

PUMC Lecture Notes

协和听课笔记

生理学

Physiology

◎ 主编 鲍贻倩

- ✎ 紧密围绕课堂教学，突出重点、难点
- ✎ 以图表为主，强调对比学习和形象记忆
- ✎ 密切结合临床，提高学习兴趣
- ✎ 专业网站支持，内容详尽

 www.pmmp.com.cn/xiehe

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目(CIP)数据

协和听课笔记：生理学 / 鲍贻倩主编. — 北京：人民军医出版社，2007.10

(协和听课笔记)

ISBN 978-7-809-1-1501-7

协和听课笔记：生理学

PUMC Lecture Notes: Physiology

主 编 鲍贻倩

编 者 (以姓氏笔画为序)

王一鸣 王志伟 毛晨晖 张 红
张 晖 张 磊 张旭喆 周 乔
房丽丽 郑永昌 金 科 童俊翔
鲍贻倩

吴阶平、刘瑞霖著 由该部、解放军总医院 张 蔚、解放军总医院

北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

北京军区总医院 出版 北京军区总医院 出版

图书在版编目(CIP)数据

协和听课笔记:生理学/鲍贻倩主编. —北京:人民军医出版社,2007.10
(协和听课笔记)

ISBN 978-7-5091-1297-7

I. 生… II. 鲍… III. 人体生理学-医学院校-教学参考资料 IV. R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 156092 号

主 编 鲍贻倩

参 考 书 目 (参 考 书 目)

参 考 书 目 参 考 书 目 参 考 书 目
参 考 书 目 参 考 书 目 参 考 书 目
参 考 书 目 参 考 书 目 参 考 书 目

参 考 书 目

策划编辑:杨 淮 文字编辑:霍红梅 责任审读:黄栩兵
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www. pmmp. com. cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:9.5 字数:256 千字

版、印次:2007 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~4000

定价:23.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

内容提要

SUMMARY

言 简

本书由多名协和医科大学八年制在校学生根据课堂笔记精心编写而成。全书共分10章,以本章核心内容、内容精要、拓展阅读、临床应用、Summary等形式对各章重点、难点进行详细讲解,并配以复习题、模拟题方便读者学习。

本书内容具体,实用性极强,适合广大医学院校在校学生使用。

本书由多名协和医科大学八年制在校学生根据课堂笔记精心编写而成。全书共分10章,以本章核心内容、内容精要、拓展阅读、临床应用、Summary等形式对各章重点、难点进行详细讲解,并配以复习题、模拟题方便读者学习。

本书内容具体,实用性极强,适合广大医学院校在校学生使用。

前言

PREFACE

中国协和医科大学是中国最早的一所八年制医科大学,在近 100 年的办学过程中总结了相当多的教学经验,在很多的科目上有着独特的教学方式。尤其是各个学科的任课老师,都是其所在领域的专家教授。刚进入协和的时候,就听说协和有三宝:图书馆、病历和教授。更有人索性就把协和的教授誉为“会走路的图书馆”。作为协和的学生,能够在这样的环境中学习,能够聆听大师们的教诲,确实感到非常幸运。同时,我们也想与大家分享我们的所学所获。恰好人民军医出版社也有这方面的构想,经过将近一年的策划、组织、撰写和审校,我们终于在去年顺利推出了这套丛书的前 3 册。丛书推出之后受到广大读者的极大欢迎,并且希望我们的丛书能够扩大涵盖面。我们深受鼓舞,于是组织人力进行后续分册的编写工作,以副读者。

总的来说,本套丛书有四个特点:

首先,紧密围绕课堂教学,重点突出。我们撰写本套丛书是以对老师上课笔记的整理为基础的,但又不局限于此。而是根据我们阅读的大量相关文献和国外教科书、当时的学习体会和进入临床实践后的感悟,又进行了丰富和补充。

其次,密切结合临床。我们以阅读框的形式加入了大量的临床应用材料,某些章节还附有临床病例讨论。医学的学习,尤其是桥梁学科的学习,真正的目的在于为临床工作打下牢固的基础。结束基础学科的学习,在临床工作了一年多,我们对此深有体会。无论是在病情的诊断、解释上,还是在选择治疗方法和药物上,都离不开对人体最基本的认识。桥梁学科学好了,在临床上往往能够融会贯通,举一反三,否则往往顾此失彼,举步维艰。况且,学有所用,学以致用,往往能够在很大程度上提高学习兴趣。

