

LINCHUANGSHENGLIXUE

临床生理学

主编 孙庆伟 王文德 王秀国 李史明 郑先科

LINCHUANGSHENGLIXUE

江西高校出版社

临床生理学

主编 孙庆伟等

江西高校出版社

(江西省南昌市洪都北大道 96 号)

邮编:330046 电话:(0791)8512093,8519894

各地新华书店经销

江西震华公司照排中心照排

南昌市光华印刷厂印刷

1998 年 11 月第 1 版 1998 年 1 月第 1 次印刷

787mm × 1092mm 1/16 11.625 印张 280 千字

印数:3000 册

定价:13.50 元

ISBN 7-81033-788-2/R·44

(江西高校版图书如有印刷、装订错误,请随时向承印厂调换)

前 言

本书以专题讲座的形式介绍与临床关系较为密切的若干生理学知识及新进展。这些内容在一般生理学教科书中所没有或仅作简单介绍。本书主要是供高等医学院校作选修课和“专升本”专业的教材用,也可作为生理学配套教材供广大医学生阅读。参加本书各节(专题)撰写的作者都是从事该专题科研或对该专题了解较多、较深的教师或科研工作者。

由于作者编写此类教材缺乏经验,水平有限,加上参编人员较多,书中错误和疏漏之处在所难免,恳切希望读者批评和指正。

作 者

1997年8月

目 录

第一章 总 论	(1)
第一节 受体与受体病	(1)
第二节 G 蛋白的结构、功能及与某些疾病的关系	(7)
第三节 肌醇磷脂代谢与细胞功能调控及临床意义	(10)
第四节 细胞钙转运的生理和临床意义	(16)
第五节 前列腺素的生理与临床	(22)
第六节 一氧化氮的生理及临床意义	(31)
第七节 生长因子的生理与临床	(36)
第八节 癌基因与肿瘤	(43)
第九节 自由基的生理与病理作用	(50)
第十节 细胞凋亡及程序性细胞死亡	(58)
第十一节 衰老与长寿	(62)
第二章 各 论	(69)
第一节 血小板的生理与临床	(69)
第二节 造血生长因子的生理与临床	(75)
第三节 心肌电生理特性与心律失常	(80)
第四节 心电图的生理学基础	(88)
第五节 血管内皮细胞的生理与临床	(100)
第六节 肺的代谢功能及肺泡表面活性物质的生理与临床	(109)
第七节 胃肠激素的生理与临床	(115)
第八节 摄食调节与肥胖	(120)
第九节 体温调节与发热	(126)
第十节 肾脏在调节血量、细胞外液量及其成分中的作用	(133)
第十一节 中枢神经递质与神经、精神障碍	(142)
第十二节 痛与镇痛	(148)
第十三节 甲状腺功能异常与功能检查	(156)
第十四节 胰岛功能及其异常	(163)
第十五节 性功能调控与性功能障碍	(172)
第十六节 妇女更年期的生理与临床	(177)

第一章 总 论

第一节 受体与受体病

一、受体

(一)概述

1878年, Langley 在观察和分析匹罗卡品与阿托品的作用时, 首先提出了在细胞上有能够和有效成分起反应的 receptive substance 这个假设; Ehrlich 于 20 世纪初使用 receptor, 他认为有效物质必须和这样的部位结合、固定才能起作用; receptor 的推广应用是在 20~30 年代, 由 Clark 观察 ACh 作用于蛙心的量-效关系后发表了一系列论文和专集才开始的; 60 年代受体的研究进入到受体-效应器的分子过程; 70 年代由于技术的改进, 获得了高放射比活度的配基, 使人们能对受体分子实体进行观察。receptor 一词可译成受点或受体, 80 年代中后期, 人们普遍使用受体这个概念。

受体是靶细胞或细胞内存在的能识别和专一地结合相应配基(激素、递质、细胞因子、代谢产物和药物等)或物理性的信息分子(如光线), 并引起效应的重要功能蛋白。因此, 受体具有两个基本功能: ①识别: 即通过高亲和力的特异过程, 识别并结合与其结构上具有一定互补性的配基; ②信息传递: 将受体-配基相互作用产生的信息传递到细胞内的效应器, 以始动生物效应。

受体与配基的结合具有以下特征: ①高亲合力: 亲合力是配基与受体结合牢固程度的量度, 通常以解离常数(K_d)表示。某配基与受体结合的解离常数, 系指占据半数受体时所需配体的浓度。显然, K_d 值越小, 表明配基与受体的亲合力越高, 受体的 K_d 值多在 $10^{-9} \sim 10^{-11} \text{mol/L}$ 之间。②特异性: 受体对于一种特异的配基或同一类配基有高度亲合力, 这种特异性可以保证某种靶细胞在对一种信号起反应时不受其它信号的干扰。但受体的特异性不是绝对的, 如雌激素受体除了与雌激素有高亲合力外, 对孕激素等也有一定程度的亲合力。③可饱和性: 不同程度的靶细胞所含有的特定受体数目是不同的, 但其数量是有限的, 一般在 $10^3 \sim 10^5$ 之间。因此, 在做配基与受体的浓度-曲线时, 其受体结合部位能被它的特异配基所饱和。④可逆性: 受体与配基的相互结合遵从质量作用定律, 是通过离子键、氢键及范德华力等非共价键维系的, 两者形成的是络合物, 而不是化合物, 故具有可逆性。⑤具有竞争性抑制即与配基结构相似的化合物, 也能通过与受体结合, 使受体与配基结合的位点减少或消失, 此种现象称为竞争性抑制。

受体的数量虽然有限, 但不是静止不变的, 而是处于动态平衡, 即不断合成与降解。受体的数量与配基结合的敏感性可受内外环境因素的影响而产生增敏和失敏现象。所谓增敏现象系指细胞在某种因素的作用下, 受体的数目以及与配基结合的敏感性增加, 如甲状腺激素可增加细胞对儿茶酚胺、TSH 和 ACTH 等的反应性, 这可能与受体数目增加和(或)结合力增加有关。所谓失敏现象系指细胞在某种配基的作用下, 受体的数目和对该配基的敏感性减弱或消

失。

与受体结合后能引起生物效应的配基叫激动剂;不能引起反应者叫拮抗剂。拮抗剂又可分为两类:①竞争性拮抗剂:能可逆性地与受体上的激动剂结合部位结合,并能阻断受体与激动剂相结合;②非竞争性拮抗剂:与受体结合后使受体失活,或牢固占据受体,以妨碍激动剂与受体结合、或与受体所偶联的其它部位结合,以改变受体的功能。

