**第三章 细胞生物学研究方法和策略**

**光学显微镜与电子显微镜的主要特点及主要差别**

光学显微镜：显微结构

电子显微镜：亚显微结构或超微结构（扫描隧道、X线衍射技术、原子力显微镜，（分子水平））

电子束为光源，电磁场为透镜，分辨率达0.2nm（比光学高三个数量级），放大100-150万

电镜电脑一体化，操作简单、图像清晰、分析快速

**光镜、电镜标本制作厚薄及特殊要求**

光镜制样：样品切成薄片，有机染料、细胞化学染色处理

电镜制样（电子穿透力弱）：超薄切片技术50-80nm，

戊二醇和锇酸双重固定、脱水、环氧树脂包埋，切片、重金属染色

**荧光显微镜光学特性，相差显微镜与暗视野显微镜的主要适用标本、各自的优点**

荧光显微镜光学特性（大分子）：高压汞灯、弧光作为光源，光源和反光镜之间设置滤色片组（紫外-红外），

紫外线（波长短，分辨力高于普光），样品，物镜，吸收滤片（阻止紫外，通过可见光）

相差显微镜：环状光阑、相差板。用强光源。可以观察未经染色的活细胞

暗视野显微镜（无）：视野背景是黑的，只有物体边缘是亮的，分辨率比普光高50倍。未染色活菌标本

**细胞培养、细胞融合的概念**

细胞分离：离心分离技术（差速离心（分析）、等密度离心（制备）），免疫磁珠技术（回收率高），流式细胞技术

细胞培养：指从生物活体中分离组织或细胞，模拟体内生理环境使之在体外环境下生存并生长、增值的一种细胞生物学研究方法。

细胞融合（细胞杂交）：指用自然、人工的方法使两个或几个不同细胞融合为一个细胞的过程

**促进细胞融合的主要方法**

物理的电导融合、化学PEG2000、生物的灭活仙台病毒

**第四章 细胞膜与物质穿模运输**

**细胞膜的电镜图片，主要化学组成**

脂类（双分子层，基本结构），蛋白质（与脂结合，功能主体），糖类（膜外表面，糖蛋白/脂），

少量水分、无机盐、金属离子等

**膜脂知识第一段，及其四个分类的主要作用，分布特点**

膜脂占膜的50%，一个动物细胞质膜中约含109个膜脂分子

膜脂都是双亲性分子/兼性分子，球状分子团/双分子层-两端闭合-脂质体

磷脂：占膜脂50%以上，双亲性分子/兼性分子

甘油磷脂（卵磷脂、脑磷脂、磷脂酰丝氨酸，磷脂酰肌醇：内膜，少，细胞信号传导）

鞘磷脂：唯一不以甘油为骨架，较少（神经元细胞膜较多），参加各种细胞活动（增值、分化凋亡）

胆固醇：分子较小，散布在磷脂分子之间，在脂双层间倾向于均匀分布（与大多膜脂不同），

动物细胞中多（有的细胞胆固醇：磷脂可达1：1，植物细胞少，占膜脂2%）

调节膜的流动性、加强膜的稳定性具有重要作用

糖脂：脂类+寡糖，5%以下。均位于非胞质面，暴露于细胞表面

细菌、植物细胞多为甘油磷脂衍生物，动物细胞几乎都是鞘磷脂衍生物

可能作为细胞表面受体，与细胞识别、黏附及信号转导有关

**糖脂的两个最**

最简单的是脑苷脂，最复杂的是神经节苷脂

**膜双层具有作为生物膜理想的结构特点：**

1.分隔两个水溶性环境的屏障 2.有自相融合形成封闭式腔室的趋向 3.柔性是可变形的

**膜蛋白类型中重点关注膜内在蛋白及其在大、小分子的跨膜运输中的作用（载体、通道）**

膜内在蛋白/传膜蛋白：占膜蛋白70-80%，两亲性，单次/多次/多亚基穿膜蛋白

单次穿膜蛋白肽链穿模脂双层一次（20-30个疏水性氨基酸残基，多次穿模则有多个疏水残基），

多数a螺旋构象（相邻残基形成的氢键多），胞内外由极性氨基酸残基构成

一般肽链N端在外（转铁蛋白受体例外）

有的以B-片层穿模（B筒，8-22条，线粒体、叶绿体外膜，细菌质膜）

有些起运输蛋白作用-孔蛋白/通过构象变化特异性转运铁离子（E-coli质膜）

有些小的B筒作为受体或酶

膜外在蛋白：20-30%，与细胞膜结合比较松散，与膜结合弱（非共价键），温和方法即可分离

与质膜处于动态关系（通常是细胞外基质重要成分），作为酶或传递穿模信号的因子

脂锚定蛋白：质膜内外（以共价键与脂双层内脂分子结合）

**膜糖是与细胞表面、细胞外被的概念进行区分记忆**

占质膜重量2-10%，

93%以低聚糖、多聚糖共价结合于膜蛋白（天冬酰胺 N-连接，丝氨酸/苏氨酸 O-连接）（经常多个）

7%以低聚糖共价结合于膜脂上（1个寡糖侧链）

大多数真核细胞表面有富含糖类的周缘区：细胞外被/糖蕚（细胞外基质成分，界限难以区分）

**细胞外被**一般指与膜相连接的糖类，实质上是质膜结构一部分，不与质膜连接到称为细胞外物质、胞外结构

保护细胞抵御各种物理、化学性损伤；糖链末端富含带负电的唾液酸，捕集Na+、Ca+，建立水盐平衡微环境

糖脂、糖蛋白（不明确），提示参与细胞间及细胞与周围环境相互作用

**流动镶嵌模型提出者，主要论点**

S Jonathan Singer（桑格）和Garth Nicolson（尼克森）(1972)

