

生命科学导论

——健康与疾病

第二章 生命的基本单位——细胞



Associate Prof. Chen Yongyan

Contact E mail: yychen08@ustc.edu.cn

***Institute of Immunology,
School of Life Sciences, USTC***

细胞的生命活动

1. 细胞增殖及其调控
2. 细胞分化与基因表达调控
3. 细胞死亡与细胞衰老

1. 细胞增殖及其调控

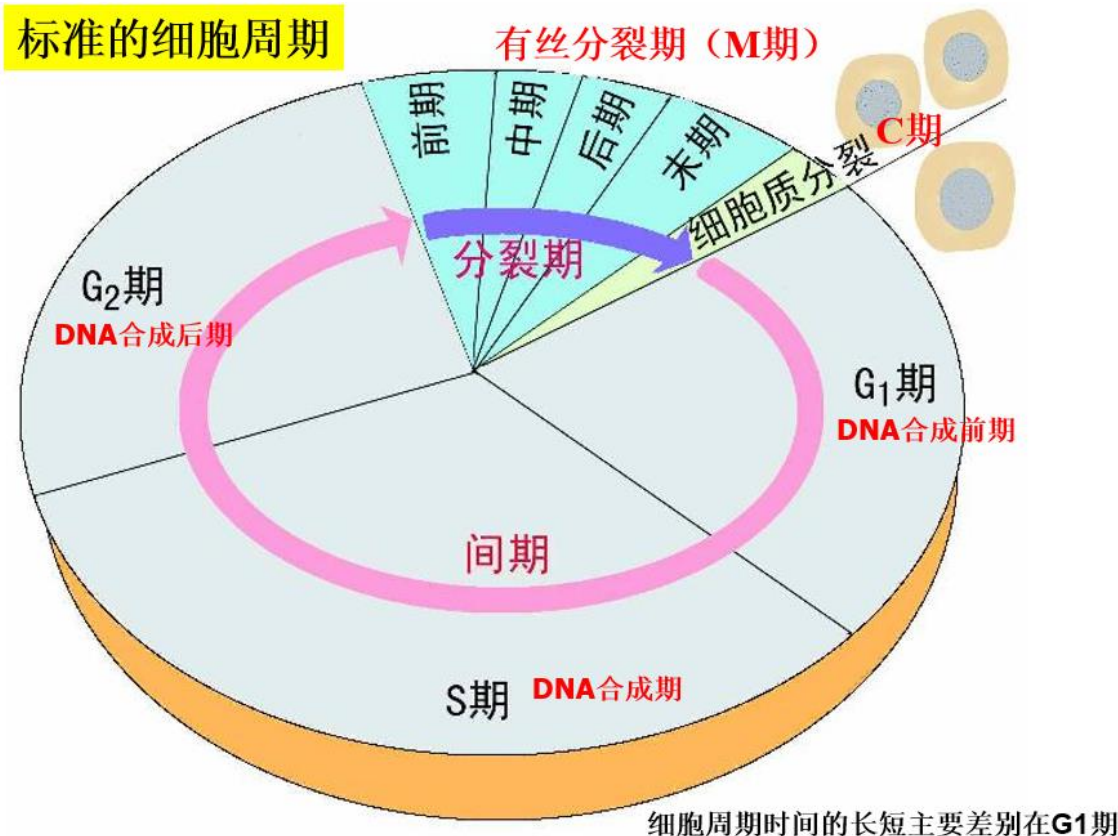
细胞增殖

细胞物质准备和细胞分裂相互连续的过程

细胞分裂：由原来的一个亲代细胞变为两个子代细胞。
细胞分裂是细胞繁殖的一种形式

1.1 细胞周期的概念

细胞周期：从一次细胞分裂结束开始，经过物质积累过程，直到下一次细胞分裂结束为止，称为一个**细胞周期**。



细胞增殖是生物繁衍的基础

- 一些单细胞生物，如眼虫和变形虫，一次细胞分裂可形成两个新生物体。
- 多细胞生物，也是由一个细胞——受精卵或合子经过多次分裂和分化发育形成

细胞增殖是生物生长的基础

- 生物的生长也依赖于细胞分裂，细胞分裂还导致了多细胞生物的组织分化和生长发育
- 人体每秒钟有数百万个细胞进行分裂

替代不断衰老或死亡的细胞，一个多细胞生物完全长大以后，仍然需要细胞分裂的过程。

用于生物组织损伤的修复。

1.2 细胞周期各时相的细胞形态和分子事件

(一) G_1 期是细胞生长和DNA合成准备期

指从分裂完成到DNA复制之前的间隙时间。

- G_1 期分为 G_1 早期和 G_1 晚期，两期之间有一个检验点。
- G_1 期早期的主要内容是细胞生长，有的细胞会长期停留在此期，即成为 G_0 期细胞。
- G_1 晚期的细胞此时主要的任务是为DNA复制作准备。

(二) S期为DNA合成期

- ▶ DNA合成
- ▶ 染色体复制
- ▶ 蛋白质合成活跃

(三) G_2 期为分裂准备期

指DNA复制完成到分裂开始之前的一段时间

(四) M期为细胞分裂期

染色体等分到两子细胞的过程

细胞质分裂形成两个新的子细胞的过程

1.3 细胞周期的调控



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 2001

"for their discoveries of key regulators of the cell cycle"



**Leland H.
Hartwell**

🕒 1/3 of the prize

USA

Fred Hutchinson
Cancer Research
Center
Seattle, WA, USA

b. 1939



**R. Timothy (Tim)
Hunt**

🕒 1/3 of the prize

United Kingdom

Imperial Cancer
Research Fund
London, United
Kingdom

b. 1943



Sir Paul M. Nurse

🕒 1/3 of the prize

United Kingdom

Imperial Cancer
Research Fund
London, United
Kingdom

b. 1949

“checkpoint” 周期蛋白Cyclin CDK激酶

① 细胞内部周期蛋白和周期蛋白依赖性激酶组成的引擎分子（CDK激酶）的周期性变化

CDK激酶活性受到多种因素的综合调节：
蛋白修饰（磷酸化、去磷酸化）

Cyclins and cdks

Cyclins

细胞周期检验点（check point）

G1 cyclin (cyclin D)

S-phase cyclins (cyclins E and A)

Mitotic cyclins (cyclins B and A)

Cdks

G1 Cdk (cdk4)

S-phase cdk (cdk2)

M-phase cdk (cdc2 (Cdk1))