(二)受体分类

受体按其定位和结构可分为膜受体及细胞内受体两大类。前者占受体的绝大多数,后者主要为甾体激素受体超家族。

1. 膜受体 膜受体一般为跨膜糖蛋白,具有细胞外区、跨膜区及细胞内区三个结构域。依其结构与功能不同可分为三类。

(1)转导信息的受体。这类受体依其信号转导的方式不同又可分为三类:①构成离子通道的受体。这类受体为多亚基的受体/离子通道复合体,其N端在胞外,C端在胞内。当受体未与激动剂结合时,离子通道关闭;与激动剂结合后,通过受体蛋白构象的改变,使离子通道开放,造成离子的跨膜流动,形成去极化或超极化。因此又称为配基门控离子通道受体,如神经细胞膜的 γ -氨基丁酸受体A型和甘氨酸受体等。②与G蛋白偶联的受体。这类受体与细胞外信息分子结合后,并不直接与细胞内的效应器(酶)作用,而与鸟苷酸结合蛋白(G蛋白)偶联。通过G蛋白信号转导作用,以此调节效应器(酶)的活性,引起生物效应。与G蛋白偶联的受体种类很多(详见第二节),但其共同特征为单体,有7个跨膜区段,N端在细胞外,C端在细胞内。③具有酶活性的受体。这类受体多为单体,少数为寡聚体,只有一个跨膜区。最典型的是具有酪氨酸蛋白激酶(PTK)活性的受体。受体与相应配基结合后,可激活PTK,从而催化自身及底物蛋白上的酪氨酸残基磷酸化。由此导致信息的传递,产生生物效应。

(2)摄取细胞外成分的受体。如脂蛋白受体和转铁蛋白受体等。已知胆固醇是以与低密度脂蛋白结合形式在血液中运输的,该类受体能特异性地识别和结合载体蛋白,并通过受体介导的内移过程(internalization),将与低密度脂蛋白结合的细胞外成分即胆固醇摄入细胞内以进一步代谢。

(3)细胞粘附受体:这类受体包括细胞和细胞粘附的受体以及细胞与基质粘附的受体。与经典的激素或可溶性介质的受体相比,这类受体的配基存在于细胞表面或间质中的大分子蛋白或寡糖中,受体与配基的亲合力较低,但因细胞表面受体数目较多,结合容量反比经典激素受体高10~100倍。一个细胞表面可有多多种粘附受体,它们协同作用,介导细胞-细胞和细胞-间质的粘附反应。

2. 细胞内受体 主要存在于核内,包括甾体类激素、甲状腺素受体及维甲酸受体,为磷酸化的蛋白质,由一条亚基组成,分子量在50~110KD之间。这类受体在一级结构及编码的基因结构上具有同源性,且主要通过调节特定的基因表达产生生物效应,故被归于同一受体超家族——核受体家族或甾体激素受体超家族。

核受体有三个结构域:①激素结合区:位于C末端,除能与激素结合外,还有转录、激活以及受体的二聚化等多种功能;②DNA结合区:为富含精、赖氨酸的保守区,位于受体中部。该区除能与DNA直接结合外,亦有转录、激活作用;③免疫反应区:位于N末端,为长度不一的可变区,是抗受体抗体结合的部位,并有转录激活作用。

(三)受体作用的基本原理

受体作用的原理包括受体-配基以及受体-效应器两个相互联系而有区别的两个方面。

1. 受体与配基的相互作用 受体与配基的相互作用目前尚未完全弄清楚,已提出了许多学说,在此仅介绍常用的三种学说:(1)占领学说。该学说的要点是:①受体与配基之间的结合是可逆的,两者之间的结合是一种简单的双分子过程,而解离则为单分子过程;②所有受体都是等价的,它们与配基结合的亲和力是相等的,受体都是独立的,一个受体被占领并不影响其它未结合受体的亲和力。受体与配基的亲和力愈大,受体就愈易被占领;③配基所产生的生物效应与受体被占领的数量成直线比例关系,只有受体总数被配基全部占领后,才会产生最大效应。(2)速率学说。此学说认为配基所产生的生物学效应并不取决于被占领的受体数量,而是取决于配基分子与受体的结合速率。结合速率很高的配基,即使仅占领一小部分受体也会产生很大的效应;反之低结合速率的配基,即使占领大部分受体,也只产生较小的效应。(3)两态或变构学说。此学说认为受体和配基的相互作用均会产生相应的构象变化。就受体而言,认为由亚基组成的蛋白,具有两种在正常情况下处于平衡状态的构象,即活化和非活化状态,两者皆具有结合配基的立体选择性部位。当特定的配基与它们相结合后,会改变两种状态之间的平衡,增加对配基呈高亲和力状态部分的浓度,同时改变了对其它分子的亲和力。从配基而言,也有不同的构象。例如:胰岛素B链第24位和25位氨基酸残基之间,第12、16和26位氨基酸残基之间;A链第1和19位氨基酸残基之间的相对位置都是它和受体结合所必需的,只有把这些在肽链相距很远的氨基酸残基凑到一起,组成新的空间结构,才有利于与受体的结合。

2. 受体与效应器的相互作用 两类受体与配基结合后所产生的信息,分别通过不同的途径传至效应器,并引起相应的生物学效应。胞内受体通过调节基因的转录而产生生物学效应,即基因调节学说;而膜受体则通过在细胞内产生另一个信使分子起作用,进而始动生物效应,此即为第二信使和第三信使学说。

(1)基因调节学说 未与激素结合的核受体不能调节靶细胞的基因表达。核受体与相应激素结合后,构象改变,与核受体结合的热休克蛋白解离,使被掩盖的DNA结合区暴露,同时受体发生二聚化,成为能与靶基因中特定的DNA序列——激素反应元件(HRE)结合的形式。受体由非DNA结合型变为DNA结合型,即受体的活化。受体与HRE结合后通过与其它转录因子的协同作用调节基因转录,通过生成新的信使核糖核酸(mRNA)、合成新的蛋白质来引起生物学效应。作用完后的甾体受体除少数被代谢外,绝大多数仍可转变为非活化状态而被再利用。甾体激素的再循环是一个耗能的过程。