第三,以图表为主,强调对比学习和形象记忆。如果说学习有什么窍门的话,我想在于对比,尤其是对于医学专业。临床工作中很重要的一点是鉴别诊断,在桥梁课程的学习上也是这样。我们应该知道不同的生理状况、病理状态和临床表现之间有什么相同点、什么不同点。我们在总结笔记的时候做了大量这种对比,希望能够帮助大家理清思路,更重要的是,掌握一种学习方法。图形,无论在展现分子结构、器官状态,还是在阐明生理过程、作用机制上,都有着不可替代的作用,也能够帮助理解和记忆。因此,我们尽可能加上插图,方便读者学习。

第四,中英文对照。协和的教学特色之一就是双语教学。事实上,随着社会的进步,对外交流的频繁,英语作为一种交流的工具,其重要性有目共睹。在医学界也是这样,想要了解国际上的最新进展,惟一的办法就是阅读英语原著;出国考察进修、对外学习交流,也都需要用到医学英语口语。而医学术语,则是这一切的基础。在本套丛书中,尽量为每一个医学术语提供相应的英语词汇,在潜移默化中达到学习英语的作用。每章的内容小结都是完全用英语写成的,在提供内容复习的同时,也为大家提供了学习英语和用英语思考医学问题的机会。

生理学是一门研究机体生命活动现象和机体各个组成部分功能的科学,也是一门基础医学科学。只有了解正常状况下人体各个组成部分的功能,才能够更好地理解疾病状态下器官的形态变化、功能变化、对其他器官的影响和临床表现,因此是一门十分重要的学科。本书以人民卫生出版社的第6版统编教材作为编写的参考基础教材,共分10章,基本涵盖了教材的重点内容。每个章节都由本章核心问题、内容精要、内容小结、复习题和模拟题等部分组成。

本套丛书可供各大医学院校本、专科生及七年制、八年制学生使用,并可作为研究生入学考试的复习参考书,对住院医师也有一定参考价值。

本套丛书的编写得到了中国协和医科大学各科任课老师和各级领导的大力支持和帮助,对此表示深深的谢意!

由于时间仓促,水平有限,存在的不足和错误在所难免,敬请各位读者不吝赐教,以便再版时予以修订、充实和完善。

鲍贻倩

2007年6月

学习指导

PREFACE

本套丛书各章节在风格上保持一致,都由本章核心问题、内容精要、内容小结、复习题和模拟题等部分组成。

本章核心问题

请在开始每一章的学习之前,阅读这个部分,以便获得对此章节的整体概念。此部分内容好像一个设计总图,学习时把它装在脑子里,思路会比较清楚。在结束每一章的学习之后,希望能够再回过头来看看这部分内容,因为这也是本章节的重点所在。如果能够顺利地阐明所有核心问题,那么学习就是成功的,考试当然也就没有什么问题了。

内容精要

此部分详细阐述了每个章节最主要的知识点,还加入了难点释疑、学习 Tips、临床应用和拓展阅读。可以在学习之后阅读此章节,帮助整理思路。

难点释疑:针对学习中常见的疑难问题作出解答;

学习 Tips:给你一些学习的小窍门,往往能够起到拨云见日的效果;

临床应用:密切结合临床所需,讲解相关的临床常识;

拓展阅读:介绍此领域的最新进展。

内容小结

此部分为全英文。希望在学完一章后阅读,能够起到巩固所学和熟悉英语的双重作用。

复习题和模拟题

用于自测,某些章节有病例分析。最有效的办法是在完成所有的习题后再参考习题答案。

目 录

CONTENTS



- 第 1 章 绪论和细胞的基本功能 / 1
- 第 2 章 血液 / 18
- 第 3 章 血液循环 / 30
- 第 4 章 呼吸 / 45
- 第 5 章 消化与吸收 / 57
- 第 6 章 能量代谢与体温 / 72
- 第 7 章 尿的生成和排出 / 79
- 第 8 章 感觉器官功能 / 93
- 第 9 章 神经系统的功能 / 104
- 第 10 章 内分泌 / 127