② 癌基因和抑癌基因

癌基因：控制细胞生长和分裂的一类正常基因，其突变或异常表达情况下能引起正常细胞发生癌变。

癌基因产物：

生长因子

生长因子受体

信号转导通路中的分子

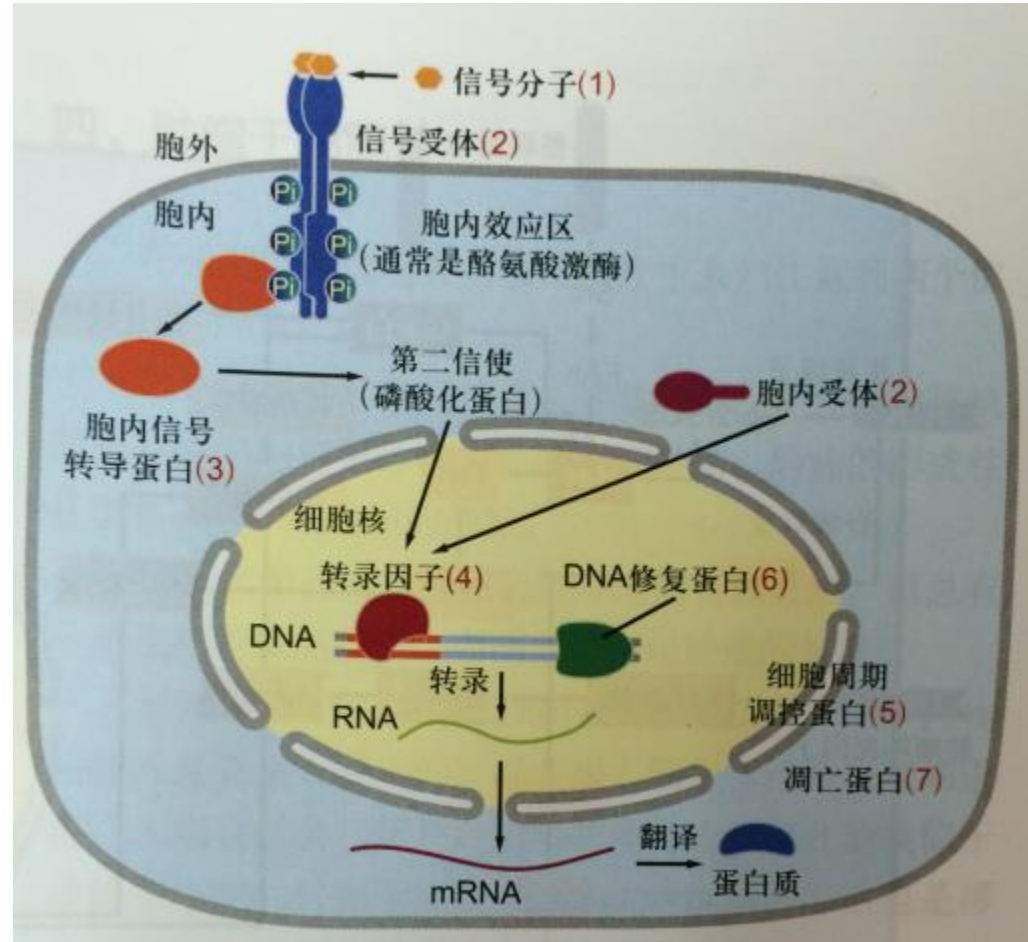
基因转录调节因子

抑癌基因产物：

DNA修复相关蛋白

细胞周期调控蛋白

细胞凋亡蛋白



有7类蛋白调控细胞的增殖，它们的突变都可能致癌。很多胞外信号分子（1）、信号受体（2）、胞内信号转导蛋白（3）和转录因子（4）能够刺激细胞增殖，它们的致癌突变是显性的。而抑制细胞周期的调控蛋白（5）和负责修复DNA的蛋白（6）由抑癌基因编码，它们的致癌突变是隐性的。凋亡蛋白（7）也是抑癌蛋白，通过诱导细胞凋亡而抑制细胞的增殖。

③ 细胞和机体的外界因素

- 离子辐射：DNA损伤
- 化学物质作用：直接参与调控DNA代谢；
影响酶类和其他调节因子的变化
- 病毒感染：抑制细胞周期或诱导细胞转化和癌变
- 温度变化
- pH变化

