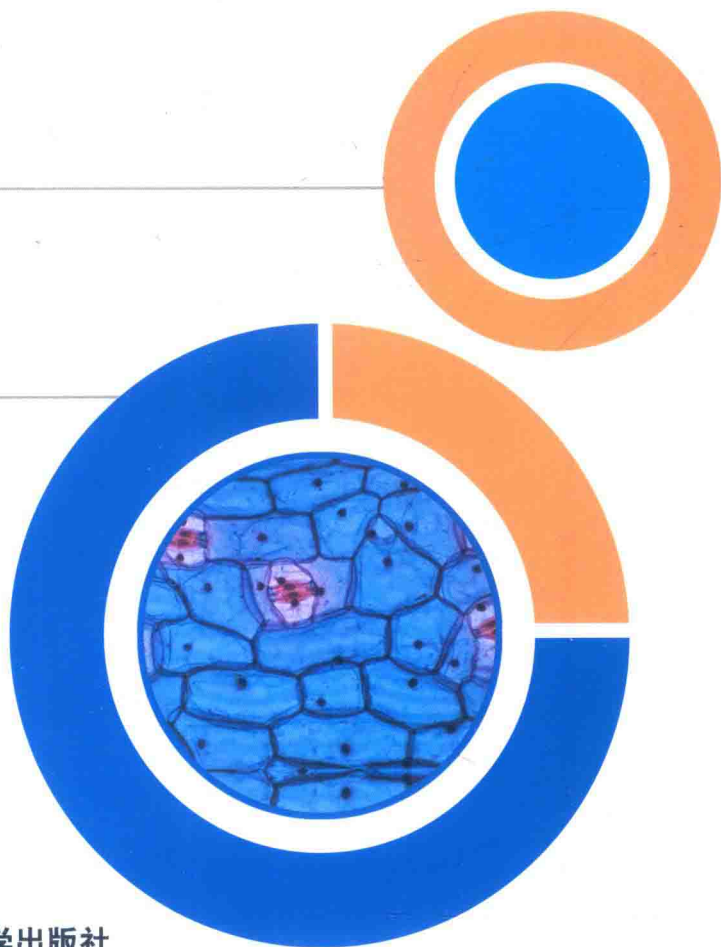


细胞应激论

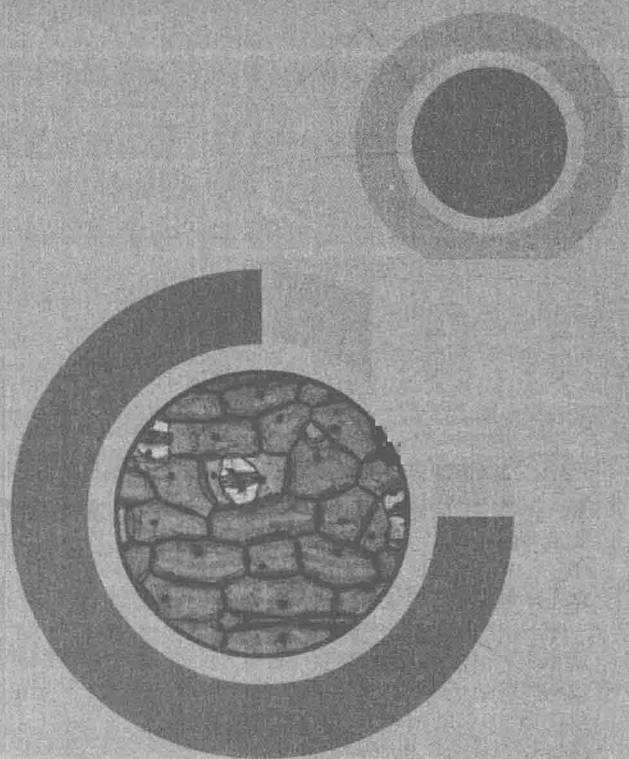
田麟玉 ⊕ 编著



交通大学出版社
JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

细胞应激论

田麟玉 ⊕ 编著



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

细胞应激论/田麟玉编著. —西安:西安交通大学出版社, 2016. 12
ISBN 978-7-5605-9234-3

I. ①细… II. ①田… III. ①人体-细胞-进化-研究
IV. ①R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 307001 号

书 名 细胞应激论
编 著 田麟玉
责任编辑 宋伟丽 王银存

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)
网 址 <http://www.xjtpress.com>
电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)
(029)82668315(总编办)
传 真 (029)82668280
印 刷 西安明瑞印务有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/32 印张 4.375 彩页 1 字数 98 千字
版次印次 2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5605-9234-3
定 价 26.00 元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82668803 (029)82668804

