朱学良-答题向

1. **以裂殖酵母为例，阐述真核生物的细胞周期**
   1. 在G1期，G1 cyclin 表达水平缓慢升高，与起始Cdc2激酶结合，促进Cdc2的活性，这使得细胞顺利度过G1期
   2. G1 期后，G1 cyclin 迅速降解，暴露出Cdc2 的cyclin 结合位点，与此同时，有丝分裂cyclin 的表达逐渐增加，并且通过与Cdc2 结合赋予后者催化活性。
   3. 激活的Cdc2-Mitosis cyclin 作为M 期促进因子（MPF），帮助细胞顺利进入M期。
   4. 此后，有丝分裂cyclin 迅速降解，Cdc2 重新回到起始状态，辅助细胞进入新一轮有丝分裂的G1
2. **高等动物中CDK/Cyclin复合物的活性是如何被调节的？**
   1. Cdk 即周期蛋白依赖性蛋白激酶，是一组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，Cdk通过磷酸化蛋白上丝氨酸/苏氨酸残基驱动细胞周期。和周期蛋白cyclin 形成复合物，Cdk 与细胞cyclin结合才具有激酶的活性。
   2. 而在特定的细胞周期中，一种Cyclin 蛋白的含量缓慢升高，在其发挥功能的阶段与相应Cdk 形成功能复合体；到下一个特定的时间，该Cyclin 又急剧下降。一种Cyclin 的下降伴随另一种Cyclin 的上升和另一种Cdk-Cyclin 复合物的形成，后者推进细胞周期下一阶段的前行。具体如下：

G1 期：CDK2-CyclinE；S 期：CDK2-CyclinA

G2 期：CDK1-CyclinA；M 期：CDK1-CyclinB

* 1. Cdk 的活性依赖于其正调节亚基cyclin 的顺序性表达和其负调节亚基CKI(Cdk抑制因子）的浓度。同时，Cdk 的活性还受到磷酸化和去磷酸化，以及癌基因和抑癌基因的调节。

1. “简”述细胞周期的检查点
   1. G1 检查点：
      1. 是细胞周期的主要检查点，感知细胞生长和环境是否有利。高等哺乳动物还能感知细胞因子信号，细胞密度，DNA突变情况。单细胞生物根据环境选择营养生长（营养充足）或者孢子形成（营养匮乏）
      2. 多种信号通路调控Cdk在G1的活性
         1. 生长因子—受体—信号级联—CyclinD 表达↑—促进CDK4/6-CyclinD活性。
         2. 抑制因子（如TGFβ）—受体—信号级联—p27 上调—抑制CDK2 -CyclinE。
         3. UV/毒物—DNA 损伤—p53—p21 上调— 抑制CDK2-CyclinE，确保基因组的保真度   
            \*\*\*DNA损伤时，p53稳定性增强，通过下游MDM2，p21引发G1/G2细胞周期阻滞。通过GADD45调动DNA损伤修复；若修复不能完成，则调动Bax等促进细胞凋亡
      3. G1检查点监测细胞大小: 细胞体积得到准确控制，可保证所有子代大小适中；但细胞体积失控时，细胞或者过早分裂导致子代不断变小，或者延迟分裂导致子代细胞体积不断变大。
      4. Rb是决定G1检查点能否越过的最关键Cdk底物，Cdk-CyclinD磷酸化Rb后，释放其结合的E2F，E2F入核启动下游基因转录，进入S期
   2. G2检查点没讲
   3. 纺锤体组装检查点SAC
      1. 阻止染色体分离，直到姐妹染色单体正确地连接于有丝分裂纺锤体上。这一作用是通过使CDC20失活完成的，它是APC/C的一种必要的激活因子。而APC/C 可以促进细胞周期阻滞蛋白的降解。
      2. 纺锤形检查点保证了适当的分裂后期起始。任何一个动粒没有正确连接到纺锤体上，都会影响细胞分裂后期的起始，造成分裂周期中断。

（选读）组成性着丝粒相关网络（CCAN）：未结合在微管的动粒上MPS1磷酸化KNL1，磷酸化的KNL1结合Bub1和Bub3，招募BubR1和Mad3；招募Mad1-Mad-2 二聚体；二聚体将开放Mad2催化为关闭Mad2；关闭Mad2结合Cdc20; 进一步结合其他检查点蛋白形成MCC。

* + 1. 简述: 未结合在微管的动粒上MPS1磷酸化KNL1，招募一系列蛋白后，结合Cdc20形成MCC。
    2. SAC在动粒的失活：MPS1脱离动粒，Bub3复合物解离，闭合状Mad2不能产生，无法抑制Cdc20，Cdc20激活APC，降解Securin和CyclinB

1. 纺锤体的组装过程
   1. 微管的组装与去组装：
      1. α微管蛋白+β微管蛋白-->αβ二聚体
      2. 纵向聚合为原纤维，即成核反应
      3. 通过两端及侧面增加二聚体，扩展成片状。片状聚合物达13根原纤维，合拢成一段微管，新的二聚体组装到微管两端，使之延长
      4. 微管两端具GTP帽（取决于微管蛋白浓度），则继续组装，反之，GDP帽则解聚。
      5. 构成纺锤体的纤维由成束的微管和与之结合的蛋白质组成。
   2. 基于微管的分子马达对于纺锤体组装具有决定性作用
      1. 驱动蛋白（kinesin）从微管的负极移向正极，动力蛋白从微管的正极移向负极
   3. 纺锤体基质与微管相辅相成，前者促进后者形成正常的纺锤体结构，后者的聚合增强前者的组装
   4. 纺锤体的微管分支提高了正末端密度，有利于寻找动粒
2. 微管-动粒相互作用
   1. 动粒是染色体上主要的微管附着位点
      1. 染色体着丝粒两侧的两层盘状特化结构，是蛋白质，分为内板、中板、外板和纤维冠；动粒与染色体的移动有关。前、中、后期，纺锤体的纺锤丝（或星射线）附着在动粒上，牵引染色体移动至细胞两级。
      2. 着丝粒是染色体的一部分，位于姐妹染色单体的连接处，由高度重复的异染色质组成。
   2. 分子马达是染色体运动的关键
      1. 染色体朝两极移动时，微管解聚；远离两级时，微管聚合。
      2. （动力蛋白调节因子Nudel的耗竭、动力蛋白的失活都会减弱动粒向两极的拉力）
      3. 微管连接动粒时，同极发出的微管可能会黏附在两侧的动粒上，这样就无法将子染色体平均分配，这种不正确的微管-动粒附着会在前中期出现。  
         Aurora B 复合物帮助矫正错误的附着：同侧附着时无拉力，Aurora B激酶会导致动粒过度磷酸化，此时微管结合亲和力较弱，微管会从动力上脱落。而正确附着时存在拉力，动力磷酸化水平较低，亲和力较强。保证子染色体平均分配给两极。