(2)第二信使学说:该学说的要点是:①配基作为第一信使,可以被膜上相应的受体识别并结合;②所形成的受体-配基复合物能激活膜上相应的酶如腺苷酸环化酶(AC);③已被激活的酶在 Mg^{2+} 存在下,能催化相应的底物生成第二信使;④所产生的第二信使,通过激活依赖性蛋白激酶系统始动生物效应。

细胞膜中的受体-AC系统是由三种功能单位组成的,即①受体:位于细胞膜外侧,具有能分别与配基和G蛋白结合的部位,主要作用是识别并结合配基;②G蛋白:位于膜内侧(详见第二节)。③AC的催化亚基C;亦系位于膜内侧的内嵌蛋白,其作用为催化ATP转变为cAMP。

发挥第二信使作用的除cAMP外,还有cGMP、 Ca^{2+} 、IP₃、DG及某些小分子多肽,它们通过各自的激酶系统来始动生物效应。

(3)第三信使学说 有些受体与配基结合后,表现为胞浆内 Ca^{2+} 浓度增加(详见第三节)。

近年来细胞分子生物学研究发现,神经细胞对各种刺激的反应中,第二信使除引起细胞一系列的酶促反应从而引起生物效应外,还可进入细胞核内,诱导“快速反应基因”如c-fos、c-

jnn 等的表达,其表达的蛋白质产物(即在胞浆中翻译、加工而新合成的蛋白)可进一步激活核内靶基因的表达,而最终对该刺激作出反应,因此把 Ca^{2+} 及这些原癌基因称为第三信使。

(四)受体的调节

受体是体内代谢非常活跃的大分子,一方面处于不断合成与降解的动态平衡之中,另一方面又受各种生理和病理因素的影响而发生变化,这就是受体的调节。狭义的受体调节表现为受体数量或亲合力的改变,广义的受体调节还包括受体后信息转导系统中的成分,如 G 蛋白等的变化。

1. 受体调节的类型 受体调节非常复杂,就其特异性而言,可分为同种特异性调节和异种特异性调节两种。凡一种受体因其自身配基的调节作用而发生变化者称为同种或自身特异性调节;反之,若因某一受体系统被激活,而导致另一完全的受体系统的变化,则称为异种调节。就调节的方向而言,又分为受体的增敏与失敏两种。若两者只涉及受体浓度的变化,则将其增高称为增敏,反之,其降低者称为减敏。就调节水平而言,有的可能涉及配基结合部位或结构域,表现出结合容量和/或亲合力的变化;有的涉及信号跨膜转达系统,如 β 肾上腺受体与其效应器——腺苷酸环化酶系统的解联。

2. 受体调节的机理 受体的调节可以通过以下机理:①受体的磷酸化和脱磷酸化作用:受体与配基结合后,由于本身构象的改变,成为某些激酶或磷酸脂酶作用的底物,或因本身内在的激酶活性被激活,从而导致自身的磷酸化。受体的磷酸化作用非常重要,如胰岛素受体及一些生长因子受体的酪氨酸磷酸化后,能加强受体与相应配基的结合能力,而脱磷酸化则足以使留体激素受体失活。②受体合成或降解速度的变化:如降解加快可使受体数量减少。③膜磷脂代谢的影响:包括膜磷脂的甲基化和膜磷脂酶活性的改变两方面。如膜磷脂的甲基化可使膜流动性增加,不仅有利于受体在膜表面的运动,增加受体蛋白与效应器偶联的机率,而且有利于受体特异结合部位的暴露,从而增加膜受体的利用度。④受体分子中疏基及二硫基的修饰:通过改变受体分子的空间构象来影响受体对激动剂的亲合力。⑤受体蛋白的水解作用:已知许多激素的受体对蛋白水解酶很敏感,细胞在某些因素作用下,可分泌一些蛋白水解酶,而这些酶又可被钙离子激活。所以蛋白水解作用是受体调节的一种方式。⑥非共价键的相互作用:即受体与膜磷脂类双层中其它蛋白质的相互作用,可改变配基对其受体的亲合力。

二、受体病

(一)概念与分类

受体病亦称受体异常症,系指由于受体数量、结构和功能的异常,使之不能介导配基在靶细胞中应有的效应所致的疾病。受体病按其病因可分为遗传性受体病、自身免疫性受体病和继发性受体异常三类。前两类以受体的异常为疾病的起因;继发性受体异常指受体的改变继发于某种疾病或病理过程,但在临床上两者变化的因果关系很难弄清楚。见表 1—1—1。

(二)遗传性受体病

遗传性受体病为分子病的一种。由于受体的基因缺失、减少或结构异常所致。近年来由于分子生物学技术和基因诊断技术的发展,使受体病的研究迅速从受体蛋白水平进入基因水平,并初步揭示了这类疾病的分子缺陷及突变本质,并深化了人们对受体结构与功能、结构与表现关系的认识。

1. 家族性高胆固醇血症 胆固醇主要通过低密度脂蛋白(LDL)携带,被细胞膜上的 LDL 受体所结合,内移进入细胞内,其胆固醇可被细胞利用,防止胆固醇在血液中堆积。其后 LDL

表 1—1—1 受体与受体异常症

疾病名称	累及的受体
1) 遗传性受体病	
家族性高胆固醇血症	低密度脂蛋白受体
A 型胰岛素抵抗症	胰岛素受体
假性低盐皮质激素症 I 型	盐皮质激素受体
维生素 D ₃ 抵抗性佝偻症	1,25(OH) ₂ D ₃ 受体
假性黄体功能不全	孕酮受体
糖皮质激素抵抗症	糖皮质激素受体
雌激素抵抗症	雌激素受体
甲状腺素抵抗症	甲状腺素受体
Laron 型侏儒症	生长激素受体
2) 自身免疫性疾病	
重症肌无力症	乙酰胆碱受体
甲状腺功能亢进症(Graves 病)	促甲状腺激素受体
甲状腺功能低下症(部分桥本氏病)	促甲状腺激素受体
肾衰竭继发甲状腺功能亢进	甲状腺素受体
假性甲状腺功能低下症	甲状腺素受体
恶性贫血	胃泌素受体
部分缺铁性贫血	转铁蛋白受体
过敏性鼻炎、枯草热	β -受体激动剂受体
微黑棘皮症或运动失调性毛细血管扩张症	胰岛素受体
Addison 氏病	促肾上腺皮质激素受体
3) 继发性受体异常	
心衰	β_1 受体
巴金森氏病	多巴胺受体
排尿困难	α 与 β 受体
部分假性甲状腺功能低下症	甲状腺素受体
衰老	雌激素受体、生长素受体
	多巴胺受体、脑啡肽受体
阳虚	生长素受体
肥胖与糖尿病	胰岛素受体
肿瘤与受体异常	

