

现代生物学导论

XI 疾病的细胞和分子机制

(书上第11章)

闫永彬

ybyan@tsinghua.edu.cn

清华大学 生命科学学院



1

12.1 癌细胞 (书上第11章)

■ 肿瘤与癌 (cancer)

■ 癌细胞的基本特征

- 细胞生长与分裂失去控制, 分化程度低
- 具有浸润性和扩散性: 良性肿瘤和恶性肿瘤
- 细胞间相互作用改变
- 蛋白表达谱系或蛋白活性改变
- mRNA转录谱系的改变



2

■ The hallmarks of cancer

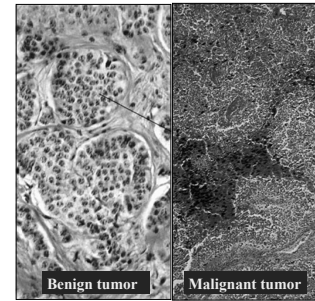
comprise eight biological capabilities acquired during the multistep development of human tumors.

1. sustaining proliferative signaling
2. evading growth suppressors
3. resisting cell death
4. enabling replicative immortality
5. inducing angiogenesis
6. activating invasion and metastasis.
7. reprogramming of energy metabolism
8. evading immune destruction

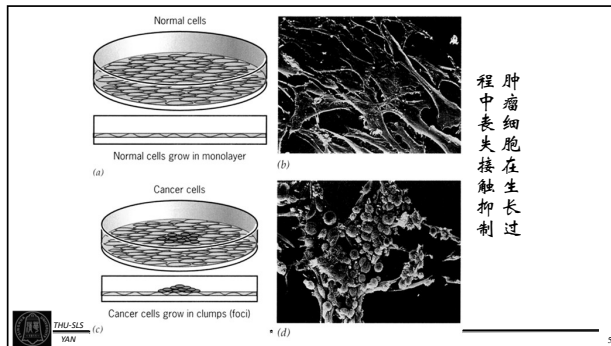
Hanahan, D.; Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, 100, 57-70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144, 646-674. doi:10.1016/j.cell.2012.02.013.



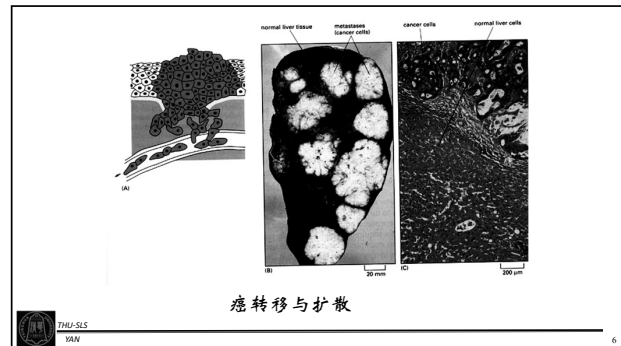
3



4



5



6

是什么导致了癌变?

- 公元前400年, 希波克拉底 (Hippocrates) 就把那些从乳腺癌中辐射出来, 长而粗的血管类比作螃蟹的脚爪。在希腊文中癌被称为Karkinoma, 在拉丁文中开始用Cancer表达, 并沿用至今
- 对癌症产生的原因的认识, 经历了一个漫长的过程
- 1761年, 英国医生约翰希尔 (J. Hill) 首次指出, 吸鼻烟会引起鼻咽癌
- 1775年, 波特 (Percival Pott) 指出英国裸体清扫烟囱的工人, 由于频繁接触煤焦油, 而阴囊癌的患病率特别高
- 人们同时也观察到, 过度暴露于阳光的人和操作X-线的工作人员, 皮肤癌的发病率也明显增加
- 化学、物理因素致癌的机理是什么?



7

癌基因的发现: 劳斯肉瘤病毒

Rous (1910) 发现鸡的致癌RNA病毒

它携带*Src*基因 (v-oncogene), 该基因对病毒繁殖是不必要的, 但当病毒感染鸡后可引起细胞癌变。

1976年病毒学家迈克尔·毕肖普 (Michael Bishop) 和他的博士后哈罗德·沃尔姆斯 (Harold Varmus) 发现,

鸡的正常细胞基因组中也有一个与病毒*Src*基因同源性很高的基因, 编码一种与细胞分裂调控相关的蛋白激酶。它不具有致癌能力, 被称为细胞原癌基因 (proto-oncogene), 或*c-oncogene*。(1989年的诺贝尔医学奖)



8

v-onc和c-onc的关系: v-onc来自c-onc.

