四川理工学院课程实施大纲

|  |
| --- |
| **课程名称：细胞分子生物学** |
| **授课班级：2016级生物制药** |
| **任课教师：陈咏梅** |
| **工作部门：化工学院** |
| **联系方式：电话** |

**四川理工学院 制**

**2018年1月**

**《细胞分子生物学》课程实施大纲**

**基本信息**

|  |
| --- |
| **课程代码：****课程名称：细胞分子生物学****学 分：2****总 学 时：32****学 期：2018-2019年第1学期****上课时间：第1-9周****上课地点：N1-211，N1-507****答疑时间和方式:课间和课后，面对面，电话****答疑地点：N1-211,507和实验楼5120****任课教师：陈咏梅****学院：化学工程学院****邮箱： 676555924@qq.com****联系电话：13558910780** |

**目 录**

**1．教学理念……………………………………………………………1**

**2．课程介绍**

2.1课程的性质

2.2课程在学科专业结构中的地位、作用

2.3课程的历史与文化传统

2.4课程的前沿及发展趋势

2.5课程与经济社会发展的关系

2.6课程内容可能涉及到的伦理与道德问题

2.7学习本课程的必要性

**3．教师简介**

3.1教师的职称、学历

3.2教育背景

3.3研究兴趣（方向）

**4．先修课程**

**5．课程目标**

**6．课程内容**

6.1课程的内容概要

6.2教学重点、难点

6.3学时安排

**7.课程实施**

7.1教学单元一

7.1.1教学日期

7.1.2教学目标

7.1.3教学内容（含重点、难点）

7.1.4教学过程

7.1.5教学方法

7.1.6作业安排及课后反思

7.1.7课前准备情况及其他相关特殊要求

7.1.8参考资料（具体到哪一章节或页码）

7.2教学单元二

7.2.1教学日期

7.2.2教学目标

7.2.3教学内容（含重点、难点）

7.2.4教学过程

7.2.5教学方法

7.2.6作业安排及课后反思

7.2.7课前准备情况及其他相关特殊要求

7.2.8参考资料（具体到哪一章节或页码）

**……**

**8．课程要求**

8.1学生自学要求

8.2课外阅读要求

8.3课堂讨论要求

8.4课程实践要求

**9．课程考核**

9.1出勤（迟到、早退等）、作业、报告等的要求

9.2成绩的构成与评分规则说明

9.3考试形式及说明

**10．学术诚信**

10.1考试违规与作弊处理

10.2杜撰数据、信息处理等

10.3学术剽窃处理等

**11．课堂规范**

11.1课堂纪律

11.2课堂礼仪

**12．课程资源**

12.1教材与参考书

12.2专业学术著作

12.3专业刊物

12.4网络课程资源

**13．教学合约**

13.1教师作出师德师风承诺

13.2阅读课程实施大纲，理解其内容

13.2同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望

**14．其他说明**

1. **教学理念**

通过对本节的学习主要使学生掌握如下知识内容：细胞生物学的研究内容和现状；细胞生物学研究的总趋势和重点领域；细胞学与细胞生物学发展简史；细胞生物学的学习方法。让学生适应从宏观和微观两种思维视角看待生物科学；认识到应以联系地眼光看待生物科学的各学科。激发学生对本学科的喜爱、对科学的探索及奋发向上的精神。

**2．课程介绍**

**2.1课程的性质**

细胞分子生物学是从细胞整体、亚细胞及分子水平探讨细胞各种生命活动的新兴学科，依据细胞生物学的研究，可深入了解生物体的生长、繁殖、分化、遗传变异、衰老和死亡等基本生命现象。近年来，细胞生物学的许多新理论、新概念和新技术有力地促进了生命科学的发展，已成为现代生命科学的重要基础。

**2.2课程在学科专业结构中的地位、作用**

细胞生物学是现代生物学的基础学科，是生物学各学科在细胞水平的统一。它的研究对象是细胞，恰恰由于细胞在生命界中的独特属性，这就不能不使Cell Biology在生命科学中占有核心地位。我国基础科学发展规划中，把细胞生物学、分子生物学、神经生物学、生态学并列为生命科学的四大基础学科。

**2.3课程的历史与文化传统**

从研究内容来看细胞生物学的发展可分为三个层次，即：显微水平、超微水平和分子水平。从时间纵轴来看细胞生物学的历史大致可以划分为四个主要的阶段：

第一阶段：从16世纪末—19世纪30年代，是细胞发现和细胞知识的积累阶段。

第二阶段：从19世纪30年代—20世纪中期，细胞学说形成后，主要进行细胞显微形态的研究。

第三阶段：从20世纪30年代—70年代，以细胞超微结构、核型、带型研究为主要内容。

第四阶段：从20世纪70年代分子克隆技术的成熟到当前，细胞生物学与分子生物学的结合愈来愈紧密，基因调控、信号转导、细胞分化和凋亡、肿瘤生物学等领域成为当前的主流研究内容。

**2.4课程的前沿及发展趋势**

细胞生物学研究和教学内容一般可分为细胞结构功能与细胞重要生命活动两个基本部分，但它们又是不能截然分开的。在现代生物学的教科书中细胞重要生命活动的知识所占比重越来越大。

当前，细胞生物学的研究内容主要包括以下诸方面：

（－）细胞核、染色体以及基因表达的研究

细胞核是遗传物质DNA贮存的场所，也是遗传信息转录为mRNA、rRNA与tRNA的场所。染色质与染色体是遗传物质的载体，核仁是转录rRNA与装配核糖体亚单位的具体场所。细胞核、染色体与核仁的结构与功能的研究是揭示基因表达及其调节的基础。

（二）生物膜与细胞器的研究

几十年来，生物膜研究的主要内容是膜的结构模型与物质的跨膜运输机理。磷脂双分子层与膜蛋白的相互关系是研究生物膜结构与功能的重要内容。近年来，在膜的识别与受体效应、蛋白质分子跨膜运动等方面取得了巨大进展。

（三）细胞骨架体系的研究

细胞骨架体系的研究在细胞生物学中是一个比较新的、发展中的研究领域。广义的细胞骨架概念应该包括细胞质骨架与核骨架两大部分。

近来发现细胞骨架与一系列重要生命活动，诸如细胞内大分子的运输与细胞器的运动、细胞信息的传递、基因表达与大分子加工等均有密切关系。

（四）细胞增殖及其调控

一切动植物的生长与发育都是通过细胞的增殖与分化来实现的。研究细胞增殖的基本规律及其调控机理不仅是控制生物生长与发育的基础，而且是研究癌变发生及逆转的重要途径。目前国际上研究细胞增殖的调控主要从两方面进行：一是从环境中与有机体中寻找控制细胞增殖的因子，以及阐明它们的作用机制。二是寻找控制细胞增殖的关键性基因，并通过调节基因产物来控制细胞的增殖。

（五）细胞分化及其调控

细胞分化是生物发育的基础。近年，细胞分化的研究已愈来愈显示其重要性，也是细胞生物学、发育生物学与遗传学的重要会合点。近代生物科学的发展，尤其是分子生物学技术的建立已为细胞分化机理的研究准备了良好的基础，也是近年发育生物学蓬勃发展的重要原因．

（六）细胞的衰老与凋亡

细胞衰老的研究是研究人与动植物寿命的基础，但细胞的衰老与有机体的衰老又是不同的概念。

（七）细胞的起源与进化

细胞起源与进化的研究是重要的理论问题，也是难度很大的研究课题，我们应该十分尊重先驱科学家在这一领域所取得的成果。

（八）细胞工程

细胞工程是细胞生物学与遗传学的交叉领域，这种改造细胞的技术是生物工程技术的重要组成部分。它不仅对工农业生产和医药实践有重要意义，而且对细胞生命活动规律的认识也是一种重要途径与手段。

细胞工程能使不同种细胞的基因或基因组用人工方法重组到杂交细胞中，或者使基因与基因组由一种细胞转移到另一种细胞中，并使越过种的障碍的转移成为可能，由此人们开始探索人工创造新的遗传型细胞的尝试。

还应该说明，当前细胞生物学研究的范畴远不止以上的内容，如细胞外基质、细胞通讯、细胞社会学与细胞免疫学等研究近年也有较快的发展。

**2.5课程与经济社会发展的关系**

当前细胞生物学研究中的三大基本问题：

（1）.        细胞内的基因组是如何在时间与空间上有序表达的？

（2）.        基因表达的产物（主要是结构蛋白）是如何逐级装配成能行使生命活动的基本结果体系及各种细胞器的？

（3）.        基因表达的产物（主要是活性蛋白）如何调节细胞最重要的生命活动过程的？

当前细胞基本生命活动研究的若干重大课题：

（1）.        染色体DNA与蛋白质相互作用关系——主要是非组蛋白对基因组的作用。

（2）.        细胞增殖、分化、凋亡的相互关系及其调控。

（3）.        细胞信号转导的研究。

（4）.        细胞结构体系的装配。

**2.6课程内容可能涉及到的伦理与道德问题**

 细胞分子生物学的技术与其他科技相比，可能涉及到更尖锐的伦理、道德问题。如人们对生物工程食品的安全性的担忧，宗教信仰上的矛盾，克隆技术引发的巨大争议等。这些技术可能会对社会行为造成巨大冲击，如克隆技术可能打破以往的生育模式，可能会对家庭的组成产生极大的影响。

**2.7学习本课程的必要性**

细胞生物学是现代生命科学中的前沿学科，它是从细胞、亚细胞、分子水平上研究细胞的生命活动。细胞生物学的成就已经广泛地渗透到生物学、医学等各学科之中，成为现代生命科学教育中相关专业必修的重要课程。

**3．教师简介**

**3.1教师的职称、学历**

博士、讲师

**3.2教育背景**

 2010年本科毕业于中山大学生物技术专业，随后于中山大学生物化学与分子生物学专业直接攻读博士学位，博士期间主要从事进化基因组学及群体遗传学研究，2015年博士毕业后就职于四川理工学院。

**3.3研究兴趣（方向）**

群体遗传学、药用植物资源开发与保护、药食同源产品的开发与研制。

**4．先修课程**

普通物理学、无机及分析化学、有机化学、微生物、植物学、动物学。

**5．课程目标**

使学生既掌握本学科的发展简史和前沿领域，又掌握细胞生物学的基础知识、基本概念和基本理论，使学生受到基本科学思维训练，同时使学生学会学习，具有自我开拓可获得知识和利用信息的能力。

要求学生牢固掌握细胞的基本结构和功能及各细胞器间的关系的基本知识，并且能够掌握和了解细胞生物学的热点课题的现状和未来的发展趋势，包括生命信息流和细胞信息网络的研究、信号传递与细胞识别、神经活动的细胞及分子基础、蛋白质的加工与分选、发育的分子机制及遗传控制、细胞增殖、调控与编程死亡等。

使学生对认识细胞的生命活动具有强烈的追求和探索精神、善于从生命现象探求其内在规律、能够运用现有的细胞生物学知识去研究生命科学中与细胞生物学有关的课题的能力。

**6．课程内容**

**6.1课程的内容概要**

（一）绪论

1、基本要求：通过学习使学生了解细胞生物学及细胞生物学研究的主要内容，了解细胞生物学发展简史

2、主要内容：细胞生物学研究的内容与现状；细胞学与细胞生物学发展简史

3、作业或报告：无

4、实验：无

（二）细胞基本知识概要

1、基本要求：通过本章的学习使学生掌握细胞的基本概念，细胞是一切生命活动的基本单位，掌握掌握原核细胞与真核细胞的区别。

2、主要内容：细胞的基本概念；原核细胞与古核细胞；真核细胞基本知识概要。

3、作业或报告

作业1：问答题2题。

4、实验：无

（三）细胞膜与细胞表面

1、基本要求

通过本章的学习要求学生掌握细胞膜与细胞表面的特化结构，细胞的连接方式以及细胞外被和细胞外基质的组成和功能。

2、主要内容：1）、细胞膜与细胞表面特化结构；2）、细胞表面的特化结构；3）、细胞连接；4）、细胞外被与细胞外基质。

3、作业或报告

作业2：问答题2题。

4、实验：无

（四）物质的跨膜运输与信号传递

1、基本要求：通过本章的学习使学生掌握细胞之间物质的跨膜运输方式以及细胞通讯与信号传递对细胞生存和生长的必要性

2、主要内容：物质的跨膜运输；细胞通讯与信号传递。

3、作业或报告：无

4、实验：无

（五）细胞质基质与细胞内膜系统

1、基本要求：通过本章的学习使学生掌握细胞质基质的结构和功能以及各种细胞内膜系统的结构和功能

2、主要内容：重点掌握各种细胞内膜系统的结构与功能，信号假说的主要内容

1）、细胞质基质

2）、内质网

3）、高尔基体

4）、溶酶体与过氧化物酶体

5）、细胞内蛋白质的分选与细胞结构的装配

3、作业或报告：问答题3题。

4、实验：无

（六）线粒体和叶绿体

1、基本要求：通过本章的学习使学生了解和掌握线粒体和叶绿体的结构和功能，理解线粒体和叶绿体都是半自主性细胞器，了解线粒体和叶绿体的起源与增殖。

2、主要内容：重点掌握线粒体与氧化磷酸化，线粒体和叶绿体是半自主性细胞器。

3、作业或报告：无

4、实验：无

（七）细胞核与染色体

1、基本要求：通过本章的学习使学生理解和掌握细胞核与染色体基本结构及其主要功能，了解染色质结构与基因转录的关系。

2、主要内容：核被膜与核孔复合体；染色质、染色体、核仁、核基质与核体。

3、作业或报告：问答题4题。

4、实验：无

（八）细胞增殖及其调控

1、基本要求：通过学习本章使学生了解和掌握什么是细胞周期，细胞周期各时期的主要变化以及细胞周期的调控机制

2、主要内容：重点掌握细胞周期运转中各种周期蛋白依赖性CDK激酶在细胞周期调控中的作用

3、作业或报告：无

4、实验：无

（九）习题讨论课

1、基本要求：针对学生在学习过程中存在的共性问题进行。

2、主要内容：

安排2学时，由任课教师根据授课情况确定。

**6.2教学重点、难点**

（－）细胞核、染色体以及基因表达的研究

（二）生物膜与细胞器的研究

（三）细胞骨架体系的研究

（四）细胞增殖及其调控

（五）细胞分化及其调控

（六）细胞工程

**6.3学时安排**

课程总学时：32学时 其中理论教学：32学时，实验：0学时

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 主要内容 | 参考学时 |
| 1 | （一）绪论 | 2 |
| 2 | （二）细胞基本知识概要 | 2 |
| 3 | （三）细胞膜与细胞表面 | 4 |
| 4 | （四）物质的跨膜运输与信号传递 | 4 |
| 5 | （五）细胞质基质与细胞内膜系统 | 4 |
| 6 | （六）线粒体和叶绿体 | 4 |
| 7 | （七）细胞核与染色体 | 4 |
| 8 | （八）细胞增殖及其调控 | 4 |
| 9 | （九）习题讨论课 | 4 |
| 合计 |  | 32 |

**7.课程实施**

**7.1教学单元一**

第一章 绪论 （2学时）

**7.1.1教学日期**

2018.09.05

**7.1.2教学目标**

通过学习使学生了解细胞生物学及细胞生物学研究的主要内容，了解细胞生物学发展简史。

**7.1.3教学内容（含重点、难点）**

教学重点：细胞生物学的研究内容和现状；细胞生物学研究的总趋势和重点领域；细胞学与细胞生物学发展简史。

教学难点：细胞生物学研究的总趋势和重点领域。

**7.1.4教学过程**

**细胞生物学研究的内容和现状**

1. 细胞生物学是现代生命科学的重要基础学科

细胞生物学是研究细胞基本生命活动规律的科学，它是在不同层次（显微、亚显微与分子水平）上以研究细胞结构与功能、细胞增殖、分化、衰老与凋亡、细胞信号传递、真核细胞基因表达与调控、细胞起源与进化等为主要内容。

核心问题是将遗传与发育在细胞水平上结合起来。

1. 细胞生物学的主要研究内容

一般可分为细胞结构功能与细胞重要生命活动两大基本部分：

大致归纳为下面几个领域：1）细胞核、染色体以及基因表达的研究

2）生物膜与细胞器的研究

3）细胞骨架体系的研究

4）细胞增殖及其调控

5）细胞分化及其调控

6）细胞的衰老与凋亡

7）细胞的起源与进化

8）细胞工程

1. 当前细胞生物学研究的总趋势与重点领域

细胞生物学与分子生物学(包括分子遗传学与生物化学)相互渗透与交融是总的发展趋势

，当前研究的重点领域：

I：染色体DNA与蛋白质相互作用关系——主要是非组蛋白对基因组的作用

II：细胞增殖、分化、凋亡的相互关系及其调控

III：细胞信号转导的研究

IV：细胞结构体系的组装

**二．细胞学与细胞生物学发展简史**

1．细胞的发现

2．细胞学说的建立其意义

1838～1839年，德国植物学家施莱登和动物学家施旺提出了“细胞学说”。

3．细胞学的经典时期

1. 实验细胞学时期
2. 细胞生物学学科的形成与发展

**7.1.5教学方法**

课程教学以课堂讲授为主，结合讨论、作业等方式进行，理论和实际结合。

**7.1.6作业安排及课后反思**

 课堂讨论思考细胞生物学与分子生物学的联系。

**7.1.7课前准备情况及其他相关特殊要求**

 预习教材第一章。

**7.1.8参考资料**

翟中和, 王喜忠, 丁明孝.细胞生物学（第四版），高等教育出版社，2011. 第一章

姜益泉，邹菊萍，细胞生物学第四版辅导与习题集，P1-6

**7.2教学单元二**

**第二章 细胞基本知识概要**

1. 细胞的基本概念
2. **细胞是生命活动的基本单位。**

1）一切有机体都由细胞构成，细胞是构成有机体的基本单位

**2）**细胞具有独立的、有序的自控代谢体系，细胞是代谢与功能的基本单位

**3）**细胞是有机体生长与发育的基础

**4）**细胞是遗传的基本单位，细胞具有遗传的全能性

**5）**没有细胞就没有完整的生命

**2．细胞概念的一些新思考**

1. 细胞是多层次非线性的复杂结构体系：细胞具有高度复杂性和组织性
2. 细胞是物质（结构）、能量与信息过程精巧结合的综合体
3. 细胞是高度有序的，具有自组装能力与自组织体系。

**3．细胞的基本共性**

1）所有的细胞表面均有由磷脂双分子层与镶嵌蛋白质构成的生物膜，即细胞膜。

2）所有的细胞都含有两种核酸：即DNA与RNA作为遗传信息复制与转录的载体。

3)作为蛋白质合成的机器——核糖体，毫无例外地存在于一切细胞内。

4）所有细胞的增殖都以一分为二的方式进行分裂。

1. 非细胞形态的生命体——病毒及其与细胞的关系

**1．病毒的基本知识**

1）病毒（virus）——核酸分子（DNA或RNA）与蛋白质构成的核酸-蛋白质复合体；

（1）根据病毒的核酸类型可以将其分为两大类：

DNA病毒与RNA病毒

（2）根据病毒的宿主范围，可以分为：动物病毒、植物病毒与细菌病毒（噬菌体）等；

**2）**类病毒（viroid）——仅由感染性的RNA构成；

**3）**朊病毒（prion） ——仅由感染性的蛋白质亚基构成；

**2．病毒在细胞内增殖（复制）**

**病毒的增殖（复制）必须在细胞内进行。**

病毒侵入细胞，病毒核酸的侵染

病毒核酸的复制、转录与蛋白质的合成

病毒的装配、成熟与释放

**3．病毒与细胞在起源与进化中的关系**

病毒是非细胞形态的生命体，它的主要生命活动必须要在细胞内实现。病毒与细胞在起源上的关系，目前存在3种主要观点：

1．生物大分子→病毒→细胞

2．生物大分子→病毒，细胞

3．生物大分子→细胞→病毒

第三种观点主要依据

（1）病毒的彻底寄生性

（2）有些病毒（如腺病毒）的核酸与哺乳动物细胞DNA某些片段的碱基序列十分相似

（3）病毒可以看做DNA与蛋白质或RNA与蛋白质的复合大分子，与细胞内核蛋白分子有相似之处

第三种观点主要论点

l由此推论：病毒可能是细胞在特定条件下“扔出”的一个基因组，或者是具有复制与转录能力的mRNA。这些游离的基因组，只有回到它们原来的细胞内环境中才能进行复制与转录。