受体或降解或重新回到细胞膜上而被再利用。LDL 受体基因位于 19 号染色体短臂远端 P13.1~13.3 区带上,长达 45kb,由 18 个外显子和 17 个内含子组成。家族性高胆固醇血症为常染色体隐性遗传。患者由于 LDL 受体基因的突变,尤以缺失突变最为多见,使 LDL 受体的结构和功能发生缺损,使循环血液中的 LDL 不易被吸收入细胞内,导致高胆固醇血症的发生。由于高血浆胆固醇,易致动脉粥样硬化。LDL 受体异常可分为受体合成障碍型、受体前体成熟障碍型、受体结合缺陷型和受体内移缺陷型四型。

2. 胰岛素抵抗性糖尿病 该病主要由于基因突变致细胞膜上胰岛素受体(IR)数目减少或与配基的亲合力降低。胰岛素抵抗性糖尿病分三型:A 型为遗传性 IR 病;B 型为自身免疫性 IR 病;C 型为受体后异常症。遗传性 IR 病除 A 型胰岛素抵抗性糖尿病外,还有 Leprechaunism 和 Rabson—Mendenhall 症候群等。这类患者多为青年女性,貌丑,伴有黑色棘皮症,多毛,阴蒂肥大及原发性闭经等,临床特征为高胰岛素血症及高血糖症。

人 IR 前体为一条单链;加工成熟后的 IR 为 $\alpha_2\beta_2$ 的四聚体,其基因位于 19 号染色体短臂远端 13.2~13.3 区带,全长 150kb,由 22 个外显子和 21 个内含子组成。至今已报导了 20 多种 IR 基因的突变,以碱基置换造成的错义突变最为多见,其次为无义突变,缺失突变较少见。

(三)自身免疫性受体病

受体的本质为蛋白质,在某些情况下它可作为抗原,引起机体产生抗受体抗体,通过抗原

一抗体反应引起受体病。抗受体抗体有两类:阻断型(阻断受体效应,导致靶细胞功能低下)和刺激型(有类似配基作用,使靶细胞功能亢进)。

自身免疫性疾病的发生机理尚未完全弄清楚,目前认为它属于自身免疫性疾病一类。在此类疾病的发生发展中,抗一抗体的作用颇受人们的重视。抗体(Ab_1)对抗原的特异性识别是由其超变区的抗原结合部位决定的,而该部位的氨基酸排列均有独特顺序,故本身又具抗原性(独特型抗原),能被体内的免疫活性细胞识别并产生抗一抗体(Ab_2 ,抗独特型抗体)。如果某种配基作为抗原,机体首先产生抗配基抗体(Ab_1),继而又针对 Ab_1 产生抗独特型抗体 Ab_2 ,即抗一(抗配基抗体)抗体。由于受体与 Ab_1 都具有与配基结合的相似结构,所以这种 Ab_2 不仅能与 Ab_1 结合,也能与受体上的配基结合部位相结合,因而起阻断或刺激受体的作用。

1. 重症肌无力症 骨骼肌细胞运动终板上有能与相应神经递质乙酰胆碱受体(nAChR)。如果 nAChR 功能障碍,导致终板电位不能产生,使兴奋从神经到肌肉的传导障碍,肌肉不能正常收缩,患者出现肌无力和易疲劳。已有实验资料证明:重症肌无力症患者体内产生了 nAChR 抗体,nAChR 抗体含量与肌无力程度呈平行关系。nAChR 抗体产生后通过与 nAChR 结合,使 ACh 不能与 nAChR 结合,或通过和 nAChR 结合形成免疫复合物激活补体系统,导致终板破坏,使 nAChR 数量减少或功能障碍而致重症肌无力。

2. 自身免疫性甲状腺病 自身免疫性甲状腺病可分为以甲状腺功能亢进为表现的 Graves 病和表现为甲状腺功能低下的桥本氏病两种。甲状腺素的合成与释放和腺垂体释放的 TSH 有关。甲状腺滤泡上皮细胞有相应的受体(TSHR),它是分子量为 71kd 的酸性糖蛋白。当 TSH 与 TSHR 结合后,可激活 AC,通过第二信使 cAMP 的作用,促进甲状腺激素的合成与释放;此外 TSH 还有刺激甲状腺滤泡细胞增生的作用,可能与 TSH 和 TSHR 结合后,通过 G 蛋白激活磷脂酶 C,使 IP_3 和 DG 生成增多,进而起促增生效应。

目前认为自身免疫性甲状腺病患者体内至少有三种抗体:①甲状腺刺激抗体(TSI),该抗体有类似 TSH 的作用,与 TSHR 结合后,可激活 AC,使 cAMP 生成增加,甲状腺激素释放增加,从而引起甲亢;②甲状腺生长刺激免疫球蛋白(TGI),该抗体主要刺激甲状腺腺体的生长,与患者的甲状腺肿大有关;③阻断型抗体,该抗体与 TSHR 结合后可阻断 TSH 与 TSHR 的结合,并抑制甲状腺的功能。Graves 病患者体内以 TSI 为主,伴甲状腺肿大时可同时存在 TGI;桥本氏病患者以阻断型抗体为主。

(四)继发性受体异常与肿瘤

1. 继发性受体异常 受体的含量及亲和力受许多因素的影响,如血液中同种或异种激素的浓度、血液的 pH 值、离子浓度等。在病理状况下,通过这些因素的改变可继发性地引起受体数量和功能的改变,从而引起疾病或病理过程。如①排尿困难症。在泌尿道中, α 受体具有使平滑肌收缩的作用,而 β 受体则抑制平滑肌的收缩,具有松弛作用,两者相互平衡。若 α 受体占优则平滑肌收缩,尤其是膀胱括约肌的收缩,导致排尿困难。常见于良性前列腺阻塞及神经性膀胱功能不全者。在前列腺癌患者中, α 受体数量明显增加,加重了排尿困难。②支气管哮喘。支气管哮喘的主要表现为支气管平滑肌的收缩导致气管狭窄所致。 β 肾上腺素受体的作用是使平滑肌松弛,支气管哮喘患者的 β 肾上腺素受体减少或部分转为 α 受体,使平滑肌趋于收缩;另一方面也可能由于继发于肥大细胞及嗜碱性粒细胞中的 β 受体减少,因而抑制组织胺释放的作用降低所致。③精神病患。精神分裂症患者,其突触前膜的多巴胺受体(DAR)活性增加或数量增加,用对抗 DAR 的药物如吩噻嗪类可缓解症状,而帕金森氏综合症是由于黑质神经原中的 DAR 活性降低,故可用刺激 DAR 的药物进行治疗;在亨丁登(Huntington)氏症中,其尾核等脑

