

生物科学参考资料

第七集

科学出版社

内 容 提 要

本书共收集了11篇论文。综述了肌肉生理、红细胞代谢、类固醇激素作用等方面的进展;介绍了肾素释放、肾脏钙代谢、肾脏血压调节、肝微粒体及P-450在有机异物生物转化过程、基底神经节递质的微电泳、心肌中糖代谢和脂质代谢的能量平衡、消化道内分泌和促红细胞生成素等一些动向。可供生理、生化、医务和生物学工作者参考。

生物科学参考资料 第七集

*

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1977年1月第一版 开本: 787×1092 1/18

1977年1月第一次印刷 印张: 7 7/9

印数: 0001—6,150 字数: 180,000

统一书号: 13031·549

本社书号: 807·13—10

定 价: 0.82元

目 录

肌肉生理学进展	(1)
红细胞代谢的某些进展	(23)
肾素释放的调节	(42)
肾脏的钙代谢调节机能	(57)
肝微粒体及 P-450 在有机异物生物转化过程中的作用	(63)
肾脏的血压调节机能	(77)
基底神经节递质的微电泳研究	(89)
心肌中糖代谢和脂质代谢与能量平衡之间的关系	(94)
消化道内分泌及其研究前景	(106)
促红细胞生成素	(113)
类固醇激素作用原理的某些进展	(123)

肌肉生理学进展

20年来关于肌肉收缩机制的研究已在许多方面有了突破^[1-10]。Hanson 和 Huxley 在 1953 年提出的收缩机制的两组肌丝滑行理论, 目前已获得大量实验材料的支持, 并已开始运用到实践中。肌收缩机制目前可概括如下: 肌膜的动作电位沿横管系统迅速传到横管与肌浆网的接头点——三极管构造; 接点处横管膜的除极化引起肌浆网终末小池释放 Ca^{++} 到肌浆; 肌浆内 Ca^{++} 浓度升高后, Ca^{++} 进入肌原纤维细丝并与肌原宁蛋白结合成 Ca^{++} -肌原宁蛋白-原肌凝蛋白-肌纤蛋白复合物; 该复合物使横桥将肌纤蛋白与肌凝蛋白连接成肌纤凝蛋白, ATP 水解放出化学能, 供给横桥运动, 使两组肌丝互相滑行、重叠, 肌纤维遂开始缩短并产生张力。横管膜复极化时, 终末小池停止释放钙, 同时肌浆网纵行小管膜上钙泵又将释放到肌浆中的 Ca^{++} 重吸收回肌浆网, 并送回终末小池贮存。与此同时, Ca^{++} 与肌原宁蛋白分离, 横桥遂被肌原宁蛋白和原肌凝蛋白所抑制, 并与肌纤蛋白分离。肌纤凝蛋白分离, 肌肉松弛。本文拟将近十年来围绕横纹肌收缩机制研究的主要成果: 肌原纤维的超微结构; 肌原纤维的化学; 肌内膜调节系统和肌收缩系统的电——机械偶联; 肌肉分型和肌肉生理的临床应用等五个方面进展报道如下^[1-10]。肌肉收缩不仅具有重要理论意义而且具有实践意义。

横纹肌的超微结构

横纹肌细胞(肌纤维)主要由肌膜、肌浆、细胞核、肌原纤维组成(表 1 及图 1)^[7, 11, 12]。

表 1 横纹肌细胞的主要组成

肌细胞	{	肌膜:	包围整个肌细胞的外膜					
		肌浆	{	线粒体:	纵行排列, 靠近 Z 线			
				肌浆管 (内膜系统)	{	横管系 (T 系)	{	终末小池
						纵管系 (肌浆网)		纵行小管
				糖原:	纵行排列			小管
				微粒体				管网
		肌原纤维:	收缩单位					
细胞核:	在肌膜下有許多核							

肌原纤维

每一根肌原纤维由几百个较宽的 A 带(Anisotropic-由各向异性一字来)和较窄的 I 带(Isotropic-由各向同性一字来)交替组成(图 2)。A 带由粗、细两种肌丝组成,

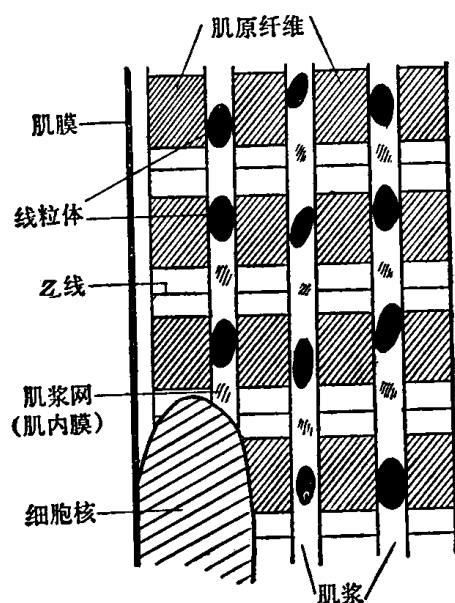


图 1 横纹肌细胞的主要成分
(引自 Perry, S.V.: Cell Physiol. Rev., 36:1—76, 1956)