三．原核细胞与真核细胞

1. 原核细胞（Prokaryotic cell）

1）基本特点：

遗传的信息量小，遗传信息载体仅由一个环状DNA构成；细胞内没有分化为以膜为基础的具有专门结构与功能的细胞器和细胞核膜。

2）主要代表：

支原体（mycoplast）——目前发现的最小最简单的细胞；

细菌

蓝藻又称蓝细菌（Cyanobacteria）

最小最简单的细胞—支原体（mycoplast，近年又译为霉形体）是目前发现的最小最简单的细胞

2．真核细胞（Eukaryotic cell）

1. 真核细胞的基本结构体系

I：以脂质及蛋白质成分为基础的生物膜结构系统；

II：以核酸（DNA或RNA）与蛋白质为主要成分的遗传信息表达系统

III：由特异蛋白分子装配构成的细胞骨架系统。

 2）细胞的大小及其分析

3）原核细胞与真核细胞的比较

（1）原核细胞与真核细胞基本特征的比较

（2）原核细胞与真核细胞的遗传结构装置和基因表达的比较

（3）植物细胞与动物细胞的比较

细胞壁、液泡、叶绿体

3．古细菌 （Archaebacteria）

古细菌（archaebacteria）与真核细胞曾在进化上有过共同历程

1）主要证据

（1）细胞壁的成分与真核细胞一样，而非由含壁酸的肽聚糖构成，因此抑制壁酸合成的链霉素，抑制肽聚糖前体合成的环丝氨酸，抑制肽聚糖合成的青霉素与万古霉素等对真细菌类有强的抑制生长作用，而对古细菌与真核细胞却无作用。

（2）DNA与基因结构：古细菌DNA中有重复序列的存在。此外，多数古核细胞的基因组中存在内含子。

（3）有类核小体结构：古细菌具有组蛋白，而且能与DNA构建成类似核小体结构。

（4）有类似真核细胞的核糖体：多数古细菌类的核糖体较真细菌有增大趋势，含有60种以上蛋白，介于真核细胞（70～84）与真细菌（55）之间。抗生素同样不能抑制古核细胞类的核糖体的蛋白质合成。

（5）5*S* rRNA：根据对5*S* rRNA的分子进化分析，认为古细菌与真核生物同属一类，而真细菌却与之差距甚远。5*S* rRNA二级结构的研究也说明很多古细菌与真核生物相似。

 除上述各点外，根据DNA聚合酶分析，氨基酰tRNA合成酶的作用，起始氨基酰tRNA 与肽链延长因子等分析，也提供了以上类似依据，说明古细菌与真核生物在进化上的关系较真细菌类更为密切。因此近年来，真核细胞起源于古细菌的观点得到了加强。

**7.3教学单元三**

**第三章（略）**

**第四章 细胞膜与细胞表面**

第一节 细胞膜与细胞表面特化结构

细胞膜（cell membrane）又称质膜（plasma membrane），是指围绕在细胞最外层，由脂质和蛋白质组成的生物膜。

细胞膜：在内环境稳定；物质、能量交换；信息传递中起着很重要的作用。

（—）细胞膜结构模型的认识过程

 晶格镶嵌模型

脂质双分子层 —→ 三明治模型—→单位膜模型 —→流动镶嵌模型—→ 板块镶嵌模型

 脂筏模型

（二）生物膜的特点

1. 有磷脂双分子层。磷脂双分子层是生物膜的基本构型。
2. 不对称性，膜蛋白不对称性的镶嵌或结合于表面。
3. 流动性，膜蛋白和膜脂都具有一定的流动性
4. 是不断更新代谢的动态活性结构。

二．膜脂

膜脂主要包括磷脂、糖脂和胆固醇3种类型。

（一）成分

1．磷脂

磷脂占整个膜脂的50％以上。又分为：甘油磷脂和鞘磷脂。

分子特征：磷脂分子有一个极性的头部（胆碱、磷脂、甘油）和两个非极性的尾部（脂肪酸链）。脂肪酸链的弯曲与不饱和脂肪酸有关，因为不饱和脂肪酸的双键在烃链中容易产生弯曲。

2．糖脂

由寡糖链和脂质分子组成。

3．胆固醇

存在于真核细胞膜上，含量不超过膜脂的1/3。胆固醇在调节膜的流动性、增加膜的稳定性、降低水溶性物质的通透性等起着重要的作用。细菌质膜和植物的质膜不含胆固醇。

（二）膜脂的运动方式

沿膜平面的侧向运动、脂分子围绕轴心的自旋运动、脂分子尾部的摆动、双层脂分子之间的翻转运动。

（三）脂质体

脂质体（Liposome）是根据磷脂分子可在水相中形成稳定的脂双层膜的趋势制备的人工膜。

脂质体中裹入不同的药物或酶等具有特殊功能的大分子，可治疗多种疾病。

三．膜蛋白

1．类型

根据膜蛋白与脂分子的结合方式，可将膜蛋白分为：

膜周边蛋白（peripheral proteins）或称外在膜蛋白（extrinsic proteins）

膜内在蛋白（integral proteins）或称整合膜蛋白。

2．膜内在蛋白与膜脂结合的方式：

1. α螺旋
2. β折叠：形成跨膜通道，与跨膜运输有关。
3. 跨膜结构域两端携带带正电荷的氨基酸残基，Arg+等与磷脂分子带负电的极性头形成离子键，Cys+共价结合脂质分子。

3．去垢剂

去垢剂是分离与研究膜蛋白的常用试剂。可分为离子去垢剂（SDS）和非离子去垢剂（Triton X－100）。

离子型: SDS

非离子型：Triton X－100分子

四．膜的流动性

膜脂的流动性取决于脂分子本身的性质。脂肪酸链越短（尾部越短），不饱和程度越高，膜脂的流动性越大。流动越快，对细胞的生理功能调节有关。细胞生理功能有利。

胆固醇对膜的流动性也起着重要的调节作用。

膜蛋白流动性的证明实验：

1. 荧光抗体免疫标记法

用仙台病毒(Sendai virus)可诱导两种细胞融合成异核细胞。证明了膜具有流动性。用结合有绿色荧光染料的专一抗体标记在小鼠培养细胞的表面上，用结合有红色荧光染料的专一抗体标记在培养的人体细胞表面上，然后将两种细胞经灭活的仙台病毒诱导融合。最初一半显红色，另一半显绿色。在37oC下培养，10分钟后，荧光在融合表面开始扩散，40分钟后，则两种染色标记物完全混匀。

1. 光脱色恢复技术

用荧光素标记膜蛋白或膜脂，然后用激光束照射细胞表面某一区域，使被照射区的荧光猝灭变暗。由于膜的流动性，猝灭区域的亮度逐渐增强，最后恢复到与周围的荧光猝灭强度相等。根据荧光恢复的速度可推算膜蛋白或膜脂的扩散速率。

五．膜的不对称性

生物膜经冷冻蚀刻显示的4个面。

ES：与细胞外环境接触的膜面

PS：与细胞质基质接触的膜面

EF：冷冻蚀刻技术处理后的细胞外小页断裂面

PF：冷冻蚀刻技术处理后的原生质小页断裂面

寡糖一定是朝向细胞膜外。

膜脂的不对称性：指同一种膜脂分子在膜的脂双层中不均匀分布，糖侧链都在质膜的ES面上。磷脂分子的不对称分布可能与膜蛋白的不对称分布有关。

膜蛋白的不对称性：不论膜周边蛋白还是膜内在蛋白在质膜上都呈不对称分布，具有一定的方向性。如：细胞表面的受体、膜上载体蛋白、质膜上的糖蛋白。按一定的方向传递信号和转运物质。

六．细胞膜的功能：

1. 稳定内涵
2. 物质选择运输

3．能量传递

4．信号传导

5．细胞连接及特化

七．骨架与细胞表面的特化结构

（一）红细胞质膜蛋白及膜骨架

红细胞膜蛋白主要包括：血影蛋白（Spectrin）、锚蛋白、带4.1蛋白、肌动蛋白、带3蛋白和血型糖蛋白。前4种蛋白为骨架成分，后两种是膜整合蛋白，在维持膜的形状及固定其他膜蛋白的位置方面起重要作用。带3蛋白是红细胞膜上的载体蛋白。

膜骨架网络与细胞膜之间的连接主要通过锚蛋白。

（二）细胞表面特化结构：

鞭毛、纤毛、微绒毛、变形足、膜骨架等，是质膜与细胞骨架纤维构成的复合结构，对维持细胞形态、运动及与外界物质交换功能有关。

**第二节 细胞连接**

按功能分：封闭连接、锚定连接、通讯连接

1. 封闭连接

指相邻细胞的质膜紧密的连在一起，阻止溶液中的分子沿细胞间隙渗入体内。

其典型形式是上皮细胞之间的紧密连接。无间隙并有嵴线衔接为网络，阻止水分子和其它可溶性物质渗透。

1. 锚定连接

通过锚定连接将相邻细胞的骨架系统或将细胞与基质相连形成一个细胞群体。

* 1. 与中间纤维相连的锚定连接：桥粒和半桥粒
	2. 与肌动纤维相连的锚定连接：粘着带、粘着斑

1．桥粒：两个细胞之间形成钮扣式的结构，即细胞间钮扣式的连接。中间纤维象订钮扣的线。

2．半桥粒：另一边不是固定在细胞上，而是固定在基底膜上。即通过细胞膜上的膜蛋白——整联蛋白将上皮细胞固着在基底膜上。

3．粘着带：相邻上皮细胞间的钙粘素粘着形成的带状结构，与其胞内相连的是肌动蛋白纤维。在相连细胞之间形成连续底带状结构。

粘着带处的相邻细胞膜的相互作用依赖域Ca2+，因此粘着带中的跨膜连接糖蛋白被认为是钙粘素家族。

小肠上皮细胞微绒毛中的肌动蛋白纤维束就结合在与钙粘着带相连的纤维网络上。

4．粘着斑：与胞外基质之间形成的斑点状连接结构（肌动蛋白纤维——整联蛋白——纤连蛋白）。是细胞与基底膜的连接，是肌动蛋白纤维与细胞外基质之间的连接方式。

1. 通讯连接

间隙连接

 神经细胞间的化学突触

 植物细胞间的胞间连丝

1. 间隙连接

广泛分布在动物各组织细胞之间，相邻细胞膜上两个连接子对接，隧道相通，离子键中小分子物质可通过，因此可在细胞间物质运输和直接通讯，对调控细胞生长、发育、分化起重大作用。

1．结构成分

间隙连接处相邻的细胞膜间间隙为2～3nm，构成间隙连接的基本单位称为连接子（connexon）。每个连接子由6个相同或相似的跨膜蛋白亚单位connexin环绕，中心形成一个直径约1.5nm的孔道。相邻细胞膜上的俩个连接子对接形成一个间隙连接单位。

2．功能及其调节机制

 间隙连接 间隙连接中断

例子1：早期胚胎发育———→传递分化信号—————→分化细胞“位置信息”

 间隙连接

例2：分泌细胞之间 ———→交流cAMP、Ca2+等信号分子———→代谢偶联

例（1）：促胰腺素—→胰腺腺泡细胞—→胰蛋白酶

（2）：胰高血糖素—→肝细胞—→分解糖原

例3：突触：

胚胎细胞 间隙连接 ——→电突触——→信号传导

心肌细胞 ———→K+传递电兴奋信号 ——→电耦联——→严格网格同步化反应（如心脏的正常跳动）

例：肿瘤细胞之间间隙连接明显减少或消失，有人认为间隙连接起类似“肿瘤抑制因子”的作用。

 间隙连接中断

癌细胞 ————→细胞通讯障碍—→恶性肿瘤

1. 胞间连丝

相邻植物细胞之间由胞间连丝穿越细胞壁相通，形成管状孔道，直径为20～40nm。管状，完成细胞间的通讯联络。

有内质网分支连通，在细胞分裂时形成细胞壁上密度可达15个/μm2,可传递电刺激，分泌调控因子（生长素、激动素）化学信号等、代谢产物、营养物质的重要渠道。

很多植物病毒编码一种特殊的运动蛋白（movement proteins），可以使胞间连丝的通透性增大而使病毒蛋白和核酸通过胞间连丝感染相邻的细胞。因而带病毒植株的顶端分生组织细胞通常无病毒。由此可实现马铃薯的无毒培育——脱毒。

（三）化学突触

化学突触是存在于可兴奋细胞之间的细胞连接方式，它通过释放神经递质（乙酰胆碱、琥珀酸胆碱）来传导神经冲动。在信息传递中，有一个将电信号转化为化学信号，再将化学信号转化为电信号的过程。

四．细胞表面的粘着因子

1．钙粘素（cadherins）

是一种细胞粘连糖蛋白，对胚胎发育中的细胞识别、迁移和组织分化以及成体组织器官构成具有主要作用。

2．选择素（selectin）

主要参与白细胞对脉管内皮细胞的识别和粘着。

3．免疫球蛋白超家族的CAM（Ig－superfamily）

它在神经组织细胞间的粘着中起主要作用。

4．整联蛋白（整合素）

可与不同的配体结合，从而介导细胞与基质、细胞与细胞之间的粘着。整联蛋白识别的主要部位是配体上的RGD三肽结构。此外，整联蛋白在细胞内外信号转导中起着十分重要的作用。

第三节 细胞外被与细胞外基质

细胞外被（cell coat）,又称糖萼，是由质膜外糖蛋白和糖脂构成起保护作用和识别作用的覆盖层。

细胞外基质（extracellular matrix）,是指分布于细胞外空间，由细胞分泌的蛋白和多糖所构成的网络结构。

一．胶原

胶原是细胞外基质中最主要的水不溶性纤维蛋白。胶原分布较广，主要分布于基膜及间隙组织中，构成胞外基质中具刚性和抗张力的主要骨架结构。

二．糖胺聚糖和蛋白聚糖

是粘多糖和糖蛋白组成的水合胶体，是在结缔组织及胞外基质中的主要粘性物质，具抗压和润滑作用，使细胞易于运动迁移和增殖。

三．层粘连蛋白和纤连蛋白

层粘连蛋白和纤连蛋白都是高分子蛋白，前者分子呈不对称十字形，后者呈V形。层粘连蛋白是各种动物胚胎及成体组织的基膜的主要结构组分之一，能将细胞固定在基膜上，它在早期胚胎发育及组织分化中具有重要作用，也与肿瘤细胞的转移有关。

纤连蛋白是高分子量糖蛋白，介导细胞间粘连及细胞与基质粘连的胞外基质，其上的RGD三肽序列是与跨膜蛋白——整联蛋白结合部位，起介导细胞粘连及细胞信号转导途径作用。对早期胚胎中的细胞迁移和分化是必需的。

纯化的纤连蛋白可增强细胞间粘连及细胞与基质的粘连。通过粘连，纤连蛋白可以通过细胞信号转导途径调节细胞的形状和细胞骨架的组织，促进细胞铺展。纤连蛋白对于许多类型细胞的迁移和分化是必需的。

四．弹性蛋白

弹性蛋白（elastin）是弹性纤维的主要成分。弹性蛋白是高度疏水的非糖基化蛋白。主要存在于脉管壁及肺，弹性蛋白是构成脉管壁及肺泡的弹性纤维。弹性纤维与胶原纤维共同维持组织的弹性及抗张性。

五．植物细胞壁

植物细胞壁由纤维素、半纤维素、果胶质、木质素和伸展蛋白构成的植物细胞的外框架结构，维持其抗张压和支持保护的作用。初生细胞壁上允许水和分子物质自由扩散。

**7.4教学单元四**

1. 物质的跨膜运输与信号传递

第一节 物质的跨膜运输

细胞膜是选择性透性膜，能调节物质进出的精密装置。物质通过细胞膜的转运主要有三种途径：被动运输、主动运输和胞吞与胞吐作用。

一．被动运输

被动运输（passive transport）是指通过简单扩散或协助扩散实现物质由高难度向低浓度方向的跨膜转运。不消耗细胞能量，运输方向是顺浓度梯度或顺电化学梯度。

（一）简单扩散

也叫自由扩散，不需要膜蛋白协助。疏水的小分子或小的不带电荷的极性分子以简单扩散的方式跨膜转运，如：O2、N2、水分子和尿素等。带电荷的离子不能简单扩散。细胞膜的通透性主要取决于分子大小和分子的极性。小分子比大分子容易穿膜，非极性分子比极性分子容易穿膜，而带电荷的离子跨膜运动则需更高的自有能。

(二)协助扩散

协助扩散（facilitated diffusion）是各种极性分子和无机离子，如：糖、氨基酸、核苷酸以及细胞代谢物等顺其浓度梯度或电化学梯度减少方向的跨膜转运，该过程不需要细胞提供能量，这与简单扩散相同，因此两者都称为被动运输。

膜转运蛋白可分为两类：一类称载体蛋白（carrier proteins），它既可介导被动运输，又可介导逆浓度梯度或电化学梯度的主动运输，如：氨基酸、核糖等通过载体蛋白选择结合跨膜转运；另一类称为通道蛋白（channel proteins），只能介导顺浓度梯度或电化学梯度的被动运输。

1．载体蛋白

每种载体蛋白只能与特定的溶质分子结合。

2．通道蛋白

选择性开启离子通道。通过蛋白所介导的被动运输不需要与溶质分子结合，横跨形成亲水通道，允许适宜大小的分子和带电荷的离子通过。

离子通道的两个特征：1）离子选择性

2）离子通道是门控的

三种类型的门控离子通道示意图：

电压门控形、配体门控形（胞外配体、胞内配体）、压力激活性

二．主动运输

主动运输是逆浓度梯度或逆电化学梯度运输。是由载体蛋白所介导的物质逆浓度梯度或电化学梯度由浓度低一侧向高难度的一侧进行跨膜转运的方式。消耗细胞能量。

1. 离子泵、质子泵、直接消耗ATP运输
2. 协同运输

根据主动运输过程所需能量来源的不同可归纳为：

1. 由ATP直接提供能量的主动运输——钠钾泵
2. 由ATP直接提供能量的主动运输——钙泵和质子泵
3. 协同运输（间接消耗细胞内ATP）

1）钠钾泵：（Na＋—K＋泵）

在细胞内侧a亚基与Na结合促进ATP水解， a亚基上的一个天门冬氨基酸残基磷酸化引起a亚基构象发生变化，将Na泵出细胞；

同时细胞外的K与a亚基的另一个位点结合，使其去磷酸化，a亚基构象再度发生变化将K泵进细胞，完成整个循环。

每消耗一个ATP分子，泵出3个Na和泵进1个K

2）钙泵、质子泵：

钙泵，又称Ca2＋－ATP酶，每一泵单位中约10个跨膜α螺旋。细胞内钙调蛋白与之结合以调节Ca2＋泵的活性。Ca2＋泵工作与ATP的水解相偶联，每消耗一个ATP分子转运出两个Ca2＋。钙泵主要存在于细胞膜和内质网膜上，它将Ca2＋输出细胞或泵入内质网腔中储存起来，以维持细胞内低浓度的游离Ca2＋。钙泵在肌质网内储存Ca2＋，对调节肌细胞的收缩与舒张是至关重要的。