组织中的乙酰胆碱 M 样受体的数量明显减少。

2. 受体与肿瘤 正常细胞的增殖与分化均处于机体的精确调控中。参与调控的因子除一些激素和神经肽外,还有多种细胞因子。细胞因子是一类调节细胞生长的多肽,它们能刺激或抑制细胞的增殖分化,如表皮生长因子,转化生长因子、胰岛素样生长因子、造血生长因子类、干扰素及肿瘤坏死因子等。这些细胞生长因子的作用都是通过相应的膜受体介导的。如果细胞的生长失控和分化异常,就会导致癌变。癌变的本质就是癌基因的激活与肿瘤抑制基因的失活有关。癌基因是一类存在于病毒或细胞基因组中可致癌的 DNA 片段(分别称为病毒癌基因或细胞癌基因),它们是由细胞内控制细胞生长分化的基因(即原癌基因)经突变、重排或扩增后形成的。癌基因的致癌方式有多种,但其中之一是表达在质或量方面异常的受体,从而参与肿瘤的发生、增殖及转移等过程(详见第八节)。如神经表皮细胞瘤中神经生长因子受体明显增多;多发性骨髓瘤细胞及成人 T 细胞白血病(ATL)细胞膜上的 IL-2、IL-4 及 IL-6 受体有异常高的表达,其值与病情严重程度呈正相关;约 70% 的结肠癌与直肠癌患者有编码神经粘附受体相关蛋白的基因缺失或改变,这些粘附受体的缺失或减少可能导致肿瘤细胞间的相互粘附作用减弱,从而有利于肿瘤的转移。

总之,由于受体数量的增加或减少和功能的缺陷,以及与配基结合力的改变,均影响细胞的生物学功能,以致发生病理变化,因而对受体的研究将对许多疾病的发生机理产生新的认识。由于许多受体的阻断剂和激动剂的发现,为用药物调整受体的功能以治疗某些疾病提供了理论依据。因此,受体与疾病关系的研究将是今后细胞生物学和临床医学的重要领域。

(湖南医科大学 文志斌 李俊成)

第二节 G 蛋白的结构、功能及与某些疾病的关系

G 蛋白(G-protein)是鸟嘌呤核苷酸(GTP)结合蛋白的简称,曾被称作鸟苷酸调节蛋白、N 蛋白和 G/F 蛋白,是一类能与 GTP 可逆性结合的膜蛋白,广泛存在于多种细胞。许多激素、神经递质等作用于其相应的受体后,都要通过 G 蛋白中介,才能与靶细胞的效应器(效应蛋白)发生联系,以调节各种生理过程,如激活或抑制腺苷酸环化酶(AC)、鸟苷酸环化酶(GC)、磷脂酶 A_2 (PLA₂)、磷脂酶 C(PLC);调节各种电压和化学依赖性离子通道,调节钠钾交换过程等。

一、G 蛋白偶联的受体

通过 G 蛋白中介(偶联)的受体共有 150 余种之多,其中有 40 余种已经分离并克隆成功,包括多种激素、体液因子、细胞因子和一些特殊的刺激因素如光、味道等的受体,组成一个 G 蛋白偶联受体超家族。其中代表性的受体有肾上腺素受体,多巴胺受体,乙酰胆碱受体,嘌呤受体,5-HT 受体,组织胺受体,ACTH 受体,阿片受体,TRH 受体,加压素受体,缓激肽受体,血管紧张素受体,血小板衍生的生长因子受体,血栓烷 A_2 (TXA₂)受体,前列环素(PGI₂)受体以及视紫红质受体和嗅觉感觉器等。G 蛋白偶联受体都是具有 7 个跨膜段的单肽(体),其 N-末端在细胞外,C-末端在细胞内。

二、G 蛋白的结构与分类

G 蛋白的结构因种类不同稍有不同,但都是由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成的三聚体。其中 α 亚

基是功能亚基,它在不同的 G 蛋白中有所不同。虽然各种 G 蛋白的 α 亚基不同,但都有 GTP 或 GDT 的结合位点和受体的结合位点,并具有潜在的 GTP 酶活性,可水解 GTP 为 GDP。有的 α 亚基上还有霍乱毒素(CTx)和/或百日咳毒素(PTx)的结合位点。各 G 蛋白的 β 、 γ 亚基结构虽然也与 G 蛋白功能有关,但在大多数 G 蛋白它们是相同的。

根据 α 亚基的功能不同,目前将 G 蛋白分为 5 类:Gs(刺激)、Gi(抑制)、Gp(与磷脂酶激活有关)、Gt(与视觉有关)、Go 或 Gg(与磷脂酰肌醇代谢有关)。

三、G 蛋白传递信息的作用方式

G 蛋白在受体未被激活时是以三聚体中的 α 亚基与 GDP 结合的方式存在的,此时它无活性,当受体激动剂作用于受体时,被激活的受体便与 G 蛋白的 α 亚基结合,此时 G 蛋白对 GDP 的亲合力减弱,对 GTP 的亲合力增加,在 Mg^{2+} 参与下,GTP 取代 GDP 而结合于 G 蛋白上。GTP 结合于 α 亚基后,G 蛋白 α 亚基便与 $\beta\gamma$ 亚基解离,形成有活性的 α -GTP 和 $\beta\gamma$ 二聚体,同时 α 亚基与受体分离,游离的 α -GTP 和 $\beta\gamma$ 二聚体单独或相互协同对效应器发挥调节功能。随后 α 亚基发挥 GTP 酶作用催化 α 亚基上的 GTP 水解为 GDP,使 α 亚基成为无活性状态,并对 $\beta\gamma$ 二聚体的亲合力增加,便与 $\beta\gamma$ 二聚体重新结合形成基态的 GDP- $\alpha\beta\gamma$,从而完成一个信息传递循环(图 1—2—1)。