1.4 细胞分裂的过程

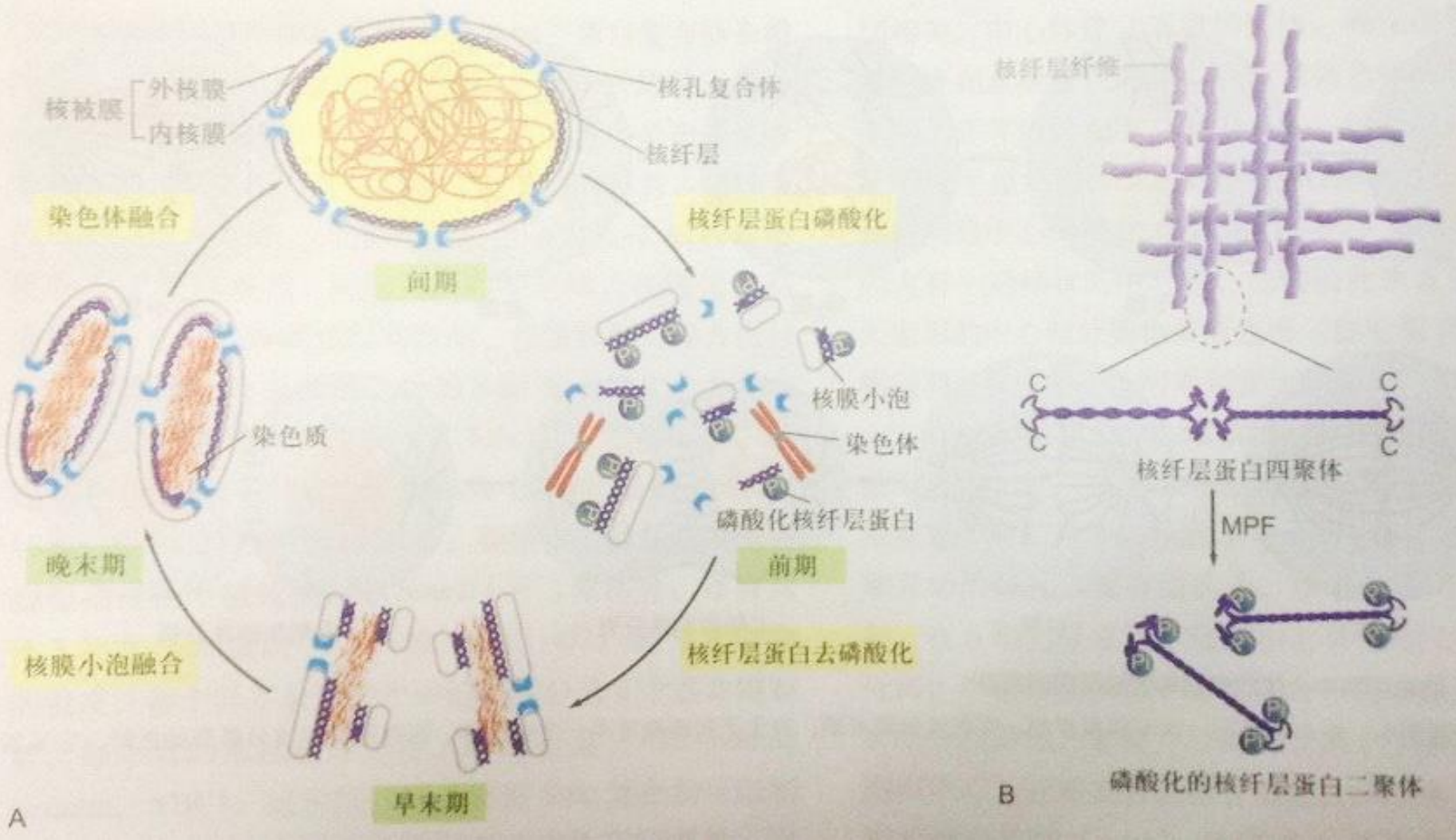
有丝分裂：核分裂

真核细胞的染色质凝集成染色体、复制的姐妹染色单体在**纺锤丝**的牵拉下分向两极，从而产生两个染色体数和遗传性相同的子细胞核的一种细胞分裂类型。

有丝分裂 (mitosis) 是一个连续的过程

1. **核膜**的崩解和重建
2. **染色质**凝聚形成染色体和染色质的重新形成
3. **纺锤体**的形成和染色体的运动
4. **细胞质**的分裂

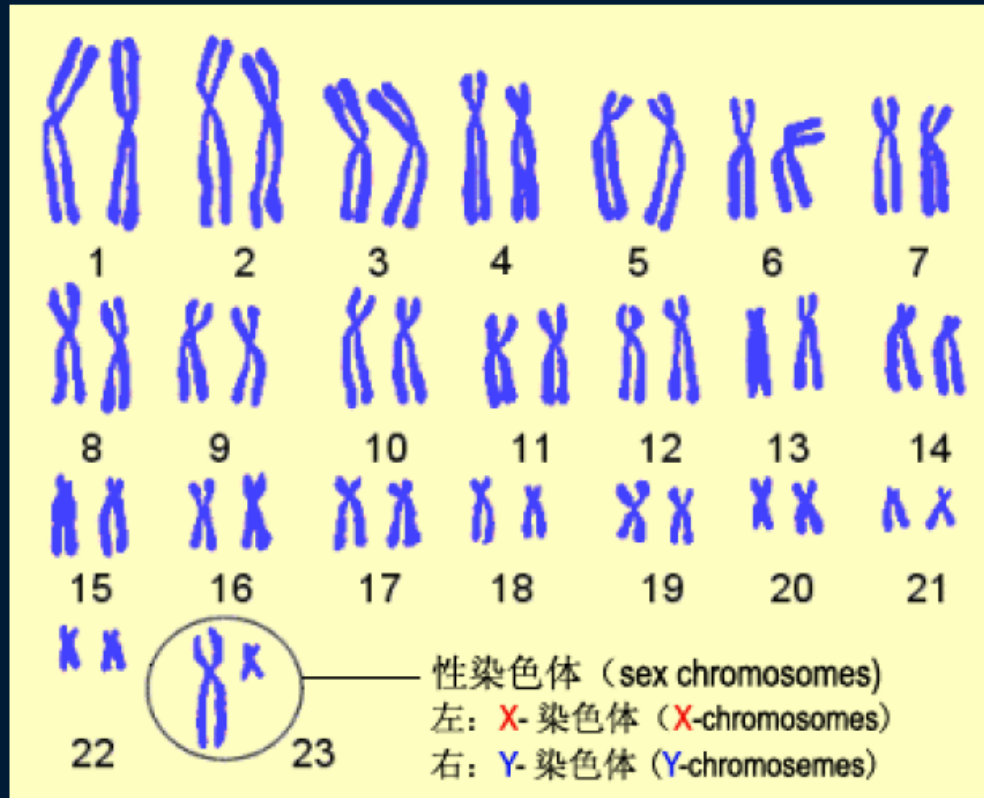
1.4.1 核膜的崩解和重建



核被膜在细胞有丝分裂过程中有规律地解体与重建；核纤层解聚

1.4.2 染色质凝聚形成染色体和染色质的重新形成

人的染色体

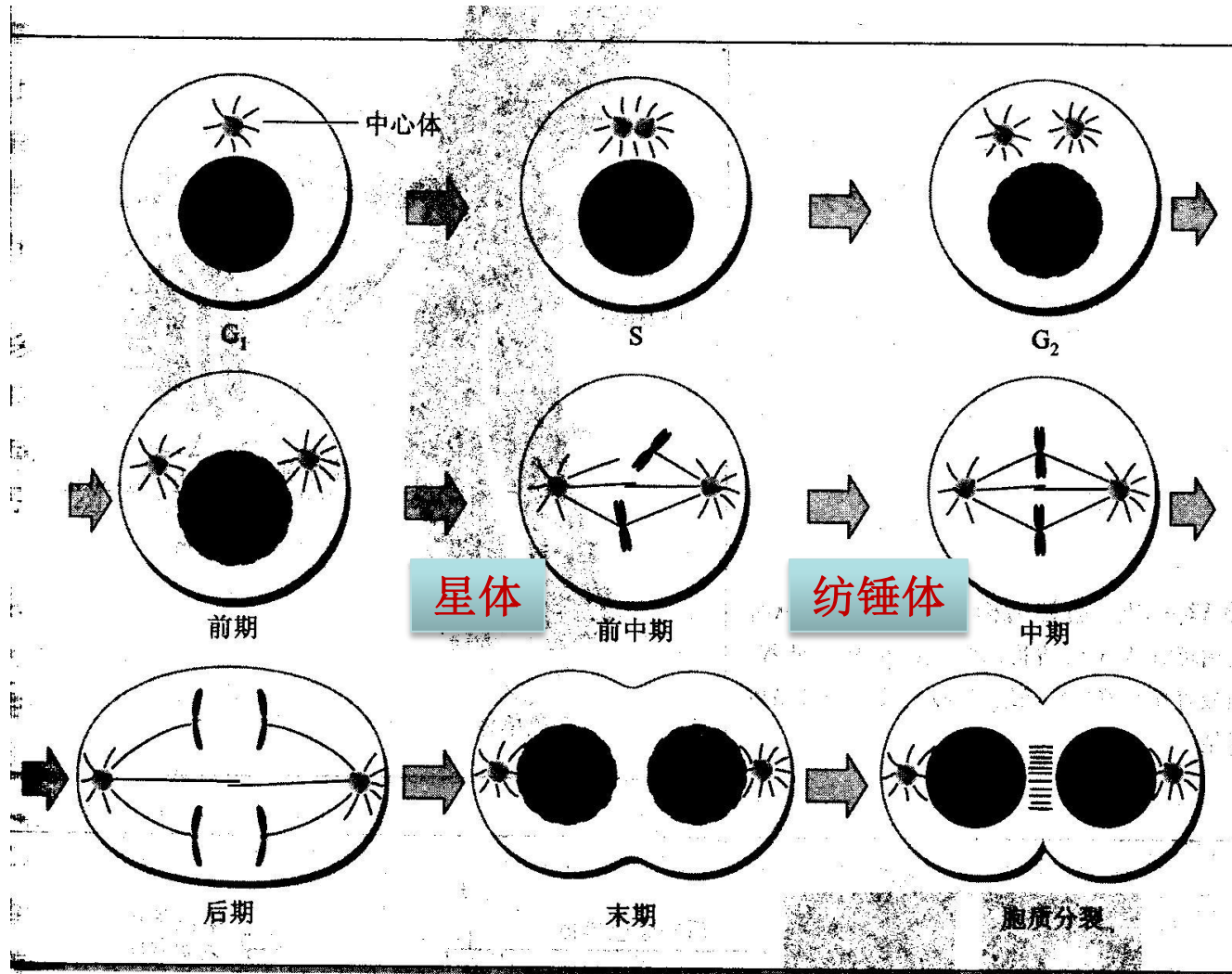


XX: 女性

XY: 男性

核型—有丝分裂中期染色体的数目、大小、形态特征。决定生物各种性状的基因都位于染色体上，可用于诊断遗传病、判断亲缘关系