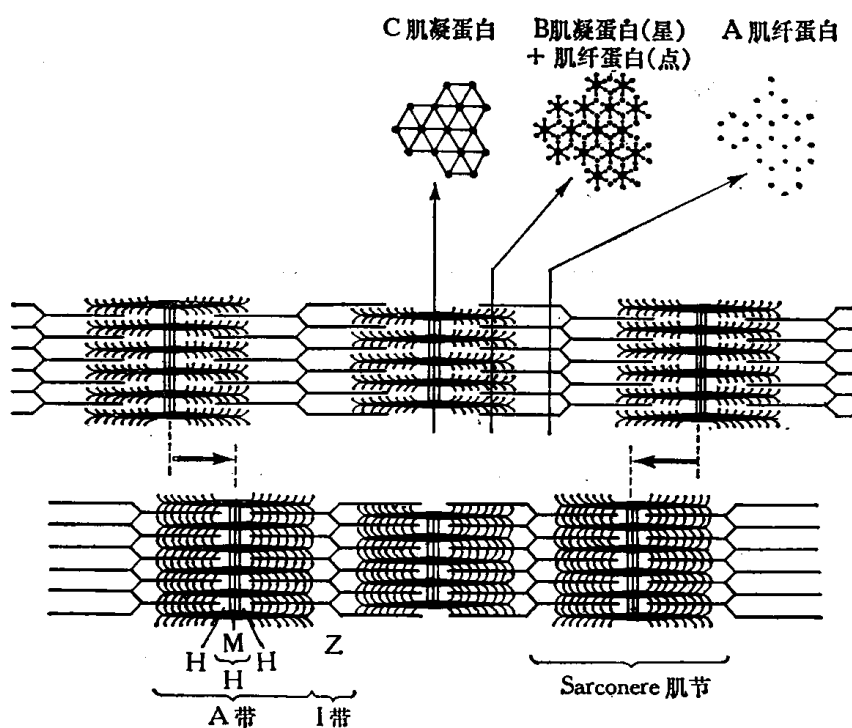


图 2 横纹肌肌原纤维带型结构

上纵切面, 肌静息时: 注意从粗肌丝两侧发出成对的横桥, 但横桥未与细肌丝相连接; 右上为横切面: C 为 A 带中央 H 带粗丝排列, B 为 A 带粗、细两组肌丝重叠区: 星状中心为肌凝蛋白(粗丝), 其放射侧支为横桥, 细丝为小点, A 为 I 带细丝排列
下纵切面, 肌收缩时: 注意横桥连接细肌丝, 使粗细肌丝重叠, 肌节缩短, 箭头指示两组肌丝滑行之方向

(引自 Grays Anatomy 35 th Edi., 475 1973)

密度大,用光学显微镜观察发暗(又称暗带),其折光系数高,双折光性;I带只有细丝,密度疏,折光系数低,发亮(又称明带)。每段I带都被一条折光系数高、较暗的Z线(Zwischencheibe-由中间盘一字来)所平分;而在A带中央也有一薄的中膜称为M线(Mittelscheibe-由德文中间盘一字来),M线的两边还有狭窄的明带称为H带(Heller-由较明亮一字来)。两条Z线之间的一段称为一个肌节。哺乳动物肌节长2—3微米^[7,9,11-15]。Z线呈膜状并与肌膜相联以保持肌丝滑行时格子状固定形状。

超微结构:电子显微镜观察蛙、兔横纹肌的超薄切片(横切面)发现,在A带之H带(图2C)只见一组直径为100—120 Å的粗圆点,即只有粗肌丝;在A带其它处(图2B),则见粗细不同的两组圆点,细点直径50 Å,即有粗、细两组肌丝;在I带则只有细点,即只有细肌丝。在图2B处粗丝排列很规则,皆呈六角形列阵,而细丝排列不规则,多位于每三根粗丝的中央,即每六个细丝围绕一个粗丝;在图2C处粗丝呈三角形、六角形排列;在I带细丝呈六角形排列^[7,12,14-19]。

在纵切面的超薄切片与图2相似。哺乳动物粗肌丝的长度都是相同的,为1.6微米;而细肌丝的长度(包括Z线)则在各种动物是不同的;如蛙肌为2.05微米,而鼠则为2.1—2.2,兔为2.2,人类则为2.55微米^[19]。两组肌丝在纵切面与肌原纤维长轴相间平行,成行排列,每行肌丝间距为250 Å,粗——粗丝间距为520—600 Å^[19]。

用X-射线衍射显示活体蛙肌结果与电子显微镜观察相似^[20]。在A带从粗丝表面发出侧支(横桥),在I带则无横桥,肌静息时横桥与细肌丝是分离的(图2上);肌收缩时,横桥与细丝相连接,即在粗、细肌丝间搭成横桥(图2下)。横桥长190—350 Å,直径20—30 Å,与收缩有关^[3-4,6,12]。

内膜系统——肌浆管系统

内膜系统主要由两套形态、机能不同的膜系统组成,因膜组成管状,故又称为肌管系统(Sarcotubular System或STS)。它包括横管系统(Transverse tubular System或TS,又称T系)及纵管系统(又叫肌浆网-Sarcoplasmic reticulum或SR)两部分(图3)。

Veratti 1902年报道肌浆中有一种网状结构的存在^[21]。其后,Bennett和Potter于1953用电子显微镜证实它的存在后^[22],日益引起重视,并发现在不同动物,不同肌肉,肌浆管的含量和分布都不同^[23-33]。

一、横管系统

横管系统是肌膜在Z线处(蛙)或在A-I带交界处(人)垂直凹陷而构成。因它横贯深入包绕每根肌原纤维,故称横管系统或T系^[3-4,7,14-15,27-29,32,34]。

每根T管管腔直径约0.03微米^[34],壁较厚,并在肌膜下再分为3—4个管腔,彼此互相交通,组成T系,分别包绕着每根肌原纤维。

T系起源于肌膜,是它的延续,如:

(一)用电子显微镜发现蛙肌快肌及慢肌纤维的T系均是肌膜在Z线内凹形成^[27],鼠膈肌及腿肌的T系也是肌膜的延续^[35-36]。

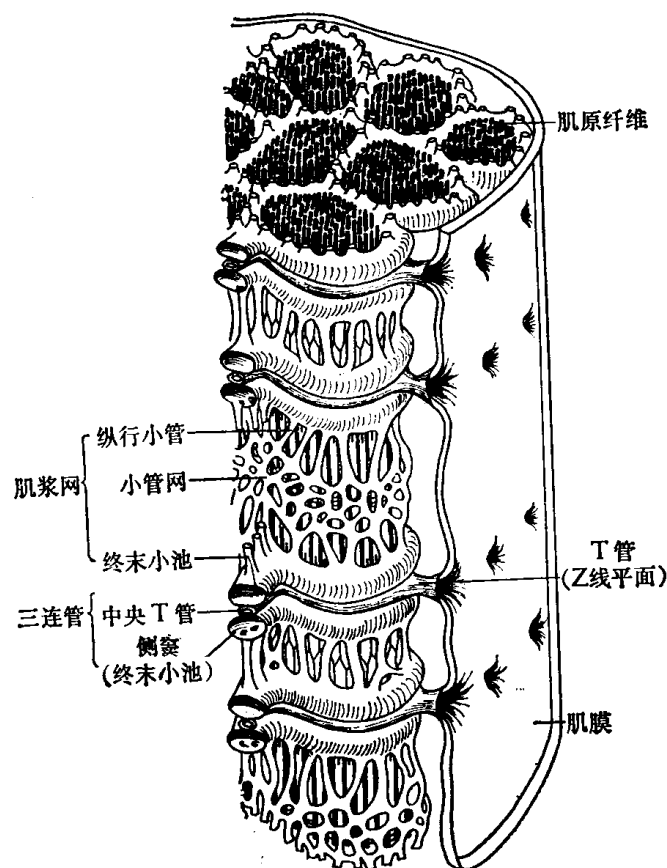


图 3 横纹肌肌管系统模式图

肌膜——肌内膜系统(T管和肌浆网系统)(引自 Gray's Anatomy 35 th Edi., 475.1973)