第 1 章 绪论和细胞的基本功能

chapter 1

本章核心问题

1. 生理学的研究对象。
2. 机体的内环境和生理功能的调节。
3. 细胞膜的结构和物质转运功能。
4. 细胞的信号转导。
5. 细胞的生物电现象。
6. 肌细胞的收缩。

内 容 精 要

一、生理学的研究对象

(一)定义

生理学(physiology)是生物科学(biological science)的一个分支,是研究生物机体的各种生命现象,特别是机体各组成部分的功能及实现其功能的内在机制的一门科学。

(二)多细胞生物的组成

1. 细胞层次(cellular level)。
2. 组织层次(tissue level)。
3. 器官层次(organ level)。

(三)器官系统层次(organ system level)



拓展阅读:血液循环理论的由来

1. 古希腊:亚里士多德的观点:①食物在心脏内转变成血液;②心脏给血液加热;③动脉里充满了空气;④心脏产生“元气”;⑤静脉和动脉血都有涨有落,有时向心脏流入,有时从心脏流出。这种错误观点延续了几百年。

2. 古罗马:神医盖仑指出,人血管里流的是血。

3. 16 世纪,比利时医生维萨里认为盖仑的理论是错误的。不久,西班牙医生塞尔维特便提出了血液在心肺之间进行小循环的观点,这两位巴黎大学里的同学,相继向权威盖仑进行挑战。但是他们都付出了惊人的代价,维萨里受到宗教裁判所的迫害,被判处死刑。塞尔维特由于出版了《基督教的复兴》触犯了西班牙教会,于 1553 年 10 月,在日内瓦被当作“异教徒”活活烧死。这两位医生为了研究人的血液循环,向权威挑战,献出了宝贵的生命。

4. 17 世纪: 哈维通过动物解剖得出结论: 血液由心脏“泵”出来, 从动脉血管流向身体各处, 然后, 再从静脉血管流回到心脏, 完成血液循环。1628 年他把这一发现写成了《动物心脏和血液运动》一书, 正式提出了关于血液循环的理论。

二、机体的内环境和生理功能的调节

(一) 体液 (body fluid)

约占成人体重的 60%。

细胞内液 (intracellular fluid), 占体液的 2/3 干体重约为总体重的 40%	血浆 (plasma), 细胞外液的 1/4
	组织液 (interstitial fluid) 和体腔液, 细胞外液的 3/4



Tips: 动态平衡 (dynamic balance) 与稳态 (homeostasis)

这是生理学中的两个重要的概念, 需要牢记在心。

动态平衡: 人体无时无刻不处在交换与运动中。细胞与组织间液的交换、组织间液与血液的交换、血液的循环、氧气与二氧化碳的代谢、代谢产物的排出等等。盖而言之, 就是不断的物质交换与能量代谢。

稳态: 同时, 机体还能够保持内环境的相对稳定, 这就是稳态。内环境的稳态是细胞维持正常生理功能的必要条件, 也是维持正常生命活动的必要条件。

(二) 机体调节 (regulation) 的三种方式

调节方式	物质基础	特点
神经调节 (nervous regulation)	反射弧 (reflex arc), 由感受器 (receptor)、传入神经纤维 (afferent nerve)、神经中枢 (nerve center)、传出神经纤维 (efferent nerve) 和效应器 (effector) 组成	快速、准确、协调
体液调节 (humoral regulation)	激素 (hormone), 分为内分泌 (endocrine)、旁分泌 (paracrine) 和自分泌 (autocrine)	反应相对缓慢, 作用广泛、持久
自身调节 (autoregulation)	本身的生理特性	作用范围小

三、体内的控制系统

(一) 非自动控制系统 (non-automatic control system)

单向的, 难以起到调节作用。如应激时血压和心率一直维持在很高的水平。

(二) 反馈控制系统 (feedback control system)

闭环系统, 信息流双向, 既有控制信息, 又有反馈信息, 是机体功能活动相对稳定的主要调节方式。

1. 负反馈 (negative feedback) 反馈信息的作用是减低控制部分的活动。如正常生理情

况下动脉血压平衡的维持。负反馈可以使活动向原先设定水平的方向恢复,但并不一定能完全恢复到原先的水平。

2. 正反馈(positive feedback) 反馈信息能加强控制部分的活动,如排尿过程。正反馈在病理状态下会导致恶性循环。

(三)前馈控制系统(feed-forward control system)