膜中脂双层构成连贯主体，有晶体分子排列的有序性，又有液体的流动性，蛋白质分子以不同形式与脂双分子层结合。动态的、不对称的具有流动性的结构。

**重点：膜脂和膜蛋白的流动方式及影响膜脂流动性的主要因素，用来验证膜脂流动性的实验**

膜脂的流动方式：侧向扩散、翻转运动、旋转运动、弯曲运动

影响因素：脂肪酸链饱和程度：越低，越流动，相变温度越低（环境温度降低，去饱和酶）

脂肪酸链长短：越短相变温度越低越流动，尾端不易发生作用

胆固醇的双重调节：相变温度以上靠近头部烃链限制CH2运动，稳定；在磷脂分子之间，防止凝聚

卵磷脂与鞘磷脂比例：卵磷脂不饱和度高，且鞘磷脂黏度高。衰老，比例下降，流动下降

膜蛋白的影响：嵌入疏水区越多，界面脂（脂类不能单独活动）越多，流动性小

温度（相变温度内，降10，黏度3倍）、膜脂的极性基团、pH、离子强度

膜蛋白的流动方式：侧向扩散，旋转运动（较慢） （自发热运动，无需能量）

影响因素：分子结构、微环境、周围膜脂的相态

膜蛋白聚集形成复合物，整合蛋白与周边蛋白相互作用，细胞骨架成分连接以及与膜脂相互作用

证明：细胞融合和间接免疫荧光法（人-小鼠杂交细胞表面抗原分布变化）

**功能重点：小分子物质跨膜的各种转运方式及其特点和功能的区别（自由扩散、易化扩散、主动运输）**

简单扩散/自由扩散（被动运输）：膜两侧的浓度差，溶质能透过膜（脂溶性及O2、CO2、NO、H2O）

特点：溶质分子直接溶解于膜脂双层中，无需蛋白协助。高浓度到低浓度，无需能量

易化扩散/帮助扩散（被动运输）：载体蛋白、通道蛋白。不消耗能量，消耗浓度梯度势能（非脂溶性，亲水）

主动运输：载体蛋白，消耗能量（多为ATP），逆浓度

**膜转运蛋白类型及其作用特点（载体蛋白、通道蛋白）**

载体蛋白：与特定溶质结合，改变构象使溶质穿越

通道蛋白：水溶性通道

**主动运输类型（ATP驱动泵、协同运输），Na-K泵工作原理及过程**

ATP驱动泵：胞质侧有一或多个ATP结合位点，水解ATP自身磷酸化

（P-型离子泵（阳），V-型质子泵，F-型离子，ABC转运体（小分子））

Na+-K+泵：a多次穿模蛋白，胞质面有3个Na结合位点，胞外有2个K结合位点

A与Na结合后，促进ATP水解磷酸化，ATP释放能量改变构象，Na转出，排3个Na获得两个K

协同运输：由Na-K泵（或H泵）与载体蛋白协同作用，间接消耗ATP所完成的主动运输方式

物质穿膜直接动力：膜两侧离子电化学梯度能量（动物：Na，植物：H）

共运输：同一方向穿膜，逆浓度能量来源于另一物质顺浓度（肠腔Na/葡萄糖）

对象运输：脊椎动物（Na（顺）-K（逆）交换载体）

**大分子物质跨膜运输重点：LDL受体介导内吞过程**

吞噬作用：吞噬体/吞噬泡，肌动蛋白丝驱动（吞噬细胞（血液），防御系统）

胞饮作用：非特摄取细胞外液，胞饮体/胞饮泡，液相内吞（非特），吸附内吞（一定特）（能形成伪足、转运活跃）

**受体介导的胞吞**（胆固醇运输）：

溶质（配体）+有被小窝（受体集中（10-20倍）在质膜特定区域（占膜2%））处受体=配体-受体复合物

有被小窝进一步内陷，发动蛋白在颈部切断→有被小泡（网格蛋白→笼状网篮结构，衔接蛋白（配受和网蛋间））

有被小泡从质膜上脱离→脱包被，无被小泡（网格蛋白回到质膜下方，参与形成新的衣被小泡）

无被小泡与早期内体（胞吞形成膜包被的细胞器，运输胞吞作用物质到溶酶体，表面由H驱动泵，内pH低）结合

低pH状态改变配体受体亲和状态，分离→内体出芽成运载受体的小囊泡，回质膜；配体+内体与溶酶体结合

受体去向：多数随小泡回质膜（LDL受体；转铁蛋白受体）；

与配体进入溶酶体被降解（表皮生长因子受体），降低对细胞外信号进一步反应；

配体，受体不分离，配体随内体被运输到质膜另一面

**第五章 细胞内膜系统与囊泡转运**

**内膜系统概念、主要成员及各成员的化学组成、结构、功能论述**

内膜系统：细胞内在结构、功能以及发生上相互密切关联的其他所有膜性结构细胞器的统称

内质网：化学组分：微粒体（球囊装封闭小泡），脂质（30-40%，磷脂丰富，鞘磷脂少）、蛋白质（60-70%，>膜）

结构：由小管、小泡及扁平囊相互连接吻合形成的网状结构，可与核膜外层相连；功能见下

高尔基复合体：化学组成：脂质（40%，除少量糖脂，主要为磷脂与胆固醇）

结构：扁平囊泡（潴泡最据特征主体结构，凸面朝细胞核为顺面/形成面，凹面侧向细胞膜为反面/成熟面）、小囊泡（小泡，聚集于形成面，通常认为来于内质网）、大囊泡（液泡，成熟面，潴泡末端膨大、断离）

典型的扁平囊状、管状或管、囊复合形式

功能：顺面高尔基网状：1.分选来自内质网的蛋白质和脂类（大部分转入高尔基中间囊膜，小部分返回内质网成驻留蛋白）2.进行蛋白质修饰的O-连接糖基化及传膜蛋白在细胞质基质侧结构域的酰基化