(二) 用铁蛋白^[26,37]、荧光染料^[28]、过氧化物、胶粒^[38]等注入细胞外液后,可在T管内出现,因此证明T管是开口于细胞外液,即开口于肌膜,是其延续。

(三) 因肌膜将细胞外液和肌浆隔开,而T管膜也分隔开这两种介质液,两者都是极化膜。T管腔与细胞外液相通(相当于肌膜外表面),故T管腔内表面为正电位,而与肌浆相连之T管外表面(相当于肌膜内表面)则为负电位^[23-25,39]。

(四) 用新的冰冻蚀刻法证明,豚鼠的心肌及骨骼肌的T管均是肌膜的延续^[40-42]。

很早即已证明心肌的T系是开口于肌膜表面,但各种动物骨骼肌的T系是否均开口于表面?现用不同方法证明许多动物骨骼肌的T系均开口于表面^[43],如:

(一) 电子显微镜观察用甘油处理的鱼肌,其T系开口于表面^[44]。

(二) T系颈部与细胞外液相通: Huxley 将铁蛋白(直径 100Å)注入到任氏液内后不久即在T系内出现,而SR内则无^[45]。用标记的白蛋白注入到肌浸液中,自动照相发现在Z线处,即白蛋白可进入T系^[36,46]。用荧光染料注入到活体肌纤维,后在T管中发现^[47]。因铁蛋白、荧光染料、白蛋白、糖原、硫酸钠都不能通过肌膜,但能进入T系,这证明T系和外液自由相通,即有开口^[34]。

(三) 蛙肌T管内液体有高浓度 Na^+ ,即具有细胞外液特征^[38]。

这样,细胞外液通过T系开口而深入细胞内部与细胞内液进行物质交换。

最近用放射物质标记的白蛋白测定蛙慢肌的T管系统容量为总肌纤维容量的0.2%,而快肌则为0.5%,故快肌T系比慢肌发达^[48]。此外T系颈部辐射状开帘,及T系分支均使其表面积增大,并远远超过肌膜面积。如蛙快肌T系总面积较肌膜面积大5—8倍,慢肌只大1倍,心肌浦氏纤维大2倍^[3]。

二、肌浆网

电子显微镜下发现细胞浆内蛋白颗粒排列成膜管状,称为内质网,其分泌物可顺此管流动。肌浆网即是肌浆内的内质网,它沿肌原纤维长轴纵行排列,故称纵管系统。SR沿肌原纤维Z线处形成不规则的终末小池,在A带形成纵行小管及小管网。三者互相沟通,并分别包绕每根肌原纤维,以形成“花边样套管系统”,总称为SR。SR壁薄、膜仅厚50 Å,管腔直径约500—1,000 Å。它在Z线到A带中央间形成颈圈,即两层膜的环纹融合,并有洞穴,可增加面积。SR并不直接开口于肌浆^[1,23-28,31,34]。终末小池内侧有稠密的颗粒样物质,用薄切片染色法证明是结合的钙^[3]。各类型肌肉的SR发育程度不同,如在很多平滑肌都没有肌浆网^[2],蛙肌快肌的SR比慢肌发达^[7]。

肌浆网在三连管结构处与T系接触。

三、三极管结构(Triad)

在Z线(蛙)或A-I带交界处(人),T管与SR管并列存在(图3),中央为T管,两侧各有一SR之侧室,后者即终末小池的组成部分,这种并列的三管装置叫做三极管结构^[2-4,6,34]。在蟹则为二极管结构(T管与一根侧室并列)。各种动物肌管系统最大的共同特征,便是随肌节规律性出现三极管或二极管^[1-4,6,34]。

三极管结构是T管膜和SR终末小池膜的接头点。它类似神经-肌肉接头点,T管膜相当于神经末梢膜,而侧室膜相当于肌膜。它的形态特征如下^[49-53]。

(一) T管膜和侧室膜两层膜间有一120 Å的间隙。

(二) 接头点一侧是细胞内膜(侧室),另侧是细胞外膜-肌膜的延续(T管膜),是在两层细胞表面外的接头点。

(三) 从侧室发出长约300 Å的“突出小足”,伸入T管膜内约50 Å,它覆盖T管膜面积的30%,这些小足占SR面积的3%。

(四) 注入铁蛋白分子,可在两层膜间隙处出现,提示间隙和肌浆直接相通。

(五) 小足有皮样纤维,很可能是T与SR间电流的通路。

三极管是一个低阻力接头点,但上述形态学特征未能提供接头点的兴奋传递究竟是靠离子电流还是靠化学介质横过间隙的。

内膜系统形态学研究最棘手的问题是T系和SR间有否直接通路?目前对这一问题认识还不一致^[14]。有人根据铁蛋白仅选择性进入T系,而不在SR内出现,认为两者不通^[28]。从电子显微镜看三极管也“是”一种“紧密不漏的接点”^[52]。

最近用不同的研究方法发现在T系与SR间存在着含水的通路,根据如下:

(一) 电子显微镜发现,用高渗蔗糖液可使蛙肌SR膨胀,提示蔗糖从T系在肌膜开口处进入,通过T系与SR间的含水通路进入SR,高渗吸水而使SR膨胀^[33,54]。

(二) 辣根过氧化物进入蛙肌 T 管后, 又出现于终末小池, 提示两者间有直接通路。高渗液因可以增加内膜系统的容积, 故可以增加这种透过程^[55]。此外 10^{-5}M 的乌木箭毒苷也可以增加辣根过氧化物进入 T 系和 SR^[56]。