3）质子泵：

H＋泵：H＋-ATP酶，植物细胞、真菌、细菌的质膜皆无钠钾泵，而以H＋泵输出H＋，建立跨膜的H＋电化学梯度。

可分为三种：

（1）P型质子泵：在转运过程中涉及磷酸化和去磷酸化。存在于真核细胞的细胞膜上。

（2）V型质子泵：在转运H＋过程中不形成磷酸化的中间体，存在于动物细胞溶酶体膜和植物细胞液泡膜上。从细胞基质中泵出H进入细胞器，有助于保持细胞质中性pH和细胞器内的酸性pH。

（3）第三种存在于线粒体内膜、植物内囊体膜和多数细菌质膜上。顺H+浓度梯度，与ATP偶联，如氧化磷酸化和光合磷酸化。

4）协同运输：待运物质在载体蛋白上与某种离子相伴跨膜转运，是由Na－K＋泵（或H＋泵）所维持的离子浓度梯度驱动，间接消耗细胞内的ATP。

动物细胞的协同运输是利用膜两侧的Na＋电化学梯度来驱动的，而植物细胞和细菌常利用H＋电化学梯度来驱动。

共运输：物质运输方向与离子转移方向相同。

对向运输：物质跨膜转运的方向与离子转移的方向相反。

 (四)膜电位

质膜上对带电荷物质的跨膜运输引起膜内外的电位差，称为膜电位。当细胞处于静息状态时，膜电位是外正内负，这是静息电位，被称为“极化”现象。动物细胞的静息电位是在-20mV～-200 mV之间。

静息电位的产生：质膜上Na＋－K＋泵工作造成K＋浓度内高外低，Na＋浓度外高内低，胞内高浓度K＋是与胞内有机分子所带负电荷保持平衡的主要成分，然而质膜上还有K＋通道和Na＋通道，静息时K＋通道处于开启状态，而Na＋通道多数关闭，于是有一些K＋顺浓度梯度由内流向胞外，所以随着正电荷转移到胞外而留下胞内非平衡负电荷。结果是膜外正离子过量和膜内负离子过量，从而产生膜内外的电位差（静息电位），当电位差达到一定值时，便阻碍K＋进一步向外扩散。当质膜受到电刺激或化学刺激时，膜上通道蛋白的构象会出现瞬间变化，引起大量Na＋流入胞内，（致使静息电位减小乃至消失），造成去极化，进而出现内正外负的膜电位，此时变为动作电位（即反极化），这个由去极化到反极化阿过程非常短暂，有的仅1毫秒。随后蛋白的构象迅速还原，膜电位又变成静息电位（即复极化）。

1. 胞吞作用和胞吐作用

1．穿胞吞排的跨细胞运输

出现在某些组织、器官分界面的细胞中。其细胞的分布呈极性，在一极的质膜内形成微胞饮小泡，小泡穿越细胞质区域，在另一极的质膜上又将吞饮物质释放交给另一种细胞。转运的主要是蛋白质。在转运的过程中，不与溶酶体发生联系。

2．受体介导的胞吞作用

微胞饮小泡：1）衣被小泡

2）无被小泡

前者以网格蛋白作为胞外衣被（以受体介导对特定大分子的选择性摄取浓缩）。后者是非特异性的胞饮形式。

衣被小泡的形成过程：特定大分子物质在质膜外表被受体结合，然后该处质膜部位在网格蛋白参与下凹陷形成衣被小窝，随后进一步内陷脱离质膜，形成衣被小泡进入细胞质。其衣被的结构单位是网格蛋白三聚体，有三条重链和三条轻链组成的三叉网车型结构，若干个网格蛋白结合在一起形成六边形的网格特征。衣被内由接合素蛋白分别衔接网格蛋白和受体，在内陷的衣被小窝的颈部还有一种GTP结合蛋白呈环状，其水解GTP引起颈部缢缩。

衣被的主要作用：1）在衣被小窝形成阶段，使膜上受体集中，有利于选择富集内吞特定大分子。2）为衣被小泡的形成提供泡外结构骨架。所以，一旦衣被进入细胞后，衣被作用即已完成，就自行解聚成网格蛋白脱离小泡返回质膜，重新参与其它衣被小泡的形成。

Eg:低密脂蛋白（LDL）的选择性胞吞就是典型例子。

三．胞吐作用：

是将细胞内的分泌泡或其它膜泡中的物质运出质膜外的途径。

* 1. 组成型的胞吐途径：
	2. 调节型的胞吐途径：（特化的分泌细胞）……胞外信号刺激
1. 组成型的胞吐途径

主要是由高尔基体成熟面的网状区（TGN）分泌的囊泡移动到质膜与之融合，以囊泡形式外排。为质膜更新提供新合成的膜蛋白和膜脂；并分泌外排新合成的可溶性蛋白，在胞外形成质膜外周蛋白、胞内基质、胞外营养成分和信息分子。

1. 调节型的胞吐途径

存在于某些特化的分泌细胞，这些分泌细胞产生的分泌物（eg激素、粘液或消化酶）储存在分泌泡内，当细胞受到胞外信号分子（激素、神经递质）刺激后，分泌泡与质膜融合并将内含物释放出去。

第二节 细胞通讯与信号传递

一．细胞通讯与细胞识别

（一）细胞通讯

 间隙连接

不接触 内分泌

 分泌化学信号 旁分泌

 接触 ：接触抑制 自分泌

 化学突触传递信号

1．细胞识别

细胞识别（cell recognition）：细胞通过其表面的受体接受胞外信号分子（配体），通过信号通路，将胞外信号转导为胞内信号，最终调节特定基因的表达，引起细胞应答反应，这称为细胞识别。

2．信号分子与受体

亲脂性的信号分子、亲水性的信号分子、气体性信号分子

受体与信号（配体）的关系具多样性。

3．第二信使与分子开关

第二信使学说（1991年诺贝尔奖）：第一信使（胞外化合物）—→细胞表面受体—→第二信使（胞内信号分子）—→细胞应答生理反应

第二信使：cAMP、cGMP、三磷酸肌醇（IP3）、二酰基甘油（DG）

第三信使：Ca2+

分子开关（molecular switches）

 1）由蛋白激酶使其磷酸化而开启，由蛋白磷酸脂酶使其去磷酸化而关闭。

 2）GTP结合蛋白，结合GTP时活化开启，而结合GDP则失活而关闭。

二．通过细胞内受体介导的信号传递

胞内受体是一类超家族，本质是能被亲脂性激素激活的基因调控蛋白。这类受体一般有三个结构域：位于C端的激素结合位点；位于中部富含Cys、具锌指结构的DNA或Hsp90结合位点；以及位于N端的转录激活结构域。

当抑制性蛋白（例如：Asp90）与受体结合后，使其处于非活化状态，而当配体（Eg甾体、激素）与受体结合时，导致抑制性蛋白脱离，暴露出受体上DNA结合位点而被激活。受体结合的DNA序列是转录增强子，可增加某些相邻基因的转录水平。

甾类激素诱导的基因活化分两个阶段:

1）初级反应阶段：直接活化少数特殊基因，发生迅速

2）延迟的次级反应：由初级反应的基因产物，再活化其他基因，对初级反应起放大作用。

NO是自由基性质的气体，具脂溶性，可快速扩散透过细胞膜，对邻近靶细胞起作用。血管内皮细胞和神经细胞中有一氧化氮合酶（NOS），能催化合成NO，当血管神经末释放乙酰胆碱作用于血管内皮，使其合成释放NO，所以才快速缓解心绞痛。

三．通过细胞表面受体介导的信号跨膜传递

细胞表面受体分为三类：

1）离子通道偶联的受体：主要存在于神经、肌肉等可兴奋细胞间的突触信号传递。

2）G蛋白偶联的受体 存在于几乎所有类型的细胞。

3）酶偶联的受体

（一）离子通道偶联的受体

本身具信号结合点，又是离子通道，其跨膜信号转导无需中间步骤。神经递质（胞外化学信号）与受体结合而引起通道蛋白变构，导致离子通道开启，使突触后细胞膜出现过膜离子流（如Na＋和Ca2＋），从而将胞外化学信号转换成胞内电信号，导致突触出后细胞的兴奋。当胆碱脂酶将神经递质水解后，离子通道关闭，信号传递中断。

（二）G蛋白偶联受体

1．是指胞外信号跨膜传递过程：配体—→受体—→G蛋白（分子开关）—→第二信使—→靶蛋白（酶或离子通道）—→细胞应答

G蛋白由α、β、γ三亚基组成，β、γ二聚体锚定于质膜内侧，稳定α亚基，α亚基具GTP酶活性。当它与GDP结合时，处于失活状态，而当它与GTP结合后，处于开启态，从而传递信号。

2．其信号通路有两类：

* + 1. cAMP信号通路
		2. 磷脂酰肌醇信号通路

1）cAMP信号通路

是真核细胞应答激素反应的主要机制之一，其信号通路的效应酶是腺苷酸环化酶，起调节细胞内第二信使cAMP水平。cAMP信号通路上包括激活和抑制腺苷酸环化酶两种方式，前者有激活型激素受体（Rs）和激活型G蛋白复合物（Gs），后者有抑制型激素受体（Ri）和抑制型G蛋白复合物（Gi）。所以激活型的激素（eg肾上腺素β型）和抑制型的激素（eg肾上腺素α型）可同时协调作用于腺苷酸环化酶，来调节cAMP水平。

此信号通路有三个特点：

* 1. Gs蛋白结合GTP后，由其α亚基结合腺苷酸环化酶，产生cAMP，但其活化的β、γ亚基也能开启质膜上K+通道的信号传递作用。
	2. Gi可由活化的Giα亚基直接结合来抑制腺苷酸环化酶，也可由活化的Giβγ与Gsα结合，阻断其激活效应。
	3. CAMP在细胞内的浓度迅速调节决定了细胞快速应答胞外信号，即信号放大和信号终止快速转变，终止是由环腺苷酸磷酸二脂酶来降解cAMP。

cAMP信号通路的主要效应是通过蛋白激酶A（PKA）来激活下游靶酶和开启基因表达。前者是快速反应（几秒至几分钟），后者是慢速反应（几分钟到几小时）。前者是活化的PKA导致下游靶酶蛋白磷酸化，从而快速影响细胞代谢和细胞行为（如：由肾上腺素刺激，骨骼肌细胞导致糖原分解，脂肪细胞导致甘油三脂分解）。而后者是：激素－→G蛋白偶联受体－→G蛋白－→腺苷酸环化酶－→cAMP－→cAMP依赖的蛋白激酶A（PKA）－→基因调控蛋白－→基因转录。

2）磷脂酰肌醇信号通路

胞外信号－→G蛋白偶联受体

－→G蛋白－→磷脂酶C（PLC）

－→磷脂酰肌醇（PIP2） →三磷酸肌醇－→开启Ca2＋通道－→钙调蛋白结合－→细胞反应

（两种第二信使） →二酰基甘油－→蛋白激酶C（PKC）－→系列磷酸化级联反应

 ↓ ↓激活

使得抑制蛋白的磷酸化 调节基因转录

 ↓脱离

基因调控蛋白

 ↓活化

基因转录

PIP2普遍存在于真核细胞的质膜中，由此产生IP3－Ca2+和DG—PKC双信使。IP3作为胞内配体打开内质网膜的Ca2＋通道，使细胞质中游离Ca2＋升高，引起PKC转位到质膜内表面，被DG活化，进而使各种底物蛋白的丝氨酸和苏氨酸基磷酸化，从而导致了细胞分泌、收缩等短期生理效应，也导致了细胞增殖、分化等长期生理效应。IP3和DG的信号终止是分别由去磷酸化和磷酸化（或水解）进入PIP2循环。Ca2＋的信号终止是由质膜Ca2＋泵（或Na＋－Ca2＋交换器）及内质网膜Ca2＋泵来降低细胞质中Ca2+浓度，以免细胞中毒。

（三）酶联受体

1．酪氨酸激酶受体RIK及RTK－Ras信号通路

是细胞表面一大类重要受体，是一次跨膜蛋白，其胞外配体是胰岛素和多种生长因子，配体结合导致受体的二聚化构象变化和自磷酸化，而磷酸化的酪氨酸残基可被含SH2结构域的胞内信号蛋白所识别结合，由此启动胞内信号转导。

配体－→RTK－→adaptor←－GRF－→Ras－→Raf（MAPKKK）－→MAPKK－→MAPK－→进入细胞核内－→磷酸化基因调控蛋白－→细胞效应

RTK介导的信号通路是具有调节细胞增殖分化、存活、凋亡等多向性效应，不需G蛋白参与，而由Ras蛋白起分子开关作用，RTK－Ras信号通路向下游传导是扳动丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化级联反应，起增强、放大和延长效应。Ras结合GTP时为活化态，结合GDP时为失活态。

2．其它酶联受体

1. 丝氨酸/苏氨酸激酶受体：其配体是转化生长因子βs，是调节细胞增殖等功能。
2. 酪氨酸磷酸脂酶受体：作用与RTK相反。
3. 鸟苷酸环化酶受体：以cGMP作为第二信使的通路，能使血管平滑肌松弛，血压下降。
4. 酪氨酸蛋白激酶关联受体：通过非受体性的酪氨酸激酶来传递信号的。致癌基因Src家族和Janus家族表达产物都是此类。

四．由细胞表面整联蛋白介导的信号传递

质膜上的整联蛋白外联纤连蛋白等胞外配体，内联肌动蛋白纤维，介导了两条信号通路：一是到细胞核的信号通路，即通过酪氨酸激酶Src和粘着斑激酶FAK的活化，以Ras蛋白为分子开关，沿MAPK级联反应途径传递生长促进信号进入细胞核，激活有关生长增殖的基因转录；二是到核糖体的信号通路，导致翻译特定mRNA，指导合成细胞周期所需特定蛋白质。

五．细胞信号传递的基本特征：

* 1. 多途径、多层次
	2. 信号收敛、发散和交谈
	3. 专一性、相似性
	4. 信号放大与信号终止并存
	5. 对细胞刺激的适应
	6. 蛋白激酶的网络整合信息

**7.5教学单元五**

**第六章 细胞质基质与细胞内膜系统**

1. 细胞质基质和内膜系统

一．细胞质基质的涵义

经典细胞学：光镜下，除去可见的细胞器及内含颗粒的透明质部分，称为细胞液。

细胞生物学：电镜下，除去可见的细胞器及亚微结构以外的细胞质部分，称为细胞质基质。分级离心后，除去所有细胞和颗粒剩下的清液部分，称为胞质溶胶。

二．细胞质基质的化学组分

成分复杂，不易分析。所以反映了大部分细胞的生化成分，即是许多细胞器生化反应的底物和产物的运输通道，本身又涉及了几种细胞代谢途径。

离心分离中，易发生混杂与丢失。破碎细胞器及液泡内含物可能混入可溶相，在另一些本属基质的物质，如可溶性酶又可能附在细胞器上被分离。

三．细胞质基质的功能

1. 是进行某些生化活动的场所。
2. 为维持细胞器稳定，提供适宜的离子环境

3．供应细胞器内发生反应的底物

4．对蛋白质的修饰、蛋白质选择性的降解和构象修正

1. 磷酸化与去磷酸化、糖基化、甲基化、酰基化
2. 依赖泛素标记到蛋白质酶体中的蛋白质降解途径
3. 热休克蛋白Hsp帮助变性或畸形蛋白质重新折叠

5．物质贮存和运输。

1. 内膜和内膜系统
2. 内膜：电镜下可见的在细胞质内的膜相结构。

内膜系统：由内膜围成泡状、扁囊状的亚微结构和细胞器，构成复杂且精密的胞内系统。主要包括内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体、过氧化物酶体以及衍生的小泡和液泡。

1. 内膜的共同特征：
	1. 都是单位膜结构
	2. 仅存在于真核细胞中
	3. 处于动态平衡中，膜之间有转化现象
2. 内膜与质膜的结构差别
	1. 单位膜的层次结构差别不如质膜明显
	2. 内膜厚度稍薄，6-7nm
	3. 膜上的抗原不同

第二节 内质网（ER）

一．内质网的结构和分布

由单层内膜围成的管状、扁囊状结构，连通成网，周边区域常见由其出芽分离形成的小泡，按形态差别可分为两类：膜外表附有核糖体的称粗面内质网（rough ER）,而膜表面无核糖体的称为光面内质网（smooth ER）。rER一般呈平行囊状分布，多数是围绕在细胞核附近，其腔体与双层核膜之间的腔（核周池）相通。而sER呈分枝的管状网络，往往分布在rER的外侧，这两种ER是连通的，还可与质膜相连。在不同类型细胞中，其数量和类型有不同。

二．ER的化学组成

依据对微粒体（microsome）组分分析，微粒体是经分级离心得到的内质网碎片形成的泡状人工产物，以蔗糖密度剃度离心，可将rER和sER分离开，再以脱氧胆脂酸盐处理，可将核糖体分离出来。

三．内质网的功能

1. 蛋白质的合成

附在rER膜外表的核糖体合成多肽链；从“易位子”孔道进入ER腔内。RER合成的蛋白包括：分泌蛋白（外分泌的酶、抗体、多肽类激素、胞外基质等）、膜蛋白（将转运到质膜和其它内膜）和细胞器中可溶性驻留蛋白（转运到高尔基体、溶酶体、胞内体和植物液泡等细胞器）。

1. 蛋白质折叠装配和修饰加工

新合成的多肽由结合蛋白Bip和蛋白二硫键异构酶帮助折叠、装配。前者起识别作用，后者起切断和重结二硫键作用。凡错误折叠装配的肽链皆由易位子返回细胞质基质，由依赖于泛素的蛋白酶体降解。

内质网中合成蛋白质的糖基化是最常见的修饰加工，分为N－连接糖基化和O－连接糖基化两种方式。前者是在膜上的糖基转移酶作用下，将膜内侧的磷酸多萜醇上的寡糖链转移到多肽键的天冬酰胺残基上；而后者则是转移到丝氨酸、苏氨酸、羟赖氨酸或羟脯氨酸上。

1. 脂质的合成

磷脂胆固醇和甾类激素都在内质网中合成。合成磷脂所需的三种酶（酰基转移酶、磷脂酶、胆碱磷酸转移酶）都位于膜上，其活性部位朝向膜外。合成磷脂的底物来自细胞质基质，合成后在磷脂转位因子帮助下翻转（转位），迅速进入ER腔内。其合成的脂类除部分用于自身的膜装配，其余转运到别的细胞器。

转运方式：类似于膜蛋白的膜流动和膜泡出芽转移，还可以磷脂转换蛋白PEP载体运送到线粒体或过氧化物酶体等缺磷脂的细胞膜上。

1. 内膜的生成与分化

rER膜可不断自身装配生成，再通过一系列化学结构上的膜改造(eg：核糖体脱落、添加或减少膜上的酶、脂类及糖基化)，实现各类型内膜的转化。转运方式：连通的膜由膜流动性转运；不连通的则由小泡输送。

1. 解毒作用

sER中有些酶（eg：细胞色素P450酶系）能催化脂溶性药物（如苯巴比妥）氧化失效。

1. 糖原分解

动物的糖原颗粒（肝糖原、肌糖原）贮存在细胞质基质中，当生理活动需要消耗能量时，在激素控制下由cAMP介导，糖原被α－葡聚糖磷酸化酶降解成葡萄糖－6－磷酸，再由sER膜上的磷酸脂酶催化去掉磷酸根，葡萄糖穿过膜进入sER腔，运出细胞进入血液供生理需要。

1. Ca2＋的贮存

内质网膜上的Ca2＋泵将细胞基质中的Ca2＋大量泵入腔中贮存，一旦受胞外信号刺激时，内质网膜的Ca2＋通道打开，Ca2＋迅速涌出作为胞内信号传递。肌质网是肌细胞中特化的sER，平时其内贮存的Ca2＋浓度比肌质中高数千倍，当兴奋冲动刺激时，肌质网大量释放Ca2＋，激活ATP酶，促使肌肉收缩。

1. 合成物质的运输和交换

是胞内物质合成运输的通道。rER合成的分泌性多肽，经sER腔转运到高尔基体，包装成分泌颗粒，再输出胞外或其它细胞器。此外，内质网膜与细胞质基质之间形成了巨大的物质交换。

