

Chap 11 膜结构

1. plasma membrane 细胞质膜

细胞质膜又称细胞膜、质膜，是指包裹于细胞最外层的边界，主要由糖质、脂质与蛋白质构成

2. biomembrane 生物膜

生物膜是指，由细胞质膜、细胞器膜与核膜一起，构成的一个结构上和功能上互相联系的系统

3. fluid mosaic model* 流动镶嵌模型

流动镶嵌模型是指，质膜是由脂双层构成的骨架以及镶嵌、覆盖、贯穿于其中的蛋白质构成的动态结构。膜脂与膜蛋白都表现出流动性与不对称性。

4. lipid rafts model 脂筏模型

在以甘油磷脂为骨架的质膜上，由胆固醇、鞘磷脂等形成的相对有序的脂相，如同漂浮在脂双层海洋中的竹筏，其上附着有行使特异性功能的蛋白质。这种特异性结构域称为“脂筏”。

5. glycerophosphatide 甘油磷脂

甘油磷脂的母体为：磷脂酸

磷脂酸是由 3-磷酸甘油 C1、C2 位上的羟基被脂肪酸酯化形成的产物。磷脂酸中的磷酸基能够进一步为一个高级醇所酯化，形成甘油磷脂。

6. sphingolipid 鞘脂

7. sterol 固醇

8. cholesterol 胆固醇

胆固醇主要存在于动物、低等植物的质膜，能够与磷脂或鞘脂结合，增加脂双层的厚度。其主要功能为：调节膜的流动性、增强膜的稳定性、降低膜的通透性

9. liposome 脂质体

10. detergent 去垢剂

了解细胞质膜的研究历程，掌握流动镶嵌模型和脂筏模型的内容；

掌握细胞膜的化学组成；

掌握膜蛋白的 3 种类型，了解膜蛋白与膜脂的结合方式；

了解两种去垢剂的作用；

掌握细胞质膜的基本特征；

了解膜骨架的定义和组成。

Chap 12 物质运输

1. simple diffusion* 简单扩散

简单扩散是指，物质顺浓度梯度或电化学梯度的跨膜运输，不消耗能量，无需膜转运蛋白协助。

简单扩散的影响因素：分子脂溶性、分子大小、分子极性

通过简单扩散运输的物质：气体分子、小的极性分子（如：尿素、乙醇）脂溶性分子。

2. passive transport* 被动运输

被动运输是指，物质顺浓度梯度或电化学梯度的跨膜运输，不消耗能量，其强度取决于物质分子本身的大小或极性。

依据是否需要膜转运蛋白协助，被动运输分为：**简单扩散**与**协助扩散**两类。

3. ion channel protein 离子通道蛋白

离子通道是指，能够对离子进行选择性跨膜运输的跨膜蛋白，其能量源于膜内外离子的浓度梯度或电化学梯度。离子通道决定生物膜对离子的通透性，并与离子泵一起，调节膜内外的离子浓度。

离子通道的特点：高效性、选择性（门控系统）、无饱和性

4. voltage-gated channel 电压门通道

通过膜电位的改变而激活或关闭，从而调控离子的跨膜运输。

如：含羞草叶子的闭合。外界应力刺激含羞草感觉细胞，从而引起感觉细胞表面应力激活通道开启，导致膜电位发生改变。进而导致电压门控通道开启，产生电信号。电信号作用于叶片基部的特化细胞令其失水，导致叶片闭合。

5. ligand-gated channel 配体门通道

通过与细胞内或细胞外的配体特异性结合改变构象而激活或关闭，从而调控离子的跨膜运输。

如：神经突触中的乙酰胆碱的释放与接收。

6. stress-gated channel 应力激活通道

通过感受应力来改变构象而激活或关闭，从而调控离子的跨膜运输。

如：听觉毛状细胞的响应。声音引起内耳基膜震动，从而引起听觉毛状细胞表面纤毛倾斜，使得应力改变，从而打开离子通道。

7. porin 孔蛋白

孔蛋白是指一类非特异性跨膜通道蛋白，多存在于细菌质膜、线粒体与叶绿体外膜。其跨膜结构域多由 10~12 个氨基酸残基形成的 β 折叠反向平行排列构成，允许相对分子质量小于 10000 D 的分子通过。

8. aquaporin 水孔蛋白

水孔蛋白是指一类广泛存在的特异性跨膜通道蛋白，介导水分子快速跨膜运输。水孔蛋白是由 4 个相同亚基构成的四聚体，每个亚基都由 6 个跨膜 α 螺旋构成，其中心有一个稍大于水分子直径的中央孔，供水分子通过。通道内含有高度保守的氨基酸残基 (Asp、His、Cys 等)，通过与水分子形成氢键而特异性介导水分子跨膜运输。

氯化汞、硝酸银等化合物能够通过与保守氨基酸残基结合，从而抑制水孔蛋白活性。

9. glucose transporter, GLUT 葡萄糖转运蛋白

葡萄糖的跨膜运输需要葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 的协助。

GLUT 家族是一类多次跨膜蛋白，用以介导葡萄糖的跨膜运输，具有高度同源的氨基酸序列，分子中均含有 12 次跨膜的 α 螺旋结构域。

血浆中，葡萄糖在葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 的作用下，通过协助扩散进入红细胞或血脑屏障。

10. active transport* 主动运输

主动运输是指，由载体蛋白介导的物质逆浓度梯度或电化学梯度跨膜运输的方式。该过程自由能变为正值，必须与某个消耗能量的过程相偶联。

11. endocytosis 胞吞作用

胞吞作用是指，通过质膜内陷形成囊泡，从而将细胞外大分子物质甚至细胞包裹并运输至细胞内的过程。又称胞吞途径。

12. exocytosis 胞吐作用

胞吐作用是指，将细胞内的分泌泡通过与质膜融合而运出细胞的过程。又称胞吐途径。依据过程是否连续，胞吐作用分为组成型胞吐途径与调节型胞吐途径两类。

13. clathrin* 网格蛋白

14. adaptin 衔接蛋白

参与披网格蛋白小泡组装的一种蛋白质，分子量为 100kDa，在网格蛋白小泡组装中与受体的胞质结构域相互作用，起衔接作用。将网格蛋白与受体配体复合物衔接的一种蛋白。

15. dynamin 发动蛋白

发动蛋白的作用是在被膜小窝的颈部聚合，通过水解 GTP 调节自己收缩，最后将小泡与质膜割开。

- 掌握不同的物质通过什么途径进行跨膜运输
- 比较载体蛋白和通道蛋白的异同
- 熟悉小肠上皮细胞吸收葡萄糖的过程，理解协同运输是一种间接耗能的主动运输过程的原理
- 理解和掌握钠钾泵的工作原理和功能，了解钙泵的工作原理及钙离子在细胞内外的分布状况
- 理解 GLUT1/GLUT4 的功能
- 掌握受体介导的胞吞作用的运输过程和原理

Chap 14 线粒体

1. fusion 融合

2. fission 分裂

细胞中线粒体处在不断地分裂与融合中，这是线粒体形态与数量调控的基础。线粒体的分裂与融合使细胞内所有的线粒体形成一个动态不连续的整体，得以共享资源与遗传物质。细胞中线粒体的分裂过程：由发动蛋白结合于线粒体分裂面的外膜，形成环线粒体的纤维状结构，通过水解 GTP，该结构与线粒体膜间隙中的蛋白质协同缢缩，使线粒体发生环形内陷，进而一分为二。

3. ATP synthase ATP 合酶

ATP 合成酶，又称 F_0F_1 -ATP 酶在细胞内催化能源物质 ATP 的合成。在呼吸或光合作用过程中通过电子传递链释放的能量先转换为跨膜质子(H^+)梯差，之后质子流顺质子梯差通过 ATP 合酶可以使 $ADP+P_i$ 合成 ATP。

ATP 合酶 (ATP synthase) 广泛分布于线粒体内膜，叶绿体类囊体，异养菌和光合菌的质膜上，参与氧化磷酸化和光合磷酸化，在跨膜质子动力势的推动下合成 ATP。分子结构由突出于膜外的 F_1 亲水头部和嵌入膜内的 F_0 疏水尾部组成

4. outer membrane 外膜

外膜是线粒体的界膜，厚度约 6nm，其中脂质与蛋白质含量接近 1:1。其标志酶为单胺氧化酶。

5. inner membrane 内膜

内膜包被线粒体基质，与外膜一起构建膜间隙，厚度约 6-8nm。其中脂质与蛋白质含量约 0.3:1，这是外膜与内膜最明显的区别。其标志酶为细胞色素氧化膜。

6. cristae 嵴

内膜内折成嵴，极大的扩大了内膜的表面积。内膜和嵴在线粒体基质面上定位有基粒 and 电子传递链

7. elementary particle 基粒

动物、某些藻类和菌类细胞中的圆筒状细胞器。中心粒位于间期细胞核附近或有丝分裂细胞的纺锤体极区中心，有时移至细胞表面纤毛和鞭毛的基部，则称基粒。

叶绿体基粒：在叶绿体基质中，有许多单位膜封闭形成的扁平小囊，称之为类囊体。

8. matrix 基质

基质是指由内膜和嵴包被形成的空间, 内含三羧酸循环酶系、脂肪酸氧化酶系、氨基酸降解酶系等等, 此外还含有 mt DNA、RNA 与核糖体, 以表达自身蛋白质。并能够储存钙离子。

- 建立线粒体动态变化的概念
- 掌握线粒体的超微结构
- 回顾电子传递和氧化磷酸化偶联的机制
- 掌握 ATP 合酶的工作机制
- 知道线粒体的半自主性体现在哪里
- 了解线粒体基因组的特点