1.4.3 纺锤体的形成和染色体的运动



中心体：
一对中心粒相互
成直角排列

中心粒：由9组三
联体微管构成。
圆筒状结构，直
径约0.25微米。

中心体：与微管组装
细胞分裂密切相关的细胞器——纺锤体

着丝粒是染色体分离的一种装置，也是姐妹染色单体在分开前相互联结的位置，在染色体的形态上表现为一个缢痕。由无编码意义的高度重复DNA序列组成。

动粒又称为**着丝点**，是附着于着丝粒上的一种细胞结构。

着丝粒-动粒复合体

有丝分裂过程中染色体运动的动力机制

牵拉假说

动粒微管牵拉，来自两极的拉力相等时染色体即被稳定在赤道面上

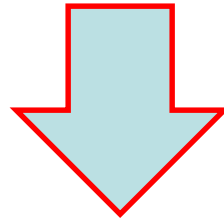
外推假说

星体的排斥力将染色体外推，来自两极的推力达到平衡时，染色体即被稳定在赤道面上



染色体整列

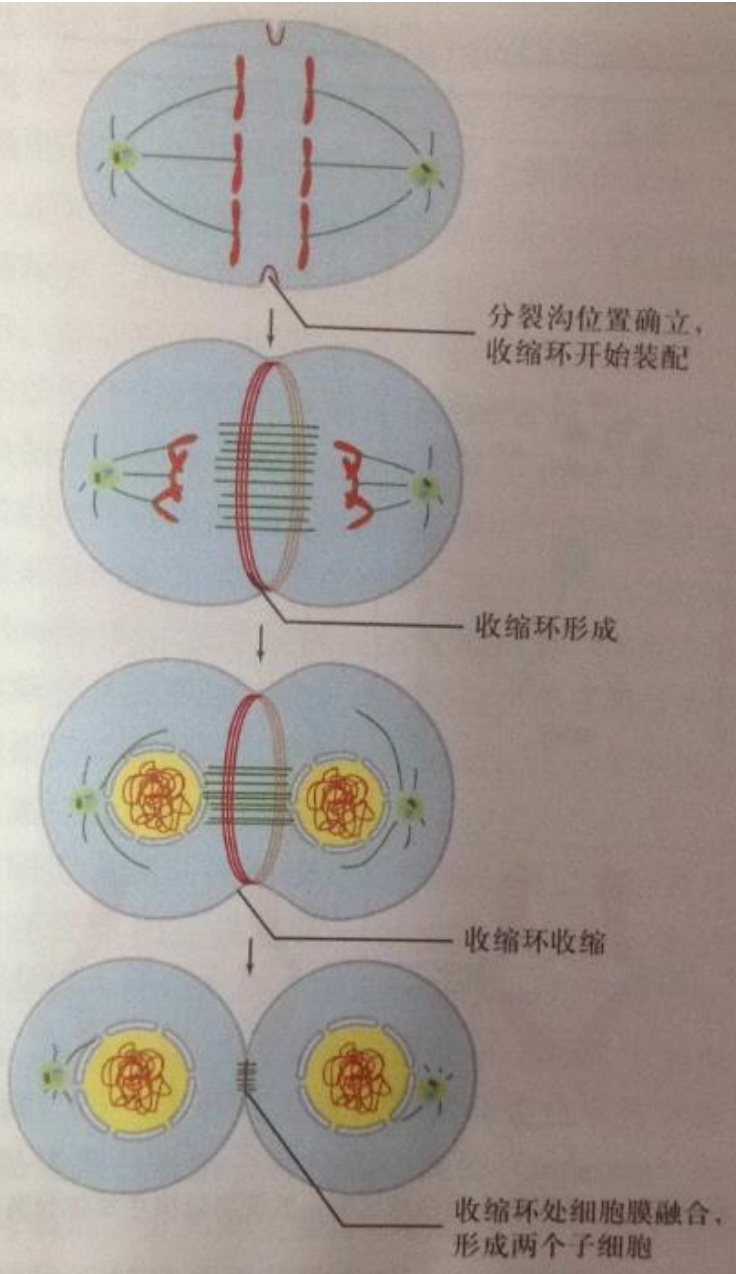
启动染色体分离并向两个子细胞中平均分配的先决条件。
(**Mad** 蛋白和**Bub**蛋白使动粒敏化，促使微管与动粒接触)