高尔基中间囊膜：进行糖基化修饰和多糖、糖脂形成

反面高尔基网：1.对蛋白质进行分选，使分选的蛋白质被分泌到细胞外，或溶酶体

2.某些蛋白质的修饰作用

溶酶体：形态结构：由一层单位膜包裹而成的球囊状结构，（0.05）0.2-0.8（数）微米

化学组成：多种酸性水解酶，具有高度异质性

初级溶酶体（只有水解酶无作用底物，通常非活性状态）

次级溶酶体（囊腔中有正在被消化分解的物质、颗粒）：自噬/异噬（胞吞）/吞噬（病原体、异物）溶酶体

残余体（一些不能被消化分解的物质，酶活性降低以至消失），多以胞吐清除

功能（基于物质消化分解作用上）：胞内残损结构清楚更新

细胞营养功能（细胞饥饿）

细胞免疫和防御功能

腺体组织细胞分泌调控功能

生物个体发生发育过程调控功能

过氧化物酶体：形态结构：一层单位膜包裹的膜性结构细胞器（与溶酶体类似），圆（卵）形，少有半月形，长方形

电子致密度较高、排列规则的晶体结构；边缘板的高电子密度条带状结构（形态相关）

化学组成：脂类（磷脂酰胆碱，磷脂酰乙醇胺）、蛋白质 （通透性较高）

功能：有效清除细胞代谢过程中产生的过氧化氢及其他毒性物质

有效进行细胞氧张力的调节

参与对细胞内脂肪酸等高能物质分子的分解与转化

各种转运小泡（囊泡）：只是胞内物质定向运输的载体和功能表现形式

核膜：

**各个内膜系统成员的标志酶，主要结构特点及光镜和电镜图片**

内质网：以葡萄糖-6-磷酸酶（网腔面）为主要标志酶的诸多酶系（含量最大：细胞色素P450）

高尔基复合体：糖基转移酶

溶酶体：含有丰富的酸性磷酸酶

过氧化物酶体：氧化酶类，过氧化氢酶类（40%，标志酶，过氧化氢→氧气和水），过氧化物酶类（少）

**重点：信号肽假说，粗面内质网、滑面内质网功能**

信号肽假说：信号肽（数目、种类不同氨基酸组成的疏水氨基酸序列，普遍存在所有分泌蛋白肽链的氨基端）

是指导蛋白质多肽链在粗面内质网合成与穿膜转移的决定因素

分泌性蛋白N端序列作为信号肽（决定因素），指导分泌性蛋白到内质网膜上合成

除信号肽外，核糖体与内质网结合及肽链穿越内质网膜的转移还有赖于细胞质基质信号识别颗粒的介导和内质网膜上的信号识别颗粒受体被称为移位子的通道蛋白的协助。

粗面内质网：和外输性蛋白质及多种膜蛋白合成相关

（肽类激素或蛋白分泌功能细胞中高度发达，肿瘤细胞/未分化细胞少）

作为核糖体的附着支架（外输性蛋白）

新生多肽链的折叠与装配（分子伴侣，葡萄糖调节蛋白94（标志），特征-KDEL序列）

蛋白质的糖基化（N-连接糖基化，寡糖+蛋白质天冬酰胺残基侧链氨基酸基团）

蛋白质的胞内运输

滑面内质网：脂质的合成及转运（除线粒体特有的两种磷脂外）

光面内质网与糖原的代谢（葡萄糖-6-磷酸酶与糖原作用）

滑面内质网与细胞解毒作用

Ca2+储存和浓度的调节

胃酸、胆汁的合成与分泌

**蛋白质加工时，N端、O端糖基化连接的起始及完成区域**

N端糖基化：始于粗面内质网，完成于高尔基体

14个寡糖（2个N-乙酰葡萄糖胺+9个甘露糖+3个葡萄糖）→（多萜醇，糖基转移酶）糖蛋白

O-端糖基化：高尔基复合体

寡糖连接部位为蛋白质多肽链中丝/苏/酪氨酸等氨基酸残基侧链的OH基上

单糖逐个添加，第一个糖基为N-乙酰半乳糖胺

糖基化的作用：保护蛋白质；运输信号；形成细胞膜表面糖被，细胞膜保护、识别及通信联络等生命活动

**高尔基复合体结构、功能，特别是光镜和电镜图**

**重点：M6P蛋白质分选机制（溶酶体形成）**

1. 酶蛋白的N-糖基化与内质网转运
2. N-连接甘露糖残基磷酸化及酶蛋白在高尔基器中加工与转移

高尔基形成面囊腔内磷酸转移酶与N-乙酰葡萄糖胺磷酸糖苷酶催化，寡糖链上的甘露糖残基磷酸化成

甘露糖-6-磷酸（M-6-P），此为溶酶体水解酶分选的重要识别信号

1. 酶蛋白在高尔基复合体中的分选与转运

带有M-6-P溶酶体水解酶前体到高尔基成熟面被识别、结合，触发高尔基体局部出芽和网膜外胞质面网格蛋白的组装→覆有网格蛋白的有被小泡与高尔基断离

1. 内溶酶体的形成与成熟（断离后脱网格蛋白形成光滑的无被运输小泡，与晚期内体结合形成内溶酶体）

**矽肺、痛风、粘多糖储积症与哪种膜相结构相关**

痛风：溶酶体；1型糖原储积症：内质网；硅沉着病（矽肺）：溶酶体；2型糖原储积症：溶酶体

**重点：囊泡的三种结构类型：（笼形）网格蛋白，COP1，COP2；及三种囊泡的工作区间和功能特征**

网格蛋白（产于高尔基/受体介导内吞）：外被以由网格蛋白纤维构成的网架结构；外框与囊膜覆盖大量衔接蛋白

工作区间：高尔基→溶酶体、胞内体或胞质膜；质膜→细胞质；胞内体→溶酶体

一旦囊泡芽生形成，立即脱去网格蛋白外被成无被转运小泡

COP2（产于粗内质网）：Sar蛋白+GDP（无活性）

Sar+GTP（激活，并与内质网结合，引发其他蛋白亚基的聚合装备出芽成COP2有被囊泡）

内质网→高尔基体

转运具有选择性，用COP2包裹的抗体可以有效组织内质网膜小泡的出芽

COP1有被囊泡：负责内质网逃逸蛋白的捕捉、收回转运及高尔基体膜内蛋白的逆向运输

高尔基→高尔基，高尔基→内质网，内质网→高尔基体（通常不能直接完成）

**第六章 线粒体与细胞的能量转换**

**线粒体亚微结构电镜图，各个亚微结构的标志酶**

外膜：50%脂类、蛋白质，特殊酶：催化肾上腺素氧化、色氨酸降解、脂肪酸链延长，初步分解物质

标志酶：单胺氧化酶

内膜（折叠形成嵴）：20%脂类、蛋白质。内腔含基质/基质腔，外腔/膜间腔（标志酶：腺苷酸激酶），嵴间腔

内膜内表面附着基粒，其头部有酶活性，催化ADP生成ATP，基粒又称ATP合酶

标志酶：细胞色素氧化酶

内外膜接触：转位接触点，蛋白质等物质进出的通道蛋白（内膜转位子）和特异性受体（外膜转位子）

基质：可溶性蛋白质脂肪等，催化三羧酸循环、脂肪酸氧化、氨基酸分解、蛋白质合成等相关酶

标志酶：苹果酸脱氢酶

**基粒的结构特点及化学本质**

头部（圆球形，突入内腔，酶活性）、柄部（连接）、基片（嵌于内膜中）三部分 化学本质：多种蛋白质亚基

**细胞呼吸概念，葡萄糖的氧化分解过程各阶段发生的部位，1分子葡萄糖完全氧化分解最终形成ATP数量**

细胞呼吸：细胞内特定的细胞器（主线粒体）中，在O2参与下，分解各种大分子物质，产生CO2，同时储存ATP

糖的有氧氧化：1.葡萄糖→丙酮酸（胞质） 2.丙酮酸氧化脱羧（线粒体基质）

3.TCAcycle（三羧酸循环，线粒体基质） 4.电子传递（线粒体内膜）

1分子葡萄糖彻底氧化分解产生32分子ATP：底物水平磷酸化，产生4个ATP，氧化磷酸化，28个ATP

**细胞呼吸链的基本构成，基粒又称ATP合酶复合体（复合体V）**

全过程中产生的12个H不能直接与O2结合，需先解离成H+和e-，e-经内膜上酶体系逐级传递，使1/2O2成为O2-，与两个H+化合生成H2O。这过程中的一系列可逆的接受e-和H+的化学物质组成在内膜上有序地排列成相互关联的链状：呼吸链。

只传递电子的酶和辅酶：电子传递体（醌类、细胞色素、铁硫蛋白）

既传递电子又传递质子：递氢体。

除泛醌（辅酶Q，CoQ（脂溶性蛋白））和细胞色素c（膜周边蛋白）外，其他成员组成了四个脂类蛋白**复合体**

复合体1：NADPH-泛醌还原酶

复合体2：琥珀酸-泛醌还原酶

复合体3：泛醌-细胞色素C还原酶

复合体4：细胞色素C氧化酶

**第七章 细胞骨架与细胞运动**

**细胞骨架的主要成员及其基本结构单位**

微管：微管蛋白（球形，酸性蛋白），细胞核周围，网状/束状，微管的组装有Mg2+，无Ca2+

微丝：肌动蛋白（游离单体：球状；多聚体：纤维状），每条微丝由2条平行肌动蛋白右手螺旋盘绕形成，胞膜内侧

中间纤维：组成蛋白与组织细胞来源相关（最稳定细胞骨架，植物细胞内未发现）

**微管存在的三种形式（单管、二联管、三联管）及其构成的特化结构（鞭毛、纤毛、中心粒）；微管组织中心概念及结构**

a微管蛋白+B微管蛋白 异二聚体（基本组成成分，游离微管蛋白主要存在形式），若干异二聚体首尾相接-微管原丝，13根原丝由非共价键结合形成微管（单管，主要存在形式，不稳定，易解聚）

