



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

鱼类生理学

第二版

魏 华 吴 垠 主编

 中国农业出版社

第一章

□□□□□□□□□□

绪 论

本章提要 本章主要介绍了鱼类生理学的地位、任务、研究内容、研究方法、发展简史及其在渔业生产中的作用。

鱼类生理学是研究鱼类生命活动及其规律的一门科学。它属于动物生理学的一个分支，是渔业生物学、鱼类生态学、环境生物学、渔业资源学等学科的重要基础学科。

第一节 鱼类生理学的任务和内容

鱼类生理学是研究鱼类机体整体和器官机能活动的一门科学。它是生理学和鱼类学两个学科的交叉学科。鱼类属脊椎动物，虽然在发育程度上不如高等动物，但已产生与高等动物类似的、较为全面的系统、器官、组织和细胞组成。因此鱼类生理学的研究者常借用研究高等动物的思路和方法。在神经和内分泌系统的调节下，鱼类通过各系统的功能，如循环、呼吸、消化、排泄和肌肉收缩等，维持整个机体的生命活动。鱼类生理学的任务就是要阐明鱼类的各种机能现象，研究这些机能的规律、机能与结构的相互关系、机能的变化过程及变化过程中的物理化学性质等，以及这些机能在体内是如何协调，各种机能如何密切配合，形成一个统一的整体和这个整体如何适应外界环境的变化。高等动物生理学主要注重动物的个体生理学，而鱼类种类繁多，生活环境不一、复杂，生理活动规律有较大差异。除了鱼类个体生理外，群体生理学也是鱼类生理学研究的重要内容。

第二节 鱼类生理学的研究方法

一、鱼类生理学的研究方法

鱼类生理学与其他生理学科一样属于实验性科学，它所有的知识都是建立在通过观察和实验所得到的丰富的材料基础之上的。在研究鱼类生理学时要遵循生理学研究的一般思路，即鱼类生命活动具有物质的基本属性，可以用物质运动的规律（物理和化学的规律）来解释，但它又不同于一般的物质属性，它是一种高度组织起来的、高度复杂的物质属性，因而除了服从物理学和化学的一般规律外，还存在这种高度组织起来的物质本身的运动规律。在研究中既要注意生命现象的一般物质属性，更要注意生命的特殊属性和特殊规律。

鱼类生理学研究者主要通过观察和实验两种方法来获取鱼类生理学的知识。所谓观察是指对动物的生命现象如实反映和记录，所谓实验则是指人为地控制或改变某些条件来考察生命现象的变化，以探求因果关系，认识生命现象的内在活动规律。观察和实验往往是密切联

系的,先观察某些现象,提出一些问题或设想,然后再根据设想进行实验设计,人为改变实验条件,再观察现象的变化,以求发现其内在的规律。经典生理学研究方法分为慢性动物实验与急性动物实验。

(一) 慢性动物实验

所谓**慢性动物实验**(chronic animal experiment)就是以完整的动物为对象,通过一定的手术方法进行处理,在保持动物机体完整性的前提下,尽可能接近正常的生活条件,较长时间内观察动物生理功能的变化。如为了研究某种内分泌腺的功能,可先摘去该内分泌腺,然后观察生理功能变化,从而推断这种内分泌腺的功能。由于这种研究方法在处理时需持续很长的时间进行观察,所以在手术过程中必须保持无菌状态,以防感染,实验要求较高。慢性动物实验的特点是保持了各器官的自然联系和相互作用,便于观察某一器官在正常情况下在整体中的生理作用及地位。缺点是影响因素较多,难以得出某一器官的详细作用机制。

(二) 急性动物实验

急性动物实验(acute animal experiment)可分为在体实验和离体实验。所谓**在体实验**(experiment in vivo)是指在动物麻醉状态下,对动物施行手术,暴露所要观察的器官,在人为控制条件下观察和记录生理活动的变化,也称活体解剖实验。如暴露出心脏,从外周给予不同药物,可观察这些药物对心脏活动的影响。而**离体实验**(experiment in vitro)是指从动物体内取出某一器官、组织或分离出某种细胞,置于适宜的人工环境中使其在短时间内保持生理功能,观察它们的功能活动及影响因素。如为了研究某种细胞离子通道的激活机制,可将该细胞分离出来进行培养,然后研究各种药物对该通道的作用。为了研究心脏活动规律,可将心脏从动物体内摘取出来,置于与体内环境相似的培养液中,保持心脏的正常状态,然后加入不同的药物观察心脏生理功能的变化。急性实验的方法有利于排除各种无关因素,控制外界变化因素,使实验条件易于控制,易于深入阐明所研究对象的生理功能,但需要指出的是离体实验方法因器官或组织已离开了动物整体,所处环境与在体内有很大差异,这种方法所取得的结果并不能完全代表它们在整体中的实际情况。

上述研究方法都是针对动物个体而言的。鱼类是生活在水中的,其生命活动与水中环境密不可分,水中的化学和物理因素,如水质、水温、盐度和其他生物量都对鱼类生理活动产生重要影响,鱼类对水中这种变化也产生了极强的适应性和应变性,与水中的生物和非生物因素构成了重要的生态平衡,因此,鱼类生理生态学研究也是鱼类生理学的一个重要方面,这是与其他陆生动物生理学不同的地方。

各种实验方法都有它的优点和特殊目的。实验方法是为研究目的而设计的,所以各有其局限性。生理学研究工作必须按研究目的选择实验方法,同时考虑到方法的局限性,以便对实验结果做出正确的评价。在生理实验中所用的许多机械的、电的、光的和化学的仪器或工具,它们的性能也会影响实验结果的正确性,所以仪器和工具的发展和新技术的应用,对生理学的发展有极大的促进作用。

二、鱼类生理学的研究水平

(一) 整体水平研究

动物是以整体形式而存在的,它体内的各器官的机能活动都是围绕整体的生命活动而进行。当外界环境发生改变时,动物总是以整体的形式对外界的变化发生反应,如动物遇到敌

害时的激怒或逃避行为。因此,在研究各器官机能活动时,必须从整体观点出发。如在上述例子中,肌肉运动增强,心跳、呼吸频率和强度也随之增加,其他许多生理活动也发生相应的变化,以完成上述行为。从根本上说,整体的生理反应是我们研究的最终目的,所以在研究中我们必须牢牢把握住整体的观念,从整体出发,研究各系统、器官生理活动规律和相互关系,以及动物与其生活环境之间的相互作用,阐明在内外环境变化时动物功能活动的变化和在整体存在状况下的整合机制。

(二) 系统和器官水平研究

完整的机体是由系统和器官组成的,欲了解各系统和器官在整体中的生理作用,就必须将它们分开,分别研究。因此,从系统和器官水平上的研究就是要观察和研究各系统和器官的活动、内在机制、影响和控制它们的因素,以及它们对整体活动的作用及意义。