Chap 15-1 内膜系统

1. cytoplasmic matrix* 细胞质基质

细胞质基质是指细胞质中除去膜性细胞器之后, 剩下的无定形胶状物质, 占据细胞体积一半以上, 内含大量水、生物大分子以及多种代谢中间产物。

2. endomembrane system* 内膜系统

细胞内膜系统是指细胞质基质中在结构与功能上相互联系的一些列膜性细胞器的总称, 广义上内膜系统包括: 内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体、分泌泡等。

3. cytosol 胞质溶胶

胞质溶胶又称细胞质基质。胞质溶胶属细胞质的可流动部分, 并且是膜结合细胞器外的流动部分, 它含有多种蛋白和酶以及参与生化反应的因子。胞质溶胶是蛋白质形成一级结构的重要场所, 同时还参与多种生化反应。

4. endoplasmic reticulum 内质网

内质网是指由封闭的管状或囊状膜系统及其包被的空腔所形成的相互沟通的空间网状结构, 其体积占据内膜系统的一半以上。

5. microsome 微粒体

微粒体源于内质网, 是细胞匀浆经离心后由细胞质中提取出的球型囊泡。

6. chaperones 分子伴侣

7. Golgi complex 高尔基复合体

高尔基体是指一种由管网状结构与多个囊膜组成的极性细胞器, 不同细胞中大小不一, 形态各异。其主要功能为对由内质网转运来的脂质与蛋白质进行修饰、加工与分选, 是细胞内生物大分子加工与转运的枢纽。

8. lysosome 溶酶体

溶酶体是由单层膜包被, 内含多种酸性水解酶的囊泡状细胞器, 其主要作用为进行细胞内消化。

9. translocon 移位子

10. signal-recognition particle* (SRP) 信号识别颗粒

11. peroxisome 过氧化物酶体

过氧化物酶体又称微体, 是指一种由单层膜包被的, 内含一种或多种氧化酶类的细胞器, 在植物细胞中有与之类似的乙醛酸循环体。

12. heat shock protein (HSP) 热休克蛋白

了解细胞质基质的概念和功能

掌握内膜系统的概念和组成

掌握内质网和高尔基体的结构和功能

掌握溶酶体的类型和功能

(1) 初级溶酶体

初级溶酶体源于高尔基体，体积较小，无明显颗粒状物质，内含多种水解酶，但无消化底物，没有消化能力。

(2) 次级溶酶体

次级溶酶体由初级溶酶体与胞内自噬泡或异噬泡融合，形成的复合膜泡，内含明显的颗粒状物质，结构不一，形态各异。

次级溶酶体包括：自噬性溶酶体 and 异噬性溶酶体

①自噬性溶酶体：其底物为细胞自身衰老、破损的结构，作用于细胞的自我更新。

②异噬性溶酶体：其底物为外源性食物或病原体。

(3) 残质体

残质体是指，成熟的溶酶体在经过一段时间消化作用后，水解酶活性下降，内含未完全消化的残渣。残质体将会被排出胞外或形成脂褐质颗粒沉降。

掌握溶酶体酶的 M6P 分选途径

掌握过氧化物酶体和初级溶酶体的区别

Chap 15-2 蛋白质分选

1. protein sorting* 蛋白质分选

蛋白质分选是指，在细胞质中合成的肽链通过不同的途径转移到细胞特定位置的过程。

2. signal peptide* 信号肽

细胞质中游离核糖体是所有蛋白质合成的起点，若所合成的蛋白质为分泌性蛋白质，则在肽链 N 端会有一段指导蛋白质进入内质网的信号序列，称为信号肽。

3. signal patch 信号斑

信号斑是由几段信号肽形成的一个三维结构的表面，这几段信号肽聚集在一起形成一个斑点被磷酸转移酶识别。信号斑是溶酶体酶的特征性信号。

4. gated transport 门控转运

选择性门控运输是指，在细胞质中合成的多肽，经核定位信号或核输出信号的介导，通过核孔复合体选择性进出细胞核的过程。

属于主动运输，消耗代谢能量。

选择性门控运输的蛋白质为已经正确折叠的蛋白质。

5. transmembrane transport 跨膜转运

跨膜转运是指，细胞质基质中合成的蛋白质在信号序列的介导下，通过靶膜上的孔道进入膜性细胞器的过程。通常需要分子伴侣协助解折叠，以促进跨膜转运。

6. vesicular transport 膜泡运输

膜泡运输是指，蛋白质通过不同类型的小泡由 rER 转运至高尔基体，进而分选至细胞不同位置的过程。通常涉及出芽、转运、融合三个步骤。

已经正确折叠的蛋白质通过膜泡运输，其方向性在运输过程中保持不变。

7. co-translational translocation 共翻译转运

共翻译转运途径是指，肽链在游离核糖体上开始合成后，经信号序列进入 rER，之后边翻译边转运。

8. post-translational translocation 翻译后转运

翻译后转运途径是指，肽链在游离核糖体上合成完成后，转运到其他膜性细胞器，例如线粒体、叶绿体、过氧化物酶体、细胞核中，或者成为胞质可溶性驻留蛋白。

9. translocon 转位子

一类可以将各种极性分子(包括氨基酸、蛋白质、糖类和离子)转位通过膜(包括质膜和细胞器膜)的蛋白质。

多亚基蛋白复合物作为蛋白质转位器介导蛋白质跨线粒体膜的转位

10. signal-recognition particle* (SRP)信号识别颗粒

信号识别颗粒 signal recognition particle (SRP) 在真核生物细胞质中一种小分子 RNA 和六种蛋白的复合体, 此复合体能识别核糖体上新生肽末端的信号顺序并与之结合, 使肽合成停止, 同时它又可和 ER (内质网) 膜上的停泊蛋白识别和结合, 从而将 mRNA 上的核糖体, 带到膜上, 从而介导核糖体附着到内质网膜上继续蛋白质的合成。SRP 上有三个结合位点: 信号肽识别结合位点, SRP 受体蛋白结合位点, 翻译暂停结构域。

11. chaperon 分子伴侣

分子伴侣 (Chaperone), 又称为侣伴蛋白 (molecular chaperone)。是一类协助细胞内分子组装和协助蛋白质折叠的蛋白质。包括热休克蛋白 Hsp60 和 Hsp70 两个家族。另外, 使用 ATP 协助蛋白质折叠只是一部分分子伴侣的功能, 分子伴侣如 Asf1 者, 能在细胞分裂过程中提升 DNA 解螺旋酶的活性并且将母链的组蛋白传递到子链。

12. start-transfer sequence 开始转移序列

引导和启动肽链穿过内质网膜的信号肽

13. stop-transfer sequence 停止转移序列

停止转移序列 (stop transfer sequence), 肽链上的一段特殊序列, 与内质网膜的亲和力很高, 能阻止肽链继续进入内质网腔, 使其成为跨膜蛋白质。

14. heat shock protein (HSP)热休克蛋白

热休克蛋白 Heat Shock Proteins (HSPs)是在从细菌到哺乳动物中广泛存在一类热应激蛋白质。当有机体暴露于高温的时候, 就会由热激发合成此种蛋白, 来保护有机体自身。许多热休克蛋白具有分子伴侣活性。按照蛋白的大小, 热休克蛋白共分为五类, 分别为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60 以及小分子热休克蛋白 small Heat Shock Proteins (sHSPs)(Kyeong et al., 1998)。

15. guanine-exchange factor (GEF) 鸟苷酸交换因子

信号传导有关的一种因子, 通过以三磷酸鸟苷 (GTP) 交换分子开关上结合着的二磷酸鸟苷 (GDP), 使分子开关的活性和功能发生变化的一类蛋白质。

典型的功能是帮助 Ras 蛋白活化。GEF (GMP exchange factor) 是鸟苷酸交换因子, 在受体酪氨酸激酶信号转导途径中的 Ras 蛋白 GTP-GDP 转换机制中与 Ras 蛋白结合促使与 Ras 蛋白结合的 GDP 释放。

另外, sar1 和 G 蛋白偶联受体也是鸟苷酸交换因子。

16. clathrin* 网格蛋白

运输、保证分裂

网格蛋白介导的膜泡运输

网格蛋白有被小泡介导

TGN 到质膜、胞内体、溶酶体、液泡的运输

受体介导的胞吞作用

胞内体到溶酶体的运输

靶蛋白与高尔基体 TGN 上的受体结合, 使大量接头蛋白募集到 TGN 胞质面受体, 且在小分子 GTP 结合蛋白的作用下, 募集网格蛋白。随着网格蛋白的不断募集与装配, 形成 50-100nm 的有被小窝, 并不断凹陷。在 GTP 的作用下, 发动蛋白向小窝颈部环绕, 不断缢缩, 使网格蛋白有被小窝从高尔基体膜中释放。

网格蛋白有被小泡外层为网格蛋白骨架，内层为覆盖小泡表面的接头蛋白，将网格蛋白固定于小泡表面。当小泡出芽形成转运小泡后，网格蛋白脱落，转运小泡被转运至相应的靶膜。

掌握蛋白质向内质网、线粒体、叶绿体和过氧化物酶体分选的机制

掌握 COP I、COP II、网格蛋白包被膜泡的形成过程和转运途径

理解膜泡运输锚定和融合的机制

了解选择性门控转运的机制

选择性门控运输是指，在细胞质中合成的多肽，经核定位信号或核输出信号的介导，通过核孔复合体选择性进出细胞核的过程。属于主动运输，消耗代谢能量。选择性门控运输的蛋白质为已经正确折叠的蛋白质。

