

膜生理学纲要

〔美〕S. G. 舒尔茨 著

科学出版社

中 译 本 前 言

王子栋副教授提出把我的这本膜生理学著作翻译为中文,以满足基础科学与临床医学方面的中国研究者的需要,我对此确实感到十分高兴。我谨向王子栋副教授、凌少璠副教授、凌铁铮教授和关玉贞先生为此目的而做的努力表示诚挚的谢意,希望这本译著对于学生和研究者们有所裨益。

S. G. 舒尔茨

1984年12月

译者前言

S. G. 舒尔茨教授的《膜生理学纲要》是教学参考书, 1984年由得克萨斯大学医学院印刷。本书主要介绍控制跨膜溶质和水转运的基本原理, 并侧重于作为这些原理的基础和某些公式的推导, 而且力求简明地给读者关于膜结构和转运生理特点的准确概念。

原著者现在是美国得克萨斯大学医学院生理学及细胞生物学系主任, 他早在50年代于哈佛医学院生物物理实验室期间就首先从事膜转运的研究, 成为美国膜转运领域研究的开拓者之一。他多年来的研究工作对膜转运生理学作出了卓越的贡献。译者之一(王子栋)有机会在他的实验室进行过研究工作, 得到很大的教益, 深切体会到生物膜转运在细胞生命活动中的重要意义。生物膜的转运是生物学和医学领域的一个基本问题, 因为所有生物膜都具有转运行为。近年来由于新概念的出现(如短路电流的生理意义、第二信使假说等), 改变了人们对膜转运的看法; Na-K-ATP 酶的发现推动了膜转运功能的研究; 电生理学新技术的应用、模型系统的确立大大促进了膜转运生理学的发展, 因此生物膜的转运功能已成为生物医学领域当前最为活跃的研究课题之一。译者希望本书的出版能够促进我国生物膜转运的研究。由于译者水平所限, 译文中必定有不少欠妥之处, 希望读者批评指正。

在本书翻译过程中, 凌铁铮教授和关玉贞先生对全稿进行了仔细的校订, 译者谨向他们表示深切的谢意。

1984年12月15日

• iii •

目 录

中译本前言.....	i
译者前言.....	iii
绪论.....	1
第一章 生物膜的成分和结构.....	4
第二章 非电解质扩散.....	9
通过选择性屏障的扩散	12
限制性扩散和膜孔(restricted-diffusion and membrane pores)...	16
第三章 电解质的扩散.....	22
扩散电位的起源	22
电解质跨越选择性膜的扩散	30
判断离子“主动转运”的标准	31
第四章 渗透和生物水的转运.....	35
跨非理想膜的渗透流动和渗透压	39
容积流量对压差的反应	40
跨有孔膜和无孔膜的渗透流量: 扩散与集团(对流)流动的比 较.....	42
跨生物膜的渗透流动和溶剂牵引现象 (solvent-drag)	44
第五章 载体中介转运.....	48
载体中介转运的某些一般特征	49
膜载体的本质	53
易化转递和主动转运	53
第六章 细胞内成分的维持和跨膜电位.....	60
Na 和 K 的转运	60
离子泵和跨膜电位差	63
继发于离子泵的跨膜电位差	64

关于动作电位(峰电位)来源的解释	67
致电性离子泵	68
Gibbs-Donnan 平衡、离子泵和细胞容积的调节	69
离子泵和细胞内容积的维持	73
第七章 上皮细胞转运原理	75
跨上皮细胞转运的途径	75
“紧密”上皮对钠和氯的吸收	77
“泄漏”上皮细胞的钠偶联溶质转运	79
上皮细胞对水的吸收	81
上皮细胞对氯的主动分泌	83