(三) 细胞水平研究

细胞是进行生理活动的最小功能单位,器官的活动在很大程度上是组成该器官的各细胞活动过程中物理化学和生物学活动过程的总和。例如,肌肉的收缩功能、腺体的分泌功能都是由肌细胞和腺细胞的生理活动所决定的。因此,研究一个器官的功能时要从细胞的水平上进行,研究时可将某种组织的细胞从整体上分离出来,在人为控制条件下对其功能进行研究。用细胞进行研究的一个更大优点在于,实验条件易控,结果的因果关系明确,能将复杂问题简单化,得到比较明确的结论。但也必须注意到,一定的结果是在一定的条件下获得的,不能简单地把在细胞实验中得到的结果直接用来推测和解释该细胞在完整机体中的功能或所起的作用。在完整的机体内,细胞所处的环境比离体所处的环境复杂得多,因此对于某种细胞在完整机体中的生理功能分析,必须考虑到细胞在体内所处的环境条件可能发生的变化。在个别特殊情况下,在细胞研究所得的结果,有可能与整体水平研究中得到的结果不一致,这是细胞水平研究中尤其要注意的问题。细胞水平生理研究的发展已形成了一门独立的学科——细胞生理学。

(四) 分子水平研究

细胞的生理特性是由构成细胞的各个分子,特别是生物大分子的物理学和化学特性决定的。例如,肌细胞的收缩是肌凝蛋白分子构成粗肌丝,和横桥在一定条件下与肌纤蛋白分子结合,拖动细肌丝滑行而收缩;又如细胞膜的脂质双分子层中镶嵌着球状蛋白质分子,在酶和离子作用下,它的构型发生变化,使这个离子的专属通道开放或封闭,改变膜对离子的通透性,导致细胞生理活动的发生。这些生理变化又取决于其特殊的基因,不同环境条件下基因表达也可发生变化,因此,生理学研究已深入到分子水平。20世纪80年代以来,生物技术的革命使分子生物学研究得到深入发展,在分子水平取得了前所未有的巨大成就。从分子水平进行生理学研究能从本质上认识生命过程和现象,在分子水平进行生理学研究,探究生理功能调节的分子机制已成当前热点之一。

三、鱼类生理学与渔业生产及其他生物学科的关系

20世纪80年代以来,世界水产养殖产量持续增高,其中以鱼类产量占绝大多数,为满足包括中国在内的许多国家的蛋白质供应做出了重要贡献。为了满足人们对鱼类食用的大量需要,就必须通过人工繁殖进行规模化的苗种生产,以满足养殖需要。这一需求大大促进了鱼类生殖生理学的研究发展。鱼类养殖业的发展,急需开发适口的饲料,势必导致对消化、

营养生理等方面的研究,以便获得适口的全营养的配合饲料。鱼类资源的开发和保护,对鱼类的行为规律、鱼类的感觉和鱼类生态行为等方面,都需深入研究,以便根据鱼类的特点增加鱼类资源,提高渔获产量。这些都是经典鱼类生理学的研究内容,迄今仍有现实意义。由此可见,鱼类生理学是渔业生产的理论基础之一,是制定渔业技术措施和法规的根据之一。

中国鱼类生理研究结果对渔业生产和人类蛋白质供应做出了重要贡献。如1958年首次在池塘内成功地进行了家鱼自然繁殖,获得了体质健壮的鱼苗,从此结束了淡水养殖鱼苗世代依赖江中捕捞的历史,开创了淡水养鱼历史的新纪元。在此基础上,为了解决养殖生产上家鱼苗种供应问题,全国许多单位又深入进行了家鱼人工繁殖的基础研究和应用实验,阐明了家鱼成熟的调控机制,并将所取得的成果应用到生产中去,用注射鲤脑垂体和绒毛膜促性腺激素的方法,促使家鱼产卵、受精成功。由于新技术,如同位素示踪、电子显微镜、免疫细胞化学和放射免疫等技术的应用,并经过多个单位的通力合作,家鱼人工繁殖理论和技术都得到了突飞猛进的发展,产生了极大的社会效益和经济效益,为解决全国人民的吃鱼问题和开发蛋白来源做了开创性贡献。由于这项技术的应用推广,1962年全国人工繁殖鲢、鳙鱼苗10多亿尾;1987年,全国人工繁殖鱼苗超过2000多亿尾,是历史上从江中捕捞鱼苗最高纪录(1957年234亿尾)的近10倍。由于人工繁殖种苗问题得到了解决,淡水鱼产量大幅度增长,中国淡水养殖产量居世界第一。

另一方面,由于鱼类生理过程与人类的相似性,以及鱼类实验的简便性,使得鱼类成为很好的模式标本,被用来进行一些基础生理过程研究,如斑马鱼、青鳉、剑尾鱼等。斑马鱼的基因与人类基因的相似度达到87%,在其身上所得到的实验结果在多数情况下也适用于人体,因此受到生物学家的重视。近十年来,青鳉在分子毒理学研究中发挥了重要作用。利用转基因技术,将对环境毒物敏感的基因转入青鳉体内,利用这些基因对环境毒物的敏感性,检测这些基因在不同环境污染物中的变化。由于被选基因往往也是在高等动物或人类体内也能表达的基因,因此这种方法不仅是一个简便科学的评价环境污染的方法,同时也对污染物在人类体内可能的作用过程具有积极的提示作用。

第三节 鱼类生理学的发展简史

任何一门学科的发展都不是孤立的,都是与其他学科的发展有依赖关系。鱼类生理学是动物生理学的一个分支,了解动物生理学的发展史有助于了解和加深理解鱼类生理学的发展史。

一、中国古代生理学

生理学是随着医学而逐渐兴起的。我国古代医学的发达表明中国生理学的起源也很早,但在当时,生理学仅是医学的一部分,只有到了近代,生理学才独立出来。

3000年以前,我国已经建立了相当发达的医学。据《周礼》记载,当时临床医学已经分成内科、外科、膳食(营养卫生)和兽医四科。公元前2世纪(秦末汉初)出现了我国第一部医学经典著作——《黄帝内经》,建立了祖国医学最根本的指导思想——阴阳五行学说。它从朴素的唯物主义观点和辩证法观点解释人与自然的关系,说明人体内部脏腑之间的相互关系。其中《素问》篇有很大部分是陈述人体生理学知识,指导了医学和生理学的发展。

畜牧兽医学和家畜生理学的历史也十分悠久，早在公元前 10 世纪，我国已经有了关于针灸治疗兽病的记载，公元 3 世纪左右，对针灸的理论和方法已经有了较系统的总结，并在公元 5 世纪流传到国外。汉代的著作中，已经详细记载了家畜的阉割术。

在国外，古代医学的发展对人体和动物生理的知识有不少贡献。当时各国的宗教势力极大，支配着思想界，但仍有朴素的唯物主义思想出现。公元前 4 世纪古希腊名医希波克拉底（Hippocrates）创立气质学说，以整体观点看待有机体的机能。公元 2 世纪古罗马名医盖伦（Galen）从人体解剖的知识推论生理机能，并进行过初步的动物活体解剖，对医学贡献很大。