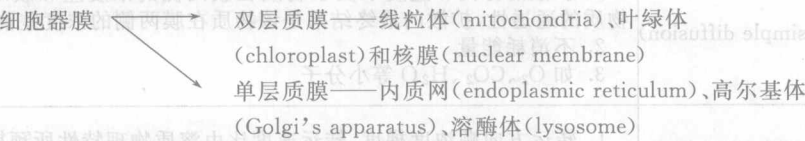
前馈控制的一种形式,就是在控制部分向受控部分发出活动指令的同时,又通过另一快捷通路向受控部分发出前馈信息,因此受控部分在接受来自控制部分的指令进行活动时,能及时得到前馈信息的调控,使活动更加准确。与反馈控制相比,前馈控制更为快速。如人们听到天气预报要降温,机体即开始动员产热。

四、细胞膜的结构和物质转运功能

(一)总论

- 1. 细胞的基本功能 包括物质转运功能、信号转导功能、细胞生物电现象以及肌细胞的收缩。
- 2. 细胞膜(cell membrane)和细胞器(organelle)膜

细胞膜:双层质膜。



(二)膜的化学结构和分子组成

- 1. 膜的化学结构 液态镶嵌模型(fluid mosaic model)是目前公认的细胞膜结构型式。根据这一模型,膜是以液态的脂质双分子层为基架,其间镶嵌着许多具有不同结构和功能的蛋白质。

- 2. 膜的分子组成 脂质、蛋白质、糖类。

(1)脂质:以物质的重量计算,蛋白质与脂质之比在4:1~1:4之间,膜蛋白和膜脂质的重量比则取决于该部分膜的功能特性和代谢活跃程度。

线粒体膜: 蛋白质:脂质=3:1

神经纤维的髓鞘膜: 蛋白质:脂质=1:4

脂质以双分子层的形式存在,熔点低,常温下为液态,富流动性,使细胞能进行变形运动。

膜脂质只能在同一分子层内做横向运动,不易掉头或跨层运动。



拓展阅读:人工膜

人工膜又称脂质小体(liposome),是脂质在水溶液中激烈扰动形成的含水小囊(细胞空壳)。囊膜为脂质双层,是研究膜生物学的好工具,有重要的理论意义。

膜脂质成分	特 点
磷脂(phospholipid)	占70%以上,包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanoamine, PE)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)
胆固醇(cholesterol)	不超过30%,在两层脂质中含量差别不大,增加会降低膜的流动性
鞘脂(sphingolipid)	少量

亲脂双嗜性分子(amphiphilic molecule):一端为磷酸和碱基形成的亲水性基团,另一端为脂酰基链形成的非极性基团。在膜中,磷脂的亲水性基团朝向膜外或膜内,而脂酰基链则两两相对,形成膜内部的疏水区。所有的膜脂质都是双嗜性分子。