读者信箱:med_xjup@163.com

版权所有 侵权必究



田麟玉, 1938 年出生于中医世家, 陕西眉县人, 副主任医师。1957 年考入原西安医学院医疗系。1962 年毕业后, 从事临床医疗工作, 至今已 50 余年。在工作中善于运用中西医结合方法诊断和治疗疾病, 在临床实践的过程中, 热衷于中西医结合理论的探讨。



前言

FOREWORD

细胞的应激性是细胞应激论的核心,它把人体的整体生命活动当作逻辑上的具体再现出来。细胞从一开始就是作为人体生命活动的一部分来分析的。也就是说,细胞不是孤立的,而是作为整体的出发点来分析的;细胞是研究细胞的矛盾,兴奋性和应激性之间的矛盾,细胞之间在建立应激关系过程中(联引过程)将内部矛盾转化为外部矛盾;分析细胞的相对应激细胞形态和应激细胞形态之间的矛盾的基础。这种矛盾在神经细胞分化中寻求解决,即寻求自己的活动形式(细胞形式),但是在这里各种体细胞和神经细胞不是作为孤立的细胞,而是作为应激性表现的两极出现的。

每一个进化阶段,都有自己的特有规律。现在愈来愈多的人认识到,仅仅有细胞和器官水平上的研究,不能对整体各器官、系统之间的联系和协同得到完整的认识。因此,要十分重视整合,以求对人体生命现象和各种功能活动更加全面整体的认识。

由于细胞分析的章节比较难理解,故在本书增加了“细胞总论”作为第一章,介绍一些与本书内容有关的知识。

限于作者水平有限,书中难免存在疏漏之处,恳请读者批评指正。每一种科学批评性意见,都是我所欢迎和虚心接受的。

田家骅

2016. 10



目 录

CONTENTS

第一章 细胞总论	(001)
第一节 细胞的分化	(001)
第二节 细胞膜的结构与功能	(004)
第三节 细胞的信号转导	(008)
第四节 细胞的生物电现象	(011)
第五节 神经细胞的分类、基本结构与功能	(018)
第二章 细胞与神经细胞	(025)
第一节 细胞	(025)
第二节 细胞应激关系的进化	(049)
第三节 神经细胞	(053)
第三章 神经细胞到神经中枢的进化	(066)
第一节 神经中枢的雏形	(066)
第二节 多极化神经细胞与神经中枢的形成	(071)
第四章 不变中枢与内环境稳态	(080)
第一节 内脏的不变中枢及其调节	(080)
第二节 内脏不变中枢间的应激关系	(085)
第三节 下丘脑神经网络调节环路与内环境稳态	(090)
第四节 下丘脑神经网络调节环路与中医藏象学说	(092)

第五章	可变中枢的形成与演化	(097)
第一节	视觉系统的研究进展	(097)
第二节	可变中枢的形成	(112)
第三节	可变中枢的演化	(116)
第六章	神经系统的演化与经络的本质	(119)



第一章

细胞总论

第一节 细胞的分化

完整的生命从细胞开始。细胞分化为原核细胞和真核细胞。真核细胞是由原核细胞长期进化的结果。细胞是生物的形态结构和生命活动的基本单位。著名的生物学家威尔逊说:所有生物学的答案最终都要到细胞中去寻找。因为所有生物体都是或曾经是一个细胞,所有生物体的细胞都由一个共同的祖先细胞进化而来的,祖先细胞经过无数次的分裂、变异和选择,使它们的后代逐渐趋异,呈现出生命的多样性。