二、近代生理学的发展

生理学真正成为一门实验性的科学是从 17 世纪开始的。当时西欧资本主义正在兴起，社会生产力开始有了新的发展，这就为近代自然科学的发展创造了条件。1628 年英国内科医生威廉·哈维（Willian Harvey）出版了《心血运动论》一书，这是历史上第一次以明确的实验论证了血液循环的方式、途径和规律。提出了心脏血液循环的中心论点。更重要的是他创造了活体解剖进行生理学研究的方法，开创了生理学研究的新纪元。17~18 世纪，显微镜的发明和物理学、化学的迅速发展，又进一步丰富了哈维的实验结果。1661 年意大利组织学家 Malpighi 利用显微镜发现了毛细血管是联系动脉和静脉之间的结构，血液循环的全部路径才搞清楚，从结构上证实了哈维对循环系统的推论，并确立了循环生理的基本规律。

17 世纪法国哲学家笛卡儿（Descartes）根据角膜被接触刺激即引起眨眼反应等现象，首先提出了反射的概念，认为动物体的每一活动都是对于外界一定刺激的反应，刺激与反应之间有固定的神经联系，犹如光被投到镜子上被反射出来一样。他的这种反射概念当时还是一种想象，并没有实验根据，直至 19 世纪初期由于脊髓背根司感觉和腹根司运动的发现，才获得结构与功能的依据，并对以后神经系统生理学的发展起了积极的启蒙作用。随后，一系列科学理论的成果更将生理学研究推向了一个新阶段。俄国科学家罗蒙诺索夫首创物质与能量不灭定律，法国化学家拉瓦锡（Lavoisier）的关于燃烧与呼吸的原理为机体新陈代谢的研究奠定了基础。意大利学者加尔瓦尼（Galvani）发现肌肉收缩时能产生电流，开辟了电生理研究的新领域，对兴奋的过程及其本质问题的研究起了重要作用。

到了 19 世纪上叶，生理学得到迅速的发展，新的实验方法产生，大量实验数据的获得导致了許多新理论的诞生。如法国著名生理学家贝尔纳提出的内环境概念目前已成为生理学中的一个指导性理论。德国的路德维希所发明的记纹鼓，长期以来成为生理学实验室的必备仪器，至 20 世纪 80 年代还在教学实验中使用，他还对血液循环的神经调节和肾脏的泌尿生理提出了有价值的设想。德国海登海因首次运用了慢性的小胃制备法以研究胃液分泌的机制，被称为海氏小胃。小胃制备法后来经俄国著名生理学家巴甫洛夫改良成为巴氏小胃，从而分别证明了胃液分泌的调节既有体液机制又有神经机制，他们都对消化生理做出了不朽的贡献。英国著名生理学家谢灵顿（Sherrington）以客观实验证据丰富了反射理论，阐明了神经系统活动的一些基本规律，对中枢神经系统低级中枢部位的反射活动做了研究，对机体整体协调活动提供了理论基础。俄国著名生理学家巴甫洛夫通过对神经系统和消化腺机能的神经调节问题研究，创立了高级神经活动学说，阐明了完整机体在与周围环境相互作用下进

行活动的规律,对思维、精神活动的研究提供了实验方法。

三、现代生理学的发展

19 世纪后叶和 20 世纪以来,生理学研究进入了系统化的境界,它通过神经活动和内分泌的研究把机体各器官活动联系成一个整体。同时随着其他学科和技术的发展而向纵深发展,它已不再停留在器官的生理机能上,而是深入到研究细胞活动的作用机制,以分子水平解释发生机能作用的动因。它已发展到跳出医学的范围而被广泛应用于生产实践,为国民生产造福。

随着社会发展和生产需要,生理学产生了许多分支。目前从医学出发,分为正常生理学和病理生理学;从研究对象出发,分为人体生理学、家畜生理学、鱼类生理学、昆虫生理学和比较生理学等;从机体活动的特点出发,分为运动生理学、高山生理学、潜水生理学和高空生理学等;从机体结构出发,分为细胞生理学、组织生理学等。

我国现代生理学只有几十年的历史。初级阶段工作是少量零星的,1926 年成立了中国生理协会,随后创办了《中国生理学杂志》,对我国生理学的发展起了一定的推动作用。从此我国生理学工作得到比较广泛的开展,出现了不少杰出的生理学家,积累了大量资料。

四、鱼类生理学的发展简况

鱼类生理学研究只有几十年的历史,在早期,各国科学家们从经济上和科学上需要,做了一些零星实验,研究成果散见于有关期刊中。1936 年翁德(W. Wunder)编著了《中欧淡水鱼的生理学》,20 世纪 50 年代川本信之编著了《鱼类生理学》,1941 年苏联普契科夫编写了较系统的《鱼类生理学》教材。20 世纪 40~50 年代,研究鱼类生理学者显著增多,1957 年勃朗(M. E. Brown)主编了比较全面而系统的《鱼类生理学》,同年匹克福特(G. E. Pickford)和阿兹(E. H. Atz)合写了《鱼类垂体生理学》经典著作。霍尔(W. S. Hoar)和朗德(D. J. Randall)等用了 10 多年的时间,编著了一部目前包括 12 卷的《鱼类生理学》巨著。近年来国内外的鱼类生理学发展迅速,取得了一系列成果,在 20 世纪 Hoar 主编 12 卷系列鱼类生理学专著基础上,国际上又陆续出版了不少专著充实了这一系列。这些专著中既有综合性的,如 David H. Evans 2006 年主编的 Physiology of Fish,此书主要以海水鱼为对象,也有针对某一系统的专著,如 George Iwana 1996 年主编的 The Fish Immune System,还有专门针对某一地区鱼类的,如 Adalberto L. Val 2006 年主编的 Physiology of Tropical Fishes,还有专门针对某一种鱼类的,如 E. Donald Stevens 2001 年主编的 Tuna: physiology, ecology, and evaluation 等。

随着水产养殖的发展,鱼类生理学得到飞速发展,已成为一个重要的研究领域,特别是在营养、生殖两个与生产密切联系的领域。如鱼类营养学的成果极大地促进了鱼类饲料业的发展,为鱼类生产提供了高效安全的饲料,促进了水产养殖业的发展。近年营养繁殖学概念的提出更是将营养与繁殖联系在一起,该理论认为母体在培养阶段营养的好坏,直接影响鱼卵的胚胎发育和其后仍依靠内源性营养作为能源物质发育的整个时期。母体营养对其生殖性能(生殖的履行)的影响是决定苗种生产成功的主要限制因素。从生物学的角度来看,水产动物的繁殖全过程应包括受精(交配)-产卵-孵出幼体。从水产养殖的角度来看,养殖动物繁殖的过程,主要是提供苗种,所以繁殖的范畴应包括从亲体的培育开始到商品的苗种(幼

体) 养成, 所以营养繁殖学的范畴主要是亲体和幼体的培育阶段营养与生殖力、孵化率、幼体成活率的关系。

思 考 题

1. 简述鱼类生理学的主要任务及其在生产中的应用。
2. 简述鱼类生理学的发展简史。

第二章

细胞的基本功能

本章提要 细胞是机体的基本结构和功能单位。机体由大量细胞及其产生的基质组成。体内所有生理功能或生物化学反应，都是在细胞的基础上进行的。细胞可分为细胞膜、细胞质和细胞核三部分。细胞膜是包裹细胞的一层薄膜，它不但与环境进行有选择性的物质交换，维持细胞的生命活动，而且细胞所在环境中的各种物理和化学刺激，大都首先作用于细胞膜，然后再影响细胞内的各种过程，从而起着重要的信息传导功能。本章将着重讨论细胞膜的基本结构及物质转运功能，细胞膜的跨膜信号传递功能，细胞的兴奋性和生物电现象，肌细胞的收缩功能和鱼类的放电。