Chap 16 细胞信号转导

1. cell communication 细胞通讯
2. ligand 配体
3. receptor 受体
4. second messenger* 第二信使
5. molecular switch* 分子开关
6. GTP-binding protein GTP 结合蛋白
7. GPCRs (G protein-coupled receptors) G 蛋白偶联受体*
8. G protein* G 蛋白
9. calmodulin 钙调蛋白 (CaM)
10. RTK* (receptor tyrosine kinase) 受体酪氨酸激酶
11. guanine-exchange factor (GEF) 鸟苷酸交换因子

与信号传导有关的一种因子，通过以三磷酸鸟苷 (GTP) 交换分子开关上结合着的二磷酸鸟苷 (GDP)，使分子开关的活性和功能发生变化的一类蛋白质。

典型的功能是帮助 Ras 蛋白活化。GEF (GMP exchange factor) 是鸟苷酸交换因子，在受体酪氨酸激酶信号转导途径中的 Ras 蛋白 GTP-GDP 转换机制中与 Ras 蛋白结合促使与 Ras 蛋白结合的 GDP 释放。

另外，sar1 和 G 蛋白偶联受体也是鸟苷酸交换因子。

12. GAP (GTPase activating protein) GTP 酶活化蛋白
13. PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) 磷脂酰肌醇 3-激酶
14. ECM (extracellular matrix) 细胞外基质

多细胞有机体中，细胞周围由多种大分子组成的复杂网络，称作细胞外基质。

16-1 综述

1.建立细胞通讯的概念，明确其意义；

细胞通过细胞表面或细胞内受体接受外界信号，经过一系列特定的机制，将细胞外信号转化为细胞内信号，从而调控细胞代谢或影响基因表达，最终改变细胞生命活动的过程称为信号转导。这一系列反应称为信号转导通路。

2.了解信号传导一般过程中各个环节的内涵和联系；

信号分子介导细胞信号转导的一般过程

- (1) 细胞外信号分子识别并结合靶细胞表面特异性受体。
- (2) 信号分子通过适当的分子开关实现信号跨膜转导，诱导产生第二信使或活化信号蛋白。
- (3) 信号传递致细胞内部引发级联反应，使信号放大，影响细胞代谢或基因表达。

(4) 通过受体脱敏，启动细胞反馈机制，使细胞反应减弱或终止。

3.重点掌握信号分子（配体）、受体、第二信使、分子开关的定义、种类、作用；

配体又称信号分子，是细胞通讯中信息的载体，能够与相应的受体特异性结合，从而引发细胞信号转导反应。分为脂溶性分子（进入细胞）、水溶性分子（表面受体，第二信使）。

受体是指，能够与配体相互识别并特异性结合，从而引发生物学效应的分子，通常为糖蛋白、糖脂或其复合物。

受体的特征

- ①亲和性：受体与配体间具有高度亲和性。
- ②特异性：受体与配体间的结合具有高度特异性，二者以非共价键相互结合。
- ③饱和性：受体的数目是相对饱和的。

第二信使：细胞外的信号分子称为第一信使。第一信使与细胞表面受体结合后，细胞内最早产生的一类非蛋白类小分子称第二信使。第二信使以浓度的变化应答第一信使与受体的结合，以传递并放大第一信使所携带的信息。

第二信使分类

- (1) cAMP → 激活 PKA
- (2) cGMP → 激活 PKG
- (3) IP₃ → 激活内质网膜中钙离子通道

分子开关：细胞信号转导中，必须有正、负两种机制进行调控，对每一条信号通路而言，既要有激活机制，又要有抑制机制，负责这种正、负反应机制的蛋白质称为分子开关。

分子开关分类

- (1) GTPase 开关蛋白

包括单体 GTP 结合蛋白与三体 GTP 结合蛋白，当结合 GTP 时处于开启状态，结合 GDP 时处于关闭状态。

- (2) 蛋白激酶与蛋白磷酸酶：通过靶蛋白的磷酸化与去磷酸化而开启或关闭。

蛋白激酶：使靶蛋白磷酸化 蛋白磷酸酶：使靶蛋白去磷酸化

- (3) 钙调蛋白 (CaM) Ca²⁺-CaM 复合，开启。Ca²⁺-CaM 分离，关闭

4.了解细胞内信号蛋白复合物装配的 3 种类型；

细胞内信号蛋白复合物的装配可能有 3 种不同类型：

- (1) 基于支架蛋白预先装配成等待激活的信号复合物；
- (2) 在（自磷酸化）活化受体上装配信号复合物；
- (3) 在受体活化的肌醇磷脂锚定位点上装配信号复合物（募集具有 PH 结构域信号蛋白）

5.了解细胞信号转导的特征及其意义。

- ① 受体特异性识别并结合胞外信号分子并被激活
- ② 信号初级跨膜转导
- ③ 通过胞内信号级联反应实现信号的传播与放大
- ④ 产生细胞应答反应
- ⑤ 细胞反应终止或下调

16-2 G 蛋白偶联受体介导的信号通路

G 蛋白偶联受体介导的信号转导是指，通过配体与受体的结合，经由 G 蛋白偶联，作用于胞内效应器蛋白，从而将胞外信号传递到胞内，影响细胞的生命活动。

一个完整的 G 通路包括：

- (1) **G 蛋白偶联受体 (GPCR)**

GPCR 是细胞表面最大的一类受体，在演化过程中高度保守，均含有 7 次跨膜结构，能够通过与 G 蛋白偶联，从而传递胞外信号。

结构：GPCR 均具有由疏水氨基酸侧链构成的 7 次跨膜结构，其 N 端位于质膜外侧，用于识别与结合信号分子，C 端位于质膜内侧，用于识别与结合 G 蛋白 α 亚基

功能：当胞外的配体与 GPCR 结合后，受体构象发生改变，并与 $G\alpha$ 结合，并将之激活，从而将胞外信号传递到胞内。

(2) G 蛋白

(1) 单体 G 蛋白：存在于细胞内，主要参与**酪氨酸激酶受体**介导的信号转导。

(2) 三体 G 蛋白：存在于细胞质膜 PS 面，由 α 、 β 、 γ 三个亚基构成。其中 $G\alpha$ 具有 GTP 酶活性，与 GDP 结合时抑制，与 GTP 结合时激活。 $G\beta$ 、 $G\gamma$ 构成异二聚体。

当胞外配体与 GPCR 结合后，促使三体 G 蛋白解离，并发送 GDP 与 GTP 的转换，使游离的 $G\alpha$ 与 GTP 结合，分子开关开启。

随后由 $G\alpha$ -GTP or $G\beta\gamma$ 复合物激活效应器蛋白，从而传递胞外信号。当 GTP 水解后， $G\alpha$ 失活，三体 G 蛋白重新组装，分子开关关闭。

(3) 效应器蛋白

离子通道→改变膜电位

腺苷酸环化酶→促使产生 cAMP

磷酸酯酶 C→促使产生 IP3 and DAG

(4) **脱敏蛋白**是指，参与反馈调节与受体脱敏的蛋白质，介导细胞信号转导的终止。受体对信号分子敏感度的下降称为适应。

共同元件

1.GPCR: 七次跨膜受体

2.偶联三聚体 G 蛋白—— $G\alpha$ (GTPase), $G\beta$, $G\gamma$

3.与质膜结合的效应器蛋白

腺苷酸环化酶: G_s/G_i -腺苷酸环化酶-cAMP-PKA

磷脂酶 C: G_q -磷脂酶 C-IP3/DAG

离子通道蛋白: 如心肌 M 型乙酰胆碱受体— $G\beta\gamma$ — K^+ 通道

4.具有反馈调节或导致受体脱敏的蛋白

1.掌握 GPCR、G 蛋白的结构、功能以及 GPCR 的活化过程；

G 蛋白有两种构象形式

活化型: $G\alpha$ 与 GTP 结合，与 $G\beta\gamma$ 分离

非活化型: $G\alpha$ 与 GDP 结合，与 $G\beta\gamma$ 结合成三聚体

G 蛋白的种类（根据 α 亚基分型）

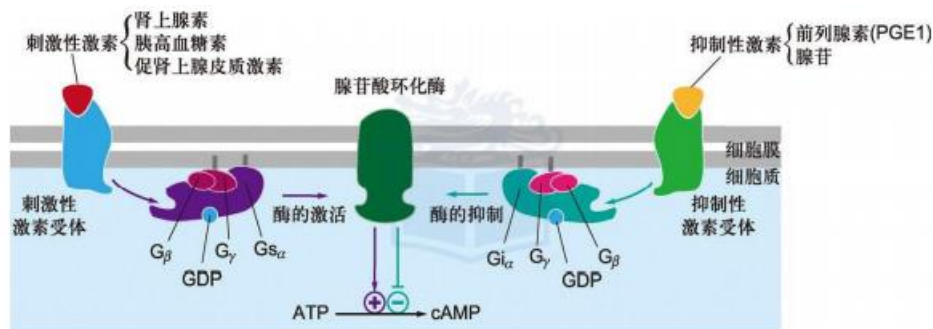
- G_s 型 G 蛋白：刺激型 G 蛋白，激活腺苷酸环化酶，激活钙通道，抑制钠通道
- G_i 型 G 蛋白：抑制型 G 蛋白，抑制腺苷酸环化酶，抑制钙通道，活化钾通道、磷脂酶 C (PLC) 和磷脂酶 A2 (PLA2)
- G_q 型 G 蛋白：与磷脂代谢有关，其活性不受细胞毒素的修饰
- G_t 型 G 蛋白：分布在视网膜的感光细胞，与视紫红质结合，激活 cGMP 磷酸二酯酶
- G_g 型 G 蛋白：是味蕾组织中的一种 G 蛋白，与味觉的信号转导有关
- G_{olf} 型 G 蛋白：分布于嗅神经元，激活腺苷酸环化酶，与嗅觉产生有关
- G_o 型 G 蛋白：存在于脑组织中，能调节磷脂代谢，可能与肌醇磷酸信号转导有关

