间隙连接允许某些物质从一个细胞进入另一个细胞,例如某些离子,大多数糖类、氨基酸、核苷酸、维生素和“信使”分子,都可以通过间隙连接进行交换。在一些具有兴奋性的组

织(如肌、神经)中,间隙连接对于它们的同步活动具有重要意义。间隙连接是细胞进行电交联的主要部位,此处电阻低,离子容易进行交换,兴奋也易于传递。

实验证明,间隙连接的通透性能受细胞内钙离子浓度的控制,即钙“把持着”间隙连接通道的开关。在正常情况下,细胞质中游离的钙离子的浓度是很低的,约为 10^{-7} — 10^{-5} M,细胞外液则为 10^{-3} M左右,比细胞内高出1000倍以上。当给细胞注入钙时,被注射的细胞很快失去与邻居细胞的偶联,注入可与钙螯合的EDTA时,细胞又可恢复偶联作用。除去培养液中的钙离子,可降低某些细胞类型的透过性能。间隙连接对于组织在受伤后自我痊愈的能力也是很重要的。

间隙连接的生化分析及形成过程,已有过综述^[9]。生化分析多涉及某些器官、组织的连接蛋白质——多肽的数量和分子量的分析;其次是类脂,连接的类脂易受分离时洗涤剂的影响,其分子比例不稳定,主要的两种成分是磷脂和胆固醇。

间隙连接的形成,首先是相邻细胞间粘着,然后形成只有数个颗粒的小的斑块,随着颗粒的增多,斑块逐渐扩大,形成完整的间隙连接。不同组织、不同机体及胚胎发育的不同时期,各间隙连接区的大小是有差别的。间隙连接的形成受什么机制的控制和调节目前知道得很少,有待进一步研究。

间隙连接易受化学因素的影响而发生变化。Keneth等^[10]研究了鼠卵巢颗粒细胞间隙连接的化学分离。正常卵泡颗粒细胞中存在大量的间隙连接,它们的特点是:出现间隙连接的斑块PF面的颗粒或者EF面上对应的凹窝都是排列有序的。当卵泡颗粒细胞置于6.8 mM的EGTA(L-烯双-β-氨基L-醚-N·N-四醋酸)和0.5 M的蔗糖溶液中处理后,许多细胞之间出现了分离现象。在连续处理中发现,最初大多数间隙连接失去有规则的形状,变成一些碎片,这些碎片被细胞质膜非特殊化的区域分

开；其后，那些被分开的碎片分离，产生半连接，这些半连接在细胞间隙的边缘；随后，这些半连接区 PF 面上的蛋白颗粒发生弥散，结果出现大量的颗粒，使 PF 面颗粒密度增大。这一时期 EF 面很少出现相应的变化。与对照组比较，这时间隙连接的面积减少到原来的 10—20%。

最后，卵巢置于含钙盐的等渗溶液中进行处理 15 分钟，细胞连接处蛋白颗粒出现聚集，可以看到 PF 面出现凸起物，EF 面上出现凹下的浅窝。这些实验表明，间隙连接的蛋白质颗粒在细胞膜内是可以自由运动的，在有钙的情况下，这些颗粒可以重新形成间隙连接。它们可以撤消或重建这种连接。

也有人正在寻找癌细胞的连接变化。虽然在细胞偶联方面，许多癌细胞是正常的，但有些癌细胞的偶联则是低水平的。这似乎表明，细胞生长不受控制的一个原因可能是间隙连接接受信息分子受到了干扰。产生这种缺陷的原因，可能是由于缺少间隙连接或者间隙连接的颗粒的结构发生了变化。另外，具有正常连接的癌细胞，在它们的正常适应传递信息分子的能力方面也可能有些缺陷。

无脊椎动物的分隔连接 (septate junction)

无脊椎动物细胞间常见的特化结构是分隔连接，包括褶皱分隔连接 (pleated septate junction)；和光滑分隔连接 (smooth septate junction) 等。这些连接方式实际都是高等生物紧密连接的低级形式。随着低等生物的不断进化，连接方式也逐渐发生变化，最后形成比较完善的连接。

分隔连接可用超薄切片、冰冻蚀刻和标记物渗透法进行研究。分隔连接的基本形状，在超薄切片中观察时，显示出双条电子致密的条索，中间出现比较规则的分隔，细胞间隙比较清晰；切线方向观察时，最明显的差别在于分隔本身的构形，用钨渗透标记时更为清楚。在

冰冻蚀刻面上则呈现出由短线间断地组成条索，或浅沟。褶皱分隔连接中，这些短线弯曲回绕，形成近似于紧密连接的网纹。

研究无脊椎动物的连接方式，除了解它们的结构和功能外，可以为动物分类学提供新的依据，并且可用连接方式来了解它们在系统发育中的关系。因为在系统演化过程中细胞间接触关系发生变化，细胞间隙处相邻细胞膜的某些部分不同程度的特化，在进化的历程中留下了不同的“标志”。于是从分隔连接发展到紧密连接的进化过程，使某些动物的亲缘关系在这里得以显示，这在研究系统发育中是有用的。

Colin 等^[1]介绍了用冰冻蚀刻、钨渗透追踪和超薄切片技术，研究无脊椎动物的分隔连接发现了 13 种变化情况。另外，还介绍了海绵动物的简单的封闭连接，被囊动物的变异的紧密连接和脊椎动物的紧密连接。他从腔肠动物和低等无脊椎动物、原口动物(包括环节动物、软体动物和节肢动物)和后口动物(包括棘皮动物和脊索动物)等三个方面讨论了细胞连接和系统发育的关系问题，并绘制出了进化树。但是，另一些作者认为要证实这种演化的关系还需要更多的资料。