第一节 细胞膜的基本结构及物质转运功能

细胞膜 (cell membrane) 是细胞表面一层连续而封闭的界膜，又称**质膜**或**浆膜** (plasma membrane)，它把细胞内容物和细胞的周围环境分隔开来，使细胞成为环境中独立的单位。细胞内部也存在着类似细胞膜的结构，如构成线粒体、内质网等细胞器的膜。

一、细胞膜的基本结构

细胞膜主要由**液态脂质** (lipid) 构成，其中镶嵌着特殊的**蛋白质** (protein)、糖类等物质。其中以脂类最多，蛋白质次之，糖类只占极少量。细胞膜的结构理论是 Singer 和 Nicholson 于 1972 年提出的**液态镶嵌模型** (fluid mosaic model)：膜的共同结构特点是以液态的脂质双分子层为基架，其中镶嵌着许多不同结构和功能的蛋白质 (图 2-1)。

(一) 脂质双分子层

膜的脂质以**磷脂** (phospholipid) 为主，约占脂质类总量的 70% 以上，其次是**胆固醇** (cholesterol)，一般低于 30%，还有少量**糖脂** (glycolipid)，不超过 10%。细胞膜的磷脂主要分为四种，即**磷脂酰胆碱**、**磷脂酰乙醇胺**、**磷脂酰丝氨酸**和**磷脂酰肌醇**。后三者为含氨基酸的磷脂，几乎全部分布在膜的靠胞浆侧，与细胞接受外界影响、并把信息传递到细胞内的过程有关。而**鞘脂**和**磷脂酰胆碱**主要分布在膜的外层。所有的膜脂质都是一些**双嗜性分子** (amphiphilic molecule)，磷脂一端的磷酸和碱基、胆固醇的羟基以及糖脂分子中的糖链等是亲水性极性基团，而另一端的长烃链则是疏水性非极性基团。这些分子以**脂质双层** (lipid bilayer) 的形式存在于质膜中。亲水性基团朝向细胞外液或胞质，疏水性基团则彼此相对，形成膜内部的疏水区 (图 2-1)。膜脂质双层中的脂质构成是不对称的，含氨基酸的磷脂 (磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇) 主要分布在膜的近胞质的内层，而**磷脂酰胆碱**的大部分和全部糖脂都分布在膜的外侧。

由于脂质的熔点较低,膜中脂质分子在一般体温条件下呈液态,即膜具有某种程度的流动性。但膜的流动性一般只允许脂质分子在同一分子层内做横向运动,并且使嵌入的蛋白质在液态脂质双分子层中移膜,脂质的流动性使细胞能做变形运动。细胞的许多功能,如功能蛋白的相互作用、胞吞和胞吐作用、细胞的运动和分裂等都源于质膜的流动性。

(二) 细胞膜的蛋白质

膜蛋白质分为两种,表面蛋

白质(peripheral protein)和结合蛋白质(integral protein)。表面蛋白质以其肽链中带电的氨基酸或基团与膜两侧的脂质极性基团相互吸引,使蛋白质分子像是附着在膜表面,占膜蛋白的20%~30%;结合蛋白质的肽链则可以一次或反复多次贯穿整个脂质双分子层,占膜蛋白的70%~80%。结合蛋白质肽链也有双嗜性,贯穿整个脂质双分子层的肽段以疏水性残基为主,肽键之间易于形成氢键,因而以 α -螺旋结构存在,该结构正好与膜内疏水性烃基相吸引,肽链的两端露出在膜的两侧。这个疏水的 α -螺旋跨膜片段需要由18~21个疏水性氨基酸构成,才能形成足够跨越膜中脂肪酸烃链构成的疏水区的结构。因此,根据肽链中疏水片段的数目及其他理化特性,就可以推测出 α -螺旋的数目。与物质跨膜转动相关的功能蛋白质,如载体(carrier or transporter)、通道(channel)和离子泵(ion pump)等都属于结合蛋白质。

(三) 细胞膜的糖类

细胞膜所含糖类甚少,占2%~10%,主要是一些寡糖和多糖链,它们都以共价键的形式和膜脂质或蛋白质结合,形成糖脂(glycolipid)和糖蛋白(glycoprotein)。这些糖链仅存在于细胞膜的外侧,它们的意义之一在于以其单糖排列顺序上的特异性,作为它们所在细胞或它们所结合的蛋白质的特异性“标志”。例如,有些糖链可以作为抗原决定簇,表示某种免疫信息;有些则是作为膜受体的“可识别”部分,能特异地与某种递质、激素或其他化学信号分子相结合。如人的红细胞ABO血型系统中,A型抗原和B型抗原的差别仅在于结合在红细胞膜脂质的鞘氨醇分子上的寡糖链中一个糖基的不同。这说明生物体内不仅是多聚核苷酸中的碱基排列顺序和肽链中氨基酸的排列顺序可以起“分子语言”的作用,而且有些糖类物质中所含糖基序列的不同也可起类似的作用。

二、细胞膜的跨膜物质转运

细胞膜不仅有效地分隔着细胞内外物质使它们处于不同状态,同时细胞的新陈代谢等活动又需要多种物质能够透过细胞膜进出细胞。细胞膜等具有选择通透性,因此又把这些生物膜叫半透膜。根据跨膜物质转运过程中物质运动的方向和是否需要供给能量,转运基本上可分为被动转运和主动转运两大类(图2-2)。

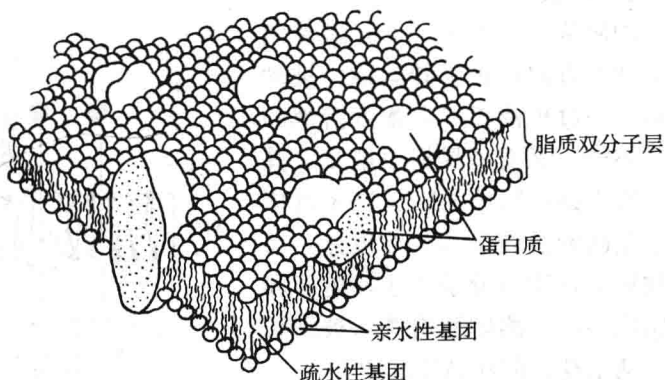


图 2-1 膜的液态镶嵌模型

(自生理学,姚泰,2002)

（一）被动转运

物质从高浓度的一侧，顺着电化学梯度方向的跨膜转运称为被动转运。该过程消耗了高浓度溶液的化学势能，无需外界提供能量。其主要特点是：物质的转运速率既依赖于膜两侧被转运物的浓度差，又与被转运物质的分子大小、电荷和在脂质层中的溶解性有关。被动转运包括单纯扩散和易化扩散。