2.掌握几种重要的 G 蛋白 α 亚基的分型、效应蛋白和第二信使；

Gα 类型	结合的效应器	第二信使	受体举例
Gsa	腺苷酸环化酶	cAMP (升高)	β 肾上腺素受体, 胰高血糖素受体, 血中复合胺受体, 后叶加压素受体
Gia	腺苷酸环化酶 K ⁺ 通道 (Gβγ 激活效应器)	cAMP (降低) 膜电位改变	α1 肾上腺素受体 M 乙酰胆碱受体
Golfa	腺苷酸环化酶	cAMP (升高)	嗅觉受体 (鼻腔)
Gqa	磷脂酶C	IP3, DAG (升高)	α 2 肾上腺素受体
Goa	磷脂酶C	IP3, DAG (升高)	乙酰胆碱受体 (内皮细胞)
Gta	cGMP 磷酸二酯酶	cGMP (降低)	视杆细胞中视紫红质 (光受体)

3.重点掌握:

Gs/Gi-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 通路



当 Gs 处于非活性状态时, 其 α 亚基与 GDP 结合。

当配体与 Gs 结合后, 促使 α -GDP 转化为 α -GTP, 从而使 Gs 活化。

当 Gs 处于活化状态时, 其 α 亚基与 GTP 结合, β 、 γ 亚基解离, 暴露出 α 亚基上的腺苷酸环化酶结合位点。

Gs 的 α 亚基与腺苷酸环化酶结合, 使之活化, 从而催化细胞内 ATP 转化为 cAMP, cAMP 激活 PKA, 活化的 PKA 催化靶蛋白中特异性氨基酸残基磷酸化, 进而影响细胞的生命活动。随着 GTP 水解, α -GTP 转化为 α -GDP, 从而使 Gs 构象恢复为三聚体。

Gq-磷脂酶 C β (PLC β) -IP3/DAG 通路

1.第一信使: 促甲状腺素释放激素、催产素、加压素

2.磷酸酯酶 C: 磷酸酯酶 C 是跨膜蛋白, 当配体与受体结合后, 通过与 GPCR 偶联, 激活磷酸酯酶 C。活化的磷酸酯酶 C 能够催化细胞质膜中的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP₂) 分解, 形成两个第二信使: 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP₃) and 二酰甘油 (DAG)。进而激活两条通路: IP₃/Ca²⁺、DAG/PKC, 又称为双信使途径。

3.IP3/Ca²⁺途径

(1) IP₃ 的功能

IP₃ 是水溶性分子, 能够在细胞中迅速扩散, 其作用为打开内质网膜中的钙离子通道, 使内质网中钙离子外流, 细胞质中钙离子浓度迅速上升。

(2) Ca²⁺ 的功能

Ca²⁺ 能够与 PKC 结合, 介导 PKC 由胞质游离态结合到质膜上。

Ca²⁺ 能够通过与钙调蛋白等钙离子结合蛋白结合, 进而激活多种生命活动。如肌细胞收缩、内分泌细胞与神经细胞的分泌以及参与记忆过程的形成等。

4.DAG/PKC 途径

(1) DAG 的功能

DAG 生成后结合于质膜中，能够激活与质膜结合的 PKC。当细胞未接受信号分子时，PKC 以游离态存在于细胞质中。

当细胞接受信号分子时， Ca^{2+} 水平的上升使得 PKC 转位到质膜上，从而被 DAG 激活。

(2) PKC 的功能

①PKC 能够激活一系列蛋白激酶，从而产生级联反应，使相应的基因调控因子特异性位点磷酸化，从而影响基因表达。

②PKC 能够使某些抑制蛋白磷酸化而失活，从而使细胞质中某些受到抑制的基因调控因子活化，经过核孔进入细胞核，从而影响基因表达。

5.了解 GPCR 调控的离子通道

离子通道偶联受体是由多个亚基构成的受体-离子通道复合物，其本身既有配体结合位点，又是离子通道，在信息传递的过程中无需中间步骤。

特点：配体与离子通道偶联受体结合，通过改变受体的构象 or 产生第二信使，从而激活或抑制离子通道

eg. 心肌细胞表面含有大量 M 型乙酰胆碱受体。

当乙酰胆碱与受体结合后，引发三聚 G 蛋白解离， $\text{G}\alpha$ 与 GTP 结合，从而引发 $\text{G}\beta\gamma$ 二聚体与钾离子通道结合，开启钾离子通道。

钾离子通道的开启引发钾离子外流，使心肌细胞质膜超极化，从而降低心肌细胞的收缩频率。

16-3 酶联受体介导的信号通路

酶联受体是指位于细胞质膜上的催化性受体，均为单次跨膜蛋白，胞外段与配体结合，胞内段具有酶活性 or 与一个具有酶活性的蛋白偶联。通过与下游蛋白的相互作用，将细胞外信号传递至细胞内，引发相应的生命活动。

酶联受体分为：受体鸟苷酸环化酶、受体酪氨酸激酶 and so on

• 掌握酶联受体的结构特点和激活方式（二聚化）

受体酪氨酸激酶概述

受体酪氨酸激酶（RTK）是指一类位于细胞质膜中具有酪氨酸激酶活性的受体，其配体多为生长因子，与细胞生长、分化有关。

RTK 的特点

(1) RTK 均具有单次跨膜的 α 螺旋结构域，其胞外段与配体结合（称为衔接蛋白或停泊蛋白），胞内段带有酪氨酸激酶活性，并且本身具有不同的 Tyr 磷酸化位点。

(2) RTK 均具有类似的活化机制，即：受体的二聚化。

(3) RTK 在受体二聚化后均能够引发胞内段特定位点交叉磷酸化，从而为下游信号蛋白提供锚定位点。

• 掌握 Ras-MAPK 通路的一般过程，理解其在细胞增殖和肿瘤发生中的核心作用

RTK-Ras-MAPK 途径

Ras 蛋白是最重要的分子开关

能够结合 GTP/GDP

具有 GTPase 活性

MAPK: mitogen activated protein kinase 丝裂原活化蛋白激酶

当生长因子与其受体结合后，引发受体二聚化与交叉磷酸化，其磷酸化位点作为下游信号蛋白的锚定位点，结合生长因子受体结合蛋白 2（Grb2）与鸟苷酸交换因子（Sos）。

Grb2-Sos 与受体结合后, Sos 活化, 促使单体 G 蛋白 Ras-GDP 转化为 **Ras-GTP**, 从而使之活化。

活化的 Ras 激活 Ser/Thr 蛋白激酶 (MAPKKK), MAPKKK 激活 MAPKK, MAPKK 进一步激活**促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)**, 促进分裂。

MAPK 活化后进入细胞核, 介导多种靶蛋白磷酸化, 激活调节细胞生长于分化的相关基因调控因子, 从而增强特异性基因的转录。

若 Ras 发生突变, 不能从 RAS-GTP 回到 RAS-GDP, 则 MARP ↑, 癌变。

• **掌握 PI3K-Akt 通路的激活原理, 以胰岛素调控糖原合成深入理解 Akt (蛋白激酶 B) 对细胞行为的调控**

当胰岛素与受体结合后, 引发受体二聚化与交叉磷酸化。从而激活胰岛素受体底物 1 (IRS1) 中数个 Tyr 位点磷酸化, 促使 IRS1 与磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 结合并使之活化。活化的 PI3K 在质膜中产生 PIP2、PIP3, 并将 Akt 募集到质膜中, 在磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶 1 的作用下, Akt 被完全磷酸化而激活。

活化的 Akt 从质膜中脱离, 进入细胞质中与糖原合酶激酶 3 作用使之磷酸化而失活, 即使糖原合酶处于去磷酸化的活性构象, 促使糖原合成, 降低血糖。

Akt/pkB 还能磷酸化 Bad 蛋白, 阻止细胞凋亡。

• **了解 JAK-STAT、TGF-β-Smad 和整联蛋白介导的信号通路**

细胞因子受体-JAK-STAT 途径 (RTK介导的信号转导)

(酪氨酸激酶偶联受体)

- 受体本身没有酶活性, 可以偶联酪氨酸激酶 Janus 激酶 (JAK)
- 细胞因子与受体结合后发生同源二聚化
- 二聚化相互激活各自偶联的 JAK
- 激活的 JAK 磷酸化受体分子胞内段的酪氨酸残基
- 磷酸酪氨酸残基招募 STAT, 使得其被 JAK 磷酸化激活
- 磷酸化 STAT 离开受体在胞质内发生二聚化, 转移入核, 调控基因表达 TGF-β-Smad 途径 (RTK 介导的信号转导)

转化生长因子-β: 受体丝氨酸/苏氨酸激酶

- II 型受体能够直接与配体结合, I 型不能
- II 型被激活, 募集并磷酸化 I 型受体胞内的 S/T
- I 型活化后磷酸化 R-Smad (Smad2/3)
- 磷酸化的 R-Smad 进而与辅助性 Smad (Smad4) 结合, 进入核内, 调控转录