(三) 孤离的侧窦小足对蔗糖的通透性很大, 提示小足很可能是 T 系和 SR 间的含水通道^[56-58]。

总之, SR 与 T 系有否通路还有待进一步确定。

肌原纤维的化学

收缩蛋白质

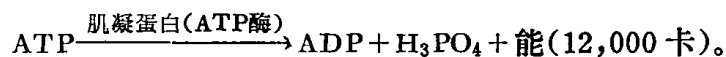
肌细胞的收缩单位是肌原纤维, 肌原纤维中的蛋白质叫收缩性蛋白质。研究各种收缩蛋白质的理化特性及其定位是认识肌收缩现象的先决条件。收缩蛋白质为肌原纤维所特有, 它们占骨骼肌中总蛋白质的 $2/3$ 。肌原纤维蛋白质中 54% 为肌凝蛋白, 21% 为肌纤蛋白, 10% 为肌原宁蛋白等^[7, 9, 59]。

一、肌凝蛋白(myosin)

它是一种原纤维蛋白, 多肽链为 α -螺旋结构, 因其与球蛋白性质相似, 故又叫肌球蛋白。分子量为 47—60 万^[8, 9]、或 424,000^[12]; 直径 15—20 Å, 长 1,400—2,000 Å, 呈棒形; 分子的一端还有一个与长轴垂直的长 200 Å, 厚 40 Å 的棒节^[1, 9]。

肌凝蛋白主要特性为^[6-9, 12, 60]:

(一) 它是构成肌原纤维主要结构的蛋白质, 同时还具有 ATP 酶活性, 即



(二) 易和肌纤蛋白结合成肌纤凝蛋白(Actomyosin)复合物。后者有弹性和收缩性, 与肌收缩有关。结合时肌凝蛋白和肌纤蛋白的比例为 2:5—3:1。

(三) 对胰蛋白酶敏感。该酶可将肌凝蛋白水解成两个部分, 一部分比另部分重两倍。重的部分叫重酶解肌凝蛋白(Heavy meromyosin 或 HMM), 轻的部分叫轻酶解肌凝蛋白(Light meromyosin 或 LMM)。肌凝蛋白由 1 分子 HMM 和两分子 LMM 组成, HMM 又可分为两部分即 S-1 和 S-2, 详见表 2。

表 2 HMM 和 LMM 比较

HMM	LMM
分子量: 232,000, 长 600—900 Å 直径粗大	分子量: 96,000, 长 600 Å 直径细
化学特性: S-1 具有 ATP 酶活性 S-2 具有易和肌纤蛋白结合的特性, S-2 即横桥	具有收缩特性, 无 ATP 酶活性。有双折射, 并能产生牢固的膜状的丝, 并具有 420 Å 均等周期
功能: 调节 ATP 水解及肌纤凝蛋白结合	参与收缩

二、肌纤蛋白(Actin)

肌纤蛋白有两型:球状(g-Actin),是光学单体,分子量57,000,长105 Å,宽27—37 Å;原纤维状(F-Actin),是聚合体,即是前者所构成的二聚体,分子量15,000。肌收缩时以球型出现,肌松弛时以纤维型出现。球型内含有结合的ATP,但肌纤蛋白本身不是一种ATP酶^[8-9,12,60]。

三、原肌凝蛋白(tropomyosin)

1946年提出^[61],因其理化性质、肽链折叠构型等都和肌凝蛋白极为相似,且其分子量为肌凝蛋白分子量的1/10,推测它可能是肌凝蛋白的构成单位,故叫原肌凝蛋白。后发现自然的原肌凝蛋白是由纯原肌凝蛋白(tropomyosin B、或可溶性原肌凝蛋白)和肌原宁蛋白(troponin)组成,粘性高,易沉淀,有SH基,并可将 Ca^{++} 吸附在肌纤凝蛋白上^[3]。纯原肌凝蛋白不能接受 Ca^{++} ,即不能将 Ca^{++} 吸附在肌纤凝蛋白上。

四、肌原宁蛋白(troponin)

是最近从自然原肌凝蛋白中分离出来的一种新的收缩性蛋白质。现证明自然原肌凝蛋白所以能吸附 Ca^{++} ,便是由于它的存在;纯原肌凝蛋白不能吸附 Ca^{++} ,也是由于丧失了它^[3];故肌原宁蛋白就是 Ca^{++} 的受体^[59,62-63]。

肌原宁蛋白由三种蛋白组成,即:(1)抑制成分(TN-I,分子量24,000),它能抑制肌纤蛋白和肌凝蛋白分子间的相互作用;(2)钙结合成分(TN-C,分子量18,000),即 Ca^{++} 的受体;(3)和原肌凝蛋白有很强结合力的结合成分(TN-T,37,000)。肌原宁蛋白总分子量为88,000,主要成分是TN-C,故它是一个钙活化系统^[64-66]。

每分子肌原宁蛋白能结合 $1-2 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{Ca}^{++}$ 。TN-C除与 Ca^{++} 结合外,还能与 Cd^{++} 、 Sr^{++} 、 Mn^{++} 、 Pb^{++} 结合。已知 Sr^{++} 可加强肌收缩, Cd^{++} 可加强ATP酶活性, Mn^{++} 则无上述作用^[64-66]。

五、 α -Actinin 和 β -Actinin

这也是新发现的两种收缩蛋白。前者可能分布在Z线,和肌纤蛋白的氨基酸组成相似,与F肌纤蛋白有特殊的相互作用;后者是F-肌纤蛋白的一种,其氨基酸组成象肌纤蛋白^[3]。

肌原纤维的蛋白组成

肌原纤维蛋白定位的方法有:

(一)利用不同蛋白质在不同溶液中的溶解度不同,分别用不同的溶液处理肌原纤维,选择性地将某一种蛋白质抽提掉,然后用干扰和相差显微镜、X-射线衍射、电子显微镜观察经过处理后的肌肉结构上的带型变化。如用含焦磷酸和 Mg^{++} 的高渗液处理兔肌,可选择性将肌凝蛋白抽提掉,结果肌原纤维中丧失约54%的蛋白质,主要是A带蛋白丧失,粗肌丝缺乏,I带变化不大。可见肌凝蛋白占肌原纤维蛋白总量的54%,A带粗肌丝由肌凝蛋白组成。如用碘化钾溶液可选择性抽提出肌纤蛋白,经此处理后I带的蛋白几全被抽提掉,细丝缺乏,且抽提液中肌纤蛋白和原肌凝

蛋白按一定比例组合。可见 I 带只有细肌丝组成,它由肌纤蛋白和原肌凝蛋白按一定比例组成^[7]。

(二) 利用荧光物质或放射物质标记的抗体来定位。如用荧光物质标记的肌凝蛋白抗体都沉积在 A 带,而标记的肌纤蛋白抗体都在 I 带和 M 线,原肌凝蛋白抗体沉积在 I 带^[7]。