四．高尔基复合体

（一）形态结构及分布

由一层膜包围组成的囊状、管状和泡状复合结构的堆叠。

1．CGN：

Golgi体在位置朝向和物质运输上都表现有极性，一般弯曲成弓形，其凸面称形成面（或顺面），朝向细胞核，其凹面朝向质膜，称为成熟面（或反面）。

2.中间膜囊：是进行糖基化修饰、糖脂形成和多糖合成的主要区域。

3．TGN：是蛋白质分类、包装和转运的区域，Golgi周围的囊泡是由膜囊边缘膨大部分出芽形成，负责物质运输。

（二）高尔基体的功能：

1. 细胞内大分子运输枢纽

ER合成的蛋白质和脂质在此加工、分类和包装后，分别运送到细胞特定部位或分泌到细胞外。

1. 蛋白质糖基化修饰：

质膜上许多膜蛋白和分泌蛋白，以及溶酶体的水解酶类都是糖蛋白，还有胞外基质中的蛋白聚糖等，皆是在Golgi完成糖基化修饰、加工、包装和分选的。糖基化有两类：即N－连接和O－连接。N－连接糖基化始于rER，直至TGN，要经过9个步骤，11种以上酶的催化、部分切除和添加等加工修饰，才能最终形成成熟的糖蛋白。那些参与加工的酶都是固定整合在ER和Golgi腔内侧，组成修饰加工流水线。

蛋白质糖基化的功能有：1）作为分选的标志，例如：在CGN区域开始装配的溶酶体酶都具有6-磷酸甘露糖（M6P）共同标志，所以到TGN区域由M6P受体分选转运到溶酶体；2）保证多肽的正确折叠；3）增加构象稳定性；4）影响蛋白质水溶性及电荷。糖脂的加工途径方式与糖蛋白类似，再由Golgi体转运到溶酶体膜或质膜上。

1. 蛋白质酶解加工

1）无生物活性的蛋白原切除N端或两端序列切除形成成熟的多肽2）前体水解切割成多段同种有活性的多肽3）对含不同信号序列的蛋白质前体以不同方式加工成不同产物。

1. 在细胞分泌中起主要作用

例如：消化道分泌物、呼吸道分泌物，都是高浓度的糖蛋白或糖胺聚糖或蛋白聚糖；再例如皮脂腺、汗腺中分泌的糖脂类。

1. 是酶源粒和初级溶酶体的发源地

酶原是无活性的的蛋白酶前体，eg:胃蛋白酶原、胰蛋白酶原等。

1. 在植物细胞分裂末期参与细胞多糖合成
2. 是细胞内的膜泡进行“膜流”的调控枢纽

细胞内的膜泡除转运内含物质外，还转运了膜物质。故称为膜流（membrane flow），其方向有：外—→内；内—→内和内—→外，这是维持质膜和内膜系统动态平衡的物质循环途径。

五．溶酶体和过氧化物酶体

溶酶体内含有多种水解酶，能降解、消化各种大分子物质，是广泛存在动物细胞中的重要细胞器。植物细胞中有与其功能类似的圆球体、中央液泡。

（一）溶酶体的结构

由单层膜包围形成的泡状细胞器，膜厚度7.5nm，其内部无结构，但大小相差极大，其直径为0.2－0.5nm不等。所含的水解酶有60余种，（包括蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、酯酶、磷脂酶等），都是酸性水解酶，最适pH 5.0左右。其中酸性磷酸酶是溶酶体的标志酶。

溶酶体膜的特点：

1. 嵌有质子泵，能维持泡中酸性内环境
2. 具有多种载体蛋白，能将水解产物向外转运
3. 膜蛋白高度糖基化，可能对防止自身膜物质降解有利。

（二）溶酶体的功能：

1. 细胞内消化：降解胞吞进入的大分子异物，为细胞代谢提供营养，饥饿时，溶酶体也分解细胞内的生物大分子以保证机体所需能量。
2. 防御功能：颗粒白细胞和巨噬细胞可吞噬细菌、病毒，在溶酶体中将其杀死，消化降解后的产物供细胞营养。
3. 自噬消除细胞内衰老损伤的生物大分子和细胞器，有用物质被转化更新。
4. 对机体中衰老病变的细胞的清除：主要由巨嗜细胞吞噬到溶酶体中降解。
5. 对发育过程中凋亡细胞的清除：蝌蚪尾巴的退化。
6. 受精时精子顶体效应，细胞毒T细胞释放分泌溶酶体酶，穿孔素和粒酶。

（三）。溶酶体的发生

合成过程中的溶酶体在Golgi的CGN区域发生磷酸化，形成M6P标志，到TGN区域由M6P受体分选富积，再出芽以网格小泡运往前溶酶体中，由于前溶酶体膜上有H＋泵，泡内偏酸（pH 6左右）。引起M6P去磷酸化，与受体分离，M6P受体穿梭于Golgi和前溶酶体之间，反复使用。此外，还有部分含M6P的溶酶体酶先分泌在胞外，再由质膜上的M6P受体介导的有被小泡运送到前溶酶体，其M6P受体在质膜与前溶酶体之间往返。

（四）过氧化物酶体的特征、功能及发生：

微体（microbody）

也是单层膜围绕而成的泡状细胞器，其主要特征是：内含氧化酶类，pH7左右，常见晶体结构，其识别的标志酶是过氧化氢酶。

过氧化物酶体中常含2种酶：依赖黄素的氧化酶和过氧化氢酶，前者能将底物氧化成H2O2；后者能将H2O2分解成水和O2，所以这两种酶催化的反应，相互偶联，能保护细胞免受H2O2的毒害。

植物叶肉细胞中过氧化物酶体，是植物光呼吸反应中的乙醇酸代谢场所。

乙醇酸氧化的结果是耗氧并释放CO2，是在光照下与叶绿体及线粒体联合完成的。

植物种子萌发时，其过氧化物酶体催化乙醇酸循环，最终转化成葡萄糖。

过氧化物酶体能分解，但子代的过氧化物酶体的成熟则需添外源物来装配，其蛋白质是由细胞基质中合成转运而来，其膜脂是在ER合成后由磷脂转换蛋白或膜泡转运的。

六．细胞内蛋白质的定向转运（分选）

（一）信号假说与蛋白质分选信号

信号肽是位于新合成的蛋白质N端，由16～26个氨基酸，是先在细胞质基质的核糖体上起始结合一小段，随后结合上SRP，使肽键合成暂停。然后SRP与内质网膜上的DP结合，使得核糖体停泊在内质网膜的易位子上（Translocon）结合，SRP则脱离返回细胞质基质去重复使用。信号肽由易位子孔道过膜引导肽链袢环进入内质网腔，当腔面酶切除信号肽后，其后多肽链的合成延伸继续直至合成完毕。上述过程是需GTP的耗能过程。关于这样的肽链边合成边转移至ER腔中的方式称为共转移。然而，那些无信号肽的多肽链合成，由于不可能共转移进入rER，所以只能在细胞质基质中完成。由此而论，某种蛋白质究竟在何处合成，是取决于其N端是否有信号肽，而这又是依据其mRNA上的编码，归根结底，是由其DNA编码序列所决定的。N端的信号肽是起始转移序列。有的肽链中部还有停止转移序列。如果一种多肽中只有信号肽而无停止转移序列，其合成后就进入ER腔内；而既有信号肽又有停止转移序列的则为跨膜蛋白。所以含有多个起始序列和多个停止转移序列的多肽就形成多次跨膜蛋白。

参与线粒体、叶绿体、过氧化物酶体装配的外来蛋白质也是类似方式进入的。原核细胞（如大肠杆菌）的一些分泌蛋白的N端也有类似的信号肽序列，这些蛋白质的合成不是共转移，而是后转移。即蛋白质合成完毕后才转移。跨膜前需耗ATP使多肽去折叠，跨膜后还需某些蛋白（如热休克蛋白Hsp70）帮助折叠。那些类似信号肽的信号序列被统称为导肽。那些类似于SRP和Hsp70的辅助蛋白质被称为分子伴侣。分子伴侣的作用是可以识别正在合成的某段多肽序列，并与之暂时结合，帮助多肽链合成转运以及折叠装配，但并不参与蛋白质最终产物的形成。

（二）蛋白质分选定向转运的类型

* 1. 蛋白质的跨膜转运
	2. 膜泡运输
	3. 选择性门控转运：核孔、胞间连丝
	4. 细胞质基质中的蛋白质的转运：依靠在细胞骨架上定向运输，例如：神经轴突的运输。
1. 膜泡运输：

1．网格蛋白有被小泡

网格有被小泡是以受体介导的细胞内吞方式之一，而这种运输小泡还可以从高尔基体TGN将蛋白质向质膜、胞内体、溶酶体或植物液泡运输，由于运送的特异分子是由其受体选择性结合的，故被浓缩在网格蛋白有被小泡内。其结构与质膜内吞形成的相同。

2．COPII有被小泡

由ER膜出芽形成，向Golgi运输物质。其结构由COPII蛋白、Sar蛋白、ER膜受体所装配成小泡的包被并出芽。跨膜受体在由ER腔中捕获并浓缩转运物质。当COPII有被小泡与靶膜融合前，包被也会脱落。

3．COPI有被小泡

负责回收ER逃逸蛋白。由于ER的正常驻留蛋白的C端都有一段回收信号序列KDEL，如果它们意外逃逸进入转运泡被运到Golgi，CGN区膜上有KDEL受体捕获，以COPI有被小泡将其返回ER。所以凡在运往Golgi的ER蛋白上，若无KEDL序列，则不会返回。

**7.6教学单元六**

第七章 细胞的能量转换——线粒体和叶绿体

一．线粒体与氧化磷酸化

线粒体是真核细胞中糖类、脂类和蛋白质最终氧化放能的场所，将有机物高效转换为细胞生命活动直接能源ATP的细胞器，在细胞能量代谢上有独特的重要性。

（一）线粒体的形态和分布

在形态、大小、数量和分布上，都具有多样性、易变性、运动性和适应性等特点。

1．形态大小：

其形状多种多样，通常是棍棒状，也可呈环形、哑铃形、枝状或其它形状。直径为0.5～1μm，长1.5～3μm。

2．数量

差别较大，少的仅1个（鞭毛藻），多的达50万个（大变形虫）。动物细胞中比植物细胞多，生理活跃的细胞（运动神经细胞、肌细胞、分泌细胞）比普通细胞多，正常细胞比病态细胞多，哺乳动物成熟的红细胞中无。

3．分布

一般是不均匀的，主动移集到代谢旺盛部位。例如：肌细胞的线粒体多在肌原纤维旁边，肾小管细胞的集中在细胞基部，靠近微血管；有丝分裂时，大量线粒体围成纺锤体。

（二）线粒体的超微结构

由双层（不相连的）单位膜套叠围成，其空间构形分为4部分：

* 1. 外膜
	2. 内膜：对物质的通透性很低，H＋、ATP和丙酮酸等都需载体或通过酶协助才能过膜。内膜向内褶叠形成脊，扩大了表面积，增加了生理功能。嵴数与细胞能量代谢水平相关。
	3. 膜间隙
	4. 基质：由内膜密封的内部空间（故称内室），充满可溶性蛋白质等胶状物质。具有多种酶、核糖体、环状DNA、RNA及含酸钙的颗粒，具有一定的渗透压和pH值。

（三）基粒的超微结构及分子结构

1. 头部：圆形颗粒，称F1因子，是ATP酶的活性部位，由α3β3γδε五种亚基组成。提纯的F1能催化ATP水解，但它在基粒上则催化ATP合成。动物线粒体上还附有F1抑制蛋白，它能抑制F1水解ATP，但不抑制ATP合成。
2. 基部：是嵌入内膜的疏水性蛋白质，称为F0。是由a、b、c三种亚基组成，是跨膜质子通道。
3. 柄部：实质上是F1α亚基与F0的a、b亚基共同构成的“定子”，γε亚基组成的“转子”。穿过F0的H+推动“转子”旋转，而促进ATP合成。此外，F0中的一个亚基可结合寡霉素，通过该亚基可调节通过F0的H＋流。

（四）线粒体的化学组成

线粒体干重的65～70％是蛋白质，25～30％是脂质，可溶性蛋白大多数是基质中的酶和膜的外周蛋白，而不可溶性蛋白是膜的内在镶嵌蛋白、结构蛋白和部分酶蛋白。脂质的3/4是磷脂，但内外膜的磷脂组成种类明显不同。线粒体不能自己合成磷脂，是依靠载体蛋白——磷脂转换蛋白从内质网膜上转运而来。

（五）线粒体的功能

是细胞呼吸作用的重要场所，是进行氧化磷酸化的关键部位。主要反应过程：1）三羧酸循环；2）电子传递和能量转换

1．线粒体内主要功能部位

内膜和基质是线粒体主要功能部位，外膜和膜间隙是内外物质交换的屏障和过渡区域。

内膜功能：

1）氧化磷酸化的关键部位，膜中有呼吸链酶素，膜内还有ATP酶复合体，是进行能量转换的“放能装置”和：“换能装置”；

2）膜中有载体蛋白执行小分子过膜运输，如琥珀酸盐、ADP、Pi和ATP等。

基质的功能：1）三羧酸循环；2）脂肪酸氧化和氨基酸代谢的部分反应阶段；3）线粒体的DNA复制、转录、翻译

3．氧化磷酸化的两大结构基础——呼吸链和ATP酶复合体

1）氧化磷酸化：利用生物氧化所释放的能量合成ATP的过程。

2）偶联氧化磷酸化：强调该过程中，呼吸链体系与ADP－ATP换能体系偶联，是氧化（放能）与磷酸化（贮能）相偶联，能将传递来的自由能转换成高能键能。

3）呼吸链（电子传递链）：是指线粒体内膜中由一系列递氢体（FMN（H2）、Q(H)）和递电子体（Fes、Cyta、b、a3、c、c1）所组成的电子传递体系。其功能是:由三羧酸循环产生的NADH所提供的高能位电子，通过此链传递，降到能量较低的水平，逐级分次放出能量，最终使传递的电子（e-）和氢质子（H＋）与氧原子结合生成水，这个过程又称为细胞呼吸作用。

1. 实验证明：亚线粒体小泡实验结构表明：a)电子传递和ATP合成虽密切偶联，但显然是由两个不同的结构系统分别承担的；b)主管电子传递链的呼吸链，是分布在内膜之中；c）主管ATP合成的是在内膜表面的基粒。
2. 呼吸链的组成和分布：

呼吸链可分解为4种功能复合物部分：

复合物I：NADH－CoQ还原酶

复合物II：琥珀酸－CoQ还原酶 NADH呼吸链、催化NADH的氧化

复合物III：CoQ－Cytc还原酶 FADH2 呼吸链

复合物IV：细胞色素氧化酶 催化琥珀酸的氧化

6）ATP酶复合体的重要性：

是偶联氧化磷酸化的主要装置，是生物膜上的能量转换机构，被喻为“生物分子发电机”。ATP酶在真核细胞中，分布于线粒体内膜内侧和叶绿体的类囊体膜外侧，占线粒体膜总面积的16-20％。原核生物中，分布于质膜的内侧，占质膜总面积的2％，（厌氧细菌）或10％（好氧细菌）。在线粒体内膜上和细菌质膜上进行的氧化磷酸化，以及在叶绿体类囊体膜上进行的光合磷酸化，都有能量转换的偶联反应，都是由ATP酶复合体起关键作用。此外，对于生物膜的需能离子转运（主动运输）以及DNA复制中的能量偶联反应，都起重要作用。

4．氧化磷酸化的偶联机制

“化学渗透学说”的基本学术观点：

* + 1. 呼吸链起类似质子泵作用，可将基质中的H＋不断泵到膜外。
		2. 内膜对H＋不通透，形成膜内外电化学质子梯度。
		3. 由于受质子梯度的驱动，使膜外H＋通过F0—F1回流入基质，推动ATP的合成，梯度的势能又转变成高能键能，得以贮存。从NADH传来的一对电子，电子传递链三次跨膜移动。一共泵出三对H＋到膜外，而每对H＋穿过F0—F1回流，能驱动合成一个ATP分子，所以共合成三分子ATP。

5．ATP合成酶的作用机制——旋转催化（1996年诺贝尔奖）

1. 基粒上的ATP合成酶催化犹如一部“分子水轮机”，γε组成“转子”，位于α3β3的圆筒中央，由穿过F0的质子流动推动旋转，即由跨膜的电化学质子梯度势能转换成扭力矩，使“转子”反时针单向旋转，而顺序调节三个β亚基上催化位点依次开启和关闭，三个β亚基分别随即发生和核苷酸紧密结合（T态）、松散结合（L态）和定置状态（O态）三种构象的交替变化，“转子”每旋转1200C，β亚基上释放一个ATP分子。
2. 氧化磷酸化所需的ADP和Pi是由细胞质基质输入到线粒体基质中的，而合成的ATP又要输往线粒体外，可是线粒体内膜的通透性极低，所以ADP、Pi及ATP都必须由膜上专一性的腺苷酸转移酶来转运。

6．线粒体病

现已知有100多种，都是因线粒体DNA异常（突变、缺失、重排）引起的遗传疾病，呈现呼吸链的电子传递酶系和氧化磷酸化酶系的异常，可引起严重的生理病变。例如：克山病是严重的心肌线粒体病。线粒体还与细胞衰变、细胞凋亡有密切关系，因为线粒体是细胞内氧自由基的来源（机体中95％以上的氧自由基都来自线粒体的呼吸链），同时线粒体还释放细胞色素C到细胞质中参与细胞凋亡。

二．叶绿体和光合作用

植物细胞与动物细胞的重要差别是具有质体。叶绿体是植物细胞特有的能量转换细胞器，其进行光合作用是地球上一切生命活动的初级能源。

（一）叶绿体的形态结构

1. 形态、数量和分布

高等植物中，叶绿体一般呈双椭圆形或扁半球状，直径为3－6μm，厚约2－3μm，但在低等植物（如藻类）中形态差异很大，高等植物中叶肉细胞有50－200个。

1. 基本结构
	1. 叶绿体膜：由内、外膜组成，厚6－8nm，两层膜中有宽2－10nm的膜间隙。其外膜的通透性大，许多代谢物质都能自由进入，而内膜的通透性具选择性，有些物质必须由载体蛋白转运穿过内膜。
	2. 基质：叶绿体内膜包围内部空间的液态物质。

I：叶绿体DNA：裸露双链环状。

II：叶绿体核糖体：与原核细胞的类似，属70S型，分散悬浮于基质中。

III：RuBP酶颗粒：即核酮糖二磷酸羧化酶，直径10－20nm，是暗反应中固定CO2第一步反应的关键酶，占基质中可溶性蛋白含量的60％，由8个大亚基和8个小亚基组成，大亚基由叶绿体基因组编码，小亚基却由核基因编码。

IV：其它成分：淀粉粒、油滴、RNA、铁蛋白等。

* 1. 类囊体：为一层单位膜包围成扁平囊，其中是类囊体腔，充满液体。往往多个类囊体堆叠成垛，称为基粒。每个叶绿体内有40－60个基粒，而每个基粒由5－30个类囊体摞成，最多可达上百个。相邻基粒的类囊体之间又以扁囊状片层相连通。所以类囊体腔在水平方位是彼此贯通的。组成成熟基粒的类囊体称为基粒类囊体（或称基粒片层）而在中间起联系作用的类囊体称为基质类囊体（或称基质片层），它们共同组成叶绿体内多层的空间构型。
1. 类囊体膜上的功能结构