染色体分离

后期**A**和后期**B**两个阶段假说

1.4.4 细胞质的分裂



分裂沟的定位与纺锤体的位置明显相关。

在分裂沟即将形成的地方，从两极发出的星体微管的末端相互重合，微管末端对细胞皮层刺激，促使分裂沟形成。

胞质分裂开始于细胞分裂后期，完成于细胞分裂末期

共同点：通过纺锤体与染色体的相互作用进行细胞分裂。

有丝分裂

减数分裂

| | | |
|------------|---------|------------|
| 1) 染色体复制 | 1 次 | 1 次 |
| 2) 细胞分裂次数 | 1 次 | 2 次 |
| 3) 同源染色体配对 | - | + |
| 4) 姐妹染色体交换 | - | + |
| 5) 子细胞数目 | 2 | 4 |
| 6) 子细胞染色体数 | $2n$ | n |
| 7) 细胞类型 | 体细胞 | 性细胞 |
| 8) G2期 | 必须进入G2期 | G2期短或者没有 |
| 9) 时间 | 短，数小时 | 长，几十小时至几十年 |

减数分裂是产生遗传变异的主要原因

- ✓ 通过亲代染色体的自由组合，产生的配子其染色体既有来自父本也有来自母本。
- ✓ 同源染色体配对时发生的DNA交换，这种遗传重组过程产生的单个染色体中既有父本的也有母本的基因

减数分裂是生物有性生殖的基础，是生物遗传、进化和多样性的重要保证

2.1 细胞分化的概念

细胞分化是指在个体发育过程中，由同一种相同的细胞类型经细胞分裂后逐渐在形态、结构和功能上形成稳定性差异，产生不同的细胞类群的过程。

（增加细胞类型）

细胞分化本质在于基因的选择性表达

2.3 细胞分化的机制

细胞分化是组织特异性基因在时间与空间上的差异表达

调节基因，其产物负责调节组织特异性基因的表达，组合调控即每种类型的细胞分化是由多种调控蛋白共同调控完成。

通过组合调控的方式启动组织特异性基因的表达是细胞分化的基本机制

主导基因：在启动细胞分化的各类调节蛋白中，往往存在一两种起决定作用的调控蛋白，编码这种蛋白的基因称为主导基因。

2.4 影响细胞分化的因素

一、受精卵细胞质的不均一性对细胞分化的影响

细胞质分裂时分配到子细胞中的细胞质不均一,在一定程度上决定了细胞的早期分化。细胞质中决定细胞命运的特殊信号物质称为决定子

隐蔽的mRNA被激活并不均一地分配到子细胞中

二、胞外信号分子对细胞分化的影响

胚胎诱导

相邻细胞相互作用决定分化方向的过程称为诱导

2.3 影响细胞分化的因素

三、细胞间的相互作用与位置效应

在整个有机体发育过程中，细胞在时间和空间上有秩序的分化，从而导致有机体的器官组织等结构有序的空间排列，形成有机体特定形态的统一性，称为生物的模式形成。

位置效应、细胞凋亡、某些特殊基因的表达调控是控制模式形成的重要原因

成形素(morphogen)梯度

诱导相邻细胞发育的信号分子是可扩散的蛋白质

常在轴一端合成,扩散,细胞沿轴受到不同的成形素的浓度

分泌成形素的一组特殊细胞称为组织者(organizer)。

位置效应：胚胎发育过程中，细胞所处的位置不同对细胞分化的命运有明显的影响，细胞位置的改变可导致细胞分化方向的改变，这种现象称为位置效应。

2.3 影响细胞分化的因素

四、细胞命运决定（细胞决定）

在细胞分化以前,细胞接受了某种信号,决定了其以后的发育命运,即在形态、结构和功能等分化特征尚未显现之前便已经确定了其不同分化前途,这种细胞的发育命运被稳定地确定的过程

五、其他因素

环境因素：环境对性别决定的影响

蜥蜴类动物在较低温度下（24度）发育为雌性，温度提高（32度）则发育为雄性；蜗牛crepidula，形成上下相互叠压的群体，位于下方的发育为雌性，位于上方的发育为雄性。