(2)蛋白质:根据它们在膜上的存在形式,可分为表面蛋白(peripheral protein)和整合蛋白(integrated protein)。

表面蛋白:静电吸附在膜表面。

整合蛋白:疏水氨基酸形成 α 螺旋(20~30个氨基酸),一次或多次穿膜,与物质跨膜转运有关的蛋白都属于整合蛋白。

(3)糖类:糖蛋白(glycoprotein)和糖脂(glycolipid)。

(三)物质的跨膜转运

1. 脂溶性小分子、极性很低的小分子 物理扩散。

水溶性小分子物质(如离子):易化扩散或主动转运。

大分子物质、固型团块、囊泡等:入胞、出胞。

2. 物质跨膜转运方式比较

单纯扩散(simple diffusion)		1. 扩散的方向和速度取决于物质在膜两侧的浓度差和膜对该物质的通透性,扩散的最终结果是该物质在膜两侧的浓度差消失 2. 不消耗能量 3. 如 O_2、CO_2、H_2O 等小分子
膜蛋白介导的跨膜转运	经载体的易化扩散 (facilitated diffusion via carrier)	1. 转运方向顺浓度梯度,转运速度比由溶质物理特性所预期的要快得多;转运速率随膜两侧浓度差的变化会出现饱和现象 2. 结合具有特异性;化学结构相似的溶质会出现竞争性抑制 3. 不消耗能量 4. 如葡萄糖、氨基酸
	经通道的易化扩散 (facilitated diffusion via channel)	1. 可分为离子通道和水通道两种 2. 离子通道又可分为电压、化学、机械、光门控通道。离子通道的活动表现出离子选择性和门控特性 3. 转运时顺浓度梯度,具结合特异性,会出现竞争性抑制 4. 不消耗能量 5. 如 Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-、H_2O
	主动转运 (active transport)	1. 由离子泵(ATP酶)介导 2. 转运时逆浓度梯度 3. 具结合特异性,会出现竞争性抑制 4. 消耗能量 5. 如 Na^+、Ca^{2+}
	继发性主动转运 (secondary active transport)	1. 转运时逆浓度梯度 2. 具结合特异性,会出现竞争性抑制 3. 消耗能量 4. 能量并不直接来自 ATP 的分解,而是来自 Na^+ 在膜两侧的浓度差,而后者是钠泵利用分解 ATP 释放的能量建立的 5. 可分为同向转运(symport)和逆向转运(antiport) 6. 如葡萄糖、氨基酸、神经递质、碘
出胞(exocytosis)和入胞(endocytosis)		1. 转运大分子物质乃至物质颗粒 2. 出胞:分泌活动、神经递质释放 3. 入胞:吞噬、吞饮 4. 如低密度脂蛋白、胰岛素



拓展阅读:水通道(water channel)

水分子除了以单纯扩散的方式通过膜以外,也可经水通道跨膜流动。目前至少已经鉴定出 10 种水孔蛋白(aquaporin, AQP)。水通道总是处于激活状态,无门控(gating)调节。这是由 Agre 在 1988 年首先发现的,并且于 1991 年克隆了水通道基因,1992 年完成功能鉴定,2003 获诺贝尔化学奖。

目前已知的几种水孔蛋白:

AQP1 主要分布于红细胞膜

AQP2 肾脏集合管受抗利尿激素调节的水通道

AQP3 集合管和胃肠道

AQP4 下丘脑渗透压感受器,集合管

AQP5 唾液腺,泪腺

AQP0 眼,与晶状体的半透明性有关,小鼠 AQP0 缺陷可致白内障。

水通道与临床疾病

1. AQP1 定位于人染色体 7q14,对应于 Colton 血型抗原。但 AQP1 基因突变并不导致明显的疾病,原因可能与其他 AQP 代偿有关。

2. AQP2 基因突变可导致中枢性或肾源性尿崩症。

3. AQP1 与多囊肾有一定关系。

3. 钠-钾泵(sodium-potassium pump) 简称钠泵。

钠泵分子由 α 和 β 亚基组成二聚体。

分解一分子 ATP,可使 3 个 Na^+ 移出膜外,同时 2 个 K^+ 移入膜内。

钠泵消耗的能量占细胞代谢所获能量的 20%~30%。

4. 钙泵 广泛分布于细胞膜、肌质网或内质网上。是维持胞质低钙水平的重要机制。

5. 吞噬(phagocytosis) 指发生在一些特殊的细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞等。

6. 吞饮(pinocytosis) 出现于几乎所有的细胞。

五、细胞的信号转导

(一)总论

1. 细胞信号转导(cellular signal transduction) 细胞如何感受外界环境的刺激并对这种刺激作出反应,亦即外界环境变化的信息如何跨越细胞膜传入细胞内并引起细胞内代谢和功能的相应变化(由外向内)。