• **了解信号转导的终结**

受体分子的脱敏: 受体没收, 受体下调, 受体失活

胞内信号蛋白失活

抑制性蛋白的产生

16-4 细胞内受体介导的信号转导

当细胞内受体与抑制蛋白结合时, 处于抑制状态。当胞外信号分子通过扩散作用进入细胞, 并与胞内受体结合后, 受体与抑制蛋白分离, 露出 DNA 结合结构域, 从而被激活。

激素-受体复合物进入细胞核, 与处于基因调节区域的激素反应元件结合, 进而与位于启动子区域的转录因子及其它的转录调节分子作用, 从而开放或关闭其下游基因。

Chap 17 细胞骨架

1. cytoskeleton 细胞骨架

细胞骨架是指细胞中由纤维蛋白构成的空间网络结构。

广义的细胞骨架包括：细胞核骨架、细胞质骨架、质膜骨架以及胞外基质。

狭义的细胞骨架包括：细胞质骨架（微管、微丝、中间丝）

2. microfilament * 微丝

微丝又称肌动蛋白丝，直径约 7nm，由肌动蛋白单体聚合而成，存在于所有真核细胞中，参与多种细胞表面形态的构成并介导细胞运动。

3. microtubule * 微管

微管是中空管状的细胞骨架，外径约 24nm，内径约 15nm，由 α 、 β 两种球状蛋白形成的异二聚体，即微管蛋白亚基构成，微管蛋白亚基是微管组装的结构单位。

4. intermediate filaments * 中间丝

中间丝是指，主要存在于动物细胞中的一类细胞骨架，其直径约 10nm，介于微管与微丝之间，其稳定性远远高于微管与微丝，分布具有组织特异性。

中间丝并非所有真核细胞都存在的细胞骨架。

5. actin 肌动蛋白

(1) G-actin

G-actin 即单体肌动蛋白，由一条肽链折叠而成，是构成微丝的单体。三维结构呈碟状，中央有一裂口，内涵 ATP 与 Mg^{2+}/Ca^{2+} 结合位点。

(2) F-actin

F-actin 即微丝，由数个 G-actin 组装而成，G-actin 首尾相连形成双螺旋结构，其中每个 G-actin 周围都有 4 个单体。

6. myosin 肌球蛋白

马达蛋白(motor protein) 可以分为 3 类

- ♣ 沿微丝运动的肌球蛋白 (myosin)
- ♣ 沿微管运动的驱动蛋白 (kinesin)
- ♣ 沿微管运动的动力蛋白 (dynein)

肌球蛋白 (myosin)，又称为肌凝蛋白，是真核细胞内的一类 ATP 依赖型分子马达，对细胞的运动与细胞内物质传输起着重要的作用。例如肌凝蛋白 II 就在肌肉收缩和细胞分裂的过程中扮演了重要的角色。

7. G-actin (globular-actin) 球状肌动蛋白

G-actin 即单体肌动蛋白，由一条肽链折叠而成，是构成微丝的单体。三维结构呈碟状，中央有一裂口，内涵 ATP 与 Mg^{2+}/Ca^{2+} 结合位点。

8. F-actin (filamentous-actin) 纤维状肌动蛋白

F-actin 即微丝，由数个 G-actin 组装而成，G-actin 首尾相连形成双螺旋结构，其中每个 G-actin 周围都有 4 个单体。

9. tread-milling * 踏车行为

踏车行为是指，由于微管两端极性不同，当系统中底物浓度接近临界浓度时，同一根微管上，正极组装延长，负极去组装缩短，当延长速度与缩短速度相同时，微管长度保持不变。细胞内由于多数微管的一端与组织中心相连，故较难观察到踏车行为。

10. tubulin 微管蛋白

微管蛋白是高度稳定的球蛋白，其表面分布有负电荷，以及一个二价阳离子、一个秋水仙素、一个长春花碱的结合位点。

(1) α -微管蛋白 α -微管蛋白中含有一个 GTP 结合位点, 此位点上的 GTP 不会被水解, 也不会进行 GTP-GDP 转化, 称为不可交换位点 (N 位点)。

(2) β -微管蛋白 β -微管蛋白中含有一个 GTP 结合位点, 此位点上的 GTP 能够被水解, 称为可交换位点 (E 位点)。当微管蛋白亚基组装为微管时, GTP 水解为 GDP; 当微管蛋白亚基去组装时, GDP 与细胞质中 GTP 交换, 从而能够再次组装。

11. flagella 鞭毛

原生质神经伸出细胞外形成的鞭状物, 一条或多条, 有运动、摄食等作用。鞭毛虫以及各种动植物的精子等都有鞭毛。是常见的细菌细胞器之一。

12. cilia 纤毛

是细胞游离面伸出的能摆动的较长的突起, 比微绒毛粗且长, 在光镜下能看见。一个细胞可有几百根纤毛。纤毛长约 $5 - 10\mu\text{m}$, 粗约 $0.2\mu\text{m}$, 根部有一个致密颗粒, 称基体 (basalbody)。纤毛具有一定方向节律性摆动的能力。许多纤毛的协调摆动像风吹麦浪起伏, 把粘附在上皮分泌物和颗粒状物质向一定方向推送。例如呼吸道大部分的腔面为有纤毛的上皮, 由于纤毛的定向摆动, 可把被吸入的灰尘和细菌等排出。

(1) 鞭毛与纤毛的结构

鞭毛、纤毛的基部与基粒相连, 基粒的结构与中心粒相同, 均由 9 组三联体微管构成, 排列范式为 $9(3) + 0$ 。

鞭毛、纤毛均由 9 组二联体微管构成, 其排列范式为 $9(2) + 2$, 称为轴丝。其中心为两根单微管, 外包中央鞘, 周围有 9 组二联体微管, 近中央一侧为 A, 是完全微管, 由 13 根原纤丝构成; 背中央一侧为 B, 是不完全微管, 有 3 条原纤丝与 A 共用。

相邻的二联体微管由连接蛋白相连, A 管通过放射辐与中央鞘相连, 并伸出两根动力蛋白, 分别指向轴丝内外, 通过动力蛋白与 B 的相互作用, 介导弯曲。

(2) 鞭毛与纤毛的运动: 滑动模型, 即鞭毛与纤毛的运动是动力蛋白介导的相邻二联体微管相对滑动。

13. dynein 动力蛋白

胞质动力蛋白是由多条链构成的分子马达, 包括含有马达结构域的重链、中间链与轻链。C 端为头部, 包含马达结构域, 含有 ATP 结合位点。N 端为可变区。

胞质动力蛋白介导的物质运输方向由正极到负极。

胞质动力蛋白介导物质运输的原理为, 通过水解 ATP 将化学能转化为动能, 从而介导膜泡沿着微管正极向负极运动。

14. kinesin 驱动蛋白

驱动蛋白是由两条重链与两条轻链构成的四聚体, N 端为头部, 包含两个马达结构域, 含有 ATP 结合位点与微管结合位点。C 端为尾部, 呈扇形。二者以中部杆状结构域相连。

驱动蛋白介导的物质运输方向由负极到正极。

驱动蛋白介导物质运输的原理包括步行与爬行两个模型, 前者认为运动时两个马达结构域交替前进, 后者认为两个马达结构域永远一个在前一个在后。均由水解 ATP 提供能量。

1. 掌握微丝、微管的结构、功能和组装过程

微丝的组装

成核反应: 由成核蛋白 Arp2、Arp3 构成微丝起始复合物, 介导微丝开始组装。肌动蛋白与起始复合物结合, 形成可供组装的寡聚体。

延伸反应：肌动蛋白具有 ATP 酶活性，G-actin-ATP 与寡聚体末端结合，水解 ATP，从而介导微丝延长。正极组装速度快于负极，新的单体多添加于正极。

当微丝组装至一定程度时，G-actin 浓度下降，组装速率不断下降，组装与去组装达到平衡，微丝延伸进入稳定期。

微丝的组装亦具有踏车行为。

2.理解中间丝的结构和功能

Chap 18-1 细胞周期和分裂

1. cell cycle* 细胞周期

细胞周期是指，连续分裂的细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束所经历的过程。人为的将细胞周期分为 G₁、S、G₂、M 四个时相。

2. amitosis 无丝分裂

无丝分裂过程相对简单，分裂时不出现纺锤体和染色体，如蛙的血红细胞。其基本过程为，细胞核延长，核中部内陷，缢裂为两个细胞核。进而细胞从中部缢裂为两部分，形成两个子细胞。

3. mitosis 有丝分裂

有丝分裂是真核细胞中最常见的分裂方式，其特点为分裂时出现纺锤体，子细胞中染色体平均分裂。

有丝分裂是连续的过程，人为的分为前期、前中期、中期、后期、末期五个时相，包括核分裂与质分裂两个连续的过程。

4. meiosis 减数分裂

减数分裂是特殊的有丝分裂，发生于生殖细胞成熟后产生配子的过程中。其特点为 DNA 只复制一次而细胞连续分裂两次，形成四个子细胞，子细胞中染色体数目减半。

减数分裂是连续的过程，人为划分为减数 I 次分裂和减数 II 次分裂两个阶段，每个阶段包含与有丝分裂类似的五个时相。

5. mitotic apparatus 有丝分裂器

有丝分裂器由中心体形成，专门执行有丝分裂功能，在 ATP 提供能量下产生推拉力量，以确保两套遗传物质能均等地分配给两个子细胞。

6. centromere 着丝粒

着丝粒是指中期染色体的两条姐妹染色单体的连接处，位于染色体的主缢痕处，着丝粒将两条染色单体分为短臂(p)和长臂(q)，由高度重复的异染色质组成，其主要成分为 DNA 和蛋白质。