绪 论

通常认为首先详细描述生物膜的科学家是 Carl Wilhelm Nägeli (1817—1891)。他是一位植物学家，在企图把细胞结构和功能联系起来研究细胞的细节方面是一位先驱者。Nägeli 在他的经典著作《原生胞囊》* (Prilmorialshlauch, 1855) 中指出，植物细胞的纤维质壁是以细薄的膜层作衬里的。但是他具有这样的意见，这一层膜仅仅代表原生质 (protoplast) 的外表部分，这一部分由于和周围的细胞外液相接触而变为较坚硬的胶质。直到 1877 年，另一位植物学家 W. Pfeffer 报告了他对植物细胞渗透反应 (osmotische untersuchungen) 的广泛研究以后，才产生了膜除了是原生质以外还是独立的细胞结构的猜想。Pfeffer 关于这种近于肉眼看不见的膜是进出细胞的物质通过的选择性屏障的结论，仅仅是猜想，然而是一种将要得到证实的猜想，现称之为“Pfeffer 氏假设”。

在上一世纪，生物膜性质和功能的研究吸取了许多不同学科的成就，包括植物学、生理学、物理学和物理化学、分子生物学、脂类和胶体化学等。像 Fick, Poiseuille, Plank, Nernst, Van't Hoff, Henderson, Helmholtz, Einstein 和物理科学的其他许多卓越人物，都是应当载入史册的。今天，我们理解生物膜的许多重要知识，来源于对肥皂和洗涤剂的许多研究，以及涉及碱水脱盐的一些问题。实际上，确切地说，细

* 在 19 世纪中叶把器官外表面的基质叫做原生胞囊；英文译名为 *primordial utricle*。——译者注

细胞膜是细胞内和细胞外成分之间的界面，膜生理学则是生物科学和物理科学之间的边缘科学，它和几个其他研究领域互相交融和渗透。

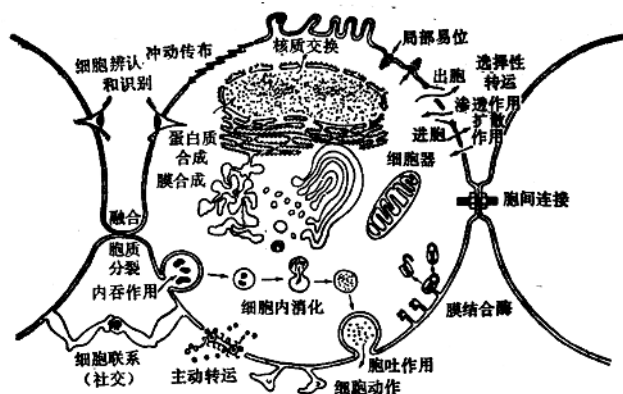


图 1-1 典型细胞质膜功能示意图，特别强调通过细胞膜而调变的各种过程。

现在已经明确地建立起这样的概念，质膜涉及到各式各样的细胞功能，其中的某些功能描述在图 1 中。在本书中我将只集中讨论质膜在细胞内环境与其周围外环境之间的物质交换中的作用。论述转运过程的优秀专著已不少，但是这些书籍通常都要求读者在数学和物理化学方面受过高级训练。相反，针对医科大学生哺乳动物生理学入门课程并能恰如其分地阐明生物膜转运性质的人门书籍却少见。本书的目的是在符合医学院校入门需要的水平上阐述溶质和水跨越生物膜流动的原理。为此，从教学法来说，往往不太严密。对于读者中间已受过物理化学和热力学严格训练的人我表示歉意。

对于需要复习溶液的基本性质（例如浓度单位、渗透单位、胶体性质）的读者，请参阅 B. D. Rose 的《酸-碱和电

解质紊乱的临床生理学》(Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 1977) 第一章。

有兴趣了解补充读物中更详细讨论这些方面内容的读者,可以查阅下列书籍。

1. Schultz, S. G., Basic Principles of Membrane Transport (膜转运的基本原理), Cambridge University Press, New York, 1980.

2. Stein, W. D., The Movement of Molecules Across Cell Membranes (跨细胞膜的分子运动), Academic Press, New York, 1967.

3. Nyston, R. A., Membrane Physiology (膜生理学), Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 1973. (这是一本引用大量现代文献的优秀基础读物)。

4. Jain, M. K. 和 R. C. Wagner, Introduction to Biological Membranes(生物膜引论), John Wiley and Sons, New York, 1980. (这是一本分析膜成分和结构的优秀著作)。