单细胞生物,因适应环境而向多细胞进化。单细胞向多细胞进化可能是:首先形成群体,然后再演变为具有不同特化细胞的多细胞生物。群体形成的最简单方式是每次细胞分裂后不分开,构成一个细胞群体活动中心。在多细胞生物——团藻,细胞之间已出现了分工,如少数细胞专司生殖,细胞之间相互依存,不能独立生活,这说明了多细胞生物的两个基本特点,一是细胞产生了特化,二是特化细胞之间相互协作,构成一个相互协调的统一的整体。

地球上所有的细胞有共同的进化起源前体,不同的生物或同一生物体内的不同细胞都具有若干共性。由于不断进

化,不同细胞也有不同的个性。细胞一方面是一个完整的功能单位,能够自我调节和独立生存,另一方面它不断与外界进行物质、能量和信息交换,是一个开放体系。一切生命现象,诸如生长、发育、增殖、分化、遗传、代谢、应激、运动、衰老和死亡等,都在细胞的基本属性中得到体现。科学研究表明,生命是生命系统整体的属性。生物体是有高度分工和整合的细胞社会,生命活动是通过系统内的子系统之间的通讯和相互作用来实现的,各子系统的活动固然有其相对独立性,但在相当程度上受整体的调整,而整体的特性远大于部分之和。

人体有 200 多种不同的细胞,它们在形态结构、生化组成和功能方面具有明显的差异。这些细胞无时无刻不在接受和处理来自细胞内外的各种信号,这些信号的传递和整合,在生命中具有重要作用。它不仅影响细胞本身的活动,而且使单个细胞在代谢、运动、增殖、分化和应激等行为上与细胞群体(局部细胞控制中心)及机体的整体活动保持协调一致。在细胞的正常功能与代谢中,信号传递起着重要作用,其过程中任一环节发生障碍,都会使细胞无法对外界的刺激做出正确的反应,也不能把自己的机能活动情况反映给整体,由此可能导致许多疾病的发生。

在高等动物,通过细胞不断分化,形成了各种不同类型的细胞。例如,神经细胞伸出长的突起,并在末端以突触的方式和其他细胞接触,具有传导神经冲动和贮存信息的功能;肌肉细胞呈梭形,含有肌动蛋白和肌球蛋白,具有收缩功能;红细胞呈双凹面的圆盘状,能够合成携带氧气的血红蛋白;胰岛细胞则合成调节血糖浓度的胰岛素等。这些由单个受精卵产生的细胞在形态结构、生化组成和功能等方面均发生了明显的差异,形成这种稳定性差异的过程称为细胞分化。

研究认为,卵细胞的极性与细胞的不对称分裂,细胞间的

相互作用构成了细胞决定信号,这些信号左右了细胞中某些基因的永久关闭和某些基因的开放。细胞分化贯穿于有机体的整个生命过程中,但以胚胎期最为典型。研究表明,哺乳动物桑葚胚期的8个细胞前细胞和其受精卵一样,均能在一定条件下分化发育成为完整个体,通常将具有这种特性的细胞称为全能(干)细胞。在三胚层形成后,由于细胞所处的空间和微环境的差异,细胞的分化潜能受到限制,如胚胎细胞只能向发育为本胚层组织和器官的方向分化,而成为多能(干)细胞。经过器官发生,各种组织细胞的命运最终确定,呈单能化。这种在胚胎发育过程中,逐渐由“全能”到“多能”,最后向“单能”的趋向是细胞分化的普遍规律。应当指出的是,大多数植物和少数低等动物,如水螅的体细胞仍具全能性。而在高等动物,至成年期,如在成体哺乳动物(包括人)体内,除一些组织器官保留了部分未分化的细胞(干细胞)之外,其余均为分化终末细胞。

试验研究证明,已特化的体细胞核仍保留在一定条件下可以表达形成正常个体的全套基因,大量研究发现,细胞分化的本质是基因表达的变化。多细胞生物在个体发育过程中,基因组DNA并不全部表达,而是按照一定的时空顺序,在不同细胞和同一细胞的不同发育阶段发生差异表达。这就导致了所谓的奢侈蛋白即细胞特异性蛋白的产生,如红细胞中的血红蛋白,皮肤表皮细胞中的角蛋白和肌肉细胞的肌动和肌球蛋白等。这些特异蛋白赋予了分化细胞的不同特性。当然,一个分化细胞的基因表达产物不仅仅是奢侈蛋白,也包含有管家基因表达的管家蛋白,这些蛋白是维持细胞生存所必需的基本蛋白,如膜蛋白、核糖体蛋白及参与能量代谢和糖酵解的酶类等。