7. synapsis* 联会

联会(synapsis)，在减数分裂前期过程中，同源染色体彼此配对的过程。联会时的染色体已经复制了。每个染色体上有两条单体。

1.掌握细胞周期的概念

细胞周期是指，连续分裂的细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束所经历的过程。人为的将细胞周期分为 G₁、S、G₂、M 四个时相。

2.掌握细胞周期各时相的主要变化

G1 期：合成细胞分裂所需的营养物质，细胞器增殖，中心体开始复制，染色质去凝集化。不同生物的细胞周期以 G1 期差异最大。

S 期：主要进行 DNA 与组蛋白的合成。

G2 期：DNA 合成完成，中心体复制完成，为进入 M 期做准备。

M 期：细胞分裂期，包括核分裂与质分裂，将遗传物质平均分配于两个子细胞中。

核分裂中各个时相的变化

(1) 前期 染色质高度螺旋化形成染色体，每条染色体中并列两条染色单体，在光镜下可见。染色体杂乱的分布于核内。核仁解体并逐渐消失。细胞质中微管解聚，形成大量微管蛋白单体，以供纺锤体的形成。动物细胞中每对中心粒与周围的细胞质共同形成中心体，分立细胞两极形成微管组织中心，放射出微管，即星体微管，纺锤体开始形成。

(2) 前中期 核纤层蛋白磷酸化，使核纤层解聚，核膜解体，形成分散的小泡分布于纺锤体周围，纺锤体移动至原细胞核位置。纺锤体极间微管部分与染色体动粒相连，形成动粒微管。染色体在与其结合的分子马达及微管聚合与解聚的作用下，做往复运动，最终排列于纺锤体中央的赤道面中。

(3) 中期 染色体着丝粒定位于细胞中央的赤道面上，位于纺锤体中央，形态固定，纺锤体呈经典纺锤样。

(4) 后期 姐妹染色单体分开，染色体数目加倍。染色单体在动粒微管的牵引下，等速向细胞两极移动，接近细胞两极时，动粒微管缩短，极间微管伸长，纺锤体两极间距增大。

(5) 末期 染色体到达细胞两极，平均分配，动粒微管消失。核纤层蛋白去磷酸化，重新组装，介导核膜重现。染色体去螺旋化，形成染色质。核仁重现，核分裂结束。

质分裂中各个时相的变化

(1) 动物细胞（收缩环） 微丝与肌球蛋白在细胞赤道面上形成收缩环，微丝收缩使细胞膜垂直于纺锤体方向内陷，形成分裂沟并不断加深，最终形成两个子细胞。

(2) 植物细胞（细胞板） 残留的纺锤体微管在赤道面附近聚集，形成圆柱状成膜体。高尔基体、内质网等膜泡向成膜体聚集，融合形成细胞板，膜泡中的多糖等生物大分子用于形成新的胞间层或初生壁，膜泡的膜形成新的细胞膜。膜泡不断聚集，细胞板不断延伸，与原细胞板、细胞膜相融合，形成两个完整的子细胞。

3.了解细胞周期同步化的方法

细胞周期同步化是指，通过自然或人为的选择、诱导，使细胞群中所有细胞处于细胞周期中同一时相的过程。

有丝分裂选择法：细胞群经单层培养可获得一定数量的 M 期细胞，将细胞单层培养使之处于对数期增殖，此时细胞分裂活跃，形态变圆，粘着性降低。从而分离出同步化的细胞。

密度梯度离心选择法：依据不同时相细胞在体积与重量上的差异进行离心分离，以获取不同时相的同步化细胞。

DNA 合成阻断法：用 DNA 合成抑制剂处理细胞，使 DNA 合成受到抑制，而不影响 S 期以外的细胞，故所有的细胞终将停止在 G1/S 期交界处。

中期阻断法：用秋水仙素处理细胞，抑制纺锤体形成，细胞阻断于有丝分裂中期。

4.掌握有丝分裂各时期的标志性事件，掌握有丝分裂器的结构

5.掌握减数分裂前期 I 各时期的变化

减数 I 次分裂：间期 I、前期 I、前中期 I、中期 I、后期 I、末期 I

(1) 间期 I：减 I 间期时间较长，且 S 期 DNA 复制不完整，复制过程延续到前期 I。

(2) 前期 I（细线期、偶线期、粗线期、双线期、终变期）：

①**细线期**：染色质螺旋化形成染色体，每条染色体上并排排列两个染色单体，染色体呈线状，不易观察。

②**偶线期（联会）**：同源染色体配对，开始联会，形成联会复合体。配对的一对同源染色体包含四条染色单体，又称四分体。同时 DNA 完成复制。

③**粗线期（交换）**：同源染色体联会完成，同源染色体上的非姐妹染色单体之间有可能发生 DNA 片段的交换。同时染色体形态变粗变短。

④**双线期（交叉）**：同源染色体交换完成，四分体中，同源染色体走向分离，非姐妹染色单体分开，但有些片段仍然连接在一起，形成交叉结。

⑤**终变期**：染色体高度螺旋化，核仁解体，核膜消失，纺锤体形成，交叉结数量减少，向染色体端部移动，称为端化。

(3) 中期 I

每条染色体都排布于赤道面两侧，动粒与纺锤体动粒微管相结合，姐妹染色单体着丝粒定位于染色体同一极，称为联合定向。

(4) 后期 I

同源染色体分离，向细胞两极移动，但着丝粒不分开。四分体中，每条染色体移向哪一极是随机的。

(5) 末期 I

细胞质分裂，染色体解聚，核仁、核膜重现，形成两个子细胞，染色体数目不变。

减数 II 次分裂

(1) 间期 II

减 I 与减 II 之间的间期 II 间隔极短甚至没有，且不进行 DNA 的合成。

(2) 分裂期 II

与有丝分裂过程类似，分为前期、前中期、中期、后期、末期五个时相。

通过一次 DNA 复制与连续两次分裂，形成四个子细胞，每个子细胞中染色体数目为体细胞的一半。

一个精母细胞通过减数分裂形成四个精子。

一个卵母细胞通过减数分裂形成一个卵子与三个极体。

6.了解精子发生和卵子发生过程，掌握精子和卵子发生的异同点

Chap 18-2 细胞周期调控

1.MPF * 有丝分裂促进因子 (Mitosis Promoting Factor)

细胞周期成熟促进因子 (MPF) 是一种于 G2 期形成，诱导细胞进入 M 期的细胞周期调控因子，由两个亚基构成。

调节亚基：周期蛋白

催化亚基：周期蛋白依赖性蛋白激酶

细胞分裂促进因子 (MPF) = 周期蛋白 (cyclin/p45) + 周期蛋白依赖性激酶 (CDK/p32)

2. cyclin * 周期蛋白

周期蛋白 (cyclin) 通过与 CDK 结合来活化激酶活性，从而参与细胞周期的调控，其含量在细胞周期中呈现周期性变化。

3. Cdk * 周期蛋白依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases)

周期蛋白依赖性蛋白激酶 (CDK) 有激酶活性，通过将靶蛋白磷酸化，从而调控细胞周期。

CDK 抑制因子对细胞周期起负调控作用

4. APC* 后期促进复合物 (anaphase-promoting complex)

一种泛素连接酶。在 APC 作用下, M 期 cyclin A 和 B 通过泛素化依赖途径降解

1.掌握 cyclin、Cdk 的概念和特点, 掌握 MPF 的组成

CDK 活性受多种因素综合调节

⊗ Cyclin 的合成与降解: 周期蛋白与 CDK 结合是激活 CDK 活性的先决条件

⊗ CDK 活化激酶 (CDK-activating kinase, CAK) 的激活

♣ Thr 160/161 的磷酸化 ⊗ wee1/mik1 和 Cdc25C 的磷酸化与去磷酸化作用

♣ Thr14 / Tyr15 的磷酸化与去磷酸化

⊗ CKIs 的结合与否

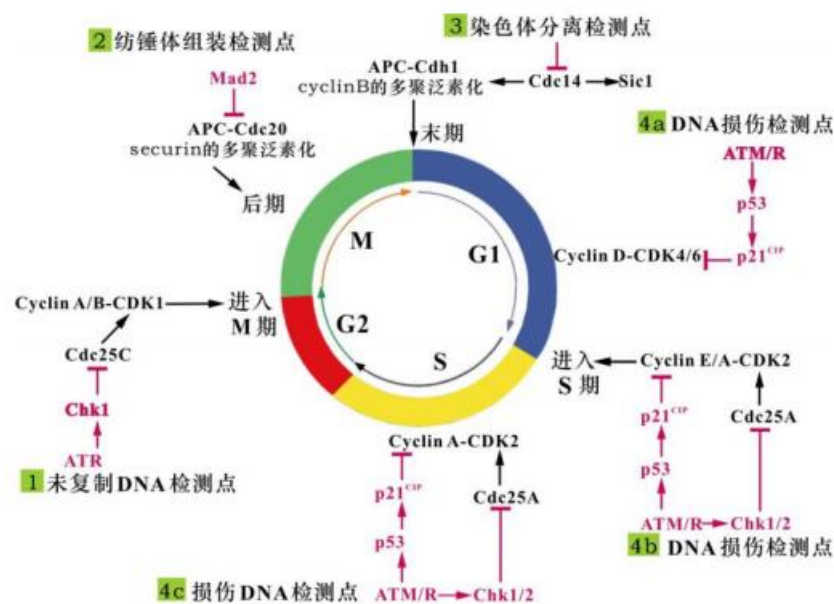
2.掌握 MPF 是如何调控细胞周期的

检验点的类型

(1) G1/S, 又称起始点、R 点: 检验环境是否合适, DNA 是否完整, 防止受损伤的 DNA 进入 S 期。

(2) G2/M: 检验 DNA 是否复制完全, DNA 是否有损伤, 细胞选择修复损伤、带伤分裂亦或自毁。检验环境是否有利于分裂。

(3) 中期/后期, 又称纺锤体组装检验点: 检验纺锤体是否组装完成, 所有动粒是否均与动粒微管结合。



MPF (成熟促进因子) 是一种使多种底物蛋白磷酸化的蛋白激酶;