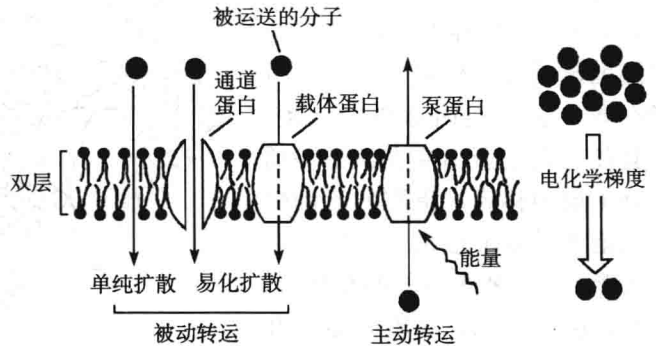


图 2-2 被动转运与主动转运示意图

（自动物生理学，柳巨雄，2002）

1. 单纯扩散 单纯扩散（simple diffusion）是指脂溶性的物质或离子顺着电化学梯度通过细胞膜的

转动方式，这是一种简单的穿越质膜的物理扩散，没有生物学转运机制参与。在生物体系中，只有氧、氮、苯等疏水性分子及二氧化碳、甘油、尿素等小的极性分子能进行单纯扩散。扩散的方向和速度取决于物质本身在膜两侧的浓度差和膜对该物质的通透性，后者取决于物质的脂溶性和分子大小。如上述物质，它们溶解在细胞内、外液，又是脂溶性的，因此易于跨过脂质膜。水分子作为分子极小的极性分子，又不带电荷，所以具有很高的膜通透性。同时，水分子还可以通过水通道（water channel）跨膜转运。

2. 易化扩散 易化扩散（facilitated diffusion）是指一些不溶于脂质或溶解度小的物质，由于本身无法直接穿越细胞膜，必须借助于膜中某些特殊蛋白质的帮助，从膜的高浓度一侧向低浓度一侧转移的方式。小的带电离子和分子质量稍大的水溶性分子（如葡萄糖、氨基酸）跨膜转运都是易化扩散。易化扩散根据途径不同可分为两种类型：以载体为介导的易化扩散（facilitated diffusion via carrier）和以通道为介导的易化扩散（facilitated diffusion via ion channel）。

载体是指细胞膜上一类特殊蛋白质，它能在物质高浓度一侧与被转运物质发生特异性结合，载体与被转运物质结合后其蛋白质构象发生变化，这种构象变化使被转运物质从膜的高浓度一侧转运到低浓度一侧，并释放出来（图 2-3）。载体介导的易化扩散有以下特征：①**特异性**（speciality）。即载体只能特异地转运一种或几种溶质，这是因为载体分子上的结合点与被转运物质在分子结构上具有特异性的结合关系。②**饱和**（saturation）现象。载体的运载能力是有一定限度的，当被转运物质达到一定数量时，运载能力就不再增加，这是因为每一种载体与被运载物质的结合位点数是有限的。③**竞争性抑制**（competitive inhibition）。某些载体能转运两种或两种以上物质，当这些物质同时存在时，则它们可竞争性地与载体结合。这是因为这些物质与载体的结合位点相同。

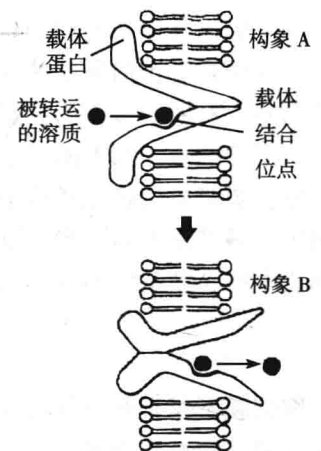


图 2-3 载体介导的易化扩散

（自动物生理学，柳巨雄，2002）

通道是指一类贯穿脂质双层、中央带有亲水性孔道、能介导离子跨膜运输的一类膜蛋白质,因经通道介导的溶质几乎全是离子,所以通道也称离子通道。通道是由蛋白质分子中若干亚单位(如图 2-4 所示,烟碱型乙酰胆碱化学门控通道,简称 N-Ach 通道)或结构域围成的贯穿膜的中空的管道样构象组成。以离子通道为中介的易化扩散的特点首先是速度快,每秒钟每个离子通道可最大运送 $10^6 \sim 10^8$ 数量级的离子,远大于载体的每秒 $10^3 \sim 10^5$ 个离子或分子的转运速度,这是两者的最大区别;其次是选择性,不同离子通道对一种或几种离子有较高的通透能力,而对其他离子则通透性很小或不通透。例如,钾通道对 K^+ 和 Na^+ 的通透性之比约为 100:1,阳离子通道对小的阳离子如 K^+ 和 Na^+ 都高度通透,而对 Cl^- 则不通透。根据离子通道的选择性可将通道分为 Na^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和 K^+ 通道等。还有一个特性就是门控性,通道的开放和关闭是由通道内部的某些“闸门”基团来控制,它们的位置决定了通道的开闭状态。闸门的开启与否受到各种因子控制。在静息状态下,这些闸门处于关闭状态,受到刺激后,闸门开启。根据控制这些闸门或通道开闭因子的差异,将通道分为化学物质控制其开闭的**化学门控通道**(chemically gated channel)、膜两侧电位差控制的**电压门控通道**(voltage gated channel)(如 Na^+ 通道)和机械信号控制的**机械门控通道**(mechanically gated channel)等。

(二) 主动转运

如表 2-1 所示,一些离子在细胞内外的分布存在显著差别。细胞之所以能维持这种恒定的离子梯度差,是由于细胞膜或膜所在细胞通过供给能量,具有逆浓度梯度转运物质的功能。物质从细胞膜低浓度一侧运送到高浓度一侧,即逆浓度梯度方向的耗能跨膜转运过程称为**主动转运**(active transport)。如果被运送物质带有电荷,则物质跨膜运送时可能需要逆两个梯度,一是浓度梯度,二是电荷梯度,这二者总和又称为**电化学梯度**(electrochemical gradient)。

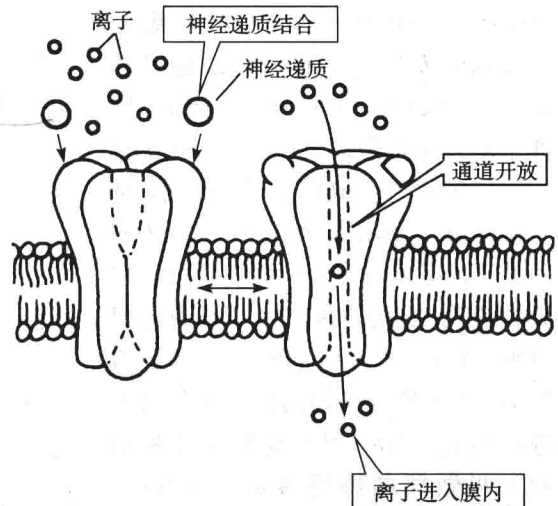


图 2-4 离子蛋白质的分子组成模式图
多个亚单位的化学依从性蛋白质通道与化学
信号(神经递质)结合(左)时,通道开启(右)
(自生理学,姚泰,2002)

表 2-1 典型的哺乳动物细胞内外离子浓度的比较 (mmol/L)

组 分	胞 内	胞 外
K^+	140	5
Na^+	5~15	145
Mg^{2+}	30	1~2
Ca^{2+}	1~2	2.5~5
H^+	4×10^{-5} (pH7.4)	4×10^{-5} (pH7.4)
Cl^-	4	110