1）光能吸收系统

I：PSI（光系统I）：是多种不同还原中心的叶绿素蛋白复合体，中心色素P700。

II：PSII（光系统II）：是多种不同多肽组成的叶绿素蛋白复合体，中心色素P680。

III：天线复合物（或称捕光色素）：由几百个叶绿素分子及其它色素组成的，吸收多种波长的光能，迅速传递给PSI和PSII，本身无光化学活性。

PSI和PSII都是镶嵌在类囊体膜中的叶绿素蛋白复合物颗粒，PSII主要分布在基粒类囊体膜中，而PSI却在基粒和基质类囊体膜中都有。

2）电子传递系统：

类囊体膜中由递氢体和递电子体组成的电子传递链，其中的质体醌PQ是递氢体，（既传电子又递氢），而细胞色素bf，质体蓝素PC，铁氧还蛋白Fd都是递电子体。

3）光合磷酸化系统：

即CF0－CF1ATP酶复合物，分布在类囊体膜的外表面头部CF1由α3β3γδε五种亚基蛋白组成，基部CF0由四种亚基蛋白组成，与线粒体F0－F1的功能相似，也是与电子传递链偶联的ATP合成装置，但CF1的激活需要二硫苏糖醇及Mg2＋，并且其酶活性不受寡霉素抑制。

（二）叶绿体的主要功能——光合作用

即利用光能将CO2和H2O合成碳水化合物，储存能量，并释放O2。

 ①光能吸收、传递和转换，水的光分解（原初反应）

 光反应

光合作用 ②电子传递和光合磷酸化（类囊体膜上）

 暗反应：③光合碳同化，即CO2的固定还原（基质中）

1．原初反应：

PSI的P700和PSII的P680，是光能的捕捉器和转换器，具有光化学活性，其反应中心由中心色素Chl、原初电子供体D和原初电子受体A组成，可将光能转换为电能。

2．电子传递和光合磷酸化

经典理论解释都是以PSI、PSII双重光系统电子传递的“Z”形线路图来示意光反应的主要过程，但现多以“化学渗透”学说解释。

P680吸收光量子后，使电子激发跃迁，进入电子传递链。同时被氧化的P680从水的光解中获得两个电子而还原，水光解释放出氧分子，两个氢质子进入类囊体腔内的溶液中。从P680传来的一对电子到膜外侧的质体醌PQ，由膜外基质中摄取两个氢质子，还原为PQH2，然后移到膜的内侧，将两个质子释放到类囊体腔中，并把电子转交给细胞色素bf，接着又经过质体蓝素PC传到P700；P700在光量子激发下，那一对电子被再次向膜外侧转移，经过铁硫蛋白Fes传给铁氧还蛋白Fd，最后，将电子交给NADP＋，使之还原为NADPH。由此形成了类囊体膜内外的电化学质子梯度差，就推动H＋穿过CF0－CF1流经膜外，从而驱动了ATP的合成。

叶绿体的光合磷酸化与线粒体的氧化磷酸化，都是能量转换偶联的反应，其不同之点：类囊体膜上的CF0－CF1复合体的结构和功能，与线粒体内膜上的F0－F1复合体是比较相似的，但它们的定位取向是正好相反的，在线粒体中所说的内、外是针对内膜的，而类囊体的内外则是针对类囊体膜而言的。所以氧化磷酸化是质子由外向内穿过F0－F1，驱动ATP合成，而光合磷酸化却是质子由内向外穿过CF0－CF1，驱动ATP的合成。

光合磷酸化机制：

化学渗透学说对光合作用偶联机制的解释：类囊体腔中的电子传递类似的质子泵，在光量子的驱动下，将外边基质中的质子，泵进类囊体腔中，形成内高外低的质子电化学梯度，从而梯度势能迫使质子向外穿过CF0－CF1，驱使ATP合成。

光合磷酸化

①电子从低能位经电子传递链跃迁到高能位，

②一对电子穿膜两次，向膜内转移4个质子。

③质子浓度梯度是内高外低。

④质子从内向外穿过CF0－CF1。

⑤三个质子通过酶复合体生成一分子ATP

⑥分解H2O，放出O2，固定CO2（暗反应）

 暗反应

⑦光能－→高能键能——－→化学能

氧化磷酸化

①电子从高能位经电子传递链跃迁到低能位，

②一对电子穿膜三次，向膜内转移6个质子

③质子浓度梯度是外高内低。

④质子从外向内穿过F0－F1。

⑤两个质子通过酶复合体生成一分子ATP

⑥形成H2O，利用O2，放出CO2

⑦（有机物质）化学能－→高能键能

3．光合碳同化（暗反应）

1. 卡尔文循环途径

羧化、还原和RuBP再生，三个阶段组成一个循环。由RuBP羧化酶催化，CO2通过与核酮糖二磷酸RuBP缩合而被还原固定，光合磷酸化所产生的ATP和NADPH全部被用于此碳素固定过程。卡尔文循环又称C3途径，是因其第一个中间产物（3－磷酸甘油酸）是三碳化合物，凡进行C3途径的被称为C3植物。该途径的酶系都在叶绿体基质中，其反应也完全在此进行，不需光照，故称暗反应。在此循环途径中，是以光反应合成的ATP及NADPH为能源，推动RuBP不断再生，CO2便不断被固定还原，每循环固定一分子CO2，循环6次就将CO2同化为一个己糖分子，最终能合成淀粉等产物。

1. C4途径

一般植物的C3途径对该环境中的CO2浓度有一定要求，当小于50ppm时，该途径即停止，然而玉米、高梁、甘蔗等植物在CO2浓度仅5ppm的环境中，仍能固定CO2，是因为这些植物中还存在另一条固定CO2途径：其最初产物是草酰乙酸（四碳化合物），故称C4植物。其特征是：叶脉周围含有叶绿体的微管束鞘细胞及叶肉细胞，叶肉细胞进行C4途径，再释放CO2供鞘细胞进行C3循环，所以C4植物实质是依靠C4途径与C3途径配合，抵御不良环境，而快速积累干物质，是高产作物。C4途径中的关键酶是磷酸烯醇丙酮羧化酶PEP。

3）景天科酸代谢

干旱地区的景天科植物的CO2固定方式与C4植物相似，只是其产物有机酸生成有明显的昼夜变化特征。

三．线粒体和叶绿体是半自主性细胞器

（一）自主能力

1. 有自己的遗传系统：

线粒体有线粒体DNA和mRNA、tRNA、DNA聚合酶和RNA聚合酶，其中编码2种线粒体rRNA和22种（全部）线粒体－tRNA的基因都在线粒体DNA上，约占其30％左右，余下的遗传信息还编码13种蛋白质多肽。线粒体DNA呈双链环状，每个线粒体基质中有6个线粒体DNA分子，也是半保留复制，在细胞周期S期和G2期进行，随后线粒体分裂。叶绿体也是具有自己的ctDNA及mRNA、tRNA和rRNA，其中31种叶绿体tRNA和4种叶绿体rRNA都是由ctDNA编码的，余下还编码90多种叶绿体蛋白质。CtDNA亦呈双链环状，每个叶绿体中有12个ctDNA分子，在C1期复制。

1. 有自己的蛋白质合成系统

线粒体和叶绿体中都有自己的核糖体（属70s型），分别独立合成自身所需的蛋白质一部分。

1. 叶绿体有自己的ATP/ADP库，是独立的，不与细胞质基质中的交换。

（二）对细胞核的依赖性

线粒体和叶绿体虽然自行合成蛋白质，但其种类十分有限，所以其绝大多数蛋白质是由核基因编码的，在细胞质核糖体上合成，然后转移到线粒体或叶绿体内，例如：线粒体中的F1五种蛋白质全由核基因编码，细胞质核糖体合成，仅F0的三种蛋白质是在线粒体中合成的。再如：电子传递链上的细胞色素氧化酶七个亚基单位中，四个由细胞质基质合成，仅三个是由线粒体合成，叶绿体蛋白质总量的70％是依赖核DNA编码合成，仅30％由ctDNA编码合成。例如：叶绿体核糖体的结构蛋白质，仅1/3是叶绿体基因的产物；再如：RuBP羧化酶的8个大亚基是ctDNA编码，而8个小亚基却是依赖核DNA编码。线粒体和叶绿体的DNA聚合酶都是在细胞基质中合成的。

（三）线粒体和叶绿体蛋白质的运送与装配

在细胞基质中合成蛋白质前体，是依赖其N端的导肽介导的“后转移”方式进入线粒体内，即在线粒体的内膜与外膜相接触之处跨膜进入的，其分子伴侣是热休克蛋白Hsp，能帮助前体蛋白在跨膜前解除折叠，以及跨膜后重新折叠和组装。导肽和转运肽的不同片断含有不同的导向信息，决定着转运步骤和去处。

四．线粒体和叶绿体的增殖与起源

（一）线粒体和叶绿体的增殖：

电镜观察，线粒体能分裂增殖，例如：间隙分裂（鼠肝细胞中），中部缢缩分裂（蕨类和酵母中），出芽分裂（蕨类与酵母中）。实验证明：以3H－胆碱标记的线粒体膜，再移入无同位素的培养基中经多代细胞培养，发现后代细胞的线粒体均有放射性标记，表明线粒体的确是分裂增殖的。

叶绿体的个体发育是由前质体，经白色体分化发育而成的，前质体内仅有小泡结构，无片层结构，亦无叶绿素。随着分化发育，片层形成发展叶绿素大量合成，决定这个分化进程的关键因素是光照。电镜观察，叶绿体也是中部缢缩分裂增殖的，一般是幼龄叶绿体分裂。

（二）线粒体和叶绿体的起源

关于这两种细胞器起源的设想，在学术界主流的是内共生学说，即认为原始真核细胞祖先是厌氧异养性的细胞，捕获吞噬了一种原始的好氧细菌和另一种能营光合作用的原始蓝藻，但无法将它们消化，久而久之，就彼此形成了共生关系，这两种内共生体转化为线粒体和叶绿体。

2．线粒体和叶绿体的内膜结构，成分与外膜差异很大，而外膜与细胞的内膜系统相似；

3．线粒体和叶绿体能在异源细胞内长期存活。

1. 自然界尚存“胞内共存”现象。

（三）内共生学说尚难解释的问题

1. 线粒体和叶绿体基因中含有内含子，但原核生物基因中无内含子，有人认为可能是由核内转移而来。
2. 线粒体的遗传密码中，有三种密码子既不同于真核细胞的，也不同于原核细胞。

**7.7教学单元七**

第八章 细胞核与染色体

一．间期核的性质

（一）形状：

间期核的形状与细胞的形状相关。

（二）大小

间期核的体积与细胞体积成正比，但不同发育时期有变化。

（三）数量

通常是单核，但也有双核或多核的。

1. 位置

胚胎细胞和幼龄细胞中，细胞核居中，但随着细胞生长和分化，有时核会移位和变形。例如：成熟植物细胞中，核常被中央液泡挤到一侧。

二．间期核的结构

* 1. 核膜

1．形态结构：由两层平行排列的单位膜组成，即核内核核外膜，在内外之间有宽20－50nm的间隙，称为核间隙。外膜的外表面有核糖体，其部分区域与糙面ER膜相连，所以核周隙与内质网腔是相连的，核内膜上无核糖体，其内侧有一层纤维网状结构，称为核纤层，一般在30nm以下，组成核纤层的蛋白质纤维是由3种多肽——核纤层蛋白A、B、C（MW60－75KD）装配而成，这种纤维可与核内膜中的核纤层蛋白B受体结合，又可与染色质的特定区域（异染色质）连接，所以核纤层是核膜及染色质的结构支架。核内外膜在部分区域相互连接形成贯通内外的孔道，称为核孔，核孔在核膜上的数量和密度因细胞类型和生理状态而异，凡代谢旺盛、转录活跃的细胞则核孔多而密。核孔中有复合结构，故称为核孔复合体，动植物细胞核膜上都具有些结构。其具体结构型为：在核孔外缘和内缘各有一胞质环和核质环，由这两种环分别朝核内外各自出8条纤丝，胞质纤丝短而卷曲，核质纤丝细长伸入核内，末端又形成一小环（由8个颗粒组成），型似捕鱼笼，此外，在核孔复合体内部还有一平面对称分布的8个颗粒及11个中央颗粒（或称中央栓），这些结构 物皆是核糖体蛋白构成。所以核孔复合体的结构特点是：对垂直核膜的中心轴是呈八重对称分布格局，而对核膜内外则是不对称分布。核孔复合体的标志蛋白是gp210（跨膜糖蛋白），是起锚定核孔复合体作用。另外，中央颗粒上还有一种P62蛋白。从酵母到人、各类生物细胞的核孔蛋白都具有同源性，说明核孔复合体在进化上高度保守，说明该物质对于生物个体的存在是非常重要的。

2．核膜的主要功能

1. 是核内外隔离屏障，使细胞核成为相对独立、稳定的生理功能系统，核内的渗透压、pH值、电位差、化学成分和电磁效应均有别于细胞质，且维持相对稳定，因而细胞核内的生理生化活动实现专门化。
2. 调控核内外的物质核信息交换，以核孔复合体通道进行的双向选择性物质交换运输，方式有两种：被动扩散和主动运输。以微量注射胶T金测试，核孔通道有效直径约9nm，离子、小蛋白分子代谢物皆由此通道进行自由扩散，而大分子物质则需主动运输。但也有些直接小于9nm得物质也不能自由扩散过膜，反而直径达26nm的物质经主动运输而顺利通过。这是因为核孔复合体有效通道直径会调节，能有选择地控制穿过核孔的物质双向运输。例如：输出核外的物质有在核内组装的核糖体亚单位（RNP颗粒）、mRNA和tRNA前体等，在核内加工完毕的mRNA（成熟的mRNA）可通过核孔输到细胞质中，而核内不均一RNA（hnRNA，即mRNA的前体）却不能穿过，这是由于mRNA的5’端加上了m7GPPPG帽子的选择信号。还有些蛋白有核输出信号NFS。再如：输入核内的物质，有在细胞质中合成的DNA聚合酶、RNA聚合酶、以及组装染色质的组蛋白和非组蛋白、组装核糖体的蛋白，还有激素复合体蛋白等亲核蛋白质，它们之所以都能被选择性的主动进入核内，是因为皆含有一段核定位信号序列，NLS序列，这是定向进入核孔和在核内定位的信号序列。NLS序列与信号肽及导肽不同，它有存在亲核蛋白质的不同部位，并且在引导蛋白质输入后不会被切除，NLS序列是被核孔复合体中的NBP5受体蛋白所识别、结合及介导穿过核孔的。总之，核孔复合体上主动运输的特点可归纳为：1）信号识别；2）载体介导；3）需GTP供能；4）双向选择；5）具饱和动力学规律。
3. 蛋白质合成作用：核外膜外表面附着核糖体，其合成产物由核周隙与内质网相连通的管道输走。

（二）核仁

是间期核中的重要结构之一。其形态、数目和大小在不同生物细胞中表现不同。一般圆球形，也有呈不规则形状的，有的是单个，也有的呈多个的，凡蛋白质合成旺盛的细胞中核仁明显偏大，而蛋白质合成差的细胞中核仁小。此外，核仁在细胞周期过程中表现出周期性的消失和重现规律。这是进行rRNA合成、加工及核糖体亚单位装配的动态表现。

核仁中蛋白质占80％，RNA占10～15％，另外有10～15％的DNA和微量脂类。

核仁无膜包围，其内可分为三种区域：1）纤维中心FC；2）致密纤维组分DFC；3）颗粒组分GC。纤维中心区域有10nm粗的纤丝，是含rRNA基因的染色质纤维。在此区域外围的致密纤维组分区域由大量2～5nm的细纤丝交织成海绵状，这些细纤丝是结合了蛋白质的45SrRNA前体。而在颗粒组分区域中含有许多直径10～20nm的颗粒，这是正在装配中的成熟程度不同的核糖体亚单位，主要是大亚单位细纤丝和颗粒皆是核糖体核蛋白RNPs，除去这些结构剩下的是以可溶性蛋白质组成的核仁基质。

核仁组织区，NOR，是指某一对（或几对）同源染色体上的一种特殊区域，含有许多rRNA基因拷贝，在间期核当中，染色体解螺旋时，NOR区域的染色质纤丝就是插入核仁中纤维中心区的10nm粗纤丝，而到分裂期，核仁中的染色质纤丝螺旋化形成染色体上的NOR区段，有些生物的NOR是位于染色体的次缢痕。例如：玉米的NOR在第6对染色体短臂的次缢痕上，人的NOR在第13、14、15、21、22这五对染色体的次缢痕处。

间期核内核仁明显，是编码rRNA基因的10nm的粗染色质纤丝解螺旋，活跃转录，指导核仁内rRNA合成、加工及核糖体大、小亚单位装配。

分裂期时，rRNA转录停止，那段10nm粗的染色质纤丝螺旋化卷到核仁染色体上去，原已合成及装配的核糖体亚单位都从核孔输出到细胞质中，所以核仁变小而消失。

核仁的主要功能：

1. 是rRNA前体的转录合成及加工的场所
2. 是核糖体亚单位的组装场所。

以染色质铺展技术在电镜下观rDNA转录情况，伸展的DNA纤维上间隔分布有若干段平行细丝组成“圣诞树”结构。这每一段都是rDNA的一个转录单位，而那些细丝即是由RNA聚合酶I附着在DNA上的新转录合成rRNA链，RNA聚合酶I从基因起始端开始边读码转录边向基因终止端移动（每段上约有100～200个RNA聚合酶I在依次移动工作），因此形成顺转录方向逐渐增长的“圣诞树”。在RNA细丝的游离端可见球状的RNP颗粒。在基因终止端完成转录的RNA细丝即脱离DNA链，游离至核仁基质中。

rRNA基因属于中等重复序列DNA，非洲爪蟾的含600个拷贝，人的有200个拷贝，这种串连重复排列的rRNA基因，可保证RNA聚合酶能连续高效大量转录，以使大量装配核糖体，所以每个细胞器需有107个核糖体才能确保其蛋白质合成运转。

注意：上述在核仁中的rRNA基因转录单位，仅包含18S、5.8S和28SrRNA，而5SrRNA基因不在NORs区域，其转录不在核仁中。人约有200个5SrRNA基因拷贝。也是成簇串连排列。由RNA聚合酶III转录，转录后经加工进入核仁颗粒区参与核糖体大亚单位组装。

rRNA前体（45S）合成后，须经过一系列的加工修饰（甲基化、切割降解）才能分成18S、5.8S、28S。注意此加工的对象都不是游离状态的rRNA，而是RNP复合物，经过多步骤剪切、加工组装成核糖体大、小亚单位，由核孔复合体输出到细胞质中去，小亚单位组装快，大亚单位组装较缓慢，所以颗粒区所见的主要是大亚单位。

（三）染色质

1. 概念及类型

染色质：是分裂期染色体的组成物质，也是间期核内能被碱性染料（即胞核染料，例如苏木精、卡红、甲基绿、碱性品红等）染色的物质，是由DNA、组蛋白、非组蛋白及少量RNA组成的串球状结构。

1）常染色质：在分裂期能正常解螺旋，能染色较浅的。（有部分基因在进行转录）

2）异染色质：在分裂期始终保持凝缩，染色较浓。（无转录活性）DNA复制很迟，凝缩早。

I：结构异染色质：分布在着丝粒区、端粒、次级缢痕等部分

II：功能异染色质：在特定的细胞或特定的发育期出现，由常染色质转变而来。例如：正常女性的X染色体，开始2条都有活性，受精16－28天后，一条会随机失活，变成巴氏小体。

活性染色质：具有转录活性的常染色质。

非活性染色质：不转录的染色质，包含异染色质、基因处于暂时关闭的常染色质。如：分裂期、染色体基因处于关闭状态，无转录活性，不转录。

1. 染色质的组成

DNA：组蛋白：非组蛋白：RNA＝1：1：0.6：0.1

（1）染色质DNA

I：单一序列：在基因组中只有一个拷贝或少数几个拷贝，且序列长度比较长，大于103bp，能转录（大多数结构基因都是单一序列）。

II：中度重复序列：重复拷贝数10－105，序列长度平均300bp。大多数是不编码序列，起调控作用，例如：Alu序列家族。但也有进行转录的，如：组蛋白基因、rRNA基因、5SrRNA、tRNA。