(三) 其它如光谱吸收法、酶消化法可协助定位。用上述方法证明肌原纤维的蛋白定位如下:

A 带主要由肌凝蛋白组成, A 带中央只有粗肌丝,其边缘接近 I 带处则有粗细两种肌丝重叠^[1,3,7,9,12,59]。I 带只有细肌丝,它主要由 F-肌纤蛋白和原肌凝蛋白组成^[1,3,7,9,12,59]。Z 线由 α -Actinin 组成^[3],或为原肌凝蛋白 β 组成^[4,9]。M 线可能为粗丝联接点^[3],或为一种新蛋白组成^[4]。H 盘由 S 物质(可能是肌纤蛋白)组成^[12]。横桥是肌凝蛋白的 HMM 的 S-2 部分^[6,12,67]。

肌纤维的酶

线粒体在肌浆内多集中于 Z 线、肌核附近,它含有各种氧化酶、呼吸酶、及 ATP 酶,提示 Z 线处氧化代谢旺盛,与肌收缩供能有关。微粒体 (Microsome) 内含有氨基酸、RNA、和各种酶,如醛缩酶、乳酸脱氢酶、单磷酸腺苷脱氢酶、乙酰胆碱酯酶及磷酸酶,它存在于肌浆及 SR 内,这提示在肌浆网微粒体内进行着蛋白合成、糖代谢^[9]。SR 的终末小池内有 ATP 酶^[3],有人认为是钙泵^[3]。现证明肌原纤维中存在的唯一的酶是肌凝蛋白内的 ATP 酶^[1,4-9,12]。曾有人报告肌原纤维内还有 5-磷酸核苷脱氢酶,但这大概是由于提取时肌浆附着在肌原纤维上所致^[12]。

肌肉收缩的能量和热产生

一、肌原纤维内能量的定位

在分离的肌原纤维中除蛋白质外,含能量较多的化合物是核苷酸 (ATP 和 ADP 等),其中 70—80% 是 ADP。这些含能物质主要定位在 I 带 Z 线附近,依据如下:

(一) 用紫外线吸收光谱法发现 ADP 主要在 I 带,其次在 A 带;

(二) 用氚标记的核苷酸化合物和放射自显照相术证明,70% 的腺嘌呤核苷酸位于 I 带 Z 线两侧;

(三) 组织化学测定 I 带含磷量比 A 带多,其中 50% 来自磷酸肌酸 (CP); 用氚标记的 CP, 2/3 也集中在 Z 线附近^[7]。肌静息时 ATP 和 CP 的比例为 100:1^[2]。

由上可见,能源 (ATP、ADP、及 CP 等) 多集中于 I 带,即含于肌纤蛋白肌丝内;而粗肌丝即肌凝蛋白的 HMM 又有 ATP 酶。这提示当粗、细肌丝互相接触时,便会有能量释放。

二、肌肉收缩的能量供给

(一) 现认为肌收缩的直接能源来自 ATP, 依据如下:

1. 用二硝基苯氟 (可抑制 CP 酶) 处理蛙腹直肌以使 CP 不能水解供能后,再给

予强直刺激仍可引起强直收缩,同时肌原纤维内 ATP 下降,ADP 含量升高,AMP 及总磷酸也升高^[68]。

2. 将二硝基苯氟注入动物体内后,并不抑制收缩^[2]。

3. 用 DNFB (可完全抑制 ATP 酶)处理动物,使 ATP 不能水解供能,而 GP 仍可水解供能后,动物肌收缩发生严重障碍^[3]。

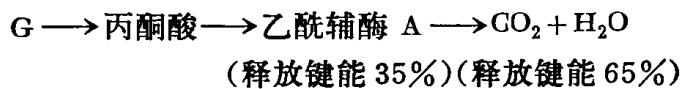
4. ATP 消耗和肌肉外功呈比例关系。如产生 200 克·厘米功/克肌肉,要消耗 1 微米 ATP^[3]。

5. 肌松弛时没有 ATP 水解,肌收缩时有 ATP 水解、并有收缩热产生^[69-70]。

(二) GP 也是肌收缩的能源之一: 实验发现由 ATP 水解释放的能比肌肉做功所需之能为少,且肌肉收缩时无机磷酸根增加的量也比由 ATP 水解放出的为多,这说明肌收缩的能量还来自除 ATP 以外的能源^[7]。以后证明短时刺激蛙肌时,GP 减少而内源性磷酸增加,故能源也来自 GP^[68]。

肌肉长时收缩,伴有 ATP 大量水解,而 GP 仅少量水解。缓慢牵张肌肉时 GP 水解比对照组减少约 30%;快速牵张肌肉时 GP 水解比对照组增加^[2]。肌收缩后首先是 ATP 水解,但 ATP 含量未必下降^[2]。这些结果均支持肌肉收缩直接能源来自 ATP,而 GP 水解很可能为供给 ADP 再合成 ATP,糖氧化放能则补充 GP^[2] 及 ATP 再合成^[2]。

(三) 葡萄糖氧化: 骨骼肌收缩的能量主要由葡萄糖(G)氧化供给,即



G 氧化过程中产生的能量 65% 转移到 ATP 分子上。90% 的 ATP 分子是在电子转移过程中产生^[8]。

三、肌肉收缩热

热主要在肌缩短时产生,这叫缩短热,肌松弛时产热下降^[2-3]。热的产生和肌肉缩短的程度成比例,而且也 and 负荷、做功有关^[2]。即

$$\text{缩短热} = a \times x = (0.16 p_0 + 0.18 p) \times x$$

a 为缩短热的常数; x 为缩短的距离; p_0 为等长张力; p 为肌力^[71]

肌丝滑行学说认为缩短热的产生是由于形成新横桥连接时,即横桥最初发生效力内翻时,便释放热。新形成的横桥数量越多,肌节越缩短,粗、细肌丝重叠越完全,则释放之热亦越多^[3]。