六、染色质变化与基因重排对细胞分化的影响

马蛔虫在卵裂过程中染色体出现消减现象；

B淋巴细胞分化为浆细胞产生抗体：基因重排

细胞的生命活动

1. 细胞增殖及其调控
2. 细胞的分化与基因表达调控
3. **细胞死亡与细胞衰老**

细胞凋亡
细胞坏死
自噬性细胞死亡

细胞衰老是机体衰老的基础

个体衰老的过程是组成个体的细胞普遍衰老的过程

3.1 细胞凋亡的概念

细胞凋亡：是一个主动的由基因决定的自动结束生命的过程，是细胞内遗传信息程序性调控的结果，也称程序性细胞死亡

细胞凋亡的主要特征:三个阶段

凋亡起始

凋亡小体形成

吞噬细胞吞噬

3.2 细胞凋亡的生理学及医学意义

生理意义:对生物体正常发育，维持内部环境稳定，抵御外界因素干扰起关键作用；

与多种疾病相关

3.3 细胞凋亡的分子机制

死亡激活期：细胞接受外来或内部的死亡信号，激活凋亡基因，是接受指令并决定死亡的阶段。

死亡执行期：细胞发生明显的形态学变化，被吞噬细胞吞噬和降解。

Caspase（天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶）

引起细胞凋亡的关键酶，通常以无活性的酶原形式存在于细胞质中。

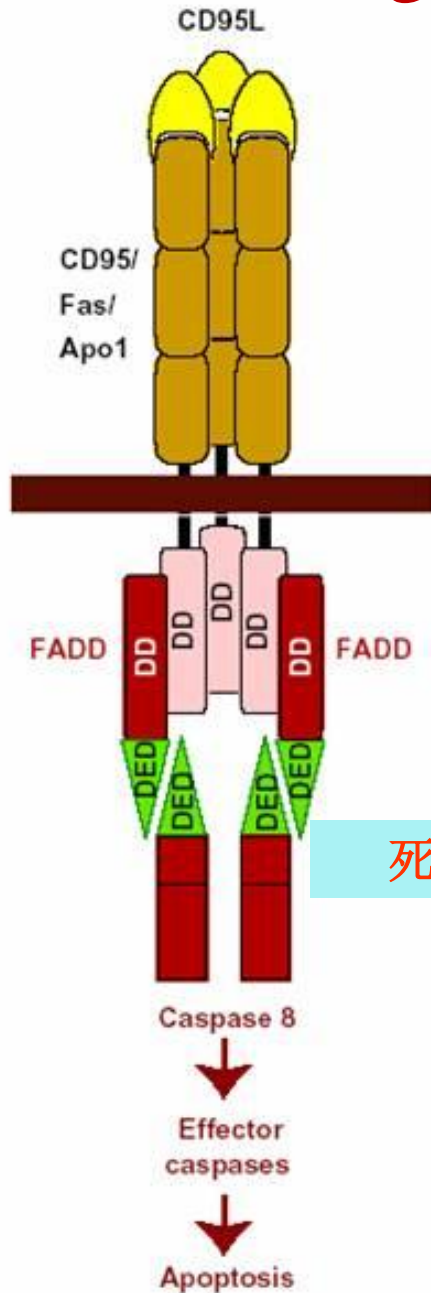
启动者，如**caspase-2、8、9、10**，受到信号后，能通过自剪接而激活，然后引起**caspase**级联反应；

执行者，如**caspase-3、6、7**，它们可直接降解胞内的结构蛋白和功能蛋白，引起凋亡，但不能通过自催化或自剪接的方式激活；

➤ 依赖性途径（外源途径；内源途径）

➤ 非依赖性途径

3.3 细胞凋亡的分子机制



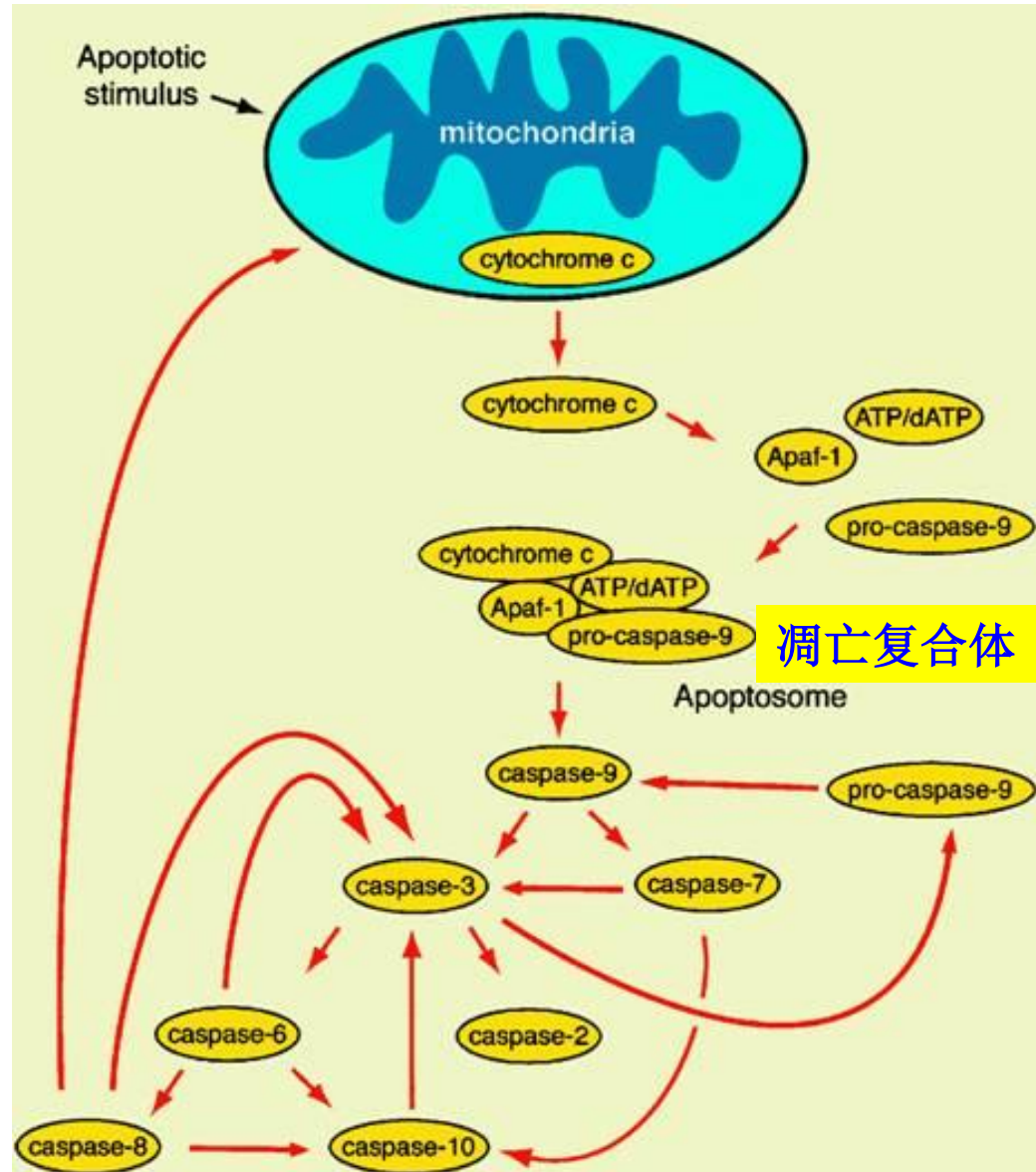
外源途径：通过胞外信号与死亡受体结合激活细胞内的凋亡酶caspase途径。**Caspase**活化后降解**ICAD/DFF-45**蛋白，释放出核酸酶**CAD**（**caspase-activated Dnase**），使它进入细胞核降解**DNA**。