通过核移植试验证明,已特化的体细胞核仍保留在一定

条件下,可以表达形成个体的全套基因,即一些基因处于活化状态,同时其他基因被抑制而不活化。一般认为某一类型的体细胞中能够表达的基因仅占基因总数的5%~10%,其余大部分基因处于抑制状态。这种抑制状态通常是可逆的。已分化细胞的基因表达活性可以被改变,其表达与否受基因组所处的微环境和存在于细胞中的因子(转录因子)所控制。可以认为转录因子对基因活动的持续激活可维持细胞的分化状态。对高等动物(包括人)来说,不同细胞基因的表达有差异性(个性)和共同性(共性)的特征。

第二节 细胞膜的结构与功能

细胞膜在细胞和人体生命活动中起着非常重要的作用,其主要功能有以下几方面。①屏障功能,细胞膜是半透膜,它使各种物质成分能保持相对稳定,并保持一些物质在细胞内外一定的浓度差。②物质转运功能。③信号转导功能,细胞膜的某些结构(受体)具有识别和接受细胞周围环境中的刺激信号的能力,并引起细胞内一系列信号转导过程,进而调整细胞的功能活动,以适应环境的变化。膜的共同结构特点是以液态脂质双层为基架,其间镶嵌着许多不同结构和功能的蛋白质,细胞膜的表面还有糖类分子,形成糖脂、糖蛋白。生物膜的内外表面上,脂类和蛋白质的分布不平衡,因此,膜两侧的功能不同。脂质双层具有流动性,其脂类分子可以自由移动,蛋白质分子也可以在脂质双层横向移动。

细胞膜是细胞与周围环境之间的屏障,各种离子和水溶性分子都很难穿越脂质双层的疏水区,因而胞质中的溶质的成分和浓度与细胞外液的显著不同。质膜不仅在维持细胞正常的代谢活动中起重要的屏障作用,而且在实现膜两侧物质

有选择性的交流,即物质的跨膜运转中,也起重要的参与作用。质膜对不同理化性质的溶质具有不同的转动机制:①脂溶性的和少数分子很小的水溶性物质,可直接穿越细胞膜;②大部分水溶性的溶质分子和所有无机离子的跨膜转运需要膜蛋白介导完成;③大分子物质团块则以复杂的入胞或出胞的方式整装进出细胞。按转运过程中是否消耗能量,可将跨膜转运分为被动和主动转运两大类。被动转运是物质顺浓度梯度和电位梯度的不耗能的跨膜转运。根据物质转运过程是否需要膜上蛋白质的帮助,又可将被动转运分为单纯扩散和易化扩散。易化扩散又分为两种形式,一是通道介导的易化扩散,二是载体介导的易化扩散。通道介导的有离子通道和水通道。细胞内液和外液中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等是极性很强的水化离子,不能自由通过细胞的脂质双层,但离子的跨膜转运速率很高。因此,离子借助于细胞膜上特殊的通道蛋白的帮助而实现的跨膜扩散,从而实现信号的跨膜传导和细胞电活动等功能。

通道蛋白又称离子通道,是一类贯穿脂质双层,中央带有亲水性孔道的膜蛋白。所有的离子通道均无分解 ATP 的能力,因此通道介导的跨膜转运都是被动的。当孔道开放,离子可顺离子梯度和(或)电位梯度经孔道跨膜流动,无需与脂质双层相接触,从而能以极快的速度跨越质膜。但是离子通道绝不仅仅是一种单纯性的亲水性孔道。单通道的电导、通道的动力学、通道的门控性和通道的选择性是离子通道有别于简单孔道的基本特征,也是它调控离子跨膜转运的基本机制。有少数几种通道是始终持续开放的,因此离子跨膜扩散是一个持续的过程,这类通道称为非门控性通道,如神经纤维膜上的钾漏通道等。然而许多离子通道具有门的结构,能够关闭和开放通道,称为门控。通道的门控受各种因素影响。