肌肉的机能

肌肉的机能主要是收缩和松弛。现代生理学将肌肉从形态和机能上分为两大系统: 机械输出系统和肌膜—内膜调节系统^[4]。

肌肉机械输出系统—肌原纤维的机能

肌肉兴奋后为什么会发生肌纤维缩短和肌张力增加的机械变化?机械变化和化学变化、电变化间又有什么关系?关于肌肉收缩机制问题的研究,曾提出过不少学说,但从他们依据的结构基础来分,则不外下列两种看法:(1)认为肌肉收缩是肌收缩蛋白质分子结构的缩短,即从分子水平来解释肌收缩现象。其中一派认为肌松弛时,肌收缩蛋白质的功能基团带负电荷,相互排斥而使蛋白分子伸展,表现为肌松弛;在肌收缩时,一部分功能基团带正电荷而相互吸引,使肌收缩蛋白分子链缩短或产生张力。另一派认为收缩是肌凝蛋白分子侧链上的硫氢基和磷酸化的羟基缩合的结果,此时形成硫醚键,放出磷酸根;松弛则是硫醚键被ATP磷酸化的结果。但这两种看法目前还缺乏直接的实验依据。(2)认为肌肉收缩是两组肌丝间的相互滑行,滑行时引起肌纤维缩短或产生张力,此时肌收缩蛋白分子结构并未发生变化,即从亚细胞结构水平来解释收缩现象^[7,14]。两组肌丝滑行说目前因获得大量实验支持,日益获得公认^[1-6,9-10,14,72]。

一、滑行肌丝理论(Sliding-filament theories)的内容

Huxley 和 Hansan 等依据横纹肌肌原纤维内存在着两组蛋白肌丝及其排列这一事实而提出本假说,主要内容有^[1-4,7,19,73]。

(一)横纹肌肌原纤维内存在着粗、细两组蛋白肌丝,它们相互分隔、平行排列、与肌原纤维长轴平行走向。粗肌丝固定在A带不能移动(因呈六角形排列,电学稳定),其两端均游离;细肌丝的一端固定在I带Z线上不能移动,另端伸向A带的H区,呈游离状。因Z线成膜格状与肌膜连接,故它在肌收缩时,可维持肌原纤维内肌丝的排列,并限制肌丝滑行的范围,使其只能在两Z线组成的方格内进行。

(二)肌收缩即细肌丝的游离端沿粗肌丝轴向H区滑行,两细肌丝游离端在滑行中互相靠拢,重叠,使肌节缩短,肌纤维缩短,而粗、细肌丝长度均不改变。细肌丝沿粗丝滑行的原因是由粗丝发出的横桥与细丝成牙间咬合的结果。肌松弛时,横桥方向皆背向H区,与粗丝纵轴垂直约成 90° 角,不与细丝连接;兴奋时, Ca^{++} 内流入细肌丝,形成 Ca^{++} -肌纤凝复合体,横桥得与细肌丝连接,ATP水解,横桥由 90° 角向 180° 角运动,遂将细丝两游离端皆拉向H区滑行(咬合式滑行)(图2)。

(三)肌收缩时张力的产生决定于连接肌纤蛋白与肌凝蛋白的横桥的数目,即决定于横桥的运动。运动的横桥数量愈多、细蛋白肌丝接触的数量愈多、两组肌丝重叠的程度愈大,则张力成比例增加^[2,5]。

二、滑行肌丝理论的主要实验依据

(一)电子显微镜及X-线衍射照相在离体及活体肌均证明在肌原纤维内存在着粗、细两组肌丝、粗丝两端游离,排列如图2所示^[7,12,14-19]。

(二)电镜发现单根蛙肌纤维,每个肌节的长度不超过4微米,肌松弛、等长收缩或等张收缩时,肌节的长度可有相应的变化,但两组肌蛋白丝的长度则基本不变。X-线衍射照相在活体肌纤维发现在收缩、松弛时,肌丝长度基本不变。有人发现

正常收缩或僵直时,粗丝长度增长约1%,细丝长度变化在 $\pm 0.2\%$ 以内,这可能是方法上的误差^[1,5,74]。此外,鼠肌在出生后,其肱二头肌长度的增加,75%是由于肌节数目的增加,25%是由于肌节长度的增加,后者还包括重叠的减少,而肌丝长度则无变化^[75]。

(三) 电子显微镜发现无论作等长或等张收缩, A带长度均不变,但宽度变宽; I带长度改变; H盘长度不变,但变宽^[1,12]。因此,作为肌原纤维收缩或松弛基础的不是A带粗丝(肌凝蛋白)的运动,而是I带细丝(肌纤蛋白和原肌凝蛋白)肌丝的运动^[1,9,12]。

(四) 关于肌张力产生中的两个问题:

1. 横桥运动是肌张力产生的原因^[4,6,76-78], 根据为:

(1) 单根蛙肌纤维的研究发现,肌节长度从初长3.65微米缩短到2.2微米时,肌张力从0升到最大;与此同时,电镜下发现横桥运动数量、细肌丝间接触的数量,和两组肌丝重叠的程度均成比例地增加。当肌节长度从2.2微米继续缩短到1.9微米时,张力不再升高而保持不变,这是因为细丝在粗丝中部相接触时没有横桥运动发生。肌节在1.9微米以下继续缩短时,则粗、细丝间重叠、横桥数量开始减少,这是因为过度地重叠,反而阻碍横桥之搭成。在1.65微米时,粗丝末端粗大端与Z线相抵触,如再进行缩短,则张力急剧下降。肌节长度超过3.65微米,两组肌丝已完全分离而不再重叠,但仍有很小张力产生,这可能是少数肌节细丝间仍有相接点和横桥的存在^[79]。

(2) 牵张肌肉,使肌节变长时,则张力增加;减少牵张,肌节回到初长时,张力减少。伴随张力减少之同时,肌丝重叠区和横桥运动数量均成比例减少^[80-81]。

(3) X-线衍射研究发现,将蛙肌牵张,使肌节长度为3.6—4.5微米后固定,使肌节不能再缩短。这时,粗、细两组肌丝分离、已无重叠,再给予电刺激后,仍见重叠区以外的横桥作真正的运动,并产生张力。推测少数横桥在重叠区以外的运动,可能与缓慢的张力发展有关^[82]。所以,无两组肌丝重叠,只有横桥运动,也可产生张力或僵直^[1]。