III：高度重复序列：重复拷贝数105－107，序列长度5～100bp。都是不转录的。分布在端粒部分、着丝粒部分，富含A、T碱基，在梯度离心时，次要的峰即为高度重复序列，称为卫星DNA。小卫星DNA、微卫星DNA用于遗传系谱分析、亲子鉴定、DNA指纹分析。

（2）组蛋白

染色质中与DNA结合的碱性蛋白，所有真核细胞中都含有五种组蛋白：H1、H2A、H2B、H3、H4。鸟类及鱼类的红细胞中H1被H5取代，（两个特例）。原核细胞中无组蛋白、组蛋白无种属和组织特异性，是进化上保守的一种物质。组蛋白仅在细胞周期中S期合成。

（3）非组蛋白

能与染色体上特异DNA序列相结合的酸性蛋白，有种属和组织特异性。种类众多。功能：1）控制基因的转录和复制；2）协助DNA折叠；3）调节基因表达；4）组成染色体骨架。组蛋白和非组蛋白都在细胞质基质的核糖体上合成的，再进入核内。组蛋白只在细胞周期的S期合成，非组蛋白则在不同时期都可能合成。

1. 染色质的结构

（1）解聚的结构

自然结构为30nm的纤丝，经盐处理后解聚呈10nm的直径。

（2）核小体结构要点：

I：200bpDNA + 组蛋白八聚体颗粒+一分子H1＝核小体；

II：H2A、H2B、H3、H4各二分子构成扁粒状；

III：其中146bpDNA片段绕1.75圈；

IV：H1锁住了DNA进出端遮盖了约20bp；

V：核小体之间的连接DNA。

（3）DNAase I超敏感位点与核小体分布的关系：

短时间、微量切割DNA时，切割位点处于一些特异位点（超敏感位点）。超敏感位点易于被切割，是由于该区域不受组蛋白所保护，（无核小体结构），所以易于被核酸酶切割。敏感性为其它区域的100倍，后来发现，超敏感位点位于活性基因的启动子处。

（4）核小体结构与DNA复制及转录的关系

核小体是染色质的基本结构，复制期（S期）核小体的组蛋白八聚体并不解聚，而是以全保留方式组装。也就是当DNA半保留复制的同时，组蛋白也组装完整的八聚体颗粒与DNA新链构成核小体，其结果显示一条DNA子链上全是新核小体，而另一条DNA子链上全是老核小体，两者不出现混杂现象。

在DNA转录过程中，活性染色质结构形成原因：

a：核小体相位改变

b：核心组蛋白乙酰基化

c：H1磷酸化

d：HMG影响

e：“核小体犁”。

（四）核基质

间期核中除了核被膜、核纤层、染色质和核仁之外的基质部分，称为核基质，已知其中有的蛋白质纤维构成的网络结构，故称为核骨架。这是由10多种非组蛋白纤维蛋白及少量RNA构成，该结构的外形大小与细胞核基本一致，其外缘与核纤层相连接。

核骨架的功能是：1）维持细胞核形态；2）对DNA、染色质纤维的核内空间排列起支附着作用；3）与DNA复制、转录以及核内大分子物质加工、运输等功能有关。另外，最近发现“核体”可能是核组分的“分子货仓”。

三．染色体

（一）中期染色体的形成

由间期核中核小体组成的染色质基本结构，在分裂期是如何浓缩形成染色体的，现理论解释：四级螺旋模型。

 一级结构 二级结构 三级结构 四级结构

 组蛋白八聚体 H1螺旋 螺旋 折叠

DNA－－－→核小体－－－→螺线管－－－→超螺线管－－－→染色体单体

压缩为1/7（10nm纤维） 压缩为1/6 压缩为1/40 压缩为1/5

 解螺旋

由DNA螺旋浓缩到染色体单体，其长度共压缩了8400倍。

关于染色体的内部结构，现已知每条染色体中都有一个由非组蛋白构成的染色体骨架，即对中期染色体标本采用的Nacl或硫酸葡聚糖加肝素处理，除掉组蛋白核非组蛋白，在电镜下可发现有一个形态、长度都与原染色体相似的网状纤维骨架。经凝胶电泳分析表明其中有30多种非组蛋白，主要是三种（例如DNA拓扑异构酶II），电镜下还可见染色体骨架上有许多拓展裸露的DNA侧环，侧环基部固定在骨架内，由此有人提出“玫瑰花环”的放射环模型。关于这种染色体骨架——放射环的发现，解释了染色体空间构型的支撑问题，也解释了染色体中非组蛋白的结构作用。现一般认为，四级螺旋模型中所说的二级结构为30nm，染色质纤维进一步螺旋折叠，就是在这种非组蛋白支架上卷曲完成的，但对3－4级结构的认识尚未统一。

（二）染色体的外形结构

中期染色体是由两条染色单体所组成，它们互称姐妹染色单体，在着丝粒之处相连。每条染色体以着丝粒处分为两个臂，两臂等长的称为等臂。两臂长度不等则称为长臂（q）和短臂（p）。染色体着丝粒处的缢痕称为主缢痕，而其它部位的缢痕都称为次缢痕。有少数染色体在末端附近有一次缢痕。

缢痕是核仁组织区（NOR）所在部位，这种具NOR的染色体也可称为核仁染色体（例如：人的13、14、15、21、22号染色体）。每条染色体臂的末端区域称为端粒，维持染色体结构稳定作用。

着丝粒与着丝点

电镜下观察着丝点是由蛋白质构成的三层盘状结构，外板和内板的电子密度很深，而中层较浅，染色体上有环形的染色质纤维伸入内、中层，纺锤丝微管与外层相连接。

（三）染色体的类型

1. 中着丝粒染色体
2. 近中着丝粒染色体
3. 近端着丝粒染色体
4. 端着丝粒染色体

（四）染色体数目变化

染色体都是成对存在的，在真核生物的体细胞（即非生殖细胞）中，染色体组为二倍体（2n），每对互称为同源染色体。在成熟的生殖细胞中，由于经过了减数分裂，染色体组为单倍体。如果某物种的染色体是在基数（n）上整倍数增加，则称为整倍体。例如：三倍体3n，四倍体4n等。多倍体分为同源多倍体（如：AAAA或BBBB）和异源多倍体（AABB）。另外，还有非整数倍存在，例如：单体2n－1；三体2n+1；缺体2n－2

1. 染色体的半保留复制：

DNA是半保留复制，染色体也是半保留复制。每条染色体单体实质是由一条DNA双链经过螺旋浓缩而成。

1. DNA的关键序列

染色体中三个必备的功能元件：

* 1. 自主复制的DNA序列（ARS）：是一段富含AT的序列，是DNA复制的起点，能确保染色体的自我复制，保持细胞上下世代的遗传物质完成一致。
	2. 着丝粒DNA序列（CEN）：是染色体着丝粒中关键序列，能确保染色体遗传物质在细胞分裂中均等分配到两个子细胞中去；
	3. 端粒DNA序列（TEL）：端粒由TEL序列和端粒蛋白（即端粒酶）所构成，TEL序列是含（T2G4）n的重复序列。它的存在能避免核酸酶对染色体末端DNA序列的切除。而端粒酶则是由RNA和蛋白质所组成的逆转录酶。它能以其内含的RNA为膜板，合成（T2G4）nDNA序列，去填补染色体端粒序列复制时5’端RNA引物切除所留下的缺口。生殖细胞、干细胞、肿瘤细胞中的端粒酶活性高。

酵母人工染色体YAC，用它作为外源DNA的载体，可克隆很大的DNA分子。（即将三个序列组到一个DNA上，再载入酵母细胞中）。这是应用细胞生物学知识来解决分子生物学研究手段的一个典型例子。

1. 多线染色体和刷形染色体

1．多线染色体

（唾腺细胞中的染色体称为唾腺染色体）

存在于双翅目昆虫的唾腺、气管、肠和马氏管细胞中（唾腺细胞中的又叫唾腺染色体）。多线染色体的体积比体细胞的常染色体大1000倍。在幼虫生长过程中具多线染色体的细胞数目不增加，仅增大体积，其内的多线染色体也随之增大。

多线染色体的生理特征：

（1）是长期处于永久性前期状态

（2）同源染色体配对。所以染色体数目比其它体细胞中的减少一半，多线染色体实质是由1024条螺旋程度不高的染色质纤维平行排列组合而成，每条染色质纤维上的染色粒又平行排列构成染色体上的浓染横带，带和带间都含有基因，所以一条多线染色体上就呈现有许多宽窄、深浅不同的带纹。现认为每条带纹可视为一个遗传标记。

多线染色体是由核内有丝分裂的结果，即核内染色质纤维发生多次复制而不分离，故成熟的多线染色体是经过了10次复制：210＝1024条染色质纤维组合而成。在果蝇个体发育的某些生理阶段，多线染色体上部分带区会出现局部膨大的胀泡（puff）。最大的胀泡叫Balbiani环（巴氏环）。出现一段时间后又消失复原。

现已知膨泡是基因活跃转录的形态标志，所以膨泡上可见明显的带纹，根据带纹可推测是基因正在转录。所以它是研究基因表达的好材料。用昆虫蜕皮激素处理或低温处理能诱导膨泡的形成，而用放线菌素D能阻碍胀泡的形成。

2．刷形染色体

是存在于鱼类、两栖类，爬行类和鸟类卵母细胞中巨大染色体。减数分裂前期I的双线期二价染色体。它的形态特征是：两条同源染色体之间多点交叉，而每条染色体主轴上又呈现有众多的侧环，光镜下类似试管刷形状，其体积巨大，比多线染色体还大数倍，电镜下看，染色体主轴上串连有许多颗粒状的染色粒，每个染色粒向其两侧分别伸出一对形态大小相同的侧环（每个染色体上约5000～10000个侧环），两侧环上密布许多细丝（细丝游离端附有蛋白质颗粒），由于细丝长度不同，侧环都是一边较细，一边较粗。

**7.8教学单元八**

第九章 核糖体

1. 核糖体是体积较小的无膜细胞器，在光镜下看不到。
	1. 一般性质

1．存在与分布

核糖体存在一切生物的细胞中，包括真核细胞和原核细胞。这是有别于其它细胞器的特点。在真核细胞中，有些核糖体游离分布在细胞质基质中，也有许多附着在rER膜及核膜外表。此外，核糖体分布在线粒体、叶绿体基质中。在原核细胞中，大量核糖体游离在细胞质中，也有附着在质膜内侧面。

2．形态大小

直径12～8nm，由大小亚单位组成，通常大亚单位附着在内质网膜或核膜表面。当进行蛋白质合成时，小亚单位是接触mRNA才与大亚单位结合。而合成完毕后自动解离分开。多个核糖体还可由mRNA串连或多聚核糖体，每个多聚核糖体往往由5～6个核糖体串成，但也有50多个以上的，如：肌球蛋白中由60～80个组成。

3．数量和分布

细胞中核糖体数量多少不一。一般增殖速度快的细胞中多，分泌蛋白质的分泌细胞中也较多。例如：分泌胆汁的肝细胞中，为6×106个。大肠杆菌：15～15000个。

（S为沉降系数衡量单位，并非S值的增加，是因为S值的变化与颗粒体积及形状相关）

不同类型生物细胞中，核糖体大小与组分有一定差异。

分为：80S型（真核）：60S大亚单位、40S小亚单位

70S型（原核）：50S大亚单位、30S小亚单位

叶绿体中的核糖体与原核生物的相似，而线粒体中的核糖体较小且多变，一般它们都划为70S型。例如：哺乳动物中为55S型。

（二）化学组成

主要成分：蛋白质和rRNA，极少或无脂类。

在70S型中，蛋白质：rRNA＝1：2；在80S型中，为1：1。

图表见P304。

1. rRNA的类型

70S和80S型核糖体中都含有5SrRNA，其结构大小十分接近，都由120或121个核苷酸组成，这表明古核生物、真核生物和真核生物细胞在进化上的亲缘关系，是残存在生物体内的“分子化石”。80S核糖体还含有真核生物常有的5.8SrRNA，它以氢键与28SrRNA结合，也可解离。

1. 核糖体蛋白质类型

真核细胞、核糖体大亚单位有49种（L1－L49）蛋白质，小亚单位有33种（S1－S33）蛋白质。原核细胞、核糖体大亚单位有31种（L1－L31）蛋白质，小亚单位有21种（S1－S21）蛋白质。rRNA在核糖体亚单位上内部都构成特点的臂环结构，蛋白质分不同层次先后与rRNA联结组装。

（三）核糖体结构

1. 核糖体外部构型

原一般描述成一大一小的亚单位组成的“不倒翁”形。现在认为两个亚单位是“无指手套”状弯曲不规则形。结合时，大小亚单位从其凹槽形成mRNA的通道，而大亚单位内部还有一条垂直于通道的隧道，新合成的多肽链到此隧道。

核糖体构型稳定性依靠镁离子，低浓度的Mg2＋是核糖体结构的粘聚剂，离体实验中，去除Mg2＋时，大小亚单位分离，当Mg2＋达到0.001M时，大小亚单位结合成单个核糖体，当Mg2＋再增高时，两个亚单位还可聚合成二聚体。

1. 核糖体活性部位

有6个与蛋白质合成功能有关的结合位点与催化位点。

* 1. 与mRNA的结合位点
	2. 与新掺入的氨酰tRNA的结合位点（A位点）
	3. 与延伸中的肽酰tRNA的结合位点（P位点）
	4. 肽酰转移后与即将释放的tRNA的结合位点（E位点）
	5. 使肽酰tRNA从A位点转移到P位点有关的转移酶的结合位点。
	6. 肽酰转移酶的催化位点

rRNA在核糖体进行蛋白质合成中的主要功能是：

（1）具有肽酰转移酶的活性

（2）前tRNA提供结合位点（A、P、E位点）

（3）为多种蛋白质合成因子提供结合位点

（4）在蛋白质合成起始及肽链延伸中与mRNA结合

核糖体蛋白的功能推测：

（1）推测rRNA折叠成有功能的三维结构

（2）对核糖体构象发生一系列变化起调控作用

（3）在核糖体的结合位点上甚至可能在催化作用中，r蛋白与rRNA共同行使功能。

（一）多聚核糖体

由多个甚至几十个核糖体串聚在一条mRNA上高效地进行多肽链合成，每个多聚核糖体上所固有地核糖体数目取决于mRNA地长度，即mRNA越长，核糖体就越多，多肽链合成速率提高与结合在mRNA上的核糖体数目成正比。在真核细胞中，多聚核糖体通常附着于内质网膜外，或游离在细胞质基质中（可能是附着在细胞质骨架上）。这是对mRNA高效利用和对多肽链合成数量调整的最佳合成。

（二）核糖体上的蛋白质合成的基本环节（以原核细胞为例），见P312。

（三）核糖体的分离和重组

在生化实验技术下，可在体外条件下将核糖体中的rRNA和蛋白质全部分离提纯，也能将这些组分重新组装成有活性的核糖体。这些分离后的组分若将其混合，在无细胞结构条件下，它们能自行装配。如果再给这样重建的核糖体，提供合适的工作条件，它们又能自组装。有一些蛋白质是直接与rRNA结合，称为初级结合蛋白，而另一些蛋白质则是与初级结合蛋白结合。称为次级结合蛋白。也就是说，核糖体上的蛋白装配是有顺序和规律的，还具有以下特点：

* + - 1. 大小亚基的蛋白都有一定的专一性结合特性，例如：细菌的大亚单位蛋白质与23SrRNA结合，小亚单位蛋白专门与16SrRNA结合。
			2. 细菌的核糖体小亚单位蛋白质无种族特异性，即由不同细菌种群提取的小亚单位的蛋白质和rRNA随机结合，均可装配成有功能的30S亚单位，这说明原核生物核糖体进化保守性（抗生素的广谱杀菌作用与此直接有关）。
			3. 原核生物和真核生物核糖体的亚单位彼此不同，二者组装的杂交核糖体，不能合成蛋白质。
			4. 大肠杆菌与玉米叶绿体的核糖体极相似，可相互交换亚单位，仍具有合成功能。
			5. 线粒体的核糖体与原核生物的差异较大，将它们亚单位相互交换，杂交核糖体无活性。

三．RNA在生命起源中的地位

具有催化作用的一系列RNA统称核酶（ribozyme）。例如：rRNA已知具有肽酰转移酶活性，推测RNA是生命起源最早的生物大分子。因为它既有遗传信息载体的功能，又有酶催化功能。

1. 细胞骨架

真核细胞中由多种蛋白质纤维组成的网架体系，称为细胞骨架。广义的包括细胞核骨架（核内骨架、核纤层及染色体骨架）、细胞质骨架（微丝、微管、中间纤维）、细胞膜骨架及细胞外基质，而通常狭义指细胞质骨架。功能是：（1）维持细胞整体形态和内部结构空间的有序分布；（2）与细胞运动、物质运输、能量转换、基因表达、信息传递、细胞分裂、细胞分化等生命活动密切相关。

一．微丝

（一）组成与性质

主要成分是肌动蛋白actin，是在真核细胞中的直径为7nm的骨架纤维。肌动蛋白的单体是球形（G－肌动蛋白），两股由G－肌动蛋白联结成的单链相互缠绕螺旋形成纤维型的变化是自组装的，除肌肉细胞中的细肌丝中的微丝以及肠上皮细胞微绒毛中的微丝是稳定的结构外，通常细胞中的微丝都是处在组装和解聚的动态之中。微丝装配具有极性（即有正向性），并常表现出一端装配，而另一端脱落的踏车行为现象（trend milling），脱落下来的单体进入胞质中的肌动蛋白单体库。关于微丝组装的适宜条件是：Mg2＋和高浓度Na＋、K＋，而解聚的条件是：Ca2＋，低浓度的Na+、K＋和ATP。

微丝的形态是细而长，经常成束平行排列，也有组成疏散的网络。在不同类型的细胞中，微丝还含有不同种类的微丝结合蛋白，形成各自独特的结构或特异的功能。例如：肌细胞中的就有肌球蛋白myosin，原肌球蛋白和肌钙蛋白等。肌球蛋白约占肌肉中蛋白总量的一半，由双股多肽链盘绕成像“豆芽”状的纤维，再由多条肌球蛋白成束构成肌原纤维中的粗肌丝，其上外露的“豆芽”头部（豆芽的头是横桥）具ATP酶活性，是粗肌丝与细肌丝（肌动蛋白纤维）能暂时性结合的部位，导致细肌丝与粗肌丝间相对滑动的支点。而原肌球蛋白和肌钙蛋白，则是特异性的附着在细肌丝（F－肌动蛋白纤维）上的两种微丝结合蛋白，它们是以构象变化方式来调节细肌丝和粗肌丝（肌球蛋白头部）的联系。

在研究微丝时，常采用“细胞松弛素B”cytochalasinB，简称CB，是由真菌常蠕胞的代谢产物中提取的一种生物碱，能破坏微丝网络结构，对微丝的装配聚合有专一性抑制，故可用以判断细胞哪些活动方式受微丝控制。且从试验环中除去CB后，微丝又恢复正常结构和功能。由真菌中提取的鬼笔环肽，使肌动蛋白纤维稳定，抑制解聚。

（二）微丝的主要功能

其单独的功能：

1. 肌肉收缩

动物骨骼肌（横纹肌）肌细胞中的收缩结构单位是肌原纤维，肌原纤维由粗肌丝和细肌丝共同构成，粗肌丝是由若干条肌球蛋白分子平行排列成束状，而细肌丝则是由F－肌动蛋白纤维结合了原肌球蛋白和肌钙蛋白组成。肌原纤维上可见许多宽窄不同、深浅不同的横纹带，其中浅带区中的深细带（Z盘）之间称为肌小节，这是肌肉收缩的主要功能单元。整块肌肉的收缩实质是由其中每个肌小节内的粗肌丝与细肌丝之间相对滑动所致。