根据门控机制的不同,可将其分为电压门控通道、配体门控通道、机械门控通道。

电压门控通道,通过膜电位变化而开启和关闭。以离子命名有 K^+ 通道、 Na^+ 通道、 Ca^{2+} 通道等。通道均有开放(激活)、关闭(静息状态,可被激活而开放)和失活(关闭,不可被激活)三种状态。

配体门控通道是细胞内外特定的物质(称为配体)与特异的通道蛋白(称为受体)结合后,引起通道蛋白成分发生构象变化,使通道门被打开。这种通道也称为化学门控通道。

机械门控通道,又称机械敏感性离子通道,它们能感受细胞膜表面的应力变化,如摩擦力、压力、牵张力、重力、剪切力等,将细胞机械刺激的信号转化为电化学信号,最终引起细胞反应。根据通道的选择性,可将通道分为钠通道、钾通道、钙通道、氯通道等。但通道的离子选择性只是相对的,而不是绝对的,如钠通道除主要对钠通透外,对 NH_4^+ 也通透,甚至对 K^+ 也有一定的通透性。

载体介导的易化扩散,是介导小分子物质跨膜转运的另一类膜蛋白。转运的形式分为单转运、耦联转运(同向转运、逆向转运)。这种转运具有结构特异性,有饱和现象和竞争抑制。

主动转运是在耗能的条件下,逆电-化学梯度进行的物质跨膜转运。主动转运可分为原发性主动转运和继发性主动转运。

原发性主动转运,是离子泵或质子泵介导的逆电-化学梯度的离子跨膜转运。转运结果是建立和(或)维持某些物质在膜两侧的浓度梯度。在哺乳动物的细胞上,普遍存在的离子泵有钠-钾泵和钙泵。钠-钾泵主要分布在质膜上,钙泵除存在于质膜上外,还分布在内质网或肌质网的膜上。由于钠-钾泵(也称为钠泵)的活动可使细胞内的 K^+ 浓度约为细胞外液

中的 30 倍,而细胞外液中的钠浓度约为细胞质中的 10 倍,当细胞内的 Na^+ 浓度升高和细胞外的 K^+ 浓度升高时,都可使钠泵激活,以维持细胞内外的 Na^+ 、 K^+ 浓度梯度。在膜电位的形成中起一定作用,因为钠泵活动是(移出 3 个 Na^+ 移入 2 个 K^+)生电性的,因此可直接影响膜电位,使膜内电位的负值增大(增加值 $<10\text{mV}$)。钙泵是体内广泛分布的另一种离子泵,也称钙-ATP 酶,位于质膜,肌质网或内质网的膜上。胞质内游离 Ca^{2+} 浓度仅为细胞外液中 Ca^{2+} 浓度的万分之一。在细胞内低浓度游离钙的背景下,细胞对胞质内 Ca^{2+} 浓度的增加非常敏感,经通道进入胞质内的 Ca^{2+} 成为触发或激活许多生理过程的关键因素,如肌细胞的收缩,腺细胞的分泌,突触囊泡中递质的释放,以及某些酶蛋白和通道蛋白的激活等。质子泵,除钠泵和钙泵外,体内还有两种重要的离子泵,它们都是质子泵。一种是主要分布于胃腺壁细胞膜和肾小管闰细胞膜上的 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,其主要功能是分泌 H^+ ;另一种是分布于各种细胞器膜上的 $\text{H}^+ - \text{ATP}$ 酶,可将 H^+ 从胞质内转运至溶酶体、内质网、突触囊泡等细胞器内。

继发性主动转运是载体介导的易化扩散与原发性主动转运相耦联的转运系统。有 Na^+ -葡萄糖同向转运体系, Na^+ - Ca^{2+} 交换体系, Na^+ - K^+ - 2Cl^- 同向转运体系, Na^+ - H^+ 交换体系等。

出泡和入泡是大分子物质或物质团块跨膜转运的主要形式。大分子物质或物质团块不能穿越细胞膜,它们可以通过形成质膜包被的囊泡,以出泡或入泡的方式完成跨膜转运。出泡是细胞分泌,递质释放及泡内其他大分子物质或物质颗粒的外排方式。神经末梢递质的释放,就是动作电位到达神经末梢时引起的出泡过程,这一过程是由进入细胞内的 Ca^{2+} 的触发。入泡是大分子物质或物质团块进入细胞的主要形