理由如下(了解):

- 1、v-onc对病毒复制和生存都是不必要的;而c-onc对细胞重要功能和活动不可缺少;提示c-onc是进化中保存下来的细胞重要结构元件。
- 2、发现的30种c-onc是依靠病毒的v-onc探针找到的;并不是所有c-onc都有对应的同源v-onc。
- 3、v-src缺失3/4不能致癌的RSV,注入鸡体内,发现缺失的v-src与c-src发生重组, v-src回复并致癌。

思考题:

如果把一个由原癌基因突变形成的癌细胞系
与同组织正常细胞融合————→
产生的杂交细胞有无恶性表型?

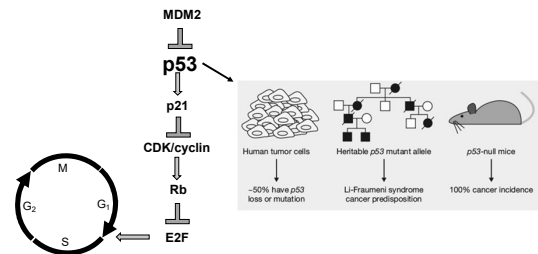
◆抑癌基因 (tumor-suppressor gene) Rb p53

抑癌基因 (tumor suppressor gene)

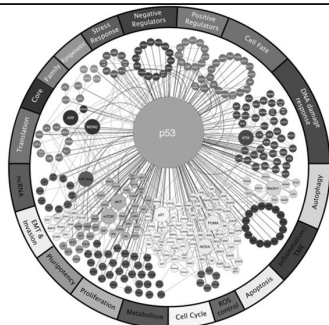
Harris(1968): 癌细胞系与同组织正常细胞融合→
杂交细胞无恶性表型, 也不致癌;

进一步研究发现:

这些癌细胞的形成是抑癌基因发生突变失去活性
导致, 抑癌基因实际是细胞增殖的负调控因子。



Edward R. Kastnerhuber, Scott W. Lowe. Putting
p53 in Context. Cell 170, 1062-1078