其收缩的基本过程是：中枢神经系统的兴奋信号传到肌膜上，引起反极化，再经T小管传至肌质网，引起肌质网膜反极化，Ca2＋通道打开，肌质网内Ca2＋释放到肌浆中，引起肌钙蛋白构象变化，并牵动原肌球蛋白移位，使F－肌动蛋白纤维与肌球蛋白头部结合的部位暴露出来，因此粗细肌丝之间建立横桥联系，拉动细肌丝在粗肌丝上滑动，导致肌小节收缩。在横桥联系过程中，肌球蛋白头部ATP酶被激活，每水解1个ATP，使细肌丝滑动10nm。如果兴奋信号终止，肌质网膜立即复极化，Ca2＋泵从肌浆中回收Ca2＋，导致原肌球蛋白重新掩盖肌动蛋白纤维上的结合部位，ATP酶重新失活，粗细肌丝都恢复原位，从而肌肉松弛。

1. 控制细胞质的运动
	1. 胞质环流（cyclosis运动）：最明显、典型的是在轮藻和网藻细胞中，由于在流动的内质和静止的外质间的界面上，有成束的微丝平行排列，能控制细胞质流动方向和动力。
	2. 穿梭流动：原生生物的绒泡菌中，细胞质会沿着菌体长轴方向来回往返和流动。这是由于其内的肌球蛋白系统，依赖Ca2＋浓度和ATP所致的流动。
2. 决定细胞的移动和形状变化
	1. 阿米巴运动：变形虫、中性白细胞、巨噬细胞等是细胞变形而移动，即前端伸出伪足，后端向内收缩，胞内原生质也随之向前流动，这是由微丝调控的。
	2. 变皱膜运动：体外培养细胞等依靠其底部局部突起为支撑点，缓慢向前移动，并不断改变细胞形状，改换支撑接触点。
	3. 细胞形状变化：例如：质膜上内吞、外排的膜泡形状变化，或动物分裂末期的细胞中部缢缩形成分裂沟；胚胎发育中的原肠胚形成和神经胚形成。缢缩的“瓶颈”处都有许多微丝组成的收缩环，收缩环的收缩则导致形状的改变。

4．非肌细胞中的应力纤维

真核细胞中，存在有大量微丝来组成的应力纤维，在细胞质中执行着类似的肌原纤维的收缩功能，在细胞形态发生和细胞分化上都有重要作用。

1. 微管Microtubule
	1. 结构和组成

是中空、笔直的管状物，长度可变，（几微米至几厘米），外径20-25nm，内径15nm。主要组分是微管蛋白，占总量的80～95％。此外，还有微管关联蛋白。微管蛋白分子有α和β两种类型，其氨基酸序列略有差别，α和β以疏水键联成形成αβ二聚体，若干个二聚体首尾相联可组成一条原纤维，而13条原纤维纵向平行排列组成微管的管壁，所以微管横切面可见13个微管蛋白分子，各种真核细胞中的微管蛋白结构基本相同。

* 1. 分布和形成

广泛存在于真核细胞中的细胞质中，呈网状或束状分布。并参与纺锤体、鞭毛、纤毛、（鞭毛）基体、中心粒、（神经）轴突、神经管等结构，参与细胞形态维持、细胞运动、细胞分裂和胞内物质运输等生理活动。微管也是自组装结构，通常形成于中心粒、基体等固定区域，该处被称为微管组织中心（MTOC），微管的负极指向MTOC的，而正极则是背向MTOC。

微管的装配和解聚一般是受严格的时间和空间控制的，一定条件下，同一条微管上的装配和解聚可同时进行，即一端在装配，另一端在解聚，亦称踏车现象。两者的速度差别就决定了此微管是延长或缩短，不过，鞭毛、纤毛和中心粒的微管通常是不解聚的。

组装条件：生理温度、微管蛋白浓度、能量GTP、Mg2＋及低浓度Ca2＋。

解聚条件：高浓度（大于1mM）Ca2＋，低温、高水压、解聚后的以二聚体存在于细胞质中。

微管研究的特异药剂：秋水仙素、秋水酰胺、长春花碱等生物碱能阻止微管蛋白组装，而紫杉酚和重水（D2O）会促进微管装配。

装配方式：αβ二聚体头尾相接组成原纤维，多条原纤维并列再组成片状物，当片状物包含13条原纤维时，则卷拢形成微管，其一端继续添加。

（三）鞭毛和纤毛

由鞭杆和基体（基粒）两部分组成（基体是嵌入质膜内的结构）。鞭杆横切面而呈现（9+2）微管构型。即外围有9组二联体微管环绕中央由中央鞘包围2个微管。每个二联体中有A管和B管。A管管壁完整由13条原纤维构成。而B管管壁仅10条原纤维，另3条共用A管。每个A管上（顺时针）向相邻二联体的B管伸出2个“弯钩”状的动力蛋白臂（可在B管上滑动），此外还向中央鞘伸出一根放射幅（其幅头也可在中央鞘上滑动）。

基体的横切面呈现（9+0）微管构型，即外围环绕9组三联体微管；中央无微管。三联体排列呈“风车状”，每个三联体由A、B、C三管组成。

中心粒内的微管构型与基体的相同。

（四）微管的主要功能

1. 维持细胞形态的支架作用。有些动物细胞及低等植物细胞呈现非球形，其非对称性形态维持是依靠微管起支持作用。此外，轴突、纤毛、鞭毛等特化结构也是以微管为支架的。
2. 控制细胞分裂时的染色体运动。纺锤体的纺锤丝皆由微管构成，包括三种类型：着丝点（动粒）微管、连续微管、中间微管。

细胞分裂后期两组染色体分别向两极移动是由微管牵引所致（秋水仙素处理可证实），其作用机制可认为是：由动粒微管缩短产生的拉力加上连续微管伸出产生的推力（注意：拉是指拉染色体；推是推两极）的共同作用结果。上述两种微管的长度变化是因微管蛋白去组装或组装的缘故，而微管联接处的滑动是类动力蛋白（胞质动力蛋白）作用远因。

1. 控制细胞内的物质运输：
	1. 植物细胞壁形成时，对纤维素沉积排列起导向定位作用；
	2. 对神经轴突中的细胞器、小泡和颗粒的快速运输作为轨道（由驱动蛋白Kinesin和胞质动力蛋白dyemin提供运输能量）；
	3. 动物皮肤细胞中色素颗粒的迅速转运。
2. 决定了鞭毛（或纤毛）的摆动机制。其摆动可分解为若干局部弯曲运动，这是由轴心中所有的相邻二联体之间相互滑动所致，也就是说其轴心中的微管构型不是弹性结构，而是能变位联合的刚性结构。相邻二联体之间的相互滑动，关键在于动力蛋白臂。

三．中间纤维IF

直径为10nm，介于微管和微丝之间，故名中间纤维。其化学性质不同于微管和微丝，尚无中间纤维能特异作用的工具药。

分类：

1. 角蛋白纤维：主要存在于上皮细胞中
2. 波形纤维：主要存在于间质细胞、成纤维细胞中。
3. 结蛋白纤维：主要存在于成熟的肌细胞中。
4. 神经元细胞：只存在于神经细胞中
5. 核纤层蛋白：核内分布的中间纤维
6. 神经胶质纤维：只存在于神经胶质细胞中。

所以各种类型的中间纤维的分布具有严格的组织特异性。

各类中间纤维的肽链序列由均有一段310氨基酸的α螺旋区，表明它们是相同一类基因家族，在进化上具有高度保守性。

中间纤维的功能：1）参与细胞骨架的支撑作用；例如：角蛋白纤维参与桥粒的结构；结蛋白纤维参与肌原纤维上的Z盘构造；神经蛋白纤维多股组成神经原纤维；2）固定细胞核和细胞器在细胞内的相对位置；3）推测它与细胞内信息传递及mRNA运输有关。

细胞骨架主要类型间的比较：P343，表10-4。

分裂期中核纤层结构动态变化对核膜崩解及重建的调控作用，核膜内层具核纤层蛋白B受体，可介导核纤层蛋白B与核膜结合。在分裂前期，核纤层蛋白磷酸化，导致核膜和核纤层解聚，核膜碎片形成核膜小泡，核纤层蛋白B结合在小泡上，而核纤层蛋白A水解为可溶性单体分散，待末期分裂时核纤层蛋白又发生去磷酸化，将核膜小泡引导聚集在染色质周围，相互融合重新组装成的核纤层及双层核膜。

**7.9教学单元九**

第十一章细胞增殖及调控

一．细胞增殖的意义

细胞增殖（cell proliferation）是生命活动中的一个重要部分，对于多细胞生物体的发育以及生物种群的延续都具有十分重要的意义。

二．细胞周期（cell cycle）

（一）细胞周期的概念

细胞增殖包括：细胞生长、DNA复制和细胞分裂三个主要事件，构成细胞周期，可分为四期：G1期（合成前期）、S期（DNA合成期）、G2期（合成后期）和M期（分裂期）。因为分裂期染色体出现明显形态特征，所以通常从一次分裂中期到下次分裂中期的历程称为一个周期，后期又可分为前期、中期、后期和末期。

从细胞增殖行为事看，细胞在晚G1期开始分歧为三类：

* + 1. 周期性细胞，即持续在周期中运转的细胞。
		2. G0期细胞（休眠细胞）：即可暂时脱离周期不增殖，但在适当刺激下仍可恢复进入周期的细胞
		3. 终端分化细胞（特化细胞）：不可逆的脱离周期，丧失分裂能力，但保持生理机能活动的细胞。

（二）细胞周期的速率

一般规律：

1）S期长，M期短；

2）G1期时间（tG1）易变，但tG2、tS和tM都变动不大

3）tG1长短是细胞周期速率变化的基础。

仅M期可依据染色体形态变化来判断。

3H－TDR脉冲标记和放射自显影观测：标记物渗入仅S期细胞（只有S期细胞被标记上了）；最先在M期出现的标记细胞是被标记的S期最晚期细胞；

细胞周期各期时间推算：

1. TG2＝换液洗脱－→被标记M期细胞出现
2. TM＝被标记M期细胞出现－→占M细胞总数最大值
3. TS＝被标记M细胞达总数的50％－→降回50%
4. TC=被标记M细胞出现－→再次开始出现
5. TG1＝TC－TG2－TM－TS

（四）细胞周期同步化的人工制备

生物界种种天然细胞群体呈现自然同步化现象，但一般的体外培养细胞群体皆呈现非同步化现象。所以细胞生物学研究常需要人工同步化的实验过程。

M期细胞选择收集法；过量TdR双阻断法；分裂中期阻断法

1. 细胞周期时相及其主要事件
	1. 细胞周期检验点

细胞周期沿G1－→S－→G2－→M有序进行，是与细胞分裂周期有关的基因cdc有序表达结果，而cdc基因的表达效应是受周期中的一些检验点（调控点）监控的，以保持严格有序，精确的运转，而不正常的细胞会被阻止在检验点阶段。常说的有G1/S转换点、G2/M检验点、中期后期转换点等。这种特异的监控机制可鉴别细胞周期进程中的错误，并诱导产生特异的抑制因子，阻止细胞周期进一步运行，若这些检验的功能失控，其后果是细胞癌变或细胞死亡。

* 1. 细胞周期各阶段的主要生化活动。
		1. G1期：此期细胞内代谢活跃，细胞生长、体积增大，主要进行RNA和蛋白质的合成。若G1期的蛋白质及RNA合成受阻，则细胞不能进入S期。
		2. S期：此期细胞主要生化事件是DNA合成复制，其次还有组蛋白、非组蛋白及RNA的合成，并伴随着核小体结构复制。三个特点：1）四种脱氧核苷酸合成速度不均一：S期初期G－C含量高，后期A－T含量高；2）染色质复制早晚不同，常染色质在S期前半期复制，异染色质在S期后半期复制。3）DNA合成和组蛋白合成紧密相联，例如：用放线菌酮抑制组蛋白合成，则DNA合成也马上停止。反之，若用羟基尿来阻断DNA合成，组蛋白也随即停止合成。
		3. G2期：此期细胞生化活动是为M期的细胞分裂作准备，主要是活跃地合成G2周期蛋白、微管蛋白、RNA及ATP，这些都是通过G2/M检验点所必需的。
		4. M期：分裂中，细胞内生化合成活动减弱，例如：RNA合成停止，蛋白质合成减少，此期仍有少量非组蛋白合成。
	2. 细胞周期运转的调控因子
1. 早期染色体凝集现象PCC。

以M期的Helae分别与G1期、S期及G2期的Helae相融合，发现那些原本不会出现染色体形态的间期细胞核中呈现凝集的染色体，形态各异。由此揭示M期细胞中具有诱导染色质凝集的活性因子，统称成熟的促进因子MPF（maturation promoting factor）。PCC现象不受物种分类限制，人、牛、马、鸡、鱼、昆虫的细胞之间都能诱导PCC，MPF在真核细胞中普遍存在。

1. MPF的生化本质和功能——CDK激酶

已知从酵母到人类的所有真核细胞的M期启动是受同一机制调控，即MPF。其生化本质是蛋白质激酶，可催化若干种蛋白质磷酸化，而引起这些蛋白质的结构和功能状态的改变，从而导致细胞内某些代谢活动变化。有活性的MPF实质是由P34cdc2和cyclin两部分组成，P34cdc2是cdc2基因的产物——P34蛋白，其单独存在时无激酶活性，当进行M期时与细胞周期蛋白Cyclin相结合。其Thr14，Tyr15，Thr16磷酸化，随后在磷脂酶cdc25c的催化下，前两者发生共磷酸化，从而表现出CDK激酶活性，但到分裂中期以后，由于Cyclin的脱落，经S期促进因子APC作用，周期蛋白循泛素化途径降解，导致其激酶活性丧失。所以P34cdc是MPF的催化亚单位，而Cyclin蛋白是MPF的调节亚单位。

研究已知，这类蛋白质激酶复合体对细胞周期运行有重要作用，故被喻为驱动细胞周期运转的引擎。细胞周期蛋白Cyclin现已知有A、B、C、D、E、F、G、H等多种，其共同特点是在细胞周期中呈现含量增长与消失的周期性变化规律，而且在不同阶段其为主的类型有不同。

P34cdc激酶类现又称周期蛋白周期蛋白依赖性激CDK，现已知11种编码CDK的基因，各种CDK蛋白的作用周期不同，它们在细胞周期中含量不出现波动，仅发生去磷酸化与磷酸化周期性变化的规律的演变，故使得CDK激酶活性出现规律性变化，从而导致细胞周期中的一系列事情发生。

1. 有丝分裂（mitosis）过程分析
	1. 前期Prophase

主要事件：染色体凝缩，分裂极确定，核仁解体和核膜消失。

1．分裂极的确定

纺锤丝决定了细胞分裂的方向，而其确定与中心粒活动相关。中心粒自我装配、生长和转移呈周期性变化。

2．核仁解体

3．核膜消失：前期末，MPF诱导核纤层蛋白发生去磷酸化。网络降解而和核膜破碎。

前期MPF导致的下游事件：纺锤体组装，染色体凝集、核膜和核小体解体。

（二）中期

此期染色体全部移到赤道板位置排列“染色体列队”，是由于以两极对染色体牵引为动态平衡所致。在分裂前期，染色体动粒上聚集有Mad和Bud蛋白，用动粒与纺锤体微管联结，其上Mad和Bud蛋白则消失，因而染色体列队完成。

（三）后期

此期主要事件：染色体着丝粒粒区纵向断裂，一分为二。两姐妹染色单体分别趋向两极。

（四）末期

此期的主要事件：子核形成的胞质分裂。胞质分裂是指核分裂以外的细胞质部分分裂。动物细胞是以中部缢缩方式，而植物细胞是以形成细胞壁方式进行胞质分裂的。

后期到末期MPF导致的下游事件有：染色体分离、解螺旋，核膜和核纤层重建，纺锤体解体，胞质分裂。

1. 减数分裂

（一）减数分裂的特点及生物学意义

是生殖细胞成熟过程中的特殊有丝分裂，其特点是：一次DNA复制，连续两次细胞分裂，结果为染色体数目减半。

其生物学意义：（1）是使亲代与子代之间的染色体数目保持恒定，遗传稳定性，保持物种的稳定遗传。（2）在其过程中，发生了非同源染色体的随机组合，以及非姐妹染色单体之间局部区域的交换重组，从而增加遗传变异，增强生物对环境变化的适应性（遗传变异性）。

（三）减数分裂的过程分析

第一次减数分裂：前期I（细线期—→偶线期—→粗线期—→双线期—→终变期）

中期I、后期I、末期I（分裂间期或长或短，无DNA合成）

第二次减数分裂：前期II、中期II、后期II、末期II。

1．前期I各期形态功能特征：

1. 细线期染色体呈细长盘绕的单条纤维，其上有众多染色粒分布。
2. 偶线期的同源染色体开始配对，配对区形成联会复合体结构（SC），此期有Z－DNA合成，即ZYgDNA，其活跃转录与同源染色体配对有关。
3. 粗线期的同源染色体配对完毕，SC中呈现重组节结构，此期有P－DNA合组蛋白合成，粗线期每对联会的同源染色体结合紧密，形态短粗，称为二价体或四分体。
4. 双线期的同源染色体之间局部分开，形成“麻花”状，这是粗线期发生同源染色体的非姐妹染色单体之间片段交换的结果：卵细胞双线期的RNA转录活跃。
5. 终变期染色体浓缩凝集，交叉点移向染色体臂端（称为端化），核仁消失。

2．其它时期的形态功能特征

1）减数分裂I的染色体形为有别于普通有丝分裂，是同源染色体配对－—→同源染色体分别趋向两极，而不是染色单体分别趋向两极，这是由于每条染色体两侧的两个动粒移位朝向同一极的缘故。但这一对动粒究竟朝向哪一极是随机的，所以后期趋向某极的父方、母方来源的染色体是随机组合，因而导致子代基因的遗传变异。

2）细胞遗传学研究证实，在偶线－粗线期，同源染色体的非姐妹染色单体之间发生了局部片段的交换，造成子代染色体上的基因重组，减数分裂所形成的4各配子的单倍基因组各不相同，所以这也是导致后代遗传变异的另一重要机制。而确保此期发生遗传物质交换的结构基础，是联会复合体。

（三）联会复合体Synaptonemal complex,SC

联会时，同源染色体之间纵向平行联结在一起，电镜下可见，其联结间隙中有SC结构，这种亚微结构在各种动、植物中都基本一致。SC主要由碱性蛋白质组成，含有RNA及微量DNA。其结构形式为：在紧密配对的两条同源染色体之间的间隙两侧，各有一条深色的纵向分布的侧生组分，这两条侧生组分之间是100nm宽的明亮中间区，向中间区中央有一条较浅的纵向分布的中央组分，其次，在侧生组分与中央组分之间又横向排列有许多L－C纤维，所以SC结构像“梯子”。

SC组装始于偶线期，多由靠核膜的一端拉链式使两条染色体靠拢配对，到粗线期联会完成，并在非姐妹染色单体之间发生局部片段的交换重组，到双线期SC开始解体。

SC的功能：

1. 维持同源染色体精确配对的结构
2. 确保非姐妹染色单体之间的DNA片段交换的机构

第十二章 细胞分化与基因表达调控

一．细胞分化的基本概念

1. 什么是细胞分化（Cell differntiation）

由受精卵开始在胚胎发育中演变出各种类型的组织细胞，细胞之间的形态、结构和功能都发生了稳定的差异变化，这种差异形成的过程称为细胞分化。

胚胎发育及个体发育都是通过高度精确有序的细胞分化过程来实现的。

例如1：原肠胚期三个胚层的发育趋势：内胚层－→脑、神经；中胚层－→骨骼、肌肉细胞、循环系统、生殖系统；外胚层－→消化系统、呼吸系统

1. 细胞分化的特点
	1. 细胞分化是稳定单向演变的，一般说是不会逆转的。
	2. 分化的方向和程序是预先确定的，例如：鳞翅目昆虫的变态发育，蚕：8对足，蛾子：3对足，2对翅膀。幼虫体节中有不同的成虫盘（或称器官体），人工诱使果蝇某个成虫盘突变，羽化后将出现某种器官畸变，如“触角足”。现已知成虫盘的细胞分化由一系列的“同源异型盒基因”调控。
	3. 细胞生理状态常随分化程度而改变，例如：分化程度升高，对电离辐射的耐受能力亦高。