主动转运分为原发性主动转运(primary active transport)或初级主动转运和继发性主动转运或次级主动转运(secondary active transport)。原发性主动转运所需能量由 ATP 直接提供。在细胞膜上普遍存在着一种钠-钾泵(sodium - potassium pump)又简称钠泵(sodium pump)的膜蛋白,它能分解 ATP 直接获得能量,逆着浓度差将细胞内的 Na^+ 移出膜外并将细胞外的 K^+ 移入膜内。如两种物质是同方向进行转运(Na^+ 和葡萄糖从肠腔被吸收)叫做同向协同转运(symport concerted transport),如是反向进行转运(肾小管内 H^+ - Na^+ 交换等),叫做反向协同转运(antiport concerted transport)。钠泵由催化亚单位和一个糖蛋白以四聚体形式存在于膜上,其活动需要 Na^+ 和 K^+ 的特定分布(膜内 Na^+ 浓度的提高和膜外 K^+ 浓度的提高)时才能分解胞内的 ATP 提供能量而进行,因此又被称为 Na^+ - K^+ 依赖式 ATP 酶。钠泵的作用机理可用图 2-5 说明:钠泵与膜内 Na^+ 结合,酶被激活并在细胞质侧水解 ATP,泵本身被磷酸化,其诱导的构象变化运送 Na^+ 通过膜并在外侧释放,此时的泵与膜外 K^+ 结合,泵去磷酸化,钠泵回到原来的构象,并运送 K^+ 通过膜释放到胞内。结果钠泵每分解一个 ATP 将 3 个 Na^+ 释放到胞外,同时将 2 个 K^+ 移入细胞内。钠泵活动具有重要的生理意义:①细胞内高 K^+ 水平是许多代谢反应必备的条件。②维持细胞内外离子不均匀分布,建立起一种势能贮备,可以完成许多生理功能。如这种势能贮备维持了细胞膜的静息电位,使其成为可兴奋细胞。③为继发性主动运输提供能量。④维持细胞质渗透压和细胞容积的相对稳定。如果用钠泵抑制剂哇巴因(ouabain)抑制钠泵活动时,从细胞质漏出的 K^+ 不如漏入胞质的 Na^+ 和 Cl^- 多,而使胞质渗透压升高,细胞因进水而肿胀。⑤对维持细胞内 pH 的稳定也具有重要意义,因为钠泵维持的膜内外 Na^+ 浓度差是维持 H^+ - Na^+ 交换的动力。⑥是 Na^+ - Ca^{2+} 交换的动力,故对维

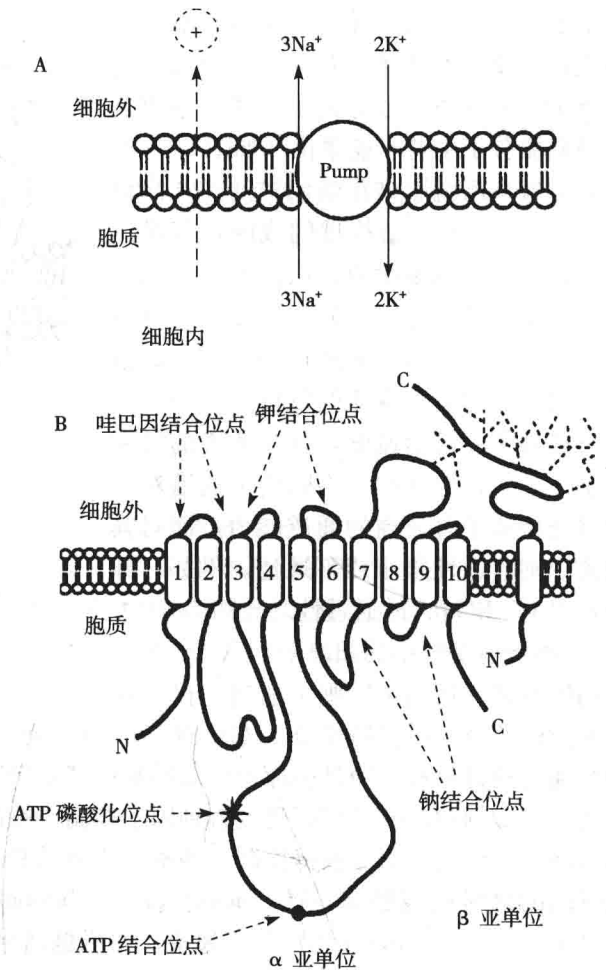


图 2-5 钠泵的功能活动及分子结构示意图

- A. 钠泵以 2K^+ 入内和 3Na^+ 外排的方式主动转运,产生正电荷的外向净移动
- B. 钠泵分子二级结构: α 亚单位为 10 次跨膜结构, N 端和 C 端都在胞质侧, N 端 4、5 跨膜段之间形成一个大的胞内环,上面有 ATP 磷酸化位点和 ATP 结合位点, Na^+ 结合位点位于胞内环, K^+ 和哇巴因(钠泵的特异性阻断剂)的结合位点分别位于不同的胞外环; β 亚单位只有 1 次跨膜结构

(自生理学,姚泰,2006)

持细胞内 Ca^{2+} 的浓度稳定也有重要作用。继发性主动转运是指驱动力不是直接来于 ATP 分解,而是来自原发性主动转运所形成的离子浓度梯度而进行的物质逆浓度梯度和电位梯度的跨膜转运方式。如钠泵的活动所形成膜内外两侧的 Na^+ 浓度差可为小肠上皮细胞逆浓度梯度吸收葡萄糖和氨基酸等提供能量(图 2-6), $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换和 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换等都属于继发性主动转运。

研究表明,静止动物消耗 ATP 的 1/3 用于离子泵的活动,说明主动转运是机体最重要的物质转运形式。除钠-钾泵外,体内类似的还有钙泵($\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ 依赖式 ATP 酶)、质子泵($\text{H}^+ - \text{K}^+$ 依赖式 ATP 酶)等,分别与肌细胞收缩和胃酸分泌等生理活动有关。钠-钙泵主要分布在骨骼肌和心肌细胞内部的肌浆网上,激活时可将胞浆中的 Ca^{2+} 迅速聚集到肌浆网内部,使胞浆中 Ca^{2+} 浓度在短时间下降到原来的 1/100,这是诱发肌肉舒张的关键因素。

(三) 出胞(exocytosis)与入胞(endocytosis)式物质转运

细胞对于生物大分子和固态、液态的物质团块的转运,则是通过出胞和入胞作用来实现的。出胞(exocytosis)是指胞质内的大分子物质以分泌囊泡的形式排出细胞的过程,又称为胞吐或外排,如神经递质的释放、外分泌细胞将酶原颗粒和黏液排放到腺导管、内分泌细胞将激素分泌到组织液等。细胞内物质先被囊泡裹入形成分泌泡,然后与细胞膜接触、融合并向外释放被裹入的物质,而囊泡膜随即成为细胞膜的组分。出胞有两种形式:一种是不间断地从细胞排放出囊泡所含的大分子物质,如小肠黏膜杯细胞持续分泌黏液;另一种是合成的物质先贮存在细胞内,当受到信号诱导时才排出细胞,这是受调节的出胞过程,如动作电位引起的神经末梢递质的释放。这种受调节的出胞过程与刺激物引起的 Ca^{2+} 内流有关,是细胞内 Ca^{2+} 浓度升高引发的。