二联管（13+10，共用3根），主要存在纤毛、鞭毛杆状结构

三联管（13+10+10），主要分布在中心粒及纤毛、鞭毛基体中

**中心体**：2中心粒（9组三联管），哺乳细胞中，中心体是主要的MTOC，调节微管数量、稳定性、极性、空间分布

**纤毛、鞭毛**：9组二联管包围2根中央鞘包围的单管（9+2）（高韧性），基部埋于细胞内称基体与中心体类似（9+0）

**微管组织中心（MTOC）**：含有r微管蛋白（只与a微管蛋白结合），对微管的形成、定位、数量、极性（方向控制）确定及细胞分裂起重要作用。在空间上为微管装配提供始发区域，包括中心体、鞭毛、纤毛的基体等。

**微管结合蛋白的主要类型**

碱性微管结合区：结合到微管蛋白侧面；酸性区域：从微管蛋白表面向外延伸成丝状，横桥方式与其他骨架连接

MAP-1（轴突、树突，常在微管间形成横桥，控制延伸，不能成束）

MAP-2（胞体、树突，微管之间，微管与中间纤维之间形成横桥使微管成束）

Tau与MAP-2通常沿微管侧面结合，封闭微管表面，保持轴突树突中微管的稳定

前三主要存在于神经元中

MAP-4广泛存在于各种细胞，进化上有保守性，起到稳定微管的作用

**影响微管、微丝装配的几种药物因素**

**微管：**秋水仙素：阻止微管成核反应，抑制组装，破坏纺锤体形成，停在分裂中期；长春花新碱：阻止围观合成

紫杉醇：微管特异性稳定剂，促进装配、保持稳定→不停组装不解聚，停滞在分裂期

**微丝：**细胞松弛素（松胞菌素）：切断肌动蛋白丝，结合在末端阻止G-肌动蛋白加入，破坏微丝组装

鬼笔环肽：与F-肌动蛋白结合（不与G-），可坚定F-

**微管、微丝的主要功能**

**微管：**构成细胞内网状支架，支持和维持细胞形态（纤毛、鞭毛、轴突、树突）

参与细胞内物质的运输（提供轨道，微管的极性→单向）

马达蛋白（驱动蛋白、动力蛋白（沿微管），肌球蛋白（肌动蛋白纤维））

头部：ATP结合部位微管结合部位 尾部：特定货物结合

维持细胞器的空间定位和分布

参与鞭毛和纤毛的运动

参与细胞分裂（纺锤体）

参与细胞内信号传导

**微丝：**构成细胞支架并维持细胞的形态（细胞皮层）（微绒毛、血影蛋白）

参与细胞的运动（变形、胞质环流、内吞外吐、胞内物质运输）

参与胞内的物质运输（肌球蛋白）

参与细胞质的分裂（微丝束形成收缩环，可被细胞松弛素B抑制）

参与肌肉收缩（肌原纤维）

参与受精作用（形成顶体）

参与细胞内信息传递

**马达蛋白的类型及其转运物质的方向区别**

利用ATP水解能量驱动自身携带运载物沿着微管或肌动蛋白丝运动的蛋白质

驱动蛋白：负极向正极运输（背离中心体）

动力蛋白：正极向负极运输（朝向中心体）

肌球蛋白（以肌动蛋白纤维作为运动轨道）

**书上列举的几种主要的中间纤维分布**

Ⅰ型（酸性）Ⅱ型（碱/中）角蛋白：上皮细胞以异二聚体参与中间丝安装

Ⅲ型：各自细胞内形成同源多聚体（波形蛋白存在于间充质来源的细胞； 外周蛋白：中枢神经元，外周感觉神经元

结蛋白：肌肉细胞特有，成熟肌细胞表达；胶质细胞原纤维酸性蛋白：中枢神经系统星形胶质细胞）

Ⅳ型：神经丝蛋白，脊椎动物神经元轴突中

Ⅴ型：核纤层蛋白，内层核膜的核纤层

Ⅵ型：神经（上皮）干细胞蛋白（巢蛋白），神经干细胞

**第八章 细胞核与遗传信息储存**

**核膜的亚微结构，重点核孔复合体，核膜在细胞周期过程中解体消失及重现的原理，核膜的功能特别是物质转运功能中的主动运输**

主要成分：脂质 和 蛋白质（65-75%），成分与内质网相似（含量不同）

**外膜**与粗面内质网相连，附着有核糖体，外膜与胞质相邻的区域有中间纤维、微管

**内膜**光滑，核质面附着一层结构致密的纤维蛋白网络为，对核膜起支持作用

**核周隙**与粗面内质网腔相通，含有多种蛋白质和酶类，内外膜之间的缓冲区

**核孔复合体：**多种核孔蛋白以特定方式排列形成复杂的隧道结构，内外口和中央有由核糖核蛋白组成的颗粒和纤丝

对进出核的物质有控制作用

捕鱼笼式：胞质环、核质环、辐（环状亚单位、柱状亚单位、腔内亚单位）、中央栓（颗粒、棒状运输蛋白质）

gp210：结构性穿膜蛋白，第一个被鉴定出来的核孔复合体蛋白；p62：功能性核孔复合体蛋白

**核纤层**：高电子密度纤维蛋白质组成的网络片状结构，主要成分为核纤层蛋白

核膜的功能：

为基因表达提供了时空隔离屏障（保证RNA转录后先加工、修饰再进入胞质，使遗传信息表达调控精准高效）

参与生物大分子的合成（外膜上的核糖体，核周隙有多种结构蛋白和酶类）

控制核质间的物质交换

核孔复合体是被动扩散的亲水通道（水分子和某些离子，单/双糖，氨基酸，核苷（酸）等可以自由扩散）

绝大多数大分子需要经过核孔复合体进行主动运输

特点：直径大小可调节；是一个信号识别与载体介导的过程，耗能；双向性

1. 亲核蛋白质的核输入：细胞质合成，如DNA/RNA聚合酶、组蛋白、核糖体蛋白（核定位信号NLS）

输入蛋白：NLS的受体，与亲核蛋白结合，引导其通过核孔复合体（做为接头分子）

1. RNA及核糖体亚基的核输出：有识别RNA分子的核输出受体（输出蛋白），大分子上有核输出信号

**核纤层的主要功能及其与核膜在细胞周期过程崩解和重现的关系**

核纤层调节核膜的解体与装配：

laminA、B、C都有亲膜结合作用（laminB最强，内核膜上有受体，将核膜固定在核纤层上）

分裂前期：核纤层蛋白磷酸化，核纤层可逆性去组装，核膜破裂，A、C分散到胞质，B解聚后与核膜小泡结合

分裂末期：核纤层蛋白去磷酸化，聚合

核纤层与染色质的结构和功能相关

核纤层蛋白与染色质上一些特殊位点结合，为染色质提供支架。间期，紧密结合，不能螺旋化成染色体

核纤层参与与细胞核的构建

核纤层参与DNA复制

**染色质的主要化学组成，组蛋白的类型。染色质基本结构单位，及其组装成染色体的一级结构特点、一级和二级结构名称，特别是*一级结构核小体串珠组装过程*是重点**

**染色质**主要化学组成：DNA和组蛋白（稳定，1：1），少量非组蛋白（含量变动大）和RNA（特异性结合于DNA）

**组蛋白**的类型：富含带正电的精氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸，可与带负电的DNA紧密结合

核小体组蛋白：H2A、H2B、H3、H4，分子量较小，组蛋白间通过C端的疏水氨基酸结合形成聚合体，N端带正电荷的氨基酸向四面伸出与DNA结合，帮助DNA卷曲形成核小体。进化上保持高度保守性（H3、H4）

连接组蛋白：H1，分子量较大，构成核小体时起连接作用，与染色体的高级结构的构建相关，有一定特异性

**一级结构核小体串珠组装过程：**组成染色质的**基本结构**是**核小体**，每个核小体包括大约200bp的DNA和8分子组蛋白组成的八聚体和1分子组蛋白H1。两个H3和H4二聚体结合成四聚体位于核心颗粒中央，两个H2A和H2B二聚体分别分布在四聚体的两侧。146bp的DNA分子在八聚体上缠绕1.75圈，形成核小体中心颗粒。在两个核小体中间由DNA分子连接，典型长度为60bp，不同细胞有一定特异性。其上结合一个组蛋白分子H1，锁定DNA进出端，起稳定核小体的作用。多个核小体形成一条念珠状纤维，直径约为10nm。（主要是结构性的，基本不依赖核苷酸的特异序列，核小体有自装配的性质）

二级：核小体串珠结构螺旋，每6个核小体旋绕一周，R=30nm，r=10nm的中空**螺线管**，H1在内部（形成稳定）

三级：多级螺旋模型：螺旋管进一步螺旋盘绕，400nm**超螺线管**→进一步螺旋折叠成染色单体，四级结构

骨架-放射环结构模型：螺旋管折叠成**袢环**，每18个呈放射平面状→**微带**纵向排布→染色体

**常、异染色体的主要特征及区别、电镜图**

常染色质：间期核中处于伸展状态，碱性染料染色浅且均匀。大部分位于间期核中央，一部分介于异染色质中。位于染色体的臂，主要是单一DNA序列或中度重复序列，是有转录活性的必要条件，多在S早、中期复制。