对细胞间连接结构与功能的研究，将增加我们对细胞完整性的认识，使我们进一步认识到生命的高级形态如何超出单个细胞的能力。因此，继续探索细胞间连接的发生、发展及变化规律是很有意义的。

参 考 文 献

- [1] Staehelin L. A. & B. E. Hull, 1978, *Scientific American*, 238(5): 141—152.
- [2] Branton D., 1966, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 55: 1048—1056.
- [3] Tetsuko Kawahara, Takahisa Sasaki & Shohei Higashi, 1982, *J. Electron Microscopy*, 31(2): 162—170.
- [4] 岳奎元, 1984, 两栖爬行动物学报, 3(3): 17—21.
- [5] 岳奎元, 1985, 四川动物, 4(1): 19—21.
- [6] 岳奎元, 1985, 细胞生物学杂志, 7(2): 67—

- 69。
 [7] 曾弥白、周美云、张铁峰等, 1982, 实验生物学报, 15(2): 219—232。
 [8] 曾弥白、王新明, 1984, 实验生物学报, 17(2): 219—243。
 [9] 方思明, 1984, 细胞生物学杂志, 6(1): 1—6。
 [10] Kenneth L. Campbell & David F. Albertini, 1981, *Tissue & Cell*, 13(4): 651—668。
 [11] Colin R. Grrren & Patricia R. Bergquist, 1982, *J. Cell Science*, 53: 279—305。

今年是英国物理学家 Robert Hooke 诞生 350 周年, 也是他发现细胞 320 周年。细胞是生命的基本单位, 三百多年来, 为了了解细胞, 人们付出了巨大的努力, 取得了一定的成就。回顾这一段历史, 对我们目前的工作, 不无借鉴作用。为此, 本刊将陆续发表几篇介绍有关细胞学和细胞生物学发展史的文章。我们也以此来纪念那些探索细胞世界的先行者。下面的一篇译文是 Bennett 去年在日本召开的第三届国际细胞生物学大会上的讲演。下一期我们将刊登庄孝德、王亚辉同志在中国细胞生物学学会举办的纪念 Robert Hooke 大会上的两篇讲演。

• 编者 •

日本细胞生物学的历史基础

H. Stanley Bennett

细胞生物学是一门整体学科。其目的是完整地了解活细胞的结构与功能。不管是那个地方的细胞生物学都源出于十九世纪三十年代中期的欧洲, 特别是德国。人们以 Schleiden(1838)和 Schwann(1839)认识到细胞是生命的重要结构单位之日作为细胞生物学发轫之时(Swith, 1847)。当然, 先得发现细胞而后才能了解细胞。

人们可从发现细胞以前的年代中那些超凡脱俗、洞幽察微的人们的著作里, 追溯到深入了解生命体的整体精神和目标。这里人们特别要提到 Galen[131—200; 译文见 Brock(1916), Goss 和 Chodkowsky(1984)], Vesalius[1514—1564; 见 Vesalius(1543), Saunders 和 O'Malley(1950)], Harvey[1578—1657; 见 Keynes(1966)], Malpighi[1628—1694; 见 Adelman(1966), Dutrochet(1824, 1837)], 以及伟大的 Johannes Müller[1801—1858; 见 Virchow(1858)], Adam(1859), Dubois Reymond(1859); Haberling(1924)]. Müller 是内科医生出身, 但被认为是一位饱学之士。他强调显微镜在生物学研究中的价值。他是 Holmholtz, Remak, Schwann, Kölliker, Henle, Du Bois Reymond, Virchow 以及其它许多细胞生物学奠基人的启蒙者和导师。对于在拿破仑战争后提高德国的大学水平, 他作出了巨大的贡献。半个世纪后,

这些大学培养出许多卓越的日本科学家, 其中包括把细胞生物学传播到日本的科学家。

现在再把话题转到细胞生物学的成长, 我们承认这只是广袤的生物学领域中的一个部分, 然而这是一个非常重要的部分。

Schleiden 和 Schwann 的细胞理论很快得到公认并迅速获得发展。此后, 细胞生物学以许多不同的名称和从许多不同的角度发展着。Henle 称我们今天所说的细胞生物学为“普通解剖学”(1841); Kölliker 称作“组织学”和“显微解剖学”(1850, 1852, 1854); Robin 和 Verdeil 用了“化学解剖学及生理学”的名称(1853); Frey 选用“组织学”和“组织化学”(1859); 最先引入酶和肌动蛋白两个名词的 Kühne 在“原生质和收缩性”(1864)和“生理化学”(1868)的旗帜下发展了细胞生物学。Virchow(1847)创刊了《病理学纪录》杂志并把他的这一生和他的杂志贡献给了疾病过程的细胞生物学研究, 对这个领域起了巨大的推动作用。他把细胞生物学叫做“科学的医学”。

在这些给人以深刻印象的背景下, 1876 年 Carnoy 引进“细胞生物学”这个名词似乎显得不那么重要了。虽然 Carnoy 称自己的实验室为“细胞生物学实验室”, 并在 1884 年出版了他的《细胞生物学》(恰好在一百年前), 这个名词得承认, 但要在将近一个世纪以后才普