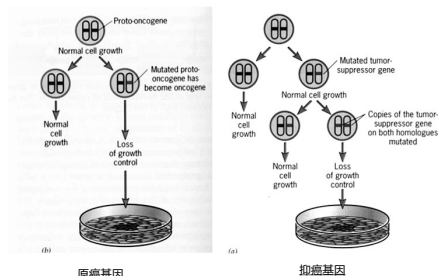


◆原癌基因与抑癌基因的比较

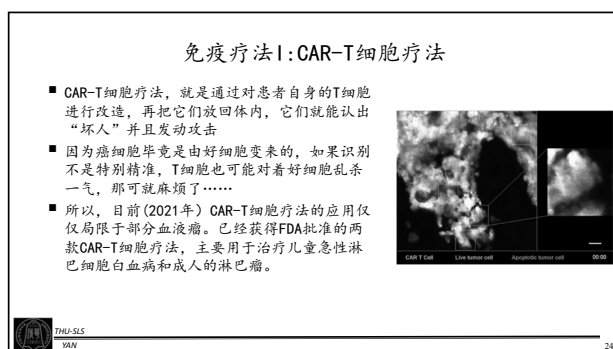
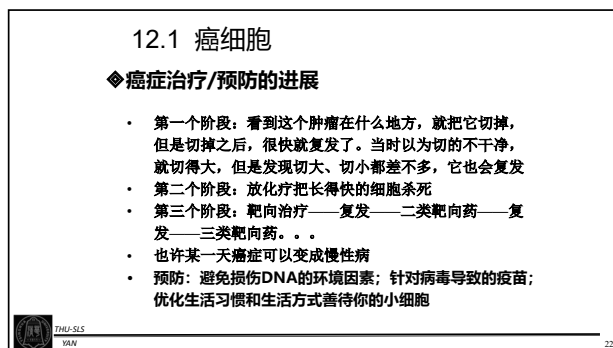
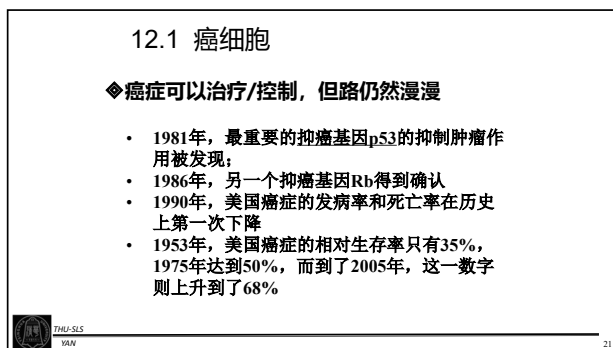
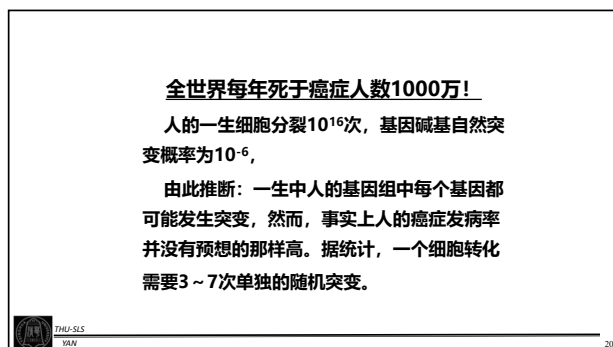
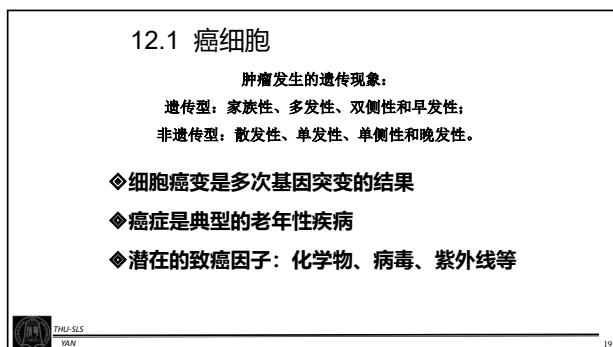
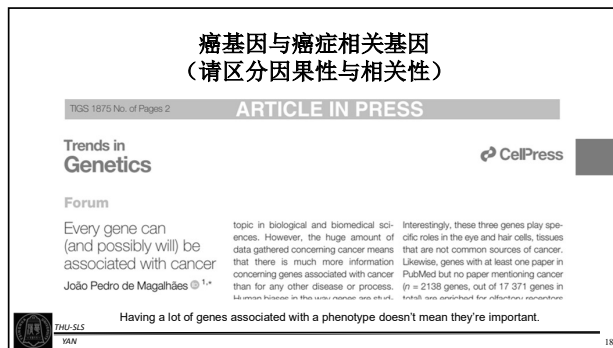
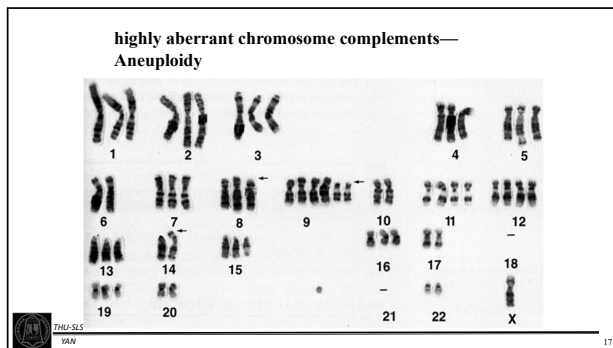
特 点	原癌基因	抑癌基因
基因属性	细胞增殖必需	细胞分化必需
致癌方式	基因突变激活、异常表达	基因缺失或失活

功能获得性突变
Gain-of-function mutations

功能丢失性突变
Loss-of-function mutations

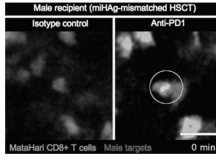


- ◆ 癌症是由携带遗传信息的DNA的病理变化引起的疾病
- ◆ 与一般遗传病不同的是, 癌症主要是体细胞DNA突变, 而不是生殖细胞DNA突变
- ◆ 细胞正常增殖通过增殖相关基因和抑制增殖相关基因的协同作用; 肿瘤细胞是这两类基因的突变导致增殖失控