死亡诱导信号复合物（DISC）

3.3 细胞凋亡的分子机制

内源途径：**DNA**损伤、紫外线、活性氧和药物等作用下，通过线粒体释放凋亡相关因子激活caspase。其中细胞色素c的释放是关键步骤。

Apaf-1：凋亡酶激活因子-1



3.3 细胞凋亡的分子机制

Caspase （天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶）

非依赖性途径

线粒体释放多个凋亡相关因子，如凋亡诱导因子AIF，限制性内切酶G等引发Caspase非依赖性细胞凋亡。

3.3 细胞凋亡的分子机制

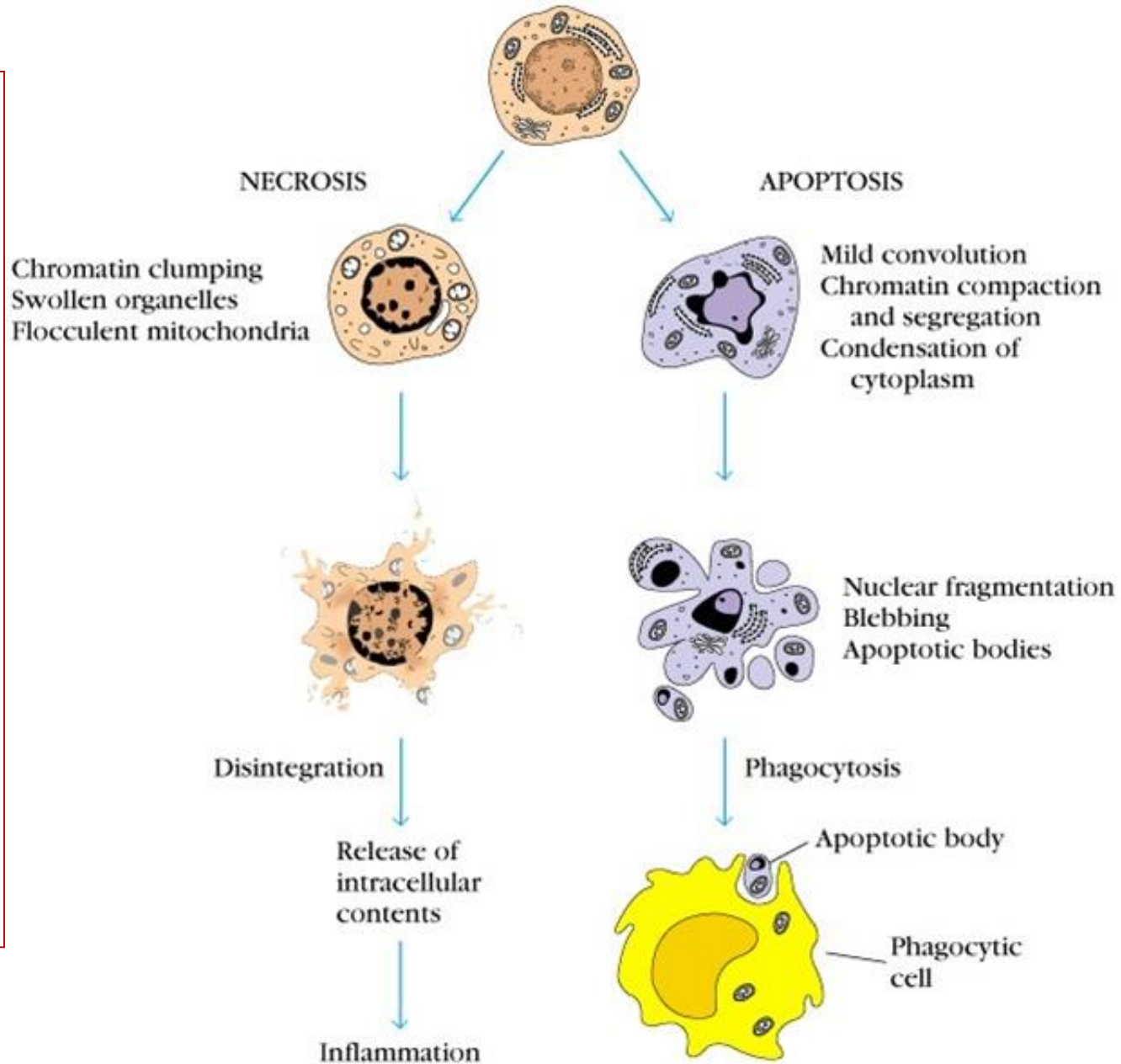
生死抉择：细胞凋亡的调控

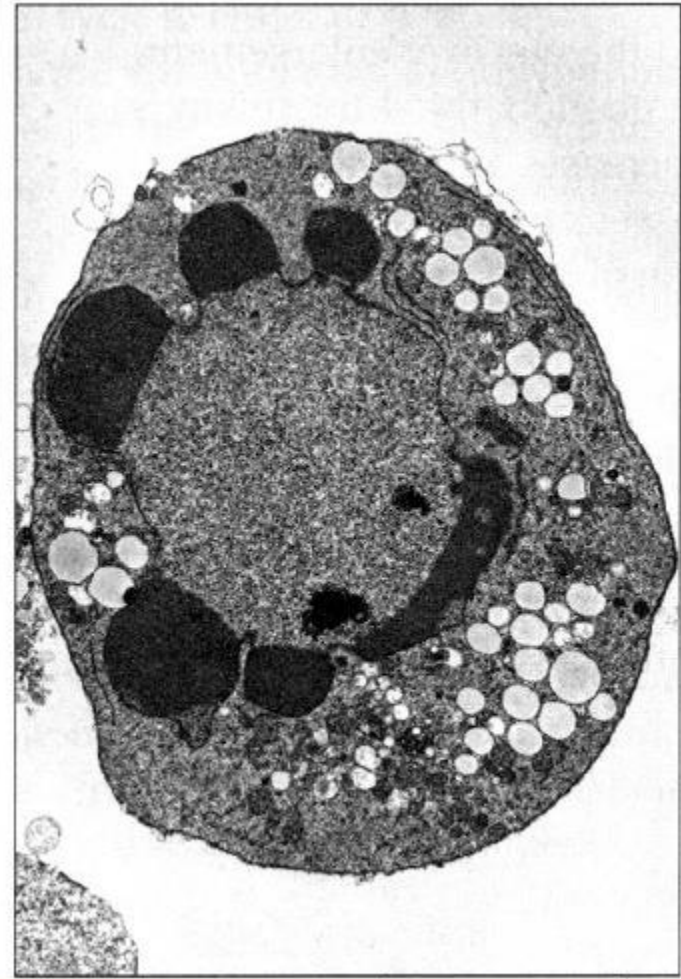
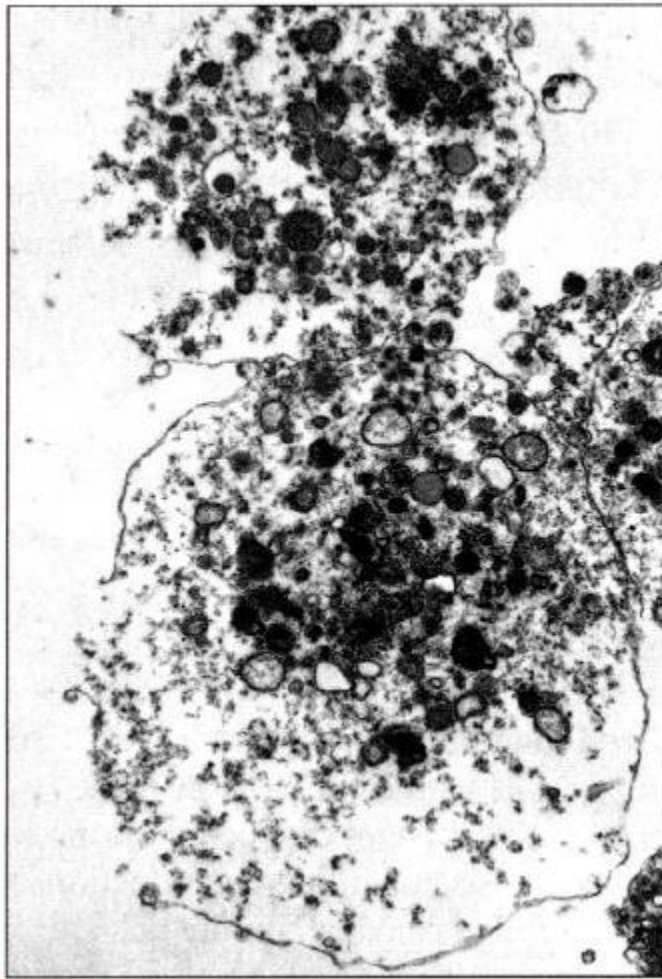
- 细胞凋亡的调控： Caspase抑制因子
Caspase酶原活化相关的信号分子以及Caspase本身的活性在细胞中均受到严格的控制，以保证在必需的情况下才启动凋亡程序
- 细胞凋亡的调控涉及许多基因，包括一些与细胞增殖有关的原癌基因和抑癌基因。