式。以吞噬泡和吞饮泡的形式进入细胞。吞饮又可分为液相入泡和受体介导入泡,如一些多肽类激素(胰岛素)等就是属于后一种形式。

第三节 细胞的信号转导

细胞内所有的生理、生化过程,生物体内不同器官和组织之间,细胞与细胞之间,细胞内细胞器与细胞器之间,同一细胞器内不同亚结构之间,以及分子之间,都存在着广泛的信号转导过程。在多细胞生物,尽管不同器官之间存在远距离或近距离的信号传递(联引)关系,但就其本质,仍然是一个细胞释放某种信息,再作用于另一个细胞的过程。

我们关心的是细胞如何感受内外环境的刺激并对刺激做出反应,内外环境变化的信息(刺激信号)如何被细胞识别,继而这些信息又如何,通过细胞膜传入细胞和其他组织细胞,引起组织细胞的代谢和功能的相应变化。

从细胞水平看,细胞常以自身出现的一定形式的微弱电变化(即膜电位的变化)作为传递自身内部信息和对外界刺激的反应。这些微弱的生物电变化包括两类,一类为局部电位(细胞膜自身的部分去极化电位、感受器电位、突触后电位等属于此电位),另一类为动作电位。产生于细胞膜某部位的动作电位可在同一细胞的细胞膜上传播,还可通过一些特殊结构(如缝隙连接)直接传播到邻近的细胞;通过神经纤维实现远距离的信息传递。因此,需要说明的是,体内细胞具有接受邻近发生的电变化而引发自身新的电反应的能力。

细胞的信息转导有以下几种主要方式。①离子通道型受体介导快速的跨膜信息传递。它们有化学门控通道、电压门控通道、机械门控通道。这类信号转导路径简单、信号转导速

度快,是机体对外界刺激信号做出快速应答反应的信号转导基础。②G 蛋白耦联受体信号通路,是较为普遍的信号转导途径。G 蛋白耦联受体是目前已经发现的种类最多的受体,其信号转导过程亦最为复杂多样。组成该信号系统的信号分子,包括 G 蛋白耦联受体、G 蛋白、G 蛋白效应器、第二信使、蛋白激酶等一系列存在于细胞膜、细胞质及细胞核中的信号分子。G 蛋白效应器也可直接或间接(通过第二信使)调控离子通道的活力。G 蛋白耦联受体跨膜信号传导系统包含多个信号转导通路。③酶耦联型受体信号通路,主要调节细胞代谢、生长、分化等相对缓慢的生物学过程。④核受体信号通路,主要调节基因转录。⑤缝隙连接,又称通讯连接。缝隙连接为一种接触面积较大的连接,细胞间隙仅为 $2\sim 3\text{nm}$ 。由直径为 $6\sim 8\text{nm}$,呈规则的六角形连接小体所连接,中央有小管相通,构成相邻细胞之间的直接通道,相邻细胞间可借缝隙连接彼此进行一些小分子物质和离子交换传递化学信息。小管的电阻低,有利于细胞间传递电冲动,如电突触,是细胞通讯的结构基础。现已证明,除成熟的骨骼肌细胞和血细胞间不存在这种连接外,其他细胞均有缝隙连接。缝隙连接为一种动态结构,可以开启和关闭通道,连接小体亦受细胞膜电位、细胞内 pH 、 Ca^{2+} 浓度及胞外信号的调控。在一些细胞,膜电位低可使通道关闭, pH 下降、 Ca^{2+} 浓度升高可改变孔径变小,甚至关闭。这种调节的生物学意义,可以是组织细胞一种自我保护性措施,避免由于个别细胞受损而殃及周围组织细胞。

缝隙连接的功能除使细胞间牢固的连接外,主要是细胞间的通讯功能,包括细胞间物质交换、代谢调节、细胞生长、分化调控,以及在电刺激的细胞间传递电信号并能形成同步化等方面发挥重要作用,对细胞的生命活动有重要意义。

根据缝隙连接的功能,通常把细胞间的直接电信号传递