

膜生物学的基本原理及其在 生物工程中的应用

刘树森*

【摘要】 本文在简述当前膜生物学进展的主要成就的基础上,指出膜脂双分子层及其动态性质构成膜结构的主要特征,强调生物膜三大基本功能——物质转移、能量转换和信息传递之间相互联系及统一性,提出生物膜中多种离子泵、离子通道、膜受体及膜融合现象的分子机制的研究对于了解细胞基本生命过程的重要性。

在膜生物工程的发展中,膜脂质体生物技术、膜传感和膜生物芯片的研究是当前国际发展上的三个基本趋向。

作者在简述国际和我国生物膜研究动态特点的基础上,提出了进一步发展我国近期及中长期膜生物技术的规划和建议。

生物膜研究,或称膜生物学是当代生命科学的重大方向与前沿领域之一。其基本任务是探讨生物膜的能量转换、信息识别与传递、物质转移和分配等基本生命现象的分子机理,并在阐明其原理的基础上,结合新兴技术,为改革与创立新兴工农医药技术与产业开辟广阔的前景。作为膜生物技术方向之一的免疫脂质体的应用和新型生物电子计算机原型之一的生物芯片的研究,便是利用生物膜结构与功能的研究成果与新兴技术产业相结合的两个典型代表。前者可望在医药学方面取得重大突破,后者可望在现有电子计算机和创立新一代生物电子计算机方面取得革命性的成功。无疑,结合生物膜的物质转移、能量转换和信息传递基本功能的研究发展新兴生物膜工程技术将会为解决工农医药有关重大问题提供新的途径。

一、国外研究发展趋势

虽然早在60年前就已提出膜脂双分子层概念作为膜结构的理论模型,但真正认识生物膜的结构和功能则是70年代才开始。1972年Singer等提出的“流体镶嵌模型”不但证实膜脂双分子层是膜结构的基本特征,而且证实膜脂和膜蛋白的运动和膜流动性的概念,为生物膜的结构奠定了理论基础。磷脂的多型性的研究也将为膜结构的研究提出新课题。多种膜蛋白的分离纯化及其与膜功能关系的研究,证明生物膜的三大基本功能——物质转移、能量转换和信息传递——大都是与膜蛋白密切有关。1978年Michell的化学渗透学说(Chemios motic theory)的原则被普遍接受,建立了膜生物力学的中心法则:“电子传递-质子转移-能量偶联”。现

* 中国科学院动物研究所。

在看来,虽然生物膜能量偶联机理的细节仍存在着“跨膜质子流”与“膜内质子流”之争,但在生物膜普遍存在的电子转移和质子转移相偶联的现象及在此基础上的“质子驱动力”,即膜两侧的质子电化学梯度差($\Delta\mu\text{H}^+$),不但可能是在生物膜能量转换的基本机制,而且也是驱动膜的物质(离子)主动转移和信息传递的中介之一,其中包括 DNA 在细胞间转移也证明与膜两侧电位差及离子通道有关。近来,又进一步证明有机体的生长、发育、代谢和遗传控制也都与细胞膜的质子运动有密切关系。从而使膜的三大基本功能相互联系和统一起来,而维持膜两侧离子梯度差的离子转移功能则是生物膜的最基本的功能,它是膜的能量转换和信息传递的基础。现在已知,生物膜中存在大量多种离子泵(包括五类质子泵、钠钾泵、钙泵)及多种离子通道,都是与维持和建立膜两侧的离子和质子梯度差有密切关系。生物膜的这一基本特性的重要性,不但是生物体基本生命活动过程的维持所必需,因而与工农医药学各学科中许多重要研究课题密切相关;而且也反映在近代的基础生物学和生物工程学的研究中,如 1987 年第九届国际生物物理大会五篇综述报告中,就有四篇与生物膜离子泵、离子通道与能量转换的分子机制和信息传递的机制有关。著名的日本政府制定的 1986 年面向二十一世纪有关生命科学与高技术规划“人类前沿科学计划”中,同样把生物膜的能量转换、物质转移和分子识别等作为研究生物高科技的重点项目。另一方面,在生物膜感受与传递信息的研究中,多种膜受体的研究,包括 AchR, InsR, InterleukinII 受体的研究等,受到特别的重视,进展特别迅速。有关受体的结构也通过分子生物学研究途径而得到阐明,受体活化后的信息传递途径和第二信使系统正在不断有新的发展和发现。由于受体研究在医药事业和国防事业中的重要性这类研究也构成生物膜研究中一支活跃的分支,并可能在近期中有较快的发展。其次,膜融合与细胞的膜流的研究,包括细胞融合与膜相互作用,是膜生物学与细胞生物学相结合的一个新生长点,对膜融合分子机制的深入研究,将为阐明许多基本细胞生理过程,如细胞融合、受精机理、病毒感染、膜生物发生、胞饮、胞吐和物质在细胞内的转移、修饰、装配与分泌等都有重要意义。1987 年在美国召开的第一次国际膜融合机制的讨论会,反映了这一领域发展和成熟性。

在膜生物工程的应用研究中,国际上三个基本趋向:

1. 利用膜脂双分子层的结构原理,人工制成平面双分子层脂膜(黑脂膜, BLM)或脂球体(球形脂双分子层的脂质体)并镶入各种功能蛋白,研究膜的结构、功能及其应用。前者如研究光能转换机制(镶入光合作用有关蛋白)取得很大进展,后者如利用脂质体包裹基因或药物,并镶入免疫球蛋白作为“导弹药物”定向导向靶细胞,在临床诊断和治疗已获得成功。美国 1988 年将有 15 种脂质体制剂以治疗肿瘤及多种疾病而问世,他们称 1988 年为“脂质体年”。