二．细胞分化中发育潜能变化

1. 发育潜能的演变规律

多能干细胞－→单能干细胞－→终末分化细胞

全能性（Totipotency）－→多能性（Pluripotency）－→单能性（Monopritency）

动物个体发育中，随着细胞分化程度深入使其发育潜能逐渐逐渐变窄，变专一性。例如：成熟的红细胞是高度分化，所以称为终端分化细胞或特化细胞。

1. 发育潜能演变机制的探讨

19世纪，Weismann根据马蛔虫及小麦瘿蚊胚胎中发现染色体消减现象。Chromosome Limination，提出“体细胞分化是由于遗传物质丢失造成的，每一种组织只保留了其专有遗传物质”的学术观点。

20世纪60－70年代，植物组织体外培养能发育成完整的植株，证实高度分化的植物组织细胞仍保持全能性，亦证明：细胞分化过程中并没有丢失遗传物质。

三．细胞核移植证实了动物特化细胞的细胞核仍保持全能性

动物成体上高度分化细胞整体已不具备全能性，但其细胞核仍保持有该物种遗传弹性必须的全套基因组。即细胞核仍具有全能性的遗传基础。

四．细胞分化与基因时空表达

1. 差别基因表达和基因时空表达

同一个个体中不同组织细胞进行细胞分化的进程及方向的决定，归根结底，就是在于严格按照一定的遗传程序发生了差别基因表达。

管家基因Housekeeping gene，

奢侈基因Luxury gene(组织特异性基因)，组织特异性基因。

通常结构基因都是受着严格的时空表达调控，从而导致基因组完全相同的不同组织细胞的表型上发生差异变化，引起细胞分化。这被称为差别基因表达，Differential gene express，例如：成人血红蛋白是α2β2，胚胎是ε2ζ2，胎儿是α2γ2，这种基因时空表达调控的实质，是由有限的少量调控蛋白以组合调控方式来顺序启动众多特异细胞的分化。

1. 细胞分化程度与基因时空表达的关系

高度分化细胞，尽管其细胞核中仍具有完整的基因组，但依照基因时空表达的程序表，它还能发生差别基因表达的可能性已极少了，所以说特化细胞的发育潜能变得十分有限了。

五．细胞质在细胞分化中的重要作用

1. 动物特化细胞全能性丧失的原因

细胞全能性－→细胞核全能性＋细胞质全能发育基础

众多实验证明了，动物特化细胞本身的细胞质是丧失了发育潜能的，而只有把其细胞核移植到具有全能性发育潜能的卵细胞质中，才有可能实现整个杂交细胞的全能性，这就是问题的症结。

1. 动物卵细胞质对细胞分化的调控

胚胎学专家发现：受精卵中，从动物极到植物极之间的卵细胞质呈现分化现象，其中物质的不均一性决定了随后卵裂细胞的不同分化命运。

决定因子

3．细胞分化决定子的性质

细胞分化决定子实质是来源于母体的遗传调控信息，是贮存在成熟卵母细胞细胞质中多种类型的隐蔽mRNA（masked mRNA）。隐蔽mRNA－→RNP（核糖体与蛋白质的复合体），是信息体，（蛋白质将mRNA包裹起来了）。

4．隐蔽mRNA的特点

（1）是早在受精之前的卵母细胞阶段转录合成而贮存。

（2）贮存中的隐蔽mRNA无活性

（3）受精引起细胞内Na＋浓度改变，诱导隐蔽mRNA激活

（4）各种类型的隐蔽mRNA在卵细胞质中是不均一分布的定位贮存，所以卵裂后的不同子细胞的细胞分化方向也各不相同，显然决定细胞分化方向的初始信息储存于卵细胞中，卵裂后的各个细胞所携带信息已开始有所不同，这种差别又通过胚胎细胞诱导作用，旁分泌信号分子（细胞生长分化因子）对其他细胞产生级联效应，信息被不断修饰成精细复杂的分化指令，最终指导产生分化各异的细胞类型。

1. 细胞之间相互作用对细胞分化的影响

1．细胞位置效应

2．胚胎诱导

1. 激素对细胞分化的调控

例如1：蛙的幼体变态发育

 喂甲状腺素食物

幼小蝌蚪————－→小成蛙

 破坏甲状腺素 喂甲状腺素

幼小蝌蚪————－→大蝌蚪————－→巨大青蛙

例如2：昆虫幼虫—→蛹－→成虫的变态发育

 蜕皮激素处理

幼虫———－→不断蜕皮，过早化蛹羽化

 切除胸腺

幼虫———－→不能蜕皮，被几丁质骨骼外皮闷死，死掉了

1. 环境对细胞分化的影响

新生婴儿表现的各种类型的先天畸形，其中只有10％左右是因遗传因素造成的，其余的则是为环境因素，或是环境与遗传共同作用所致的。涉及的环境因素有：营养胁迫、温度、病原菌浸染，有毒化学物质、射线辐射等。制畸的关键敏感时期是怀孕头三个月。

八．再生现象

再生现象是细胞分化的一种特殊形式。

1. 再生来源于创伤面的去分化细胞

去分化dedifferentiation－→再分化redifferentiation

 刺激 刺激

特化细胞—→胚性细胞，叫去分化，去分化的胚性细胞—→再分化。

1. 再生现象的启示

某些生物细胞，在特定条件下，其细胞分化是可能逆转的，即由终端分化→去分化→再分化。

目前克隆动物实验就是人为条件下生规律的重演。

九．克隆动物研究的科学意义

1. 首次证实了哺乳动物成体的特化细胞的细胞核仍保持有发育全能性。

英国Roslin研究所尝试以成体乳腺细胞的细胞核移植来探索克隆动物这种无性繁殖途径的研究背景及研究目的，是为了用此技术来扩展转基因动物的生物学效应。

1. 首次成功的证实了，哺乳动物特化细胞的发育潜能是有可能在人为条件下发生逆转分化的，并探索了实现去分化—→再分化的实验技术。
	1. 以冷饥饿休克处理法，使供核细胞进入G0期状态，实现去分化。
	2. 以电脉冲融合法，激活移核卵启动，实现再分化。
2. 证实了动物克隆并不是100％的复制。克隆≠复制。

“A”亲本是“细胞核供体”，“B”亲本是“卵细胞质受体”，“C”亲体是提供胚胎发育的子宫环境的“代理母亲”。

1. 显示出克隆动物技术的可应用范畴尚待深入考虑。

“多莉”克隆羊的未老先衰现象，证实了端粒DNA序列消减率控制着细胞的衰老速率。

十．癌细胞

在致癌因子作用下，某些细胞发生转化，不再进行正常分化和衰老，而变成了不受调控的恶性增殖细胞，即癌细胞（cancer cell），实质是分化程序异常的细胞。

（一）癌细胞的主要特征

1. 无限增殖
2. 丧失接触抑制性能
3. 癌细胞之间粘着性减弱，具浸润性和扩散性，能通过血液循环或淋巴途径转移
4. 易被外源凝集素所凝集，癌细胞膜上的外源凝集素受体（糖蛋白）数量增多
5. 体外培养时，贴壁性能降低
6. 细胞骨架结构紊乱mRNA转录谱系和蛋白表达谱系改变，（癌细胞外形变形了）
7. 膜抗原发生变化，躲避免疫监视
8. 对外源性生长因子需求量降低，（在低血清和无血清培养液中生长）（因为自分泌生长因子）。

（二）致癌因素

1. 物理致癌因子：辐射射线
2. 化学致癌因子：诱变剂
3. 生物致癌因子：
	1. 肿瘤病毒：既有DNA病毒，也有RNA病毒，但并非所有病毒致癌
	2. 某些生物天然成分和生化代谢产物：例如：苏铁素、黄曲霉素、黄樟素、巴豆油、儿茶酚等

（三）癌基因与抑癌基因

人类基因组中有近百种细胞癌基因（原癌基因），这些基因在正常细胞中并不起致癌作用，而是与细胞生长和分化有关的重要功能基因，但如果有致癌因子诱导，造成这些原癌基因被激活，即引起癌基因突变；或在基因前插入了强启动子；或是引起了原癌基因的扩增；或是引起了有原癌基因的染色体区段发生了重排；都有可能导致这些原癌基因的产物发生异常表达，从而导致了细胞癌变。

另一类型的基因，具有抑制细胞癌变转化的作用，被称为抑癌基因。这类基因也是细胞中正常的重要基因，但若出现这类基因的两个等位基因都丢失或失活时，也可能发生细胞癌变。

显性抑癌

隐形致癌

抑癌基因增殖过程中，编码的蛋白在细胞周期的检验点上起阻止周期过程的作用。如果抑癌基因缺失或失活，则导致细胞周期失控，过度增殖而发生细胞癌变。

第十三章 细胞的衰老和凋亡

生物的生死交替，这是维系生物界平衡生存的自然法则。细胞衰老是细胞生命活动中的一个重要环节。细胞衰亡与生物体衰亡是息息相关的。尽管两者并不一定是同步进行的。但细胞衰亡的确是生物体衰亡的基础。

一．细胞寿命Hayflick界限——细胞最大分裂次数，是指某种细胞在体外培养下所能进行的分裂次数的界限。

1. 这种界限实质上与该种动物的平均寿命是呈明确的正比关系。
2. 其次，细胞所能分裂的次数与提供细胞的个体年龄是呈反比关系的。
3. 将培养细胞放在－1960C液氮中冷冻保存，当复苏后培养，其所能进行的仍是最大分裂次数减去已分裂过的次数，由此表明：细胞衰老过程完全是按照预定程序进行的。

**实验证明细胞衰老因素是在细胞中，而不是在外部环境；证明细胞衰老是由细胞核决定的。**

二．体内细胞的衰老

生物体的各种类型细胞衰老和细胞死亡的历程各不相同，有些细胞甚至在胚胎发育早期阶段就正常衰亡，在个体发育中均有不同组织细胞在特定发育阶段呈现其衰亡现象，特别是老年期更为明显，即使终生能保持分裂的细胞，如骨髓干细胞以及增生细胞等干细胞，呈现细胞分裂周期运行缓慢的衰老现象，总之，在体内任何体细胞都有不可逆转的衰老过程。

三．细胞衰老的表现（细胞生理生化变化－→细胞形态结构变化）

1. 代谢功能上，酶的含量和活性降低，核酸及蛋白质含量降低，核酸及蛋白质合成急剧减少，细胞呼吸速率减缓。
2. 形态上，细胞萎缩、细胞核固缩、染色加深，细胞弹性下降。
3. 体细胞中的端粒酶活性被抑制，染色体端粒DNA序列随分裂增加而递减，当其长度缩短到某临界值，则有信号指令使该细胞脱离细胞周期。体细胞中的TRF8C（端粒限制性片段）长度是5-11kb，每一岁约缩短10-50bp左右，所以说，端粒序列缩短消减是正常体细胞复制老化的有丝分裂钟。而生殖细胞和癌细胞中，端粒酶活性不受抑制，能维持其序列长度，所以具有永生分裂能力。

四．细胞衰老原因的解释

1. 自由基假说

细胞中的生物氧化过程会产生一些高活性的副产品和中间产物，它们都带有未配对的自由电子，故称自由基，自由基能随机性损伤多种细胞组分，导致细胞结构和功能的衰败（例如：衰老因子的积累，细胞膜磷脂的损伤，蛋白质的变性及DNA复制错误），从而引起细胞衰老。

1. 细胞程序化死亡学说（2002年诺贝尔医学奖和生理学奖）

动物细胞在正常生理控制下，按照内在的发育程序分别在特定发育阶段自然死亡，称为细胞程序性死亡。（Programmed Cell Death），简称细胞凋亡，apoptosis。

PCD现象普遍存在于依赖激素调控的组织细胞中，例如：哺乳母亲在断奶期，其乳腺中的分泌型上皮细胞皆在几天出现PCD消失，同时脂肪细胞重新被激活而贮存脂类，弄清上述变化的机制对了解乳腺癌发生有重要意义。因已知乳腺癌的高发群体往往是由于分泌型上皮细胞未进行PCD，而构成病灶基础。

关于PCD的基因调控机制是从线虫研究中首先得知，线虫成体仅1090个细胞，其体发育中有131个细胞先后发生PCD，已知其PCD与11种基因调控有关，其中3种基因是程序调控的关键，ced3和ced4是PCD正调控基因，若这两个基因发生突变，则该死的细胞不死，反倒分化出异常表型，而ced9则是PCD的反调控基因，它们的表达对ced3和ced4的功能是限时抑制的。

现已知人类肿瘤发生过程中也有类似的PCD基因调控现象。

例如1：BC淋巴瘤中，bcl2基因类似ced9，能抑制淋巴细胞PCD。

例如2：肿瘤细胞中的myc癌基因，其表达类似ced3、ced4，能促进PCD。

1. 细胞程序化死亡与细胞坏死性死亡的区别：

PCD是属于正常生理条件下基因调控的主动性自然凋亡，而细胞坏死性死亡是由于意外发生的外界因素损伤而导致的被动性病理伤亡。它们濒危细胞的形态特征区别主要有：

* 1. PCD的细胞不引起邻近组织发生炎症反应，而坏死性细胞可引起四周炎症。
	2. 核DNA琼脂糖电泳结果，PCD细胞呈现梯状分布带图谱，而坏死细胞呈现的是弥散状连续分布图谱。

因为在PCD中核小体没有解体，组蛋白没有下来，保护DNA，而在坏死细胞中，溶酶体中的酶将核小体中的蛋白质解下来，成为裸露的DNA，所以切碎了，是弥散状连续分布图谱。

五．细胞凋亡的分子机制

目前，细胞凋亡是生命科学领域的重要研究热点，资料显示，细胞凋亡的调控受Caspase家族，C半胱氨酸蛋白酶类的直接影响。其特点是能高度选择性地切割某些功能蛋白结构域，少数位点（天冬氨酸蛋白残基地肽键）使该蛋白活化或失活，（但从不完全降解红细胞蛋白质），从而促进或抑制细胞凋亡，已知caspase约11种，其中caspase 3与线虫地ced3序列同源，功能相同。

Caspase的酶原无活性状态存在，经过活化后才能具有相应的功能。

细胞凋亡是细胞内信号转导引起Capase级联或活化的结果。

1．线虫的ced基因与细胞凋亡：

ced3是具有严格底物特异性的半胱氨酸蛋白酶，它通常以酶原（前体）的形成存在于细胞内。ced4既能结合ced3，也能结合ced9。在非凋亡细胞中，ced9以ced4为中介和ced3结合成三体复合物，使ced3以无活性的酶原形式存在。在凋亡诱导信号的作用下， ced9从复合物中解离，ced3在ced4的作用下活化，活化的ced3特异地降解蛋白质底物，促使细胞凋亡，使其形态学和生物化学特征发生变化。

1. Caspase家族与凋亡

Caspases是一类结构上相关的半胱氨酸蛋白酶，它的活性中心是半胱氨酸残基，能够特异地断开天冬氨酸残基后的肽键。Caspase以无活性的酶原状态存在于细胞质中，它们具有4个独特的结构域，N端的前结构域、大亚基、小亚基以及大小亚基间的连接区域。当酶原被活化时，各个结构域之间发生裂解，在两个亚基的连接区的天冬氨酸位点进行切割，结果产生了由两个亚基整合形成的异二聚体（具活性）。

3．Bcl-2家族与细胞凋亡

Bcl-2是一种原癌基因，是ced-9在哺乳类中的同源物，能抑制细胞凋亡；Bcl-2蛋白的羧基末端有一个疏水跨膜结构域，Bcl-2可藉此结构与线粒体及内质网膜相结合；

Bcl-2、Bcl-x通过维持线粒体结构和功能的稳定性，还可能与细胞色素C相结合，抑制线粒体释放细胞色素C，因而抑制细胞凋亡。

4．p53基因与细胞凋亡

P53是肿瘤抑制基因，其产物主要存在于细胞核内。人类肿瘤有50％以上是由p53基因的缺失造成的。

正常发育过程中出现的各种细胞凋亡并不要求p53的参与。只有部分细胞凋亡依赖于p53蛋白的积累，是因为在这些细胞中，p53蛋白能特异的抑制Bcl2的表达，促进Bax的表达（p53蛋白是Bax基因的直接的转录活化因子）。

细胞凋亡和衰老这两个概念，既有联系又不是一致的，因为在正常发育中发生的细胞凋亡往往有重要生理意义，若它受抑制反倒会引起细胞衰老，而细胞衰老却有伴随或不随细胞凋亡发生的种种现象。

**8．课程要求**

8.1学生自学要求

每次课前需要预习，课后需要复习。

8.2课外阅读要求

老师要求的课外阅读文献和参考书需要及时完成。

8.3课堂讨论要求

课堂讨论时间积极参与讨论，不用作其他用途。

8.4课程实践要求

本课程没有安排专门的实验，需要同学们在其他课程的后续实验时多思考、回顾本门课程涉及的内容。

**9．课程考核**

9.1出勤（迟到、早退等）、作业、报告等的要求

平时成绩主要由出勤（迟到、早退等）、作业、报告等情况组成。

9.2成绩的构成与评分规则说明

最终成绩=出勤×10%+作业×30%+实验×0%+期末考试成绩×60%

出勤（10%）：有迟到早退等现象的，出勤成绩为0。

平时作业（30％）：用作业、课堂讨论等方式考查学生的学习状况，提高学生主动学习的积极性。

期末考试（60％）：课堂闭卷测验，考察对知识掌握及综合运用的能力。

9.3考试形式及说明

期末考试采取课堂测验的方式，考察对知识掌握及综合运用的能力。

**10．学术诚信**

10.1考试违规与作弊处理

考试时违规与作弊的考试成绩为0。

10.2杜撰数据、信息处理等

平时作业存在杜撰数据、信息处理情况的取消平时成绩。

10.3学术剽窃处理等

存在学术剽窃等情况的批评警告，严肃处理。

**11．课堂规范**

11.1课堂纪律

由于课堂以讲授法为主，在老师讲授时需要课堂保持一定的安静，在课堂讨论的时候学生积极参与讨论的话题。

11.2课堂礼仪

教师同学上课都应着装整洁，使用文明的普通话，上课时开始时同学们起立。

**12．课程资源**

12.1教材与参考书

[1] Bruce Alberts et al. Molecular Biology of the Cell 4th. Garland Science, 2002.

[2] 杨汉民. 细胞生物学实验（第二版). 高等教育出版社.1997.

[3] 刘凌云，薜绍白，柳惠图，细胞生物学（第一版），高等教育出版社，2004.

[4] 汪堃仁，薜绍白，柳惠图，细胞生物学（第二版），北京师范大学出版社,2000.

12.2专业学术著作

[1] Bruce Alberts et al. Molecular Biology of the Cell 4th. Garland Science, 2002.

[2] 杨汉民. 细胞生物学实验（第二版). 高等教育出版社.1997.

[3] 刘凌云，薜绍白，柳惠图，细胞生物学（第一版），高等教育出版社，2004.

[4] 汪堃仁，薜绍白，柳惠图，细胞生物学（第二版），北京师范大学出版社,2000.

12.3专业刊物

选取部分Nature，Cell等杂志作示范讲解。

12.4网络课程资源

教材自带部分网络课程资源，提醒师生们使用。

**13．教学合约**

13.1教师作出师德师风承诺

本人承诺以身作则，保持良好的师德师风。

13.2阅读课程实施大纲，理解其内容

13.2同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望

**14．其他说明**