3.4 细胞坏死

细胞坏死

指在种种不利因素（化学因素、物理因素、生物因素、缺氧与营养不良等环境因素）影响下，由于细胞的正常代谢活动受损或中断引起细胞的损伤和死亡，是细胞的一种病理性死亡。





凋亡小体

无，细胞自溶，残余碎片被巨噬细胞吞噬

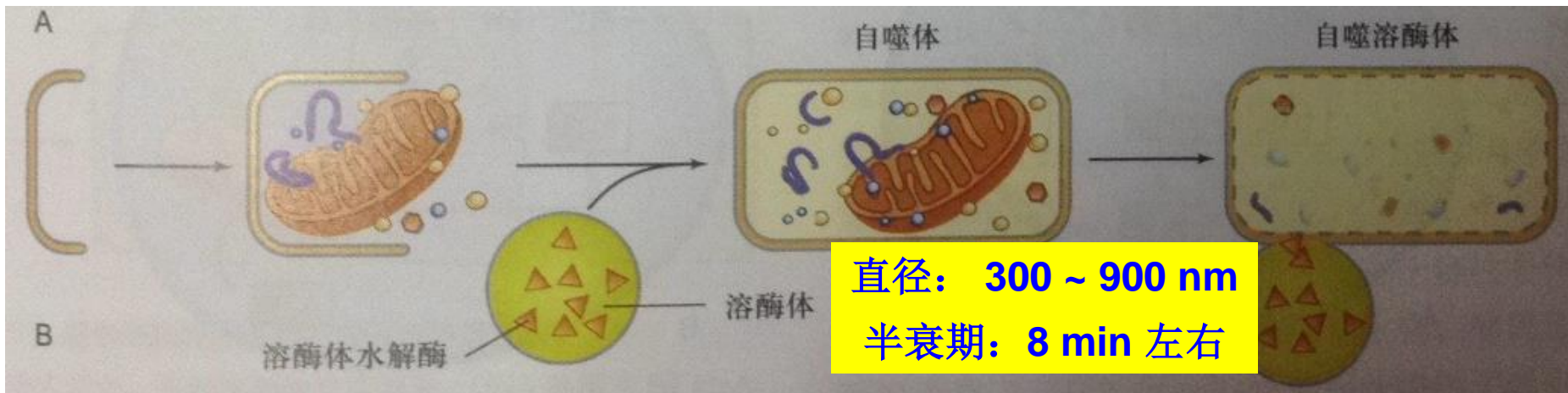
基因组DNA

随机降解

分子机制的解析正在进行.....

3.5 自噬性细胞死亡

细胞自噬：细胞通过溶酶体与双层膜包裹的细胞自身物质融合，从而降解细胞自身物质的过程。是细胞生长、分化、存活和自我平衡的重要途径。



膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等形成自噬体，与溶酶体融合形成自噬溶酶体，降解其所包裹的内容物，以实现细胞稳态和细胞器的更新。

根据细胞物质运到溶酶体内的途径不同，自噬分为以下几种：

①大自噬：由内质网来源的膜包绕待降解物形成自噬体，然后与溶酶体融合并降解其内容物；

②小自噬：溶酶体的膜直接包裹长寿命蛋白等，并在溶酶体内降解；

③分子伴侣介导的自噬：胞质内蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔中，然后被溶酶体酶消化。

自噬的功能：两面性

- 一种防御和应激调控机制；
- 利于细胞保持自稳状态；
- 细胞自噬为癌细胞提供更丰富的营养，促进肿瘤生长；
- 导致细胞损伤和疾病发生

3.6 细胞衰老的概念

是指细胞维持其内环境恒定的能力及对外环境适应的能力降低的总现象。

Hayflick 界限:体外培养的细胞都有最大分裂次数的限制,细胞分裂一旦达到这一次数就要衰老、死亡,并不是永生的。故在有机体内细胞的寿命也是有一定界限的,到了一定限度就会衰老和死亡。

- ◆**细胞核:**核膜内折,细胞核体积增大,染色质固缩,染色加深,核内出现包含物;
- ◆**细胞器:**粗面内质网总量减少;线粒体数量减少、体积增大;
- ◆**致密体的生成:**由溶酶体、线粒体转化而来;细胞内色素颗粒沉积 ;
- ◆**膜系统的变化:**质膜黏度增加,流动性降低,通透性、脆性增加,物质运输功能降低,细胞识别及信号传导功能降低;
- ◆**分子水平的变化:**核酸、蛋白质、酶分子、脂类;

3.7 细胞衰老的分子机制

端粒学说（细胞的衰老是一种复制性衰老）

压力诱导的早熟性衰老（氧化损伤理论）

程序性衰老学说

（衰老实际上是某些基因依次开启或关闭的结果）