第一章 生物膜的成分和结构

生物膜首次被描述大约在 19 世纪中叶。但是认为膜在成分和结构方面是与原生质不同的独立的亚细胞结构这一概念直到本世纪初才逐渐被广泛接受。此后许多研究都集中在确定膜的组成和结构方面，力图了解这些因素是如何影响膜功能的。沿着这一方向所进行的许多研究取得了相当大的进展。特别是近年来，似乎已出现了一种被普遍接受的膜结构模型。让我们简短地回顾一下现今膜结构观点的历史发展，这样我们就能够更好地认识当代膜结构理论。

如同所有的领域一样，有关膜结构问题的早期观察可能要追溯到古代。实际上完全可以说，最早在这一领域中作出贡献的是老浦林尼 (Gaius Plinius Secundus, 公元 23—79 年, 罗马学者)。他注意到“任何东西都可被油所缓和, 这就是为什么潜水者要从他们口中吐出少量油的道理, 因为油可以使任何粗糙的部分平滑”[自然史, II 册, 234 节 (Natural History, Book II, Sect. 243)]。很明显, 当水面被风吹拂而动荡的时候, 采珍珠贝的人往往要含着满嘴的油潜水。吐出的油将使“扰动的水平静”, 而增加水下的可见度。

1762 年一位老水手长给本杰明·富兰克林 (Benjamin Franklin) 讲了油所具有的这种消除风浪的效应。1765 年当富兰克林作为驻英国使节时, 完成了一项实验, 这是表面化学研究中的里程碑。富兰克林将橄榄油倒入克里赞木卡门 (Clapham Common) (靠近伦敦的一个小镇) 的池塘中, 并注意由风所吹起的水面微波确实被平息了。他也注意到一定

的油量只能扩散到池塘的一定面积；同样数量的油将永远覆盖同样大小的面积。富兰克林计算出油层的厚度是 25 埃 (1 埃 = 10^{-8} 厘米)，而且“它不可能扩展得更薄了”。对水上橄榄油的单分子层(图1-1a)厚度的现代测定跟富兰克林的估算并没有明显的差别。众所周知，本杰明·富兰克林还由于许多成就而为人们所称道。

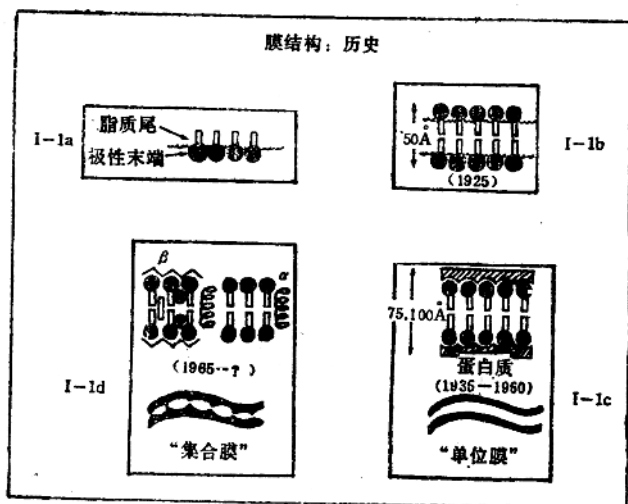


图 1-1 膜结构的历史发展。 a: 在水上油脂的单分子层；
b: 以每层厚度为 25 埃的双分子层； c: 双分子脂蛋白模
型； d: 液态镶嵌模型。

在发现生物膜以后大约 40 年，1890 年 Overton 证明，这些结构对脂溶性物质是高度通透的，并设想它们有很大可能是由具有橄榄油“溶解能力”的那些脂类组成的。这些观察在 20 年以后为 Collander 及其同事所肯定，并且牢固地确立

了这一概念,即生物膜按其行为是由脂类所组成。

1925年, Gorter 和 Grendel 从事了一系列的研究。这些研究对于所有后来关于膜结构的思想产生了重大的影响。这些研究者从不同种属动物的红细胞膜中抽提出脂类,并计算出当扩展到水上而形成 25 埃厚度的单分子层时由这些脂类所覆盖的面积。他们还大致估算了被提取脂的那些膜的总面积,并报道单分子层的面积是膜面积的两倍;也就是说,有足够的脂来形成环绕细胞的双分子层,每层厚度为 25 埃(图 1-1b)。