2. 利用生物膜的基本功能:如选择透性、离子转移、信息识别与感受等分子机理研究,使这些原理应用于工业生产或临床实践中。这方面,1987 年在日本召开的第一届国际生物膜与膜工艺代表大会中得到充分的反映。其中人工膜分离浓缩器,生物膜传感器等受到特别的重视。此外,利用大分子材料模拟生物膜的研究等也特别活跃。

3. 利用生物膜能量转换原理研究生物芯片,“智能型生物计算机”系统。在这方面已开展细菌“细菌视紫红质”光驱动光电开关原型和存贮装置,细胞色素 C 氧化还原状态作为记忆单元或 DNA 作为只读存储器的分子模型等。日本、美国政府都大力发展这方面研究,投入

大量人力与资金。最近在日本利用植物色素光能转换电能的脂片膜方面已取得初步进展和突破。

二、生物膜在我国学科发展中的战略地位及其对科技和经济发展中的作用

在国内,从50年代前后起,我国生物膜的研究主要集中于线粒体呼吸链酶系及氧化磷酸化、叶绿体光能转换机制等方面。70年代扩大到质子腺三磷酶的亚基结构和功能,胰岛素等激素受体和药物受体等。80年代在膜生物物理技术应用、膜融合机制、质子泵、钠钾泵、钙泵等研究逐步得到发展,金属离子对膜 H^+ -ATP酶重组、膜与疾病和肿瘤等方面开展了不少工作。利用多种光谱与波谱等物理技术和单抗技术应用膜结构与蛋白性质的研究也已初步开展。近期又结合膜生物技术应用脂质体的应用研究等。取得一批重要的成果。与基础研究发展的同时,业已开展生物膜技术的研究,如脂质体技术、膜融合技术、膜生物芯片的原型研究等。我们已在中科院、医科院和若干重点高校中形成了一批约两三百人左右的骨干队伍和不少较高水平的学术带头人,并具有若干较完备的生物膜研究基地,形成了一些研究特色。

三、近期应支持的领域

除应加强和支持原来若干主要课题及支持新近回国的中青年生物膜工作者的新项目外,应着重支持:

基础研究方面

1. 生物膜(包括真核细胞质膜、线粒体、叶绿体等细胞器膜和原核细胞质膜)的电子传递与质子转移的相互偶联的分子机制及其与膜能量转换和信息传递的关系,包括:细菌视紫红质或叶绿体光能反应中心光驱动的质子转移与能量偶联的作用机制;线粒体氧化磷酸化反应中(如呼吸链酶系,包括脱氢酶、 bc_1 复合体、细胞色素氧化酶与 H^+ -ATP酶)膜蛋白相互作用在电子传递、质子转移和能量偶联中的作用机制;光合菌和叶绿体光合磷酸化反应中能量偶联的分子机制;真核细胞,包括动植物细胞质膜电子传递与质子转移的偶联机制及其生理功能的研究。
2. 生物膜离子泵的结构和功能的研究:包括五类质子泵、钠钾泵和钙泵的研究。
3. 膜受体包括多肽激素、生长因子、免疫调整因子的受体的结构和功能的研究,糖蛋白和糖脂的研究。
4. 膜融合分子机制及膜相互作用的研究。
5. 生物膜的离子通道与小分子转移的分子机制及其生理功能的研究。
6. 生物膜对蛋白质、核酸生物大分子的跨膜转移的分子机制的研究。

应用基础研究方面

1. 脂质体作为基因和药物载体系统的研究及免疫脂质体作为“导弹药物”的研究,争取“八五”后期1—2种有效脂质体应用于临床和市场。脂质体与细胞的相互作用的研究。

2. 生物膜传感器的应用及生物膜芯片的工作原理的研究,包括植物色素蛋白、细菌视紫红质及细胞色素 C 作为生物电子元件的分子材料。
3. 生物膜在农业和医学中的应用研究。

四、中长期的方向和目标

在 5—10 年内,我们应在下列主要领域发展我国的生物膜研究并取得相应的国际水平的成果。

1. 生物膜结构及物理特性的理论与实验研究。
2. 利用基因工程和物理等新手段,对若干重要膜功能蛋白的各级结构进行测定,阐明膜蛋白结构和膜功能的关系。
3. 生物膜的能量转换与信息传递的基本原理。
4. 与膜工程技术相结合,发展新技术,如膜融合、膜分离、浓缩技术、膜传感技术等。

THE FUNDAMENTALS OF MEMBRANE BIOLOGY AND BIOTECHNOLOGICAL APPLICATION

Liu Shusen

(Department of Cell biology, Academia Sinica)

Abstract

In this paper a brief review of recent progress in the field of membrane biology and membrane biotechnology was presented. In the basic aspect of biomembrane research the following points were emphasized: lipid bilayer and membrane dynamic properties are essential to membrane structure; membrane proteins confer on biological membranes their functionality, they mediate information transfer, transport molecules and perform energy transduction; the importance of ions gradient across biomembranes generated by ions pumps, especially H^+ -pump in maintain membrane structure and functions; the roles of membrane receptors and second messenger system in signaling across membranes; membrane fusion processes and membrane interactions are essential to many fundamental cellular events in cell biology.

In the applied field of membrane biotechnology, three aspects of recent progress were summarized, namely, model membrane systems including black lipid membrane (BLM) and liposomes, have been used in the research of biomedicine and in clinical application; Membrane processes and membrane biosensor studies and their application.

Finally, a guide line of research projects for current and near future years has been proposed.