异染色质：螺旋化程度高，处于凝缩状态。染色较深，一般位于核边缘或围绕核仁，转录不活跃/不转录

性异染色质：除复制期外均呈凝缩状态，高度重复序列，分布在着丝粒、端粒、次溢痕区，早聚缩晚复制

兼性异染色质：某些细胞类型或发育阶段呈凝缩状态，胚胎少，高度分化多，关闭基因活性的一种途径

**核仁的超微结构及其在细胞周期中周期性变化及其原理**

主要化学成分：蛋白质（80%，组/非组蛋白，核糖体蛋白），RNA（10%），DNA（8%），微量脂类，水（少）

**超微结构：**3个不完全分隔的部分

纤维中心（具有rRNA基因的染色质组成）：10nm纤维组成，位于核仁中央浅染低电子密度区，包埋在颗粒组分内部，是rDNA存在部位。转录成rRNA组织形成核仁（核仁组织者）

致密纤维组分（包含处于不同转录阶段的rRNA分子）：位于核仁浅染区周围的高电子密度区，染色深，呈环型或半月型。电镜下可见由紧密排列的细纤维丝组成。主要含有正在转录的rRNA分子，核糖体蛋白及某些特异性的RNA结合蛋白，构成核仁的海绵状网架。

颗粒组分（正在加工的核糖体亚基前体）：电子密度较大的颗粒，密布于纤维骨架之间，或围绕在纤维组分外侧。是rRNA进一步加工、成熟的部位。颗粒组分主要是由rRNA和蛋白质组成的核糖核蛋白颗粒，为处于不同加工及成熟阶段的核糖体亚基前体。

这三种组分存在于核仁基质中，核仁基质为核仁区一些无定形的蛋白质性液体物质，电子密度低。

周期性变化原理：

分裂前期，染色质凝聚，核仁组织区的rRNA袢环缠绕，回缩到核仁组织染色体的次溢痕处，rRNA停止合成，核仁各组织结构成分分散于核基质中，核仁逐渐减小，最后消失。

分裂末期，染色质解旋，核仁组织中心的DNA解凝聚，rRNA袢环呈伸展状态，rRNA合成重新开始，纤维组分和颗粒组分重新合成，核仁重新出现。核仁形成后常发生融合现象（eg：10长大后→1大）

**细胞核各部分结构电镜和光镜图（光镜能看到的）**

光镜下：核仁匀质球体，有较强折光性，易着色  
**熟悉：广义及狭义核骨架成员**

广义：核纤层、核孔复合体、残存的核仁、不溶的网状结构（核基质）

狭义：核基质

**次缢痕与核仁组织中心的关系**

次溢痕是在短臂或长臂上除主缢痕外浅染凹陷缩窄区。

人类近端着丝粒染色体短臂的末端有随体，其通过柄部缩窄的次溢痕区与染色体主体部分相连，主要由异染色质构成（高度重复）。

有随体的次溢痕部位含有多拷贝rRNA基因，是具有组织形成核仁能力的染色质区，与核仁形成有关，称为核仁组织区（NOR）

**DNA转录产物的加工方法（戴帽、加尾、切内含子）**

由RNA聚合酶Ⅱ转录的异核RNA，首先在核内进行5’端加帽，3’端加多聚A尾以及剪接等加工过程

DNA分类：

单一序列：编码功能，大多数编码蛋白质（酶）的结构基因

中度重复序列：<105，多数不编码，间隔序列，基因调控中起重要作用；少数编码，rRNA/tRNA/组蛋白，15%

高度重复序列：几个到几十个bp，>105。有些散在分布，有些串联，均不编码。串联：

卫星DNA：主要分布在染色体着丝粒

小卫星DNA：拷贝数是高度可变的，可用于个体鉴定

微卫星DNA：不同个体明显差异，遗传高度保守，构建遗传图谱

染色体稳定遗传的三种主要功能序列：

DNA复制源序列，同源性很高，富含AT

着丝粒序列：一个80-90bp的AT区，另一个11个高度保守碱基序列：-TGATTTCCGAA-

端粒（人TTAGGG）：保证染色体末端完全复制；形成保护性帽结构；在细胞寿命、衰老、死亡、肿瘤治疗中起作用

损伤的DNA分子通过DNA修复系统进行修复：  
光修复（最早）：

光修复酶特异性识别紫外线造成的相邻嘧啶共价键结合的二聚体（T=T）并与之结合（无需光）

后受300-600nm波长的光照射，酶被激活，将二聚体分离成正常的嘧啶单体

切除修复（最重要）：核酸内切酶、DNA聚合酶、连接酶（着色性干皮病，缺乏切除修复系统，易患基底细胞癌）

重组修复（复制后修复）；SOS修复（应急性修复）：只能维持基因组的完整性，提高细胞生存率，高突变率

**第九章 细胞内遗传信息的传递及其调控**

**遗传密码的特性，几个特殊的密码子（起始、终止）**

方向性（5‘→3’），连续性，简并性，通用性

终止密码子（UAA，UGA，UAG，3个）起始密码子（AUG（最常见）、GUG、UUC）

**tRNA的主要特征，识别的氨基酸需要提前活化**

能与专一的氨基酸结合并识别mRNA分子上的密码子（蛋白质合成的接合器）

3’末端的CCA-OH是氨基酸结合位点，反密码子从3’到5’端排列

前两位碱基遵循碱基互补原则，第三位有一定灵活性：密码子、反密码子配对的摆动性

**核糖体的主要活性位点（如A位、P位、转肽酶位），核糖体循环的三部曲**

核糖体30S小亚基通过16SrRNA的一段特殊序列识别mRNA的SD序列→密码子与反密码子配对（30S前起始复合物）→50S亚基加入→70S起始复合物：此时fMet-tRNAfmet占据50S亚基的**P位**（原核细胞）

起始氨基酰-tRNA占据P位，第二个氨基酰-tRNA进入**A位**与密码子结合（GTP、Mg2+、EFTu（延伸因子））

两个氨基酸发生作用形成肽键，P位的氨基酰-tRNA释放氨基酸，tRNA脱落，A位形成二肽（转肽酶，Mg2+，K+）

二肽形成后，核糖体沿5’向3’移动一个密码子距离，A位转移到P位

**第十章 细胞分裂与细胞周期**

细看第一节和第二节的一二部分，关于细胞周期调控只需掌握调控因素的题干

**细胞周期概念及分期，分裂周期各时期的生理生化变化，有丝分裂各时期的特点（包括胞质分裂）**

**细胞周期：**细胞分裂与生长是周期性的，通常将细胞从上次分裂结束到下次分裂终了称为细胞周期

分裂期（M期）：RNA合成处于抑制状态，除非组蛋白外，蛋白质合成显著降低

分裂间期：G1期：活跃的RNA和蛋白质（S期需要的；进入S期需要的）合成，细胞增长、体积增大。

由G1进入S期必需的、专一化蛋白：不稳定蛋白（U蛋白），达到一定值后才能进S（G0细胞）

发生多种蛋白磷酸化。细胞膜对物质转运增强

S期：大量DNA复制（GC含量高的先复制，常先异染色质后），组/非组蛋白合成（同时）

DNA复制完成后，大量组蛋白mRNA降解。组蛋白磷酸化持续（H2磷酸化贯穿整个周期）。中心粒复制完成。

G2期：合成大量RNA、ATP及与M期相关的蛋白质（微管蛋白），对核膜崩裂、染色体凝聚有重要作用的成熟促进因子

**有丝分裂：**

前期：染色质凝聚（凝缩蛋白）、分裂极确定（马达蛋白与中心体的极向移动，中心体成熟）、核仁缩小并解体

前中期：核膜的崩裂（蛋白磷酸化，核孔→内膜/核纤层），纺锤体形成（星体/动粒/极间微管，负极向中心体，正极向细胞核），染色体向赤道面运动

中期：染色体达到最大程度的凝聚，非随机地排列在细胞中央的赤道面上，构成赤道板（动力平衡状态）

后期：染色体姐妹染色单体发生分离，子代染色体形成并移向细胞两级

末期：子细胞核重新组装（组蛋白H1去磷酸化，染色体解螺旋，RNA合成恢复）

胞质分裂：肌动蛋白、肌球蛋白Ⅱ及其他多种结构蛋白、调节蛋白组装形成环状结构，收缩环。蛋白不断滑动，收缩环缢缩，直径减小形成分裂沟（与纺锤体位置相关）。囊泡聚集，细胞膜融合，形成新的细胞膜。