细胞从外界吸附的大分子或颗粒,逐渐被细胞膜的一小部分包围、内陷,然后从细胞膜上脱落下来而形成含有摄入物质的细胞内囊泡的过程,称为入胞(endocytosis)或内吞作用。其过程与出胞作用类似而走向相反(图 2-7)。

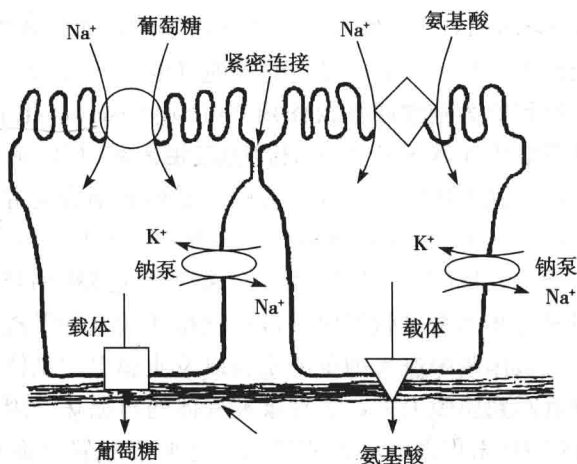


图 2-6 葡萄糖和氨基酸的继发性主动转运示意图
(自生理学,姚泰,2006)

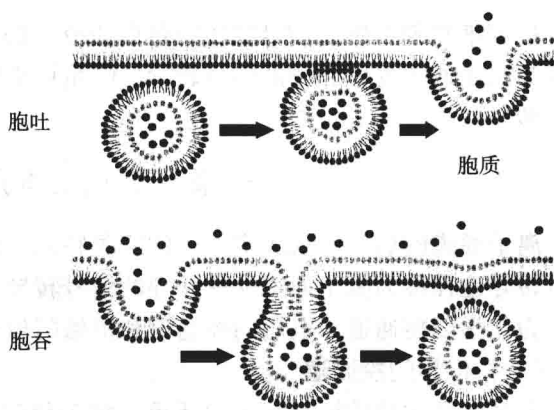


图 2-7 胞吐(exocytosis)与胞吞(endocytosis)示意图
胞吐在胞浆侧有两层膜的融合,而胞吞在胞外无两层膜的融合
(自 Review of Medical Physiology, William F. Ganong, 2001)

入胞作用可分为以下几种形式：如细胞摄取的是固体物质，可形成大的囊泡，称为吞噬作用 (phagocytosis)，只发生在一些特殊细胞，如单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等，吞噬泡直径较大 ($1\sim 2\mu\text{m}$)；以小的囊泡 ($0.1\sim 0.2\mu\text{m}$) 形式将细胞周围的微滴状液体吞入细胞内的过程称为胞饮或吞饮作用 (pinocytosis)，几乎所有细胞都可发生；吞饮又包括细胞外液及其溶质连续不断进入细胞的液相入胞 (fluid-phase endocytosis)，和以被内吞物 (配体) 与细胞表面的专一性膜蛋白 (受体) 结合为起始的入胞，称为受体介导式入胞 (receptor-mediated endocytosis)。受体介导式入胞是一种专一性很强的内吞作用，能使细胞选择性地摄入大量的专一性配体，而无需摄入体积相当大的细胞外液，转运效率高。动物细胞摄取胆固醇和低密度脂蛋白的过程就是通过这种形式实现的。

入胞作用中进入细胞的质膜以及质膜上的受体通常都不会被破坏，而是通过外排作用等迅速返回到质膜上去，实现膜及受体的再循环。因而，即使功能强大的吞噬细胞，在人工培养液中 1h 累积吞入胞浆的膜面积达原细胞膜总面积的 $50\%\sim 200\%$ ，细胞膜总面积也并无明显改变。

第二节 细胞膜的跨膜信号转导功能

动物体是一个多细胞的生物统一体，在结构上，可通过黏附分子直接接触、或通过间隙连接的通道等直接联系、或通过分泌化学信号间接联系。在机能上，细胞与细胞之间则相互传递信号，完成细胞的各项功能。这些信号物质包括激素、神经递质、细胞因子等。根据作用方式不同，可将它们大体分为两类：一类是扩散透过细胞膜，与胞内受体结合后，发挥作用的疏水性类固醇激素、维生素 D 和甲状腺激素；另一类是只能作用于细胞膜表面的受体或起受体样作用的蛋白质，结合后再通过细胞内一系列以蛋白构象和功能变化为基础的级联反应，产生生物学效应，此即跨膜信号转导 (transmembrane signal transduction) 或跨膜信号传递 (transmembrane signaling)，它们为数更多，在化学上属于亲水性分子。此外，光、电和机械信号也可作用于膜受体或膜上具有感受功能的离子通道，再经信号转导引起生物效应。

根据细胞膜上感受信号物质的蛋白质分子的结构和功能的不同，跨膜信号转导的路径大致分为离子通道受体介导的信号转导、G 蛋白耦联受体介导的信号转导和酶耦联受体介导的信号转导。

一、离子通道受体介导的信号转导

离子通道的启闭不仅决定离子的跨膜转运，而且涉及化学信号的跨膜转导，因此，这一信号转导途径称为离子通道受体介导的信号转导。根据控制离子通道开放和关闭的原理不同可分为化学门控通道、电压门控通道和机械门控通道。

(一) 化学门控通道

由某些化学物质控制开闭的通道，称为化学门控通道。如在神经-肌肉接头处，当神经末梢有冲动到达时可释放神经递质 (neurotransmitter) 乙酰胆碱 (ACh)，ACh 扩散过间隙到运动终板膜，与终板膜上 N-ACh 化学门控通道 (图 2-4) 的 α 亚单位结合，打开通道使 Na^+ 和 K^+ 跨膜易化扩散，产生终板电位而完成跨膜信号传递。目前已经证明一些氨基酸类

神经递质,包括谷氨酸、天冬氨酸、 γ -氨基丁酸和甘氨酸等,主要通过类似机制影响其靶细胞。

(二) 电压门控通道

由所在膜两侧电位差的改变决定其开闭的通道,称为电压门控通道。在动物界,除了一些特殊的鱼类,一般不存在专门感受外界电刺激或电场改变的器官或感受细胞,但在体内有很多细胞,如神经细胞和各种肌细胞,它们的细胞膜中却具有多种电压门控通道蛋白质,它们可由于同一细胞的膜两侧出现的电位改变而出现通道的开放,并由于随之出现的跨膜离子流,而出现这些通道所在膜的特有的跨膜电位改变或细胞内功能变化。例如,心肌细胞T管膜上的L型钙通道在动作电位发生时,T管膜的去极化可激活这种钙通道,它的开放不仅引起 Ca^{2+} 本身的内流,而且内流的 Ca^{2+} 又作为第二信使,进一步激活肌质网的钙释放通道,引起胞质 Ca^{2+} 浓度的升高和肌细胞的收缩,从而实现动作电位(电信号)的信号转导。