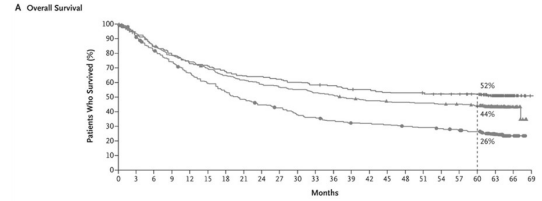


免疫疗法II:免疫检查点抑制剂

- 癌细胞中的一些具有免疫逃逸的本领：它们会表达“好人”标志的识别因子，比如PD-L1，T细胞表达PD-1可识别PD-L1，就不会攻击这些癌细胞，这些免疫识别相关的因子被称为“免疫检查点”。
- 免疫检查点由配体（如PD-L1）/受体（如PD-1）的相互作用所调控。它对于维持自身免疫耐受、调节生理性免疫应答的持续时间和幅度起重要作用，从而避免免疫系统对正常组织造成损伤和破坏。
- 免疫检查点抑制剂，就是阻断这一通路，部分恢复T细胞的功能，使免疫细胞能够继续杀伤肿瘤细胞。



《NEJM》2019年发表论文：免疫治疗后的晚期黑色素瘤患者5年生存率高达52%！而在免疫治疗之前，晚期黑色素瘤的5年生存率甚至还不到10%

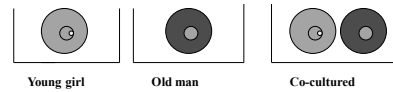


12.2 细胞衰老 (cellular aging) 与凋亡 (apoptosis)

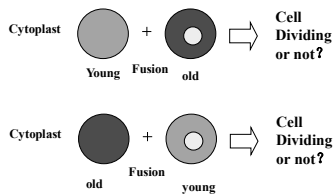
◆ Hayflick界限

- 约100年前~1960年，细胞“不死性”学说（魏斯曼）
- 1961年，Hayflick和Moorhead：人体细胞表现出明显的衰老、退化和死亡的过程：
人细胞最高分裂次数：60~80次；
- 细胞的增殖能力与供体年龄有关、早老症
- 细胞核而非细胞质决定了细胞衰老的表达
- 物种寿命与培养细胞寿命间存在确定的相关关系
- 龟细胞最高分裂次数：90~125次；
鸡细胞最高分裂次数：15~35次；

Cell senescence is determined by itself



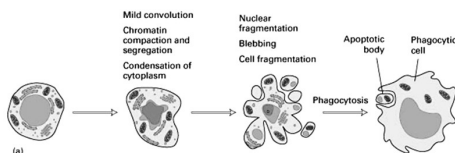
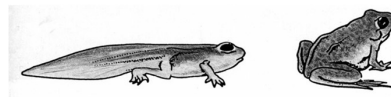
Cell senescence is determined by itself



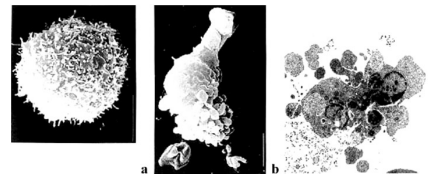
◆细胞凋亡 (apoptosis)，是程序性细胞死亡 (programmed cell death) 的一种

细胞凋亡与细胞坏死不同

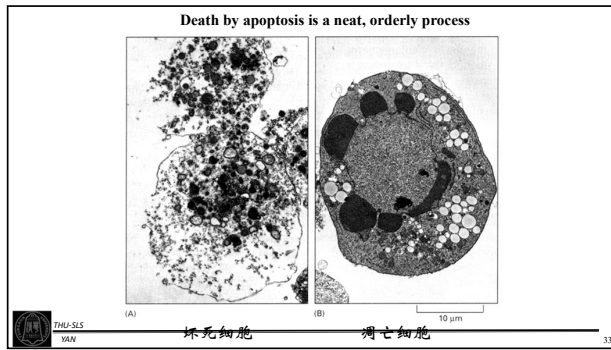
- 细胞凋亡是多细胞生物在发育过程中，一种由基因控制的主动的细胞生理性自杀行为。