(4) 等长刺激蛙分离的肌纤维时,在肌丝末端重叠处产生张力。因此,重叠处横桥运动数最多^[1,83]。

2. 横桥运动产生张力之机制: X-线衍射照相发现:肌静息时,从粗肌凝蛋白丝垂直发出横桥,桥成对排列,但方向相反。每对间隔 $143\text{\AA}$,均可旋转 120° 从与邻近的一对靠近。这时横桥与细蛋白肌丝分离(图2上)^[3-4,6,84-85]。肌收缩时,横桥移出并与细肌纤蛋白丝相连接。但桥的排列很乱,说明收缩时横桥运动是不同步的^[84-85]。最大运动时,横桥运动角度更大(图2下)。横桥运动产生张力的机制与肌纤蛋白与肌凝蛋白肌丝间通过横桥相互作用的力有关。肌静息时,在肌纤蛋白和肌凝蛋白分子间电的排斥力和Waals分子间吸引力相互平衡,故肌丝格保持一定形状而稳定;肌收缩时,由于横桥运动、位移,连接了细肌丝,使粗、细肌丝相连接。这时,肌丝六角形格容量虽不变,但向横向扩展,肌丝行间距也从静息时的 $250\text{\AA}$ 缩短到 $60\text{\AA}$,致电的排

斥力减少,分子间吸引力增加,从而使两组肌丝互相滑行,产生了滑行动力,同时肌节缩短并产生张力^[47]。此外,肌原纤维、横桥皆有弹性。横桥运动时,弹性回缩力也参与张力形成。肌牵张时,回缩力增加,张力也增加^[86]。张力的产生也和分子构型有关:横桥是 HMMS-2 段,它连接 HMM 之 S-1 和 LMM(见上文)。S-2 是螺旋状侧链,S-2 和 S-1 的电离强度相等,连接 S-1 和 S-2 的侧支可从 S-1 旋转到 S-2,在旋转时便产生张力^[6,87]。

(五) 肌收缩时,肌纤维的缩短是由于横桥运动使两组肌丝互相重叠致,根据为:

1. X-线衍射发现活体肌收缩时:①肌丝间行距由静息时250Å 缩短为60Å,说明两组肌丝重叠,使肌丝行间距变小;同时发现间距愈小,重叠愈完全,肌纤维亦愈短,三者成比例^[3]。②横桥向细丝间隙处作不同步运动,两细丝末端靠近、并接触,粗、细肌丝重叠,使肌节缩短;横桥运动数愈多,重叠愈完全,肌节亦愈缩短(图2下)^[3]。

2. 电子显微镜发现 A 带中央的肌节是一种稠密的带,长约 1.5 微米,它是肌丝天然的重叠所形成。收缩时,稠密带变宽,说明两组肌丝重叠程度变大^[88]。

三、对假说不易解释的现象的解释

(一) 滑行说认为横桥一般都在两组肌丝重叠区,故当牵张使两组肌丝互相分离而不重叠后(肌节长达 4 微米以上时),按理,无重叠区,横桥运动时便不应产生张力,但实际仍有残余张力。对残余张力的解释有三:(1)横桥在粗丝末端作非线性运动;(2)收缩活动时肌节长度之变化;(3)不典型的肌丝伸展超过了正常肌节的位置所致^[4]。

(二)滑行说一般不易解释等长收缩。因滑行说认为,肌收缩肌丝滑行重叠时,将引起肌节之缩短。但现证明张力产生并非一定要有两组肌丝重叠,而主要为横桥运动(见上文)。

最近发现在心肌、脊椎动物平滑肌、某些无脊椎动物的无横纹肌或不规则的横纹肌、纤毛和细菌鞭毛均发现有肌丝滑行现象^[4,89]。

肌膜—内膜调节系统(电-机械偶联)

肌膜的动作电位,通过内膜系统内传并引起肌原纤维收缩的过程叫做电-机械偶联或兴奋-收缩偶联(Excitation-Contraction Coupling,或 E-C 偶联)。它大致可分为三个步骤:肌膜动作电位通过 T 系膜内向传导,并通过三极管引起 SR 终末小池释放 Ca^{++} ; Ca^{++} 进入肌原纤维横桥处,与收缩蛋白质结合、活化、引起肌丝滑行而产生收缩; Ca^{++} 被 SR 膜聚集,肌纤凝蛋白分解,肌松弛。

一、T 系膜内向传导及 Ca^{++} 的释放(电— Ca^{++} 释放)

目前用微电极插入肌细胞内记录动作电位,用单根肌纤维记录机械反应来研究 E-C 偶联。静息时肌静息电位为 -90 mV;当用 K^+ 除极,开始出现最小收缩的机械阈值膜电位为 -50 mV;最大收缩时为 -46 mV。可见最大收缩时肌膜电位并不完全消失。并发现动作电位(AP)出现后,经约 1.5—2 毫秒即发生机械变化,而 AP 峰电位持续 2 毫秒,后电位持续时更长。可见 AP 开始除极(峰电位升支的起始部

-65—-70 mV)是触发肌收缩成分发生机械变化的原因,而达机械阈值后进一步的除极(峰电位升支之后部)及峰电位降支(复极)阶段的AP对机械变化是没有关系的,也即AP这一段是没有机械效应的^[90-91]。有人在蝼蛄单根收缩肌也得到类似结果^[92]。

由上可见,收缩成分的活化作用极快(1.5毫秒),推测必有一种使兴奋快速内传的结构存在^[1]。

(一) T管内向扩布:

1. 现证明T管是脊椎动物快肌兴奋内传的唯一通路,根据为:

(1) 形态学T系是肌膜在Z线处的内凹并包绕每根肌原纤维。它通过三极管与SR相连,推测它在内向传导中起作用。

(2) 用特殊的双相方法,可以选择性地破坏T管系。如将蛙缝匠肌置于高张甘油的任氏液中片刻后取出,再置于普通的任氏液中。发现98%的T管系均被破坏,而肌膜、SR系、肌原纤维仍完整。经此处理的肌纤维对电刺激仍可产生AP,但不再引起肌肉的机械反应。因这种肌纤维仍可产生咖啡因挛缩,说明其收缩系统仍完整。可见,肌膜AP是通过T系内传,以引起收缩。当T系破坏后,肌膜的AP便不能内传到肌原纤维,引起机械反应^[93-95]。

(3) 比较解剖学发现:收缩反应快的快肌和较厚(50—100微米厚)的横纹肌均有极发达的T系;而慢肌和薄的平滑肌(3—5微米)则T系不发达,甚或缺乏。因薄的肌纤维,肌膜距肌原纤维极近,可有肌膜—肌原纤维间直接的电—机械偶联;而厚肌则需借助于T系将肌膜AP内传,才能引起E-C偶联^[96-97]。