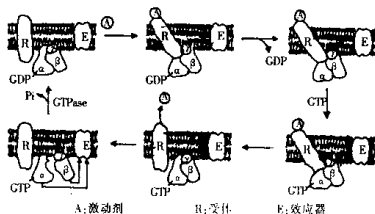


图 1—2—1 G 蛋白传递信息的激活和失活过程示意图

四、与 G 蛋白偶联的效应器及其作用

与 G 蛋白偶联的效应器种类很多,主要分三类:AC—cAMP、PLC—IP₃/DG 及离子通道。此外,还有 cAMP—PDE,后者与视觉信号传递有关。这些效应器控制着众多的细胞事件,如离子通道性状、细胞内 Ca^{2+} 水平以及众多的蛋白激酶活性。

(一) 调节 AC 活性

不同的激动剂或同一种激动剂(如肾上腺素)作用于不同类型的受体(如 β 和 α 受体)可分别激活或抑制 AC,使 cAMP 升高或降低,其原因就是受体偶联的 G 蛋白种类不同。受体与 Gs 相偶联,激活 AC;受体与 Gi 偶联,抑制 AC。有些种类的 AC 也受 Ca^{2+} 和钙调素的调节。

(二)调节肌醇磷脂代谢

PLC 在信息传递中有重要作用,它介导着许多激素、神经递质和一些生长因子的作用。PLC 被激动剂激活后可导致膜磷脂 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP_2)的水解,进而产生两个第二信使 1,4,5-三磷酸肌醇(IP_3)和二酰基甘油(DG)。IP₃与细胞内特异性受体结合启动 Ca^{2+} 的转运;DG 则可调节蛋白激酶 C 的活性(详见第三节)。

(三)调节 cGMP—磷酸二酯酶

G_i 蛋白是视网膜光化学的中介物。光线照射于视网膜时,视杆细胞外段膜中的视紫红质中的 11-顺视黄醛转变为全反型视黄醛,并脱离视蛋白,视蛋白便发生变构而与 G_i 蛋白结合,后者激活附近的磷酸二酯酶,使 cGMP 分解。而 cGMP 的分解引起膜中存在的化学门控式 Na^+ 通道关闭(Na^+ 通道开放需依赖 cGMP 的存在),最终引起外段膜的超极化型感受器电位。后者以电紧张性扩布到它的终足部分,影响终足处的递质释放。

(四)调节离子通道

G 蛋白可直接和间接调节 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子通道。乙酰胆碱 M 型受体兴奋可引起钾通道开放,使细胞内的 K^+ 外流,造成细胞的超极化状态。这一过程是由 G 蛋白(包括 G $\beta\gamma$ 和 G α 亚基)直接调节的,无需第二信使参与。G 蛋白对 Ca^{2+} 转运的调节有几种不同的途径,可以通过调节 cAMP 的浓度间接影响钙通道,也可通过非 cAMP 途径调节钙通道,有些 G 蛋白可能是直接作用于钙通道,此外还可以通过调节 IP₃ 的生成来调节内质网的 Ca^{2+} 进入细胞浆(见第三节)。G 蛋白可使通道电流的幅度、激活和/或失活的动力学发生改变,从而表现出兴奋或抑制作用。一般而言,G 蛋白对钙通道以抑制作用为主,对钾通道以兴奋作用为主。例如,去甲肾上腺素、ACh 通过 G 蛋白介导直接作用于 N 型钙通道,使其阈值升高,通透性减小,电流幅度变化,呈现抑制效应,但一般不完全阻断通道电流。

(五)其它作用

G 蛋白还有调节细胞增殖、蛋白质合成(通过激活基因转录)及嗅觉等功能。

五、G 蛋白与疾病

(一)G 蛋白与肿瘤的发生

从肿瘤细胞中提取出的 ras 癌基因编码的癌蛋白 P₂₁ 具有与 G 蛋白相同的特性,能结合 GTP。ras 癌基因的 DNA 序列与 G 蛋白基因也有高度同源性。P₂₁ 蛋白能激活 PLC,加速 PIP_2 分解,使 IP₃ 和 DG 产生增加。由于 IP₃ 和 DG 与细胞内的信息传递及细胞繁殖关系密切,因此,推测 P₂₁ 蛋白以 G 蛋白相似的方式干扰细胞的信息传递,引起细胞生长失调。ras 基因第 12 个密码子发生突变后,P₂₁ 蛋白仍能结合 GTP,但失去水解 GTP 的能力,导致持续地激活 PLC,产生大量 IP₃ 和 DG 而导致细胞持续生长(癌变)。因此,G 蛋白功能失控可能是造成肿瘤发生的原因之一。

(二)动脉粥样硬化

近年发现,高胆固醇引起的动脉粥样硬化与 G 蛋白功能异常有密切关系。高胆固醇血症时,一般均有低密度脂蛋白(LDL)升高。而 LDL 是动脉粥样硬化的主要危险因素。内皮细胞可使 LDL 变为氧化型,从而使 NO 失活。生理情况下,内皮释放的超氧阴离子由 NO 清除,然而高浓度 LDL 使 NO 失活,结果导致 NO 清除超氧阴离子作用降低。由此又可使超氧阴离子引起 LDL 氧化,氧化型 LDL 则直接作用于血管细胞,引起和加剧血管硬化过程。在此过程中,G_i 蛋白通路的抑制,至少部分参与 LDL 对 NO 释放的抑制。在猪的冠脉内皮细胞还发现,溶血磷

脂胆碱通过干扰受体与 G 蛋白偶联,而选择性抑制 G_i 依赖通路。

(三)原发性高血压

原发性高血压大鼠主动脉和心肌纤维膜中发现,鸟苷酸和一些激动剂对 AC 的激活作用降低,肌纤维膜中 PTx 敏感的 G_i 水平明显升高,而 CTx 敏感的 G_s 无变化, $G_{i\alpha}$ 的 mRNA 水平也升高,而 $G_{s\alpha}$ 的 mRNA 无变化,因此,设想原发性高血压大鼠可能是通过 G_i 升高,抑制 AC 使血管收缩。

(四)内分泌疾病

1. Albright 遗传性骨营养不良 典型假性甲状旁腺功能减退患者对甲状旁腺激素反应性降低,同时对多种增加 cAMP 的激素,例如,促甲状腺素、促性腺激素等的反应性也降低,并伴有肥胖、身体矮小、轻度精神发育迟缓及骨骼异常,被称之为 Albright 遗传性骨营养不良。推测这些症状的共同原因是 G_s 蛋白缺少。而这种 G_s 蛋白缺少是基因缺陷(突变)造成的。生化及免疫化学分析该类患者多种细胞膜上的 $G_{s\alpha}$ 的含量,发现降低 50%。