ONE "eat me" signal:
phosphatidylserine
molecules



a 正常T细胞簇 b 凋亡细胞； c 凋亡细胞(透射电镜)
交瘤细胞；



细胞凋亡与细胞坏死不同

- 细胞凋亡是多细胞生物在发育过程中，一种由基因控制的主动的细胞生理性自杀行为。
- 细胞凋亡过程中，细胞膜反折，包裹断裂的染色质片段或细胞器，形成众多凋亡小体，凋亡小体为附近的细胞吞噬。整个过程中细胞膜保持完好，细胞内容物不泄露，不引起炎症。
- 细胞坏死时，细胞膜发生渗漏，细胞内容物被释放到细胞外，导致炎症反应。

ZHU-SLS
YAN

34

- 发生凋亡的细胞：
正常发育中多余细胞、无用细胞、突变细胞、有害细胞或衰老细胞。
- 生物学意义：
维持组织、器官细胞数目相对平衡，保证个体正常发育，更新耗损细胞。
- 细胞凋亡的机制及其调控是非常复杂的
细胞凋亡的分子机制
- 细胞凋亡与衰老的关系有待进一步研究

ZHU-SLS
YAN

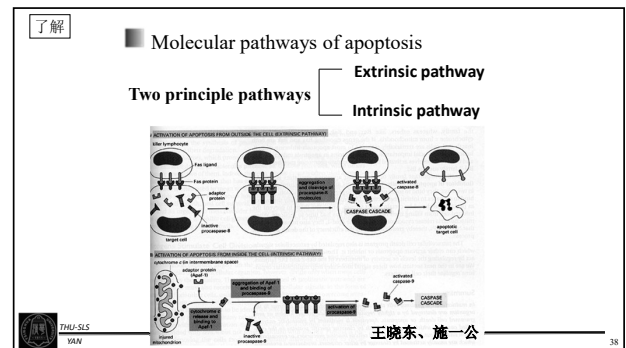
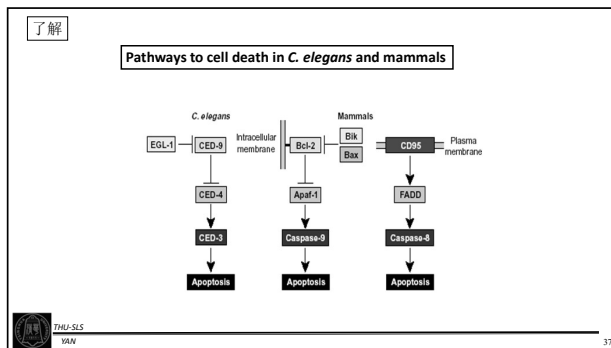
35

了解（书上第六章）

- 模式生物：线虫，*C. elegans*
 - C. elegans*: a millimeter long, transparent body only a few cell types, from zygote to mature adult only in 3.5 days.
 - 发育过程中分裂形成1090 cells, 131凋亡，余959 cells
- The Finding of CED3 mutant: Without losing any of their cells to apoptosis.

ZHU-SLS
YAN

36



12.4 其它疾病的细胞和分子基础
(自学书上第11章其它部分，了解即可)

NLRP3 Inflames Aging

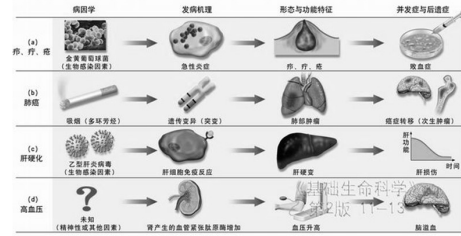
ZHU-SLS
YAN

39



Hallmarks of Health

Cell 184, January 7, 2021
https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.034



健康的钥匙在自己的手中!

课外科普读物

- 温伯格著：细胞叛逆者
- 刘易斯·托马斯博士：细胞生命的礼赞
- 库克：佛克曼：无痛治癌不是梦
- 优秀科普公众号
 - 癌症：菠萝因子（生命学院毕业生）
 - 肠道微生物：热心肠先生（生命学院毕业生）

本节重点

- 癌细胞：
 - 基本特征/hallmarks
 - 原癌基因与抑癌基因
 - 致癌因素
 - 癌症治疗前沿
- 细胞凋亡：
 - Hayflick界限
 - 细胞凋亡特征

➢ 作业:网络学堂

- 下节内容：生命的起源与进化（书7章）

Thanks for your attention!