2. 信号分子 如类固醇激素、甲状腺激素和维生素 D 可以扩散通过细胞膜作用于胞内受体;其余绝大多数是水溶性分子,只能作用于胞膜表面的受体。

3. 信号转导系统功能 信号传递,信号放大。

4. 膜受体分类 ①G 蛋白耦联受体;②酶耦联受体;③离子通道。

(二)G 蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)介导的信号转导

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、第二信使、蛋白激酶等信号分子实现的。

1. G 蛋白耦联受体(图 1-1) 最大的细胞表面受体家族,由一条 7 次穿膜的肽链构成,如肾上腺素能受体,视紫红质、嗅觉受体。

2. G 蛋白 是耦联膜受体和效应器蛋白的膜蛋白。有异源三聚体 G 蛋白(heterotrimeric G protein)和单体 G 蛋白(monomeric G protein)两类,通常所说的 G 蛋白是指三聚体 G 蛋白。

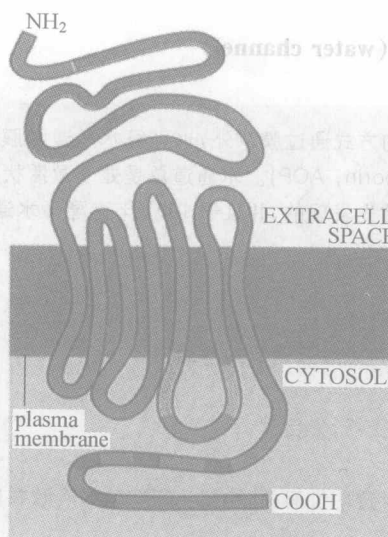


图 1-1 G 蛋白耦联受体

三聚体 G 蛋白由 α 、 β 和 γ 3 个亚单位组成,其中 α 亚单位具有鸟苷酸结合位点和 GTP 酶活性。

3. G 蛋白的活化 非活化的 G 蛋白在膜内是与受体分离的,其 α 亚单位与 GDP 相结合。当配体与受体结合后,受体和 G 蛋白结合,并使之激活;激活的 G 蛋白 α 亚单位对 GTP 具有高度亲和力,与 GTP 结合后,解离出 GDP。 α 亚单位与 GTP 的结合使三聚体 G 蛋白分成两部分,即 α -GTP 复合物和 β - γ 二聚体,两部分均可进一步激活它们的靶蛋白(图 1-2)。



拓展阅读:G 蛋白的发现

G 蛋白是由美国人 Gilman 和 Rodbell 发现的,此项发现获得 1994 年诺贝尔奖。

在 cAMP 发现之后很久,科学家们一直想知道 cAMP 是如何产生的。后来发现激素作用于相应受体后,又可激活膜内侧与受体靠近的另一种蛋白质,即鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide-binding protein),简称 G 蛋白(G protein),其中一种亚型称为兴奋性 G 蛋白(Gs),可激活细胞膜靠近胞质侧的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),后者使胞质中的 ATP 水解和环化,生成起第二信使作用的 cAMP。

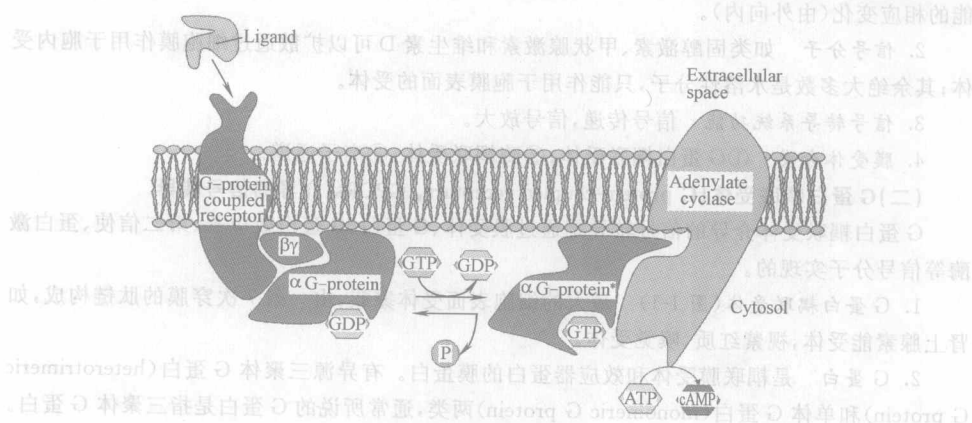


图 1-2 G 蛋白耦联的信号转导

4. G 蛋白效应器 有酶和离子通道两种。其中酶主要是腺苷酸环化酶(AC);磷脂酶 C (phospholipase C, PLC);依赖于 cGMP 的磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE);磷脂酶 A2 (phospholipase A2)。

5. 第二信使 是细胞外信号分子作用于细胞膜后产生的细胞内信号分子,调节的靶蛋白主要是各种蛋白激酶和离子通道。主要有 cAMP、cGMP、IP₃、DG、NO、Ca²⁺。