**减数分裂第一次分裂前期各时期的主要特点，同源染色体、非姐妹染色单体、联会、重组小结、交叉及这些现象出现、完成时期**

第一次减数分裂：

**前期Ⅰ：**（胞核显著增大，染色体配对，交换）

细线期：染色单体呈细线状，染色单体的臂未分离，通过端粒附着在核膜上，局部有大小不一珠状结构染色粒

偶线期：**联会**（从若干不同部位接触点开始，沿长轴拓展到整个染色体），**同源染色体**完全配对后形成复合体为二价体/四分体

粗线期：同源染色体进一步凝集而缩短、变粗，非姐妹染色单体间出现染色体片段的交换、重组。

联会复合体中央出现一些椭圆形或球形，富含蛋白质及酶的棒状结构，称为**重组结**。

交换的作用：将同源染色体维系在一起，保证分裂完成时，被准确分到两个子细胞中；使配子产生遗传变异。

核仁融汇成大核仁。

合成减数分裂特有的组蛋白，进行少量DNA合成（P DNA），可在交换过程中对DNA修复、连接发挥作用。卵母细胞rDNA扩增。

双线期：联会复合体去组装，紧密配对的同源染色体相互分离，仅在非染色体某些部位残留一些接触点称为**交叉**（交换的形态学证据），其分布与重组结有关（总数相等）。

四分体结构非常明显。交叉远离着丝粒，向染色体臂推移（交叉端化）

持续时间长（人类卵母细胞可达50年，不成熟→成熟）

终末期：同源染色体凝结，核仁消失，中心体复制完成移向两极，形成纺锤体，核膜解体。

**中期Ⅰ：**端化交叉连接的同源染色体排列于赤道板。每一条染色体上的两个动粒连接于同侧动粒微管上。

**后期Ⅰ：**同源染色体分离移向两极，自由组合（交叉可能有重要作用）

**末期Ⅰ：**染色体去凝集，细丝状染色质纤维，核仁核膜重新出现。（某些生物不去凝结保持凝集状态）

**参与细胞周期调控的主要因素，重要的调节因子MPF结构组成，周期蛋白和周期蛋白依赖性激酶组合调控、几个检测点的调控、生长因子等因素的调节**

细胞周期蛋白：

G1期表达的有cyclin A、C、D、E（CDE只在G1期表达，G1期蛋白，D是细胞G1/S转化必需的）

cyclin A合成于G1转向S，在中期时消失（S期周期蛋白），cyclin B表达开始于S，G2/M达高峰（M期蛋白）

均含有一段氨基酸组成保守的细胞周期蛋白框（100左右氨基酸残基，介导其与依赖性激酶结合）

cyclin AB降解：（G1蛋白C末端PEST序列介导降解）

（S、M期）一段9个氨基酸残基的破坏框，位于蛋白质分子近N端，在中期以后快速降解发挥作用

泛素（76个氨基酸组成，高度保守），C端与非特异性泛素活化酶E1结合，活化。E1-泛素转移到E2上，在E3催化下，泛素被连接到cyclin AB分子破坏框附近的赖氨酸残基上，其他泛素与前一个的赖氨酸残基相连（泛素链），作为标记物被一种分子量大的蛋白复合体（蛋白酶）识别，降解

细胞周期蛋白依赖性酶（Cdk）：

激活条件：与周期蛋白结合，蛋白磷酸化（161，15）

活性受到Cdk激酶抑制物（CKI）（CIP/KIP，INK4两大家族）负性调节，通过改变Cdk活性位点空间位置

**cyclin-Cdk对细胞周期的调控：**

G1期（跨越限制点）：cyclinD-Cdk4/6，G1期向S期转变；cyclinE-Cdk4/6，是S期启动所必需的

S期cyclin-Cdk抑制蛋白在G1期早期合成，特异性抑制。G1期晚期，该抑制蛋白被G1期cyclin-Cdk复合物作用下磷酸化，多聚泛素化，降解。S期cyclin-Cdk得以恢复。

S期：cyclinD/E-Cdk中cyclin降解（不可逆，无法返回G1期），cyclinA-Cdk合成

cyclinA-Cdk使复制起始点识别复合物（ORC）磷酸化，DNA合成启动。激活Mcm蛋白（解旋功能）。

复制启动后，进一步对前复制复合体蛋白磷酸化，Cdc6蛋白降解/Mcm向核外运输，防止再次复制（持续到M）

G2/M期：G2晚期形成的cyclinB-Cdk1促进G2期向M期转换，成熟促进因子（MPF）。若Cdk1与cyclinB分离并解体，将使MPF激酶活性失活，可促进细胞有M期向G1期转化。

M期：MPF与染色体凝结直接相关（磷酸化组蛋白H1；直接作用于染色体凝缩蛋白）

核纤层蛋白（lamin）经MPF作用后，特定丝氨酸残基高度磷酸化，核纤层结构解体，核膜崩裂成小泡

对多种微管结合蛋白磷酸化，使微管重新排列，促进纺锤体形成

促进中期向后期转化（MPF作用于后期促进因子（APC，泛素），最终导致着丝粒分离）

末期，cyclinB在激活的APC作用下被降解，MPF解聚，多种蛋白去磷酸化，胞核形成

M期早期，MPF使参与收缩环形成的肌球蛋白磷酸化，MPF解聚后去磷酸化，形成收缩环

**检测点**：未复制DNA检测点、纺锤体组装检测点、染色体分离检测点、DNA损伤检测点

生长因子：多肽类，与细胞膜特异性受体结合后，激活胞内多种蛋白激酶，促进/抑制细胞周期进程相关蛋白的表达

若G1早期缺乏生长因子的刺激，将不能向S期转换，进入静止状态（G0）

抑素-（G1末/G2），cAMP（抑制分裂）/cGMP（促进，肿瘤细胞⬆）拮抗，RNA剪接因子SR蛋白/SR蛋白特异激酶

**细胞在G1期能否顺利通过R点（限制点）将取决于三种命运（继续增殖、暂不增殖、不在增殖）并举例各种命运下的代表细胞**

增值型细胞：连续分裂，维持组织更新，上皮基地层细胞、部分骨髓细胞、性细胞（卵母、精母）

暂不增殖型细胞：一般不增殖，受刺激后进入周期（G0细胞），组织再生、创伤愈合、免疫，高等生物肝、肾细胞

不增殖型细胞：永不增殖，成熟红细胞，神经细胞，肌肉细胞

**了解：临床上利用细胞周期特征对症进行肿瘤治疗的方法**

肿瘤细胞的特点：G1期较长，增殖比率（CF）较高（G0期细胞较少，一般早期比晚期高）

细胞周期调控异常（正负因子间作用失去平衡，约有50%肿瘤存在p53基因突变导致P53蛋白功能失活）

如果暂不增殖型多：用一些生长因子（血小板生长因子）激活潜在分裂能力，进入周期。通过放、化疗治疗

增殖型为主：S期：化疗，抑制DNA合成，阻止进入M期

G2期：对放射线较为敏感，放疗

M期：秋水仙碱、长春碱化疗，使纺锤体微管解聚，停滞于中期

**第十一章 细胞分化**

**细胞分化的概念、特点，细胞决定的概念**

细胞分化：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。（始于原肠胚之后）

细胞分化的特点：高度稳定性、一定可塑性（去分化（细胞重编程，iPS细胞）、转分化，细胞核处于有利于分化逆转环境中，由相应的遗传物质基础（易发生于有生殖能力组织中））