(4) 将超极化电流置于肌原纤维上任一点均不引起收缩;将除极电流只当置于距Z线10微米以内,才引起收缩,而置于它处均不引起收缩。因T系在Z线处内凹,说明内向传导通过T系。

2. T系内传的机制: T系传导电信号的速度在温度为5°、12°和19.5°C时,分别为3、6和8厘米/秒,在室温下传导还要快^[98]。关于T系内传的机制目前有两种看法:

(1) 认为是物理性、衰减式电紧张式扩布,根据为:①T系传导速度比肌膜AP慢,其传导是局部电流累积式,不是全或无反应^[23-25,39,99-100]。②T系膜传导电流,与T系膜的空间与时间常数有关^[23-25,39]。③T系膜对Cl⁻有特殊通透性,但在有Cl⁻或无Cl⁻的条件下,用K⁺除极时均不影响其机械阈值。说明T系内传与Cl⁻内流无关,即不是一种主动膜离子电流过程,而是一种被动的物理电流过程^[101-102]。④用河豚毒使膜对Na⁺通透消失,但并不影响T系内传,说明内传与Na⁺内流无关^[98]。

(2) 认为是Na⁺—依赖再生式扩布,即扩布与Na⁺内流有关,但不是典型的AP式扩布。根据为上述支持电紧张扩布的依据,只能证明不是通过典型的全或无式的AP传导,但还不足以证明是通过电紧张扩布。最近发现①T系传导速度在20°C时为7厘米/秒,这一数值比电紧张式扩布要快,而较支持是一种再生信号的传导^[1,103]。②用电压固定(Voltage Clamps)试验发现,T系内传是膜电位机能,即与Na⁺

内流有关。如用胆碱处理使 Na^+ 内流完全停止后(河豚毒只能部分抑制 Na^+ 内流), 则 T 系传导停止^[104]。③ 将单根蛙肌纤维浸入到低钠的任氏液内(不足以产生正常振幅的 AP), 在电刺激下发生了和浸在正常任氏液内一样的强直收缩。但如延长刺激, 则很快发生衰减。说明 T 系内传过程不是全或无式 AP 式扩布, 但仍和 Na^+ 内流有关, 张力很快衰减是由于 T 管内 Na^+ 较快地减少, 引起内向传导中断的结果^[105]。④ 将 15% 葡聚糖液(可增加 T 管内液的粘性, 以减少 Na^+ 进入 T 管的量, 使 Na^+ 内流量减少) 加入到 47 mMNa^+ -任氏液内时, 发现单根蛙肌纤维单收缩张力迅速衰减^[106]。

(二) T 管和钙的释放(电- Ca^{++} 释放):

1. SR 与 Ca^{++} 的释放: 用 Ca^{45} 自动显影照相术发现: 肌静息时 Ca^{45} 定位在 I 带中心, 该处为 Z 线区, 相当于 SR 终末小池的侧窦; 肌收缩时, Ca^{45} 由 I 带移向 A 带, 提示由侧窦释放并扩散到 A 带粗、细肌丝重叠区^[107]。并发现用直流或交流脉冲电均可使孤立 SR 终末小池释放 Ca^{45} ^[108-110]。这与荧光染料、蒸汽固定等方法发现的结果一致^[107]。由上可见, 肌静息时 Ca^{++} 贮存于 SR 的终末小池侧窦内, 电刺激侧窦即可引起其释放。用分光光度计技术发现, 刺激蟾蜍肌经过 1—5 毫秒, 在肌浆内即出现游离 Ca^{++} (10°C); 刺激后 55—75 毫秒 Ca^{++} 达最高值; 110—150 毫秒后 Ca^{++} 下降 50%, 稍早于张力高峰前。可见, 游离 Ca^{++} 出现时间和机械反应潜伏期一致; Ca^{++} 消失和肌收缩停止相一致; 肌松弛时, Ca^{++} 在最低值^[107]。

2. T 管电刺激引起 SR 释放 Ca^{++} 的机制: 三极管是 T 管与 SR 的接头点。三极管中心 T 管膜相当于神经末梢膜, 而三极管两侧的侧窦, 则相当于肌膜。目前对两者间偶联的机制有两种看法: 直接的电偶联和化学偶联。

(1) 直接电偶联说: 认为 T 管膜除极电流可引起 SR 侧窦除极, 后者引起 Ca^{++} 释放, 根据为: ① 用孤立的终末小池标本, Ca^{++} 的释放用分光光度计或用放射显影法测定, 发现用单相或双相脉冲电流直接刺激终末小池膜使膜除极时, 便释放 Ca^{++} ^[108-110]。② 机械刺激侧窦小足, 可以使膜除极, Ca^{++} 释放^[57-58]。但目前还未能证明在 SR 膜上有扩布的电的信号。

(2) 化学偶联说: 认为 Ca^{++} 释放是一种再生的过程, 即兴奋时细胞外液的游离 Ca^{++} 内流入侧窦, 后者再触发侧窦结合钙的释放, 根据为: ① 业已证明各种可兴奋细胞当发生 AP 时, 均伴有细胞外液的 Ca^{++} 内流入细胞内。T 管与细胞外液相通, T 管内液体是细胞外液体, 故 T 管膜兴奋除极时也伴有 Ca^{++} 内流入侧窦(膜内)。这种游离的 Ca^{++} 可触发侧窦内贮存的结合钙释放入肌浆^[111-112]。② 咖啡因(抑制 SR Ca^{++} 泵重吸收 Ca^{++} , 可使肌浆内 Ca^{++} 增多)注入到肌浆或直接注入 Ca^{++} , 均可引起终末小池释放 Ca^{++} 增多^[113]。③ 兴奋时细胞外液内流的 Ca^{++} 极少, 它比活化肌收缩物质所需的机械阈值低 10 倍, 比最大收缩所需的 Ca^{++} 值低 100 倍, 故收缩物质活化的 Ca^{++} 主要依靠 SR 释放的 Ca^{++} ^[114-116]。④ 并发现心肌与骨骼肌不同: 心肌收缩物质活化所需的 Ca^{++} 主要来自兴奋时细胞外液内 Ca^{++} 的内流; 骨骼肌则主要来自 SR 释放的 Ca^{++} , 但骨骼肌慢肌纤维则类似心肌, 即来自内流的 Ca^{++} ^[117-118]。