拓展阅读:cAMP 的发现

由 Sutherland 发现,并获得 1971 年诺贝尔奖。

1957 年 Sutherland 在研究胰高血糖素和肾上腺素引起肝细胞中糖原分解的作用原理时,发现如果使肾上腺素单独同分离出的肝细胞膜碎片相互作用,可生成一种耐热、可透析(小分子)的物质,当把这种物质同肝细胞的细胞质单独作用时,也能引起细胞质中糖原的分解,同肾上腺素作用于完整的肝细胞时有类似的效应。提示肾上腺素只作用于肝细胞的膜表面,通过某种发生在膜结构中的过程,先在膜内侧细胞质中生成上述小分子物质,后者再实现肾上腺素分解糖原的作用。这种小分子物质后来证明是环一磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)。

6. 蛋白激酶(protein kinases) 可使底物蛋白磷酸化,形成磷酸化级联反应(phosphorylation cascade)。

蛋白激酶的分类:

根据磷酸化底物蛋白机制的不同	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
	酪氨酸蛋白激酶
根据激活它们的第二信使不同	依赖 cAMP 的蛋白激酶(PKA)
	依赖于 Ca ²⁺ 的蛋白激酶(PKC)

7. 几种主要的信号转导方式 cAMP-PKA 途径;IP₃-Ca²⁺ 途径;DG-PKC 途径;G 蛋白-离子通道途径。

(三)酶耦联受体介导的信号转导

1. 具有酪氨酸激酶的受体(tyrosine kinase receptor) 当细胞外的信号分子与它的受体位点结合时,就引起胞质侧酪氨酸激酶结构域的激活,导致受体自身和(或)细胞内靶蛋白的磷酸化,最终作用于核内的转录因子。这一过程与 G 蛋白无关。

配体——大部分生长因子和一部分肽类激素。

2. 结合酪氨酸激酶的受体(receptor-associated tyrosine kinase) 受体本身没有酶的活性,但当它被配体激活时,立即与酪氨酸激酶结合并使之激活。最终作用于核内的转录因子。这一过程与 G 蛋白无关。

配体——生长素、催乳素、促红细胞生成素、许多细胞因子和干扰素。

3. 具有鸟苷酸环化酶的受体(receptor guanylyl cyclase) 配体与受体结合后,可激活膜内侧的 GC。与 AC 激活不同的是此过程不需要 G 蛋白参与。GC 催化胞质内的 GTP 生成 cGMP,后者激活 PKG。PKG 进一步使靶蛋白磷酸化,从而影响细胞功能。

配体——心房钠尿肽、NO。



拓展阅读:NO 作为信息分子的发现

NO 作为信息分子的发现,主要得益于 Furchgott、Murad、Ignarro 的工作。由于其重大影响,获得了 1998 年诺贝尔奖。

cAMP 作为第二信使发现后若干年,科学家们发现第二信使不只 cAMP 一种,环一磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)、二酰甘油(diacylglycerol, DG)、 Ca^{2+} 和一氧化氮(nitric oxide, NO)等均可作为第二信使。其中 NO 是一种气态自由基,既可作为第一信使,又可作为第二信使,可激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC),使细胞内 cGMP 含量增加,引起细胞功能的改变。

(四)离子通道介导的信号转导

可分 3 种。

1. 化学门控通道 受体本身就是离子通道,如 N2 型乙酰胆碱(acetylcholine, Ach 受体; A 型 γ -氨基丁酸受体;甘氨酸受体;促离子型谷氨酸受体。
2. 电压门控通道。
3. 机械门控通道。

六、细胞的生物电现象

(一)总论

细胞水平的电活动主要表现在细胞膜两侧电位差的改变,因而也称为跨膜电位(transmembrane potential)。跨膜电位包括细胞安静时出现的静息电位(resting potential)和受刺激后出现的动作电位(action potential)。

(二)细胞的静息电位及其产生机制

1. 细胞的静息电位 静息电位是指细胞在未受刺激时存在于细胞膜内外两侧的电位差。采用细胞内电位记录的方法发现,细胞膜内电位较膜外为负,具体数值为毫伏级,不同细胞有差异。如规定膜外电位为 0(接地),则膜内电位在 $-10 \sim -100\text{mV}$ 之间。
2. 极化(polarization) 通常把静息电位存在时细胞膜外正内负的状态称为极化。
3. 超极化(hyperpolarization) 膜内负值增大。
4. 去极化(depolarization) 膜内负值减小。
5. 复极化(repolarization) 细胞膜去极化后再向静息电位方向恢复。
6. 静息电位产生的机制