1935年, Davson 和 Danielli 将膜结构中加入蛋白质而修正了 Gorter 和 Grendel 所提出的模型。Davson 和 Danielli 所提出的双分子脂蛋白模型表明在图 1-1c 中。这一模型的基本特征是: (i) 具有双分子的脂类核心,厚度为 50 埃,它与 Gorter-Grendel 模型相符合; (ii) 内蛋白质层和外蛋白质层通过离子的相互作用依附于脂类的头部极性基团。这个模型持续 25 年基本上得到普遍承认,只有近年来才对这一模型的正确性提出了严重的挑战。在本世纪初,广泛接受这个模型,早期得到广泛接受有两个重要原因,它们都与重大的技术进展密切相关。

第一个原因,自 1945 年以来许多方法对于生物膜的分离、纯化和精确的生物化学分析都是有效和适用的。表 1-1 列出了各式各样细胞膜的化学组成。所有的细胞膜都是由脂类(主要是磷脂)和蛋白质构成。虽然脂类和蛋白质的比例不同,但是还没有发现哪一种膜没有这两种成分中之一。

第二个原因,在第二次世界大战后期出现了电子显微镜,第一次对生物膜进行高分辨率的显示。在适宜的固定和牵张时,所有的膜都具有由两条厚约 15—25 埃的电子致密外带组成的特征,而中央的明带则厚约 50 埃。对这种“铁路轨道”

表 1-1 膜的脂蛋白组成

来 源	平均密度 (克/毫升)	干重(%)		胆固醇
		脂 肪	蛋 白 质	
鼠肝				
原生质	1.15	30—50	50—70	20
粗面内质网	1.20	15—30	60—80	6
滑面内质网	1.15	60	40	10
线粒体(内)	1.19	20—25	70—80	<3
线粒体(外)	1.12	30—40	60—70	<5
细胞核	1.25	15—40	60—80	10
高尔基体	1.14	60	40	7.5
溶酶体	1.20	20—25	70—80	14
鼠脑				
髓磷脂	1.06	60—70	20—30	22
突触体	1.17	50	50	20
鼠红细胞	1.20	40	60	24
鼠杆状细胞外段	1.11	50	40	<3
支原体属 (<i>Mycoplasma</i>)		20—30	70	0
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)		20—30	70	0
枯草杆菌 (<i>B. subtilis</i>)		20—30	70	0
叶绿体		35—50	50—65	0
Sindbis 病毒				0

(“railroad track”) 形状(这是 Davson-Danielli 模型所特别强调)的解释是: 电子致密物质和外面的蛋白质外壳相结合, 而中央的明带为脂类内核。

然而, 1960 年以后所积累的大量证据对这个简单的双分子脂蛋白模型提出了严重的挑战。例如, 业已发现, 钨 (Os) (用于膜电子显微照相染色的最为普通的电子致密物质) 很容易与脂类的头部极性基团相结合。此外膜的脂类成分很容易被加在细胞外介质中的脂肪分解酶所破坏。因此设想, 这些脂类并不被蛋白质层所包裹, 而是暴露在液体介质中。进而,

对自生物膜分离出的蛋白质分析指出，这许多蛋白质主要是球形和疏水的，看来它们在脂肪内比在脂肪和液体介质之间要稳定得多。

这些研究结果和许多其他发现都表明，脂类和蛋白质在生物膜中的排布比 Davson-Danielli 模型所显示的复杂得多。首先，业已明确某些蛋白质实际上是横穿过膜的，以致中央带不是一个连续的脂类层。其次，膜的整个外周和内部并不完全被蛋白质层所覆盖；实际上有很大的区域是脂类直接地和内外液体部分相接触的。最后，现在已经清楚，膜蛋白质仿佛是在高度流体性脂类平面内“浮动着”(图 1-1d；图 1-2)。