2. 糖尿病 在用药物引起的糖尿病大鼠,发现其肝细胞上调调节 AC 的 G_i 蛋白活性降低,用特异识别 G_i 蛋白 α 亚基的抗体进行免疫化学分析,发现 G_i 蛋白的活性降低与 α 亚基的数量有关。糖尿病大鼠肝细胞的 $G_{i\alpha}$ 仅为正常鼠的 7%。用胰岛素治疗糖尿病大鼠后, $G_{i\alpha}$ 的数量恢复至正常的 50%, G_i 的活性也得到恢复。

3. 肢端肥大症和功能亢进性甲状腺结节 对肢端肥大症患者的生长素分泌细胞(somatotroph)瘤的研究,发现约 40% 存在持续激活 cAMP 生成。研究这类肿瘤的 $G_{s\alpha}$ 基因,发现涉及精氨酸 201 和谷氨酰胺 227 的杂合的(heterozygous)错义突变。这两个残基在所有 G_{α} 亚基中是高度保守的,并且直接结合 GTP。这些体细胞突变通过抑制 GTP 酶而引起 $G_{s\alpha}$ 的持续激活(图 2—1)。这样不通过生长激素释放激素的作用刺激 cAMP 形成,引起功能亢进和良性细胞增殖。在弥散性机能亢进性甲状腺结节时也发现类似的突变,在这种情况下,无论发生在 TSH 受体或 $G_{s\alpha}$ 的体细胞突变都产生相同的结果。

4. 囊状纤维性骨炎 囊状纤维性骨炎又称麦—阿二氏综合症(McCune—Albright Syndrome, MAS),其特征为多骨性纤维性发育不良,皮肤牛乳咖啡样色素沉着和青春前期前出现。内分泌表现可能有自发性生长、甲状腺及肾上腺皮质功能亢进。 $G_{s\alpha}$ 激活突变可能是发现此症的原因。在胚胎发育早期发生体细胞突变可能导致许多组织持续增加 cAMP 生成,从而刺激某些细胞(尤其是内分泌细胞及黑色素细胞)增生和分化。

其它一些疾病,例如精神性疾病、酒精中毒等时也存在 G 蛋白缺陷。

(赣南医学院 孙庆伟)

第三节 肌醇磷脂代谢与细胞功能调控及临床意义

有关细胞内第二信使系统的研究,近十年来有很大进展,不但对 cAMP 的作用有许多新的认识,而且发现 Ca^{2+} 与肌醇磷脂的代谢物作为第二信使的联合体,对细胞功能的调控起重要作用。体内有许多细胞活动是依赖于 Ca^{2+} 的,所谓依赖于 Ca^{2+} 的细胞反应,如内分泌、外分泌、中间代谢、细胞分化、神经传递及肌肉收缩等。所有这些反应都是与受体导的膜磷脂(主要是肌醇磷脂)水解,生成一系列第二信使——磷酸肌醇、二酰基甘油及花生四烯酸有关。本节仅就肌醇磷脂代谢物与细胞功能活动的调控及临床意义作一介绍。

一、肌醇磷脂的代谢

肌醇是促进动物生长和细胞分裂的重要营养物质。磷脂是细胞膜的脂类成分。肌醇磷脂(Inositol Phospholipids, IP)是一类位于细胞质膜内侧的含有肌醇结构的磷脂,主要有三种:磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI)、4-磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, 4-monophosphate, PIP)和4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate, PIP₂)。其中以PI量最多。后两者统称多(聚)磷酸磷脂酰肌醇(PPI)。

肌醇磷脂中结构最简单的是PI,它由二酰基甘油(DG)、肌醇与磷酸组成。PI的合成是在胞苷三磷酸(CTP)磷脂酰胞苷酸转移酶的作用下,磷脂酸(PA)被CTP活化为胞苷二磷酸-二酰基甘油(CDP-DG),然后在CDP-DG肌醇磷脂酰转移酶作用下,CDP-DG上的磷脂酰基团转移到肌醇的1位上即合成PI。PI在特异的激酶作用下,消耗ATP,使肌醇头的4位羟基磷酸化生成PIP,并进一步使肌醇的5位羟基磷酸化而为PIP₂;而PIP₂也在相应的磷酸单酯酶作用下,分别从5位和4位水解磷酸转变为PI和PIP,组成一个作用物的循环或无效循环。

IP还可通过另一途径进行代谢;在磷脂酶C(PLC)作用下,IP水解产生DG与磷酸肌醇或多磷酸肌醇。这是膜中IP的主要代谢途径,特别是在细胞外激动剂作用下,可使大量IP通过PLC途径降解。PLC主要水解PIP₂,产生DG及三磷酸肌醇(inositol trisphosphate, IP₃),后者在一系列磷酸酶作用下,依次从肌醇的5、4、1位水解磷酸,分别生成1,4-二磷酸肌醇(IP₂)、一磷酸肌醇(IP)及游离肌醇(Ins)。其中催化IP水解的1-磷酸肌醇磷酸酶的活性可特异性地被Li⁺阻断。PIP₂的另一代谢产物DG进一步降解为花生四烯酸(AA)与甘油一酯,也可在甘油二酯激酶作用下生成PA,并进一步活化为CDP-DG,后者与Ins作用重新合成PI,以补充分解消耗的IP池。Ins除由IP₃分解形成,也可由G-6-P合成,因此Ins是由饮食来源及内源性产生的(图1-3-1)。

新近发现,更高度磷酸化的Ins代谢物,四磷酸肌醇(Ins 1,3,4,5-P₄, IP₄),它由IP₃通过IP₃激酶磷酸化反应而产生,此酶已在干脑、肝、腮腺、淋巴细胞及胰岛素瘤细胞中发现。

二、二酰基甘油、三磷酸肌醇的第二信使作用

DG和IP₃都具有生成极快、生效极高、一旦除去激动剂很快即消失等典型的第二信使特征。许多含氮激素是以细胞内的cAMP为媒介作为第二信使起调节细胞代谢作用的,但有些含氮激素的作用信息并不以cAMP为媒介进行传递,这些激素与细胞膜表面相应受体相互作用后往往会引起细胞内Ca²⁺与cGMP等水平的改变,还可激活蛋白激酶C(PKC)。凡能增高细胞内Ca²⁺水平的各种激动剂(包括激素、生长因子和神经递质等)都可促进膜中IP代谢。