Tips:

1. 由钠泵活动产生的膜内高 K^+ 和膜外高 Na^+ 状态是各种细胞生物电现象产生的基础。
2. Na^+ 和 K^+ 通过各自的电压门控通道的易化扩散是形成神经和骨骼肌细胞静息电位和动作电位的直接原因。

7. 膜学说 Bernstein 首次提出,细胞内外 K^+ 的不均匀分布和安静时膜主要对 K^+ 有通透性可能是细胞能保持内负外正极化状态的基础。由于 K^+ 带正电荷, K^+ 向细胞外扩散时使细胞外带正电荷,每移出一个 K^+ 就使细胞外多带一个正电荷。由于同性电荷相斥,当 K^+ 移出足够多时,电场力又阻止 K^+ 的向外扩散,最终达到平衡即 K^+ 平衡电位。

8. 试验论证 枪乌贼的大神经轴突研究。

9. 影响静息电位水平的因素 膜外 K^+ 浓度;膜对 Na^+ 和 K^+ 的相对通透性;钠-钾泵活动的水平。

(三)动作电位的产生机制

1. 动作电位(action potential) 细胞受到一定强度的刺激后跨膜电位由静息电位(内负外正)的状态向内正外负的方向转变,继之又恢复到静息电位水平的过程,形状如锋,故称锋电位。其中膜内电位值超过 0 电位的部分称为超射(overshoot)。后电位(afterpotential):锋电位之后恢复到静息电位之前的电位波动。

2. 动作电位的两个特征

(1)全或无特性(all or none):同一细胞上动作电位大小不随刺激强度和传导距离改变。

(2)可扩发性:扩播是不衰减的,其幅度和波形始终保持不变。

3. 动作电位的产生机制

(1)电化学驱动力(electrochemical driving force):决定离子跨膜流动的方向和速度。它是包括动作电位在内的任何膜电位变化形成的基础。

(2)Hodgkin 等首次提出,动作电位上升支细胞负电性消失并转化为正电位是由于膜对 Na^+ 的通透性突然增大所致,已得到证实。

(3)在 Na^+ 通道开放的情况下, Na^+ 的浓度势能使细胞外 Na^+ 通过通道扩散的方式进入细胞内,并很快达到电化学平衡,动作电位的超射值相当于计算所得的 Na^+ 平衡电位(E_{Na})。

(4) Na^+ 通道的门控特性:激活门 m 和失活门 h。

项 目	m	h
静息状态	关闭	开放
激活状态	开放	开放
失活状态	开放	关闭



拓展阅读:膜片钳(patch clamp) 技术

膜片钳技术是一种记录生物膜离子通道电流的电生理技术,可在宏观的全细胞和微观的单通道上进行。该技术于 1976 年由 Erwin Neher 和 Bert Sakmann 发明,并于 1991 年获诺贝尔生理学奖,此后逐步完善,被广泛应用于几乎所有生物组织的研究中,如动植物细胞、细菌、酵母等。

膜片钳技术可用于直接观察单一的离子通道蛋白质分子对单一离子通透难易程度等特性,为从分子水平了解生物膜离子通道的开启和关闭、动力学选择性和通透性等膜信息提供了直接的手段。为了解膜内第二信使的作用及过程、神经递质和激素的分泌过程与作用,在微观水平,深入阐明药物与化学物的作用机制等提供了极为有用的研究手段。

现在膜片钳技术已经广泛用于生物科学研究的各个领域,包括各种疾病的诊断治疗、药物作用、环境对细胞膜离子通道的影响以及经络研究等,在神经科学及细胞生物学界产生了革命性的影响。

4. 阈电位(threshold potential) 膜电位必须去极化到某一阈值时 Na^+ 通道才能大量开放,引起动作电位的去极相。这一阈值称为阈电位,一般细胞阈电位约较静息电位负值少 10~15mV。

(1)阈强度(threshold intensity):能够使膜去极化达到阈电位的外加刺激强度。

(2)阈下刺激:比阈强度低的刺激。