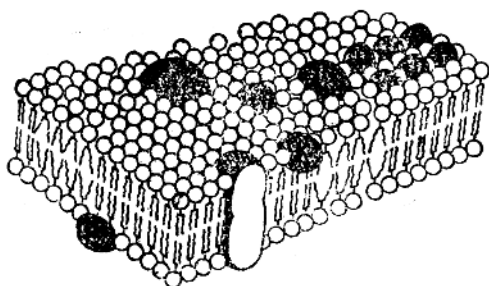


图 1-2 Singer 和 Nicholson 的膜结构液体镶嵌模型(图示三维空间)，球形蛋白质以不同程度插入到磷脂层，它们在膜平面中呈随机分布。

这些新的概念是现在已经被普遍接受的 Nicholson-Singer “液态镶嵌”模型的重要基础，比 Davson-Danielli 模型的特性更易于与动态膜功能相符合。实际上，看来“内在”蛋白质是“横跨”双分子脂类层的，担负着水溶性溶质的跨膜转运。

第二章 非电解质扩散

扩散 (diffusion) 这个术语指的是物质由于随机的热运动从一个区域到另一个区域的净位移(转运)。这可以通过下面一个经典的实验来说明:把碘溶液放在一个高装量筒的底部,然后小心地把纯水放在有色碘溶液的上层。开始时在这两种溶液间有一明显的边界。但是随着时间的推移,上面溶液的颜色逐渐加深,下面溶液的颜色逐渐变浅。最后这个液柱达到了均一的颜色,碘在水中的扩散就停止了。只要量筒不受扰动,这种最大的均一性或一致性的状态是可以长时维持着的;在整个液柱的一部分或液柱的任意大小体积(宏观的)将不能显现出均一性有任何可见的偏差。可以说在这一点上,此系统的这种性质是时间无关性的 (time-independent), 换言之,可以说这个系统达到了平衡状态。

扩散的动力学性质可以很容易地通过图 2-1 中所设想的简化情况来显示。分隔的 $\circ$ 部分和 i 部分,二者含有某种溶质 (i) 的水溶液,浓度分别为 C_i° 和 C_i^i (标在上面的字符表示分隔部分;标在下面的字符表示溶质)。

这些分隔部分是被一个烧结多孔玻璃隔膜 (sintered glass disc) 所分隔,因为这种玻璃是高度带孔的,它可以被看作是具有横断面积 A 和厚度 Δx 的水液层;此隔膜可以单纯地作为防止这两种溶液大量混合的屏障。我们假定每一部分能很好地被搅拌,以致 C_i° 和 C_i^i 的浓度是均一的。进而为了简化起见,我们假定这两个部分都具有充分大的容量,所以浓度基本上可以保持恒定,尽管溶质 i 可能通过隔膜离开或进

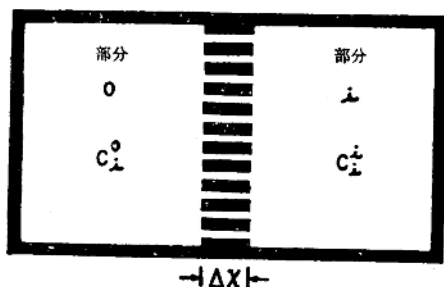


图 2-1 扩散动力学性质示意图。 $0, i$ 表示膜的内外部分； C 表示浓度； i 表示 i 类物质； C_i^0 表示膜外部分 i 类物质的浓度； C_i^i 表示膜内部分 i 类物质的浓度； Δx 表示膜的厚度。

入这两部分。

由于溶质分子是以连续的随机方式运动，所以存在着这些分子在两个方向穿过隔膜的连续性迁移运动。于是本来在 0 部分中的某些分子将随机地漂移跨过屏障而进入 i 部分。因为是随机运动的结果，故此过程的速率就和 0 部分中的分子与隔膜间可能发生的碰撞几率成比例，也就是和 C_i^0 呈比例。因此我们可以写成下式：

从 0 到 i 的分子迁移率 $= kC_i^0$

同样我们也可以写成：

从 i 到 0 的分子迁移率 $= kC_i^i$

分子通过屏障的净运动速率显然是这两种单方向性运动速率之间的差，所以：

通过屏障的净分子迁移率 $= k(C_i^0 - C_i^i) = k\Delta C_i$

因此，由于扩散关系，通过一个可通透的屏障的溶质净流动与通过此屏障的浓度差成正比。可直观地看出，转移速率与横断面积 A 成正比，与屏障的厚度 Δx 成反比；也就是说，