由 M 期 Cyclin-Cdk(Cyclin-dependent protein kinase)周期蛋白依赖性激酶和周期蛋白形成的复合物。MPF=p34cdc2+cyclinB/A (cdc2=cdk1)

Cyclin-Cdk 复合物的多样性

Cyclin-Cdk 调控细胞周期的引擎: 不同的周期蛋白与不同的 CDK 结合, 构成不同的 Cyclin-Cdk; 不同的 Cyclin-Cdk 在不同的时相表现活性, 影响不同的下游事件。

如: Cyclin C,D,E 与 CDK8,CDK4/6,CDK2 结合, 推动 G1/S 转换;

Cyclin A 与 CDK2, 作用于 S 期;

Cyclin B/A+CDK1(cdc2), G2/M 转换;

G1 Cyclin-Cdk 复合物对 Rb 蛋白磷酸化而调控细胞周期

不同的 MPF 调控细胞周期中的不同时期

3.掌握 G2/M 期转换、中/后期转换及 G1/S 期转换过程的调控机制

G2/M 期转换：CDK1 = MPF = p34cdc²/p34cdc²⁸ + cyclin B

CDK1 活性首先依赖于 cyclin B 含量的积累。cyclin B 的含量达到一定值并与 CDK 蛋白结合，同时在其他一些因素的调节下，逐渐表现出最高激酶活性

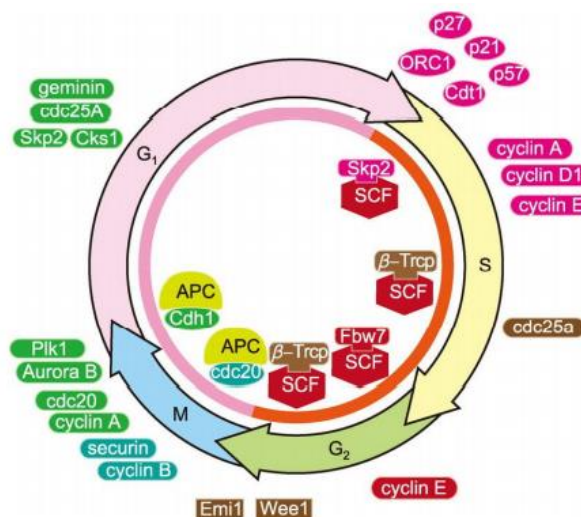
染色质收缩（磷酸化收缩酶）、核纤层降解（磷酸化核纤层蛋白）、内质网和高尔基体碎片化、形成纺锤体。

中/后期转换：M 期 cyclin A 和 B 将迅速降解，CDK1 活性丧失；被 CDK1 磷酸化的靶蛋白去磷酸化，细胞周期便从 M 期中期向后期转化。cyclin A 和 B 的降解是通过泛素化依赖途径实现（APC）

中期，黏连蛋白 cohesin 将姐妹染色单体黏合在一起；后期，分离酶抑制剂 Securin 被分解，分离酶被激活，切割黏连蛋白，姐妹染色单体分离

也称纺锤体组装检验点：Mad 和 Bud 蛋白

G1/S 期转换：Cyclin A + Cdk 2



4.掌握 p53 基因在细胞周期调控中的作用

p53 基因，人体抑癌基因。该基因编码一种分子量为 43.7KDa 的蛋白质，但因蛋白条带出现在 Marker 所示 53KDa 处，命名为 P53。因为蛋白中含有大量的脯氨酸，电泳速度被拖慢。p53 基因的失活对肿瘤形成起重要作用。mdm2 突变与 P53 突变不共存，p53 是一个重要的抗癌基因，其野生型使癌细胞凋亡，从而防止癌变；还具有帮助细胞基因修复缺陷的功能。p53 的突变型会提高癌变。

Chap 18-3 细胞程序性死亡

1.掌握细胞的三种死亡方式

凋亡：是多细胞生物在发育过程中，一种由基因控制并受复杂信号调节的细胞自然死亡的现象，亦称程序性细胞死亡，是细胞主动的生理性自杀行为。

意义：保证正常胚胎发育进程，塑造个体及器官形态，形成免疫耐受

维持生物体内的自稳态

生理保护，肿瘤监控

坏死：当细胞受到严重突发损伤，如极端的物理化学因素或者病理性刺激，导致细胞死亡的病理过程。常表现为成群细胞的丢失或破坏，是细胞被动死亡的过程

细胞坏死主要是由于细胞内 ATP 浓度下降到无法维持细胞正常的 结构和功能，细胞从内崩解并将破碎受损的细胞器和染色质片段 释放到胞外，引发周围组织的炎症反应。

是否伴随炎症反应是区别细胞坏死和细胞凋亡的重要标志。

程序性坏死：

- 与细胞凋亡类似，这种细胞膜破裂的死亡过程，也受到细胞内特异基因的控制
- 缺乏特异性的分子标记和抑制剂，目前对程序性坏死生理功能的了解还较为有限
- 程序性坏死可能在机体免疫反应中发挥重要作用

自噬性死亡：

• 细胞自噬（autophagy）是细胞通过溶酶体与双层膜包裹的细胞自身物质融合，从而清除自身受损、衰老的细胞器或过剩的生物大分子，释放出游离小分子供细胞回收利用的正常动态生命过程，是机体的一种自我保护机制

• 现在了解的自噬性死亡现象主要存在于昆虫的变态过程中，幼虫的许多细胞通过自噬性死亡和凋亡的共同作用被清除，从而建成新的成体结构

- 自噬性细胞死亡在其它物种生理过程中的作用尚不明确

2.掌握细胞凋亡与细胞坏死的区别

3.掌握细胞凋亡的形态学和生化特征

正常细胞

凋亡起始：内质网肿胀、积液形成液泡

染色质固缩，凝集成颗粒状、新月状，沿核膜分布

凋亡小体形成：染色质片段化，与细胞器聚集在一起被内陷的细胞膜包裹，形成凋亡小体

吞噬：凋亡小体被临近吞噬细胞吞噬，在溶酶体中被消化分解。

4.掌握 caspase 依赖的细胞凋亡途径：

- 接受凋亡信号；
- 凋亡相关分子的活化； 细胞对“死亡信号”作出反应，使其进行自我毁灭。
- 凋亡的执行； 凋亡细胞能够被吞噬细胞识别，因为它们携带被称为“吃掉我”信号的暴露标记。最好的研究“吃我”的信号是磷脂酰丝氨酸的存在，凋亡细胞外层膜的分子。
- 凋亡细胞的清除

caspase 天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶：作用域许多激酶，核纤层，细胞骨架，和相关 DNA 内切酶

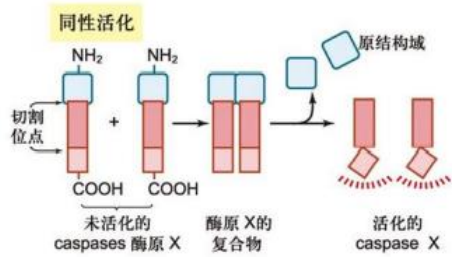
激活位点：半胱氨酸

切除位点：天冬氨酸

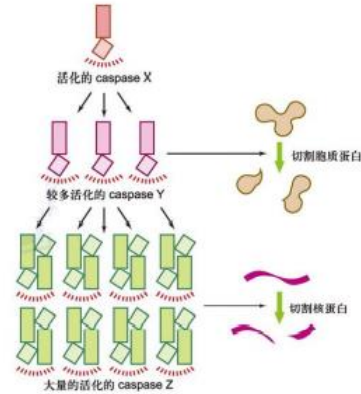
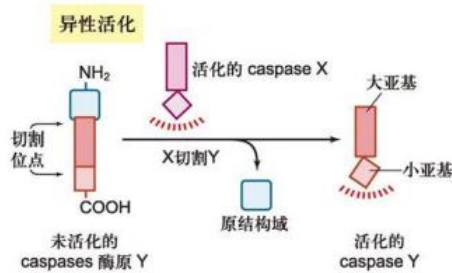
caspase 由其低活性前体 procaspase 受凋亡信号激活而成，活化的半胱天蛋白酶可以裂解，从而激活原半胱天蛋白酶家族的其他成员，从而产生一个放大的蛋白水解级联反应。

procaspase：高度可变的 N 端结构域，两个亚基

级联放大模型：



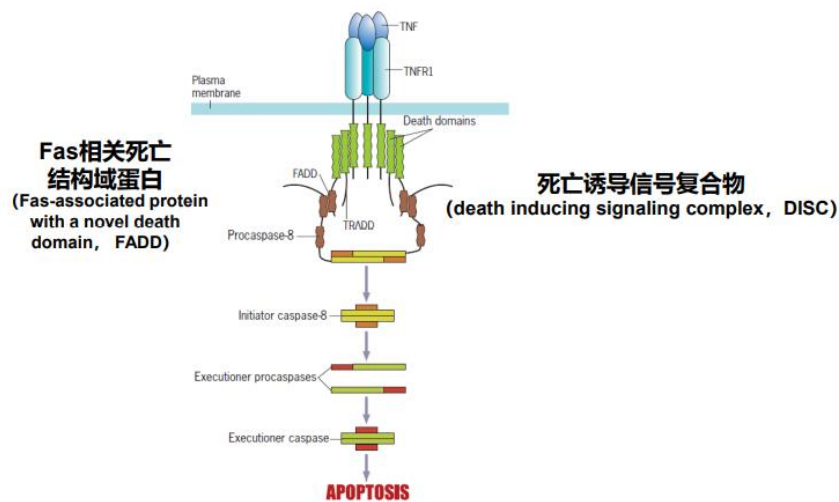
The activation is triggered by adaptor proteins that bring multiple copies of specific procaspases.