(三) 机械门控通道

由机械刺激控制开闭的通道,称为机械门控通道。体内存在不少能感受机械性刺激并引起自身功能改变的细胞。如内耳毛细胞顶部的听毛在受到切向力的作用产生弯曲时,毛细胞会出现短暂的感受器电位。这也是一种跨膜信号转换,即外来机械性信号通过某种膜结构内的过程,引起细胞的跨膜电位变化。据精细观察,从听毛受力而致听毛根部所在膜的变形到该处膜出现跨膜离子移动之间只有极短的潜伏期,因而推测可能是膜的局部变形或牵引,直接激活了附近膜中的机械门控通道。在下丘脑的渗透压敏感神经元的细胞膜上,有一种牵张刺激引起失活的机械门控阳离子通道开放,它负责血浆渗透压信号的跨膜转导,进而调节血管升压素的分泌。当血浆渗透压降低时,细胞发生肿胀而使细胞膜的张力增加,促使该通道失活。这种产生内向电流的阳离子通道的失活会使膜发生超极化,后者可减少经电压门控钙通道流入细胞内的 Ca^{2+} 和由 Ca^{2+} 诱发的血管升压素的分泌。

电压门控通道和机械门控通道通常不称为受体,但事实上,它们是接受电信号和机械信号的“受体”,并通过通道的开放、关闭和离子跨膜流动把信号传递到细胞内部。电压门控通道和机械门控通道不仅是物质(离子)的跨膜转运通路,更重要的是它们在实现体内各种电信号和机械信号的跨膜转导中起着关键作用。

二、G 蛋白耦联受体介导的信号转导

由G蛋白耦联受体介导的信号转导是通过膜受体、G蛋白、G蛋白效应器和第二信使等一系列存在于细胞膜和胞质中的信号分子的活动实现的。即膜受体与外来信号结合后,通过构象变化结合并激活G蛋白,后者激活或抑制膜的效应器蛋白,效应器蛋白使第二信使生成增多或减少,把信号向细胞内转导。

(一) 参与G蛋白耦联受体跨膜信号转导的信号分子

1. G蛋白耦联受体 G蛋白耦联受体(G protein-linked receptor),也称促代谢型受体(metabotropic receptor),是受体中十分重要的一类,如肾上腺素能 α 和 β 受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)、5-羟色胺受体、嗅觉受体、视紫红质受体(Rh)以及多数肽类激素的受体等都属此类,总数达1000左右,均属于同一个超家族,每一受体都有一个较长的N端位于膜的外侧,都是由7段 α 螺旋结构7次穿越细胞膜,因而又称为7次跨膜受体,其C端位于细胞膜内侧。受体结合配体后,发生构象变化并激活G蛋白。

2. **G 蛋白 鸟苷酸结合蛋白** (guanine nucleotide - binding protein) 简称 **G 蛋白** (G protein)，位于膜内侧，通常由 α 、 β 、 γ 三个亚单位形成，又称异三聚体 G 蛋白。根据 α 亚单位基因序列的同源性可分为 4 类，即 G_s 家族、 G_i 家族、 G_q 家族和 G_{12} 家族。每一类 G 蛋白还包括若干亚型。 α 亚单位具有催化作用，G 蛋白的共同特点是其 α 亚单位同时具有结合 GTP、GDP、环化酶的位点和 GTP 酶活性。G 蛋白以结合 GDP 的失活型或结合 GTP 的激活型两种形式存在，并能相互转化。当细胞外信号分子与受体结合后，与 GDP 结合的失活型 G 蛋白（图 2-8A）的 α 亚单位，便与活化的受体结合并发生构象变化（图 2-8B）， α 亚单位的构象改变导致其与 GDP 解离，并与胞质中的 GTP 结合，形成激活型 G 蛋白（图 2-8C）， α 亚单位随即与 β - γ 亚单位分离并与活化受体解离，形成 α 亚单位-GTP 和 β - γ 亚单位两部分，它们均可进一步激活膜的效应器蛋白，把信号向细胞内转导。由于 α 亚单位同时具有 GTP 酶活性，可将与它结合的 GTP 水解生成 GDP（图 2-8D），并与 GDP 和 β - γ 亚单位相继结合，形成失活型的 G 蛋白，从而终止信号转导。与激活型 G 蛋白解离后的已活化的受体还可以和另外的 G 蛋白结合并使之活化，从而实现信号放大作用。

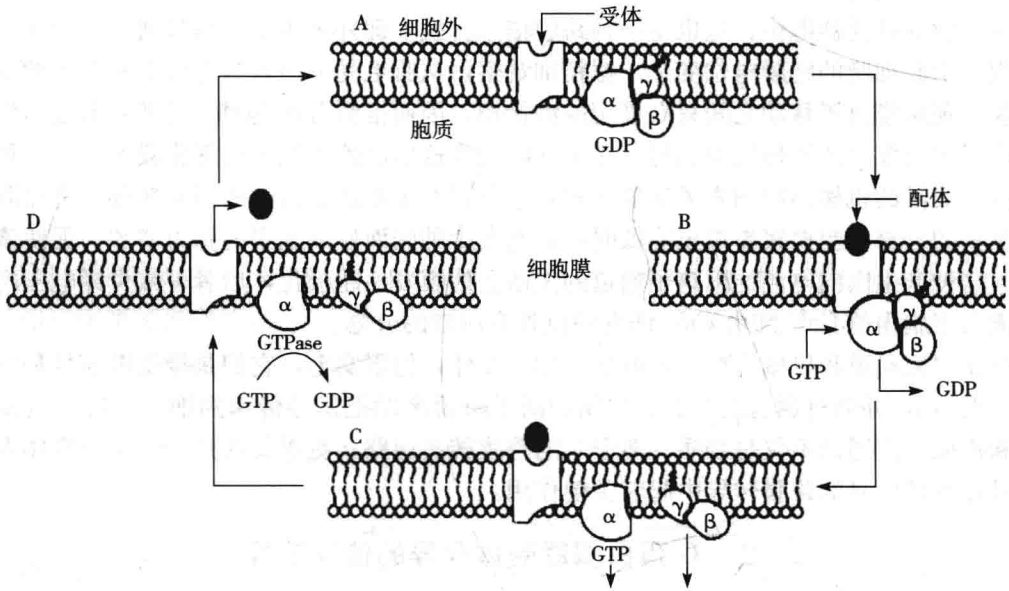


图 2-8 G 蛋白耦联受体实现跨膜转运示意图
(自生理学, 姚泰, 2006)

小 G 蛋白 (small G protein) 在分子构成上相当于 G 蛋白的 α 亚单位，同样具有结合 GTP 或 GDP 的能力和 GTP 酶活性。与 G 蛋白不同的是，它在激活过程中 GDP 的解离非常缓慢，GTP 酶活性也较低。

3. **G 蛋白效应器** (G protein effector) 包括催化生成（或分解）第二信使的酶和离子通道两种。G 蛋白调控的效应器酶主要有腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2 , PLA_2)、鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase, GC) 和 cGMP 磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE)，它们都能通过生成（或分解）第二信使，实现细胞外信号向细胞内的转导。此外，某些离子通道也可以接受 G 蛋白的直接或间接（通过第二信使）的调控。