单向性、序列性、终末性、时空性

细胞决定：在个体发育过程中，细胞在发生可识别的分化特征之前就已经确定了未来的发育命运，只能向特定方向分化的状态（卵细胞的极性，早期细胞的不对称分裂，具有遗传稳定性）

细胞分裂与分化的关系：细胞分化发生于G1期，早期胚胎发育G1很短，分化减慢

细胞分裂旺盛时，细胞分化变缓；分化较高时，分裂速度减缓

**根据细胞分化潜能的细胞分类**

全能性细胞：在一定条件下分化发育成完整的个体

多能细胞（ES（胚胎干）细胞称为多能干细胞）：只能向本胚层组织和器官的方向分化发育

单能性细胞：只能以某种特定方式发育成一种细胞的潜能

**细胞分化的本质是基因的选择性表达（或者基因的差异性表达或者差次表达）**

基因的选择性表达是细胞分化的普遍规律（基因组是细胞分化的特例：哺乳动物成熟红细胞）

细胞分化的本质是基因表达的变化，按一定时空顺序，在不同细胞或同一细胞不同发育阶段差异表达

奢侈蛋白，奢侈基因。持家基因，维持细胞存活和生长必需的蛋白质编码基因

**细胞分化的影响因素（题干）**

胚胎细胞间相互作用的主要表现形式是胚胎诱导

胚胎诱导通过信号分子介导的细胞间信息传递而实现（旁分泌因子、近分泌作用，位置信息）

胚胎细胞间相互作用还表现为细胞分化的抑制

激素对细胞分化的调节（发育晚期，变态效应（昆虫类：蜕皮激素；两栖类：甲状腺激素；哺乳：雌激素）

环境对细胞分化的影响（孵化T→某些爬行动物鳄鱼的性别，哺乳类动物B细胞分化发育依赖于外来性抗原刺激）

**第十二章 细胞衰老与细胞死亡**

**细胞衰老的概念、形态学改变、生物大分子和代谢改变**

细胞衰老：细胞在结构、功能上的衰老、退化

形态学改变：细胞脱水导致细胞收缩、体积变小，原生质浓缩，粘稠度增加

膜体系：胆固醇/磷脂↑膜由液晶相→凝胶相/固相，黏度↑流动性↓信号转导受阻，选择性↓裂隙、渗透，崩

细胞核：核膜内陷（最明显），染色质凝聚、固缩、碎裂、溶解，核仁不规则

线粒体：老化（衰老的重要原因之一），数量↓体积↑，嵴排列絮乱，内膜通透性↑对无机离子↓大分子凝聚

内质网：尼氏体（内质网、核糖体）↓，粗面内质网总量↓

溶酶体：活性↓不能及时消化→衰老色斑（老年斑），消化分解自身细胞物质→细胞死亡

细胞骨架：G肌动蛋白↓微丝数量↓（对膜蛋白运动作用失衡），结构成分改变，核骨架改变

化学大分子：氨基酸与蛋白质合成速率↓酶的含量活性↓黑色素细胞酪氨酸酶活性↓（白发）硫胺素焦磷酸酶↓→高尔基复合体分泌功能↓囊泡运输功能↓

细胞外基质大分子交联↑，晶状体纤维可溶性蛋白↓不溶性↑

致密体/脂褐素/老年色素/透明蜡体/残余体，溶酶体或线粒体转化

**熟悉：细胞衰老机制的遗传决定学说、自由基学说和端粒钟学说**

遗传决定学说：衰老相关基因（AD，ß淀粉样蛋白基因），抗衰老相关基因（抗氧化酶类基因、凋亡抑制基因）

自由基学说：代谢过程不断产生的自由基，破坏细胞膜结构，增加DNA突变，造成功能蛋白合成误差；促进核酸和蛋白质分子内和分子间逐步发生化学交联，使细胞不能发挥正常功能，最终死亡。

维持体内适当水平的抗氧化剂、自由基清除剂水平可以延缓衰老、延长寿命

端粒钟学说：在具有增殖能力的细胞中，端粒DNA在细胞分裂过程中不能为DNA聚合酶完全复制，每分裂一次，此序列（6个碱基串联重复序列TTAGGG）就缩短一次。缩短到一定程度，停止分裂，逐渐衰老、死亡。

**细胞坏死和细胞凋亡的概念和区别**

细胞坏死：极端物理、化学或其他严重的病理性因素诱发的细胞死亡，是病理性细胞死亡

细胞凋亡：一个主动的、由基因决定的、自主结束生命的过程。

区别：书p333

**熟悉：细胞凋亡的检测指标及生物学意义**

生物学意义：发育过程中清除多余的细胞（手指、脚趾，蝌蚪以巴）

清除正常生理活动过程中无用的细胞

清除病理活动过程中有潜在危险的细胞

检测指标：细胞膜磷脂酰丝氨酸由内测外翻到膜表面，早期细胞凋亡特殊标志（荧光素标记Annexin-V检测）

**第十三章 细胞连接与细胞黏附**

**细胞连接、细胞黏附的概念及类型、各种类型的特点功能**

细胞连接：除结缔组织和血液外，其他组织中的细胞均按一定方式排列而且相互连接，在相邻细胞膜表面形成各种连接结构，以加强细胞间的机械联系，维持组织结构的完整性并协调细胞功能

细胞黏附：动物细胞通过细胞黏附分子介导使细胞或细胞外基质之间发生黏着

封闭连接（紧密连接）：将上皮细胞紧密联合成整体的机械作用

封闭上皮细胞间隙，阻止可溶性物质从上皮层一侧通过间隙进入下方组织或从胞质流回腔内，保证内环境稳定

形成上皮细胞膜脂和膜蛋白侧向扩展的屏障，维持上皮细胞的极性（只能在各自膜区域活动，行驶不同功能）

锚定连接：细胞骨架参与，需承受机械力组织（上皮、心肌、子宫颈）

肌动蛋白丝：黏着带（胞-胞）：常位于紧密连接与桥粒之间（中间连接）

保持细胞形状和维系组织整体性（为上皮、心肌提供抵抗机械张力的牢固粘合）

传递细胞收缩力；可以使上皮细胞内陷形成管状/泡状原基；可能提供信号从胞外到内的途径

黏着斑（胞-质）：形成于解离对细胞铺展和迁移有重要作用

机械连接；信号传导功能

中间丝：桥粒（胞-胞）：质膜胞质侧有致密胞质斑（桥粒斑，桥粒斑珠蛋白/桥粒斑蛋白），中间丝锚定位点

形成了贯穿整个组织的网架，为整个上皮细胞提供结构上的连续性和抗张力。（天疱疮）

半桥粒（胞-质）：上皮细胞基底面与基底膜之间（大疱性类天疱疮）

把上皮细胞与其下方的基底膜连接在一起，防止机械力造成上皮与下方组织剥离

通信连接：在细胞间形成代谢/电偶联传递信息，维持多细胞间协调合作（动：间隙连接，化学突触；植：胞间连丝）

**以小肠上皮细胞为例的各种细胞连接投射的电镜图**

**各种黏附分子介导细胞识别与黏附的主要方式（同亲型、异亲型）**

细胞黏附分子：钙黏蛋白/选择素/免疫球蛋白超家族/整联蛋白家族/透明质酸黏素（穿膜糖蛋白，胞质N端糖链）

同亲型结合：同种黏附分子间识别和黏附（钙黏蛋白）

异亲型结合：不同黏附分子之间相互识别与黏附（选择素、整联蛋白家族）

连接分子依赖型结合：通过其他连接分子完成相互识别与黏着（多需依赖Ca2+、Mg2+，骨架参与下可形成细胞连接）

**间隙连接的基本结构单位及其结构和功能特点**

连接子（6个柱状跨膜蛋白/连接蛋白亚基环聚在一起，同构/异构六聚体）

相邻细胞用各自连接子互相对接形成细胞间通道

功能：介导细胞间通讯，使一个细胞内信息通过化学递质/电信号迅速传递给另一个细胞，协调相邻细胞间功能活动

**第十四章 细胞外基质及其与细胞的相互作用**

**细胞外基质的概念、主要成分**

细胞外基质是由细胞合成并分泌到细胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子，主要是一些多糖和蛋白或蛋白聚糖以及各种纤维。