对一个特定的浓度差 ΔC_i ，此隔膜的面积增加一倍，则将引起从一部分到另一部分的转移率增加一倍；而隔膜厚度增加一倍则将使转移的速率减半。因此，我们可以用含有一个新的比例常数 D_i 的更明确的表达式来取代 k ，此处 $k = AD_i/\Delta x$ ，而得到：

$$\text{穿过屏障的净迁移率} = AD_i \Delta C_i / \Delta x$$

此表达式的两边用 A 除，我们可以获得每单位面积的净流动速率，每单位面积的净流动速率，常常称之为通量 (flux) (或净通量)，一般用符号 J_i 来代表，以每单位面积、每单位时间的物质数量单位来表示，即摩尔/小时·厘米²。

那么

$$J_i = \left[\frac{D_i \Delta C_i}{\Delta x} \right] \quad (2.1)$$

D_i 是溶质 i 的扩散系数，是当屏障两边的浓度差为 1 摩尔/升时 i 能穿过具有 1 平方厘米面积和 1 厘米厚度的屏障的速率。很明显， D_i 是取决于扩散溶质的性质，以及屏障的性质；我们将在下文进一步详细地考察它们的依赖关系。如果 J_i 是用摩尔/厘米²·小时来表示； Δx 则以厘米来表示； ΔC_i 以摩尔/升来表示； D_i 则用相应的单位厘米²/小时来表示。

方程式 (2.1) 描述了穿过具有一定厚度的平面屏障的扩散。这样的系统常常叫做“非连续性系统”，因为屏障使它两边的液体间存在着一个明显而确定的界限。在上述实验中，碘在水中的扩散表现为一种连续性的系统，因为在两种溶液间没有一个可辨别的界限。对于连续性系统扩散的一般表达式可以通过只使隔膜在数学上等于零的方法由方程式 (2.1) 推导出来。那么，当 Δx 趋于零时， $\Delta C_i/\Delta x$ 则趋于 dC_i/dx ，所以：

$$J_i = D_i \{dC_i/dx\} \quad (2.2)$$

方程式 (2.2) 是在 1855 年由一位内科医生 Fick 所推导出来的, 这一方程式常被称之为 Fick 第一扩散定律。这个定律明白表示, 物质扩散的流动速率与沿着流动方向上随距离而变的浓度变化速率成正比。导数 $\frac{dC_i}{dx}$ 则称之为浓度梯度 (concentration gradient)⁹⁾, 而且是非荷电粒子扩散的“驱动力”。因此, 方程式 (2.2) 说明 i 的扩散流动与其驱动力之间有一种线性关系, 式中 D_i 是比例常数。但是此方程式只不过是物理系统中所看到的流和力之间许多这种线性关系的一个例子。例如, 欧姆定律说明, 电流流动和其驱动力——电压 (或电位差) 之间有一线性的关系, 式中的比例常数是电导 G (电导 $G = \frac{1}{R}$, 式中 R 是电阻)。因此我们可以写为:

$$I = GV. \quad (2.3)$$

下面我们将看到荷电粒子 (离子) 的扩散可以通过方程式 (2.2) 和 (2.3) 相结合的方式描述, 在这种情况下驱动力是浓度差和电位差的结合。

通过选择性屏障的扩散

烧结玻璃隔膜是高度带孔的, 这种贯穿隔膜并充满水的小孔体积比分子的体积要大得多。由于这种缘故, 扩散着的溶质分子犹如在通过一个水液层, 而不受屏障存在的影响, 即不受它们所通过的那些小孔壁的影响。隔膜内的溶质扩散系数与连续性水溶液系统 (“自由溶液”) 中的扩散系数相同; 隔膜内每一界面溶质的浓度与紧邻的水溶液内的溶质浓度相

1) 更精确地说, 方程式 (2.2) 应当写为:

$$J_i = -D_i \{dC_i/dx\}$$

因为对于正向流动 dC_i/dx 必然为一负值。