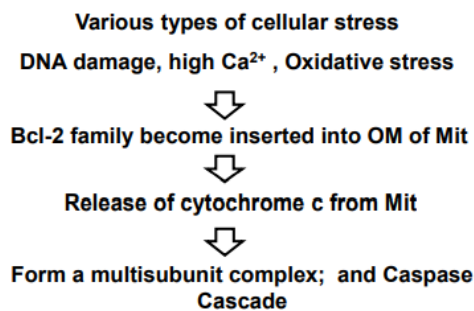
caspase 分为三种：凋亡起始；凋亡执行；炎症介导；

(1) 外源途径（死亡受体途径）

Fas(又称 Apo-1 或 CD95)是肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族的成员。



(2) 内源途径（线粒体途径）



➤ Bcl-2 Family (cytoplasmic factors):

- Bad, Bid and Bax: promote apoptosis;
- Bcl-X, Bcl-w and Bcl-2: prevent apoptosis.

细胞 caspase-8 浓度不够时, 激活的 caspase-8 能使胞质中的 Bid (凋亡抑制分子) 断裂成 tBid, tBid 转移到线粒体上, 诱导细胞色素 C 从线粒体释放进入胞质, 从而把死亡受体通路和线粒体通路联系起来, 有效地扩大了凋亡信号

Chap 19 癌细胞

1. cancer 癌

癌细胞特指上皮组织起源的恶性肿瘤细胞。

2. tumor 肿瘤

肿瘤细胞是指, 动物体内由于细胞周期失去调控而导致无限增殖的细胞, 分为良性与恶性两类。

3. oncogene * 癌基因

癌基因是基因的一类, 指人类或其他动物细胞 (以及致癌病毒) 固有的基因, 又称转化基因, 激活后可促使正常细胞癌变、侵袭及转移。癌基因激活的方式包括点突变、基因扩增、染色体重排、病毒感染等。癌基因激活的结果是其数目增多或功能增强, 使细胞过度增殖及获得其他恶性特征, 从而形成恶性肿瘤。

(1) **病毒癌基因** 病毒癌基因能够使宿主细胞发生恶性转化, 形成肿瘤。eg: 逆转录病毒癌基因能够与细胞正常基因组整合, 诱发癌变。

(2) **细胞癌基因** 细胞癌基因又称原癌基因, 属于细胞基因组的一部分, 是参与调控细胞分裂与分化的正常基因。当原癌基因的表达失控, 或因结构改变而使产物活性改变时, 会诱发细胞癌变, 形成肿瘤。该过程称为癌基因的激活。细胞癌基因编码的蛋白质通常是与细胞正常分裂、分化相关的蛋白质, 例如信号分子、信号分子受体、胞内信号转导蛋白、转录因子、DNA 修复蛋白、细胞周期调控蛋白、细胞凋亡蛋白等。

4. proto oncogene* 原癌基因

原癌基因, 属于细胞基因组的一部分, 是参与调控细胞分裂与分化的正常基因。当原癌基因的表达失控, 或因结构改变而使产物活性改变时, 会诱发细胞癌变, 形成肿瘤。该过程称为癌基因的激活。

5. tumor suppresser gene * 抑癌基因

抑癌基因是指正常细胞生长分裂的抑制因子, 包括细胞生长抑制基因、诱导细胞分化的基因、癌基因产物拮抗基因等, 其编码的蛋白质能够抑制细胞增殖。

例如, p53 基因编码 p53 蛋白, 参与调控细胞周期、修复 DNA 损伤或诱导细胞凋亡。若 p53 基因突变, 会使受损 DNA 不经修复即复制, 导致基因组不稳定, 变为非正倍体, 诱导细胞癌变

6. Warburg effect* 瓦博格效应

糖代谢有 2 种途径: 线粒体氧化磷酸化&糖酵解。正常哺乳动物细胞在有氧条件下, 糖酵解被抑制 (Pasteur Effect)。然而, 1920 年, 德国生物学家 Warburg 发现: 肝癌细胞的糖酵解活性较正常肝细胞活跃。提出: 在氧气充足下, 恶性肿瘤细胞糖酵解同样活跃, 这种有氧糖酵解的代谢特征称为瓦博格效应, 表现为葡萄糖摄取率高, 糖酵解活跃, 代谢产物乳酸含量高。

• 掌握癌细胞的基本特征

- (1) 癌细胞细胞周期调控异常, 细胞生长与分离失去控制, 能够无限增殖。
- (2) 癌细胞核质比较大, 分裂速度快, 会破坏正常组织的结构和功能。

(3) 癌细胞之间以及与其他细胞间相互作用改变，粘着性下降，具有浸润性、扩散性，能够转移到身体其他部位。

(4) 癌细胞基因表达谱发生改变，会导致某些蛋白的数量或活性异常，例如会大量表达许多胚胎时期的特有蛋白、生长因子、端粒酶等。

(5) 癌细胞由于细胞周期检验点异常，从而使染色体出现非整倍性特征。

(6) 癌细胞代谢旺盛，且在在有氧条件下依然保持活跃的糖酵解途径为细胞提供能量、代谢中间产物，并产生乳酸使周围环境酸化，有利于扩散与转移。

(7) 体外培养的癌细胞贴壁性下降，失去接触抑制。

• 掌握良性肿瘤和恶性肿瘤的区别

(1) 良性肿瘤细胞是指，不具有浸润、扩散与转移能力的肿瘤细胞。生长缓慢，表面有粘 性分子，被结缔组织包被，界限明显。

(2) 恶性肿瘤细胞是指，具有浸润、扩散与转移能力的肿瘤细胞。生长迅速，能够侵入邻 近组织，扩散到身体其他部位。

• 了解癌细胞的发生过程，人为什么会得癌

肿瘤的发生是突变积累与自然选择共同作用的结果。

原癌基因的突变是功能获得性突变，属于显性突变，一次即生效。

抑癌基因的突变是功能丧失性突变，属于隐性突变，两次生效。

与细胞增殖相关的突变会使某些细胞在选择过程中占据优势，经过一系列类似的过程，某些细胞中逐渐积累一系列与癌症相关的突变，从而形成恶性肿瘤。这一过程涉及到一系列 原癌基因与抑癌基因的突变，位点带有异质性。

eg: 结肠癌的发生涉及两个原癌基因的突变 and 一个抑癌基因的两次突变，从而刺激细胞加速分裂，表型改变，分裂异常。导致息肉的生长，进而转化为腺瘤，最终演化为恶性 肿瘤。

• 掌握原癌基因、癌基因和抑癌基因的概念

• 了解目前的肿瘤治疗及其发展趋势

肿瘤干细胞是指，源于成体干细胞，拥有极强的自我更新能力，能够转移到不同组织中 形成异质性肿瘤的细胞。

肿瘤干细胞的特点

- (1) 具有极强的自我更新能力。
- (2) 具有多分化潜能，能够产生不同分化能力的子代肿瘤细胞。
- (3) 具有比普通肿瘤细胞更强的分裂能力。
- (4) 具有较强的耐药性，表面含有大量 ABC 超家族蛋白。

肿瘤治疗的思路

(1) 单抗分子靶向治疗 分子靶向治疗是指，在细胞与分子水平上，针对已经明确的致癌位点，可以是癌细胞表面蛋白质或癌细胞 DNA 片段，来设计相应的治疗药物，从而在体内特异性的选择与致癌位 点相互作用，使肿瘤细胞死亡而不影响外周正常组织。

(2) 肿瘤免疫治疗 肿瘤免疫治疗是指，通过将特异性肿瘤抗原注射到体内，从而激活相应的淋巴细胞，刺 激其分化形成效应细胞与记忆细胞。当机体出现带有这种抗原的癌细胞时，淋巴细胞能够在 短时间内针对其释放抗体，在肿瘤形成之前将其消灭。

Chap 20 细胞分化

• 掌握细胞分化是基因选择性表达的结果

(1) 细胞具有遗传上的全能性，包含生长发育所需的全部遗传信息，分为管家基因与奢侈基因两类。

①管家基因是指，所有细胞中均表达的基因，其产物对维持细胞正常生长必不可少。

②奢侈基因又称组织特异性基因，在不同细胞内选择性表达，编码特异性蛋白质，与细胞分化直接相关。细胞分化即奢侈基因选择性表达的结果。

(2) 组合调控

组合调控是指细胞奢侈基因特异性表达的主要调控方式，通过一组基因调控蛋白的组合调控，共同协调决定对某一基因的表达。借助组合调控机制，若某种关键性调控蛋白与其他调控蛋白的组合，从而诱导一种细胞转化为另一种细胞，甚至诱导器官的形成。

•掌握细胞分化潜能的类型及举例

全能干细胞：具有发育为完整个体的能力，如受精卵 and 动物早期胚胎细胞。

多能干细胞：源于全能干细胞，能够发育为多种组织，但不能发育为完整个体。

单能干细胞：源于多能干细胞，只能发育为一种或一类细胞。