哺乳动物：氨基聚糖和蛋白聚糖；结构（纤维）蛋白：胶原蛋白、弹性蛋白等；非胶原糖蛋白（纤维连接/黏连蛋白）

**糖胺聚糖的类型，最简单的糖胺聚糖——透明质酸的结构功能特点，蛋白聚糖与糖胺聚糖的结构关系**

氨基聚糖：透明质酸、硫酸软骨素、硫酸角质素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰胺肝素、肝素

最简单：透明质酸：二糖结构单位的糖基组成：D-葡萄糖醛酸，N-乙酰氨基葡萄糖（分子量最大，唯一不含硫酸基）

功能特点：众多-COO-，与阳离子结合，离子浓度和渗透压↑；亲水基团，结合大量水分子→粘性的水化凝胶

赋予组织较强的抗压性，具有润滑剂的作用

早期胚胎、创伤组织中，促进细胞增殖，有利于细胞迁移

防止细胞在增殖到足够数量及迁移到既定位置之前过早地发生分化

参与细胞外基质蛋白聚糖构成（除透明质酸/肝素可以游离存在，都与核心蛋白共价结合成蛋白聚糖），非共价

蛋白聚糖由核心蛋白的丝氨酸残基与氨基聚糖（除透明质酸）共价结合的产物。

**胶原的类型（1-4）及分布，弹性纤维与马凡氏综合征的关联**

细胞外两类主要的结构（纤维）蛋白：胶原和弹性蛋白

皮肤组织Ⅰ型胶原蛋白为主，Ⅲ型次之；Ⅱ型，软骨组织；Ⅲ型，血管组织中最多的；Ⅳ型，局限于各种基膜中

弹性蛋白外周包绕有一层由某些糖蛋白构成的微原纤维外壳，保持弹性纤维的完整性所必需的，常常比弹性蛋白早出现，作为弹性蛋白附着的支架和弹性蛋白组装成弹性纤维的组装者。在弹性蛋白发生沉淀时，这些糖蛋白微原纤维外壳消退于弹性纤维附近。弹性蛋白外壳糖蛋白微原纤维的基因一旦突变可能引发马方综合征（显性遗传病）

**纤连蛋白和层粘连蛋白的分布特点**

纤连蛋白：可溶形式（血浆纤黏连蛋白）血浆、体液，主要来自肝细胞，少部分产生于血管内皮细胞（二聚体）

不溶（细胞纤黏连蛋白）：广泛地分布于细胞外基质、基膜、细胞间及细胞表面（多聚体）

层黏连蛋白（糖链结构最复杂的蛋白）：基膜（（早期胚胎极性）、上皮与内皮下紧靠细胞基底部位

肌细胞和脂肪细胞周围，可形成对再生中肝细胞的支持

**第十五章 细胞信号传导**

**信号传导通路的4个环节：第一信号（配体，大多数为细胞外来源）、受体（膜上跨膜受体、胞质或胞核内蛋白）、第二信使、激酶。各个环节的主要成员、结构特点**

第一信号：化学信号的**配体**：（化学性质）短肽、蛋白质、气体分子、氨基酸、核苷酸、脂类、胆固醇衍生物

（产生作用方式）内分泌激素、神经递质、局部化学介导因子、气体分子

内分泌：不同分泌器官的细胞释放后，作用于较远靶细胞，动物体内通常由血液、其他体液运输

旁分泌：一个细胞释放信号分子经局部扩散影响近距离靶细胞（神经递质）

自分泌：细胞对自身分泌物质产生反应

特异性导致已存在蛋白活性功能改变；激活或抑制相关基因转录，使特异分子数量发生变化

受体：细胞表面或内部蛋白质，能接受外界信号并转化为细胞内一系列生物化学反应，对细胞结构功能产生影响

信号传导：蛋白激酶和蛋白磷酸酶；GTP结合蛋白（磷酸基团直接影响靶细胞在活性/非活性切换）

第二信使：细胞内产生的，通过浓度变化应答胞外信号与细胞表面受体结合，调节胞内蛋白质活性，介导信号传导

激酶：蛋白激酶，靶蛋白磷酸化，蛋白激酶结构域

**几种代表性膜受体蛋白及其识别的主要配体（上游相应信号）**

细胞表面受体（膜受体）：G蛋白偶联受体（神经递质、肽类激素、视觉、嗅觉（最庞大））

酶联受体、离子通道偶联受体（配体门控离子通道）

**G蛋白的结构特征及其主要类型，细胞外信号通过G蛋白三聚体产生的生物学效应有哪些？如果细胞内Ga亚基发生突变，那么此突变将会对G蛋白三聚体及其产生的生物学效应产生何种影响？**

三聚体G蛋白偶联的细胞表面受体（胞质侧），7个穿膜区

**第二信使的5种类型及其下游对应靶激酶（例如cAMP对应激活PKA）**

cAMP，cGMP，Ca2+、1，4，5-三磷酸肌醇（IP3）、3，4，5-三磷酸磷脂酰肌醇（PIP3）、二酰甘油（DAG）

**受体与配体结合及信号传导的主要特点**

**第十六章 干细胞与组织的维持和再生**

**干细胞的类型（按分化潜能分的三种类型）、形态特征和生化特征**

全能干细胞：能够形成整个机体所有组织细胞和胚外组织（受精卵、早期胚胎细胞）

多能干细胞：能够分化形成多种不同细胞类型的干细胞，多系分化潜能（ES细胞）

单能干细胞：特定谱系的干细胞，仅产生一种类型的分化细胞

**概念：干细胞、干细胞巢、过渡放大细胞、对称/不对称分裂**

干细胞：高等多细胞生物体内具有自我更新及多向分化潜能的未分化/低分化细胞

对称分裂：与体细胞相同

不对称分裂：产生一个与母代细胞完全相同，一个分化细胞

过渡放大细胞：干细胞进入分化程序后，首先经过一个短暂增殖期，产生过渡放大细胞，再经若干次分裂，形成分化细胞。分裂速度较干细胞快。

干细胞巢：个体出生以后，组织干细胞生活的特殊微环境称为干细胞微环境/干细胞巢

**组织干细胞的生物学特征（增殖缓慢性和自稳性、可塑性）**

增殖缓慢性：有利于其对特定外界信号作出反应，以决定分化/增殖周期；减少基因突变的风险

自稳性：

可塑性：组织干细胞跨系谱甚至跨胚层分化的潜能。机制：

组织干细胞的来源；转分化，去分化；特定组织中可能存在其他谱系来源的干细胞；细胞融合

**胚胎干细胞、造血干细胞、神经干细胞的特征性表面标志性**

胚胎干细胞：囊胚期内细胞团，生殖嵴

造血干细胞：动态过程 ；神经干细胞：缺乏特异的表面标志分子