在不以细胞内cAMP为第二信使的含氮激素、神经递质及生长因子等各种细胞外激动剂对细胞的调控机制中,PIP₂的降解产物可能起着重要的第二信使作用。当细胞外信号作用于靶细胞的相应受体(所谓钙动员受体)时,首先通过鸟嘌呤核苷酸调节蛋白(G蛋白)的偶联作用,激活特异性PLC——PIP₂磷酸二酯酶,使细胞中的PIP₂分解为IP₃与DG。在正常情况下,细胞膜中几乎不存在游离的DG,IP₃的量也极微。只有在应答细胞外刺激时,才从PIP₂的降解中暂时大量产生IP₃与DG,IP₃进入胞浆,DG留在膜内,分别激活两条独立又互相协调的信号系统。

(一)三磷酸肌醇与Ca²⁺动员

IP₃可动员细胞内钙贮库贮存的钙释放,这种钙贮库(贮钙体(calcisomes))定位于内质网/



f. IP₃ 磷酸酶 g. IP₃ 磷酸酶 h. IP₃ 磷酸酶 i. CDP、DG 肌醇磷酸盐转移酶 j. 二酰甘油酶 k. GTP 磷酸肌酸蛋白转移酶
肌浆网的特定部位。IP₃ 与钙库上特异性受体 IP₃ 受体(IP₃R)结合后,打开钙通道引起细胞内的钙释放。已知一分子 IP₃ 至少可释放 20 个 Ca²⁺。IP₃R 广泛分布于钙动员激素作用的靶细胞,在脑特别丰富。由于 IP₃ 与 IP₃R 的结合与分离都很迅速,所以胞浆中 Ca²⁺ 浓度迅速升高,从而调节细胞功能。胞浆中的 Ca²⁺ 还可与钙结合蛋白(其中最重要的一种叫钙调蛋白(calcimodulin))特异性结合,形成 Ca²⁺ 钙调蛋白复合物。这种复合物可激活或抑制依赖于 Ca²⁺ 钙调蛋白的蛋白激酶,通过对参与细胞最终反应(如收缩、分泌、酶促反应等)的蛋白(反应蛋白)的磷酸化作用,导致细胞功能活动的改变(图 1—3—2)。IP₃R 本身又受胞浆中 Ca²⁺ 浓度的调节,当胞浆中的 Ca²⁺ 低于 5×10^{-8} mol/L 或高于 10^{-5} mol/L 时,IP₃ 并不引起 Ca²⁺ 的释放。当胞浆中的 Ca²⁺ 在 5×10^{-7} mol/L 时,IP₃ 与受体结合产生最大效应。pH 值降低、肝素、K⁺ 通道抑制剂等可抑制 IP₃ 引起的 Ca²⁺ 释放。

近年发现, IP_4 也是一种信息分子, 在细胞膜上有 IP_4 受体 (也是一种 Ca^{2+} 通道), 调节 Ca^{2+} 由细胞外进入细胞内的过程 (图 1—3—3)。这样, 因 IP_3 作用所致细胞内 Ca^{2+} 贮备的消耗可能得到补充。而 IP_4 的合成可能是由细胞内 Ca^{2+} 浓度升高所刺激的, 而细胞内 Ca^{2+} 浓度增高是 IP_3 介导的作用。因此, 肌醇磷脂信号系统对细胞内 Ca^{2+} 释放和细胞外 Ca^{2+} 内流均有控制作用。

PIP₂水解的另一产物 DG 的主要作用是激活细胞内依赖于 Ca²⁺和磷脂的 PKC。少量的 DG 可大为增加 PKC 对 Ca²⁺的亲合力,能使 PKC 激活所需要的 Ca²⁺浓度降至生理水平。但这种激活随着胞浆 Ca²⁺浓度的生理性升高而增强。PKC 以无活性形式存在于胞浆中,当被 DG 等激活后转移到膜上。激活的 PKC 通过使胞浆中某些功能蛋白磷酸化,从而调节许多的细胞功能,包括生长、分化、基因表达、中间代谢、分泌和神经传导。因此 DG 起重要的第二信使作用。

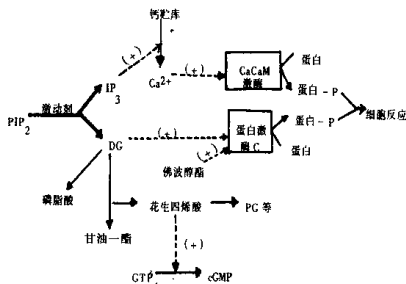


图 1—3—2 DG 和 IP₃ 的第二信使作用

→ 表示转化 (+) 表示促进
CaM, 钙调蛋白; 蛋白~P, 蛋白质磷酸化

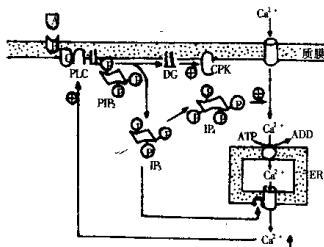


图 1—3—3 激动剂引起的细胞 Ca²⁺ 动员

A 激动剂; R 受体; G GTP 结合蛋白 PLC 磷脂酶 C

用。由于 PIP₂ 水解也产生 IP₃, 使胞浆 Ca²⁺ 浓度升高, 所以激动剂刺激 PIP₂ 水解产生的 DG 及 IP₃ 很可能协同促使 PKC 活化。

PKC 激活和 Ca²⁺ 动员在细胞增殖和基因表达中起重要作用。例如, 淋巴细胞 DNA 合成需要 PKC 激活和 Ca²⁺ 动员, 缺一不可, 且协同作用。白细胞素 I 也通过两者协同作用诱导 T 淋巴细胞增殖。一些生长因子, 包括血小板衍生的生长因子、上皮生长因子及蛙皮素, 都激活 PLC, 并通过 PIP₂ 水解产物 IP₃ 和 DG 的作用, 引起细胞内 Ca²⁺ 和 pH 的改变。某些癌基因可能是 PKC 的底物, PKC 刺激这些基因的表达, 介导一些生长因子的作用。

促癌剂佛波醇酯 (phorbol esters) 类化合物, 例如大戟二萜酯 (12-豆蔻酸-13-乙酸大戟二萜醇二酯, TPA) 具有类似外源性 DG 的生物学作用, 在体内外均能直接激活 PKC, 因此, PKC 起佛波醇酯的细胞内受体作用。但佛波醇酯与 DG 引起的细胞反应有所不同, 例如, DG