细胞生物基础知识

（下）

编者董原

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目 录

细胞外基质.....1
细胞外基质的成分.....1
细胞外基质的生物学作用.....15
细胞连接与细胞粘附分子.....17
细胞连接.....17
细胞粘附分子.....34
细胞核.....43
核被膜.....45
染色体.....53
核仁.....75
核基质.....79
细胞周期.....81
基本概念.....82
有丝分裂.....87
减数分裂.....95
细胞周期调控.....102
细胞分化.....119
受精与胚胎发育.....120
细胞分化的主要机制.....130
模式动物——果蝇.....145
细胞的分化潜能.....148

细胞外基质

细胞外基质（extracellular matrix，ECM）是由大分子构成的错综复杂的网络。为细胞的生存及活动提供适宜的场所，并通过信号转导系统影响细胞的形状、代谢、功能、迁移、增殖和分化。

细胞外基质的成分

构成细胞外基质的大分子种类繁多，可大致归纳为四大类：胶原、非胶原糖蛋白、氨基聚糖与蛋白聚糖、以及弹性蛋白（图 10-1，2)。

上皮组织、肌组织及脑与脊髓中的 ECM 含量较少，而结缔组织中 ECM 含量较高。细胞外基质的组分及组装形式由所产生的细胞决定，并与组织的特殊功能需要相适应。例如，角膜的细胞外基质为透明柔软的片层，肌腱的则坚韧如绳索。细胞外基质不仅静态的发挥支持、连接、保水、保护等物理作用，而且动态的对细胞产生全方位影响。

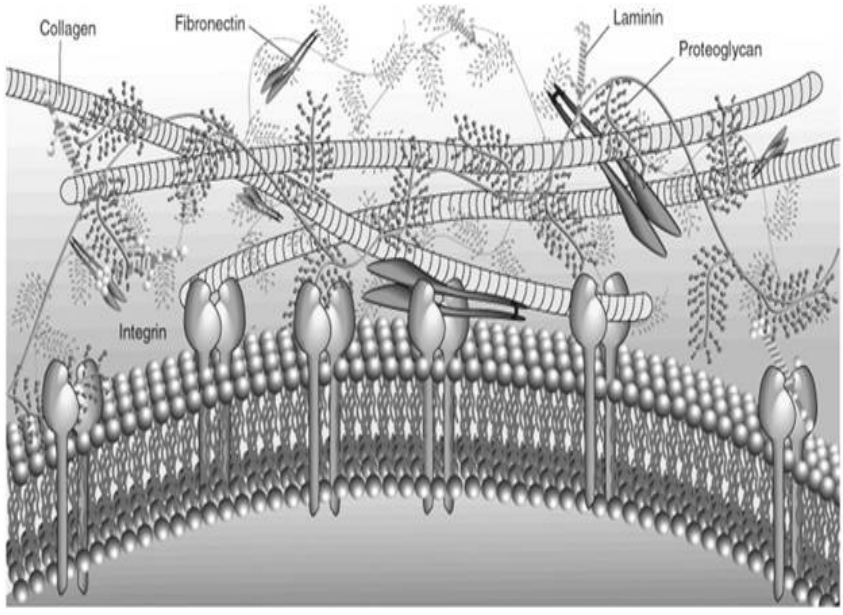


图 10-1 细胞外基质的成分

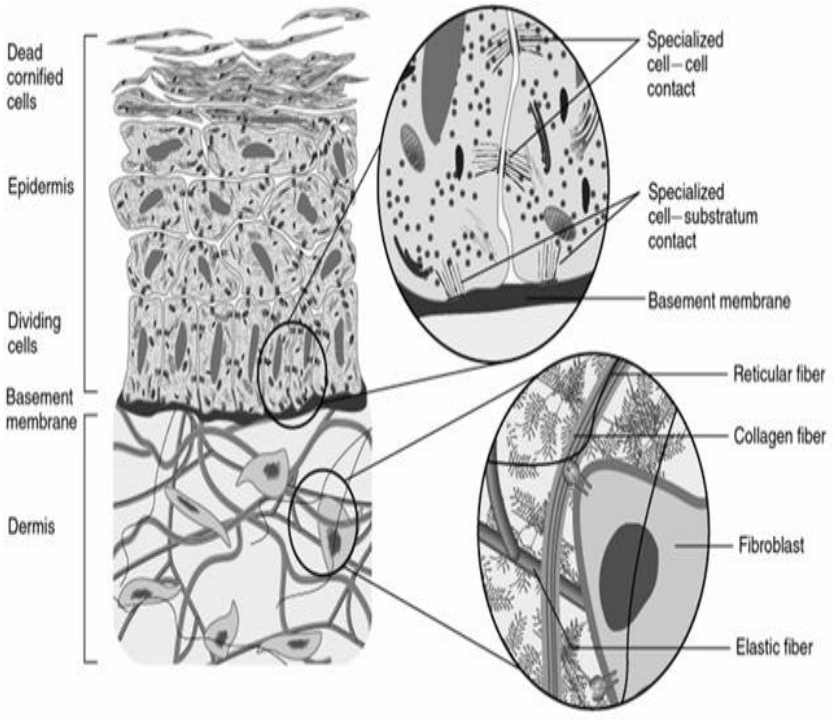


图 10-2 上皮组织的细胞外基质

一、胶原（collagen）

胶原是动物体内含量最丰富的蛋白质，约占人体蛋

白质总量的 30%以上。它遍布于体内各种器官和组织，是细胞外基质中的框架结构，可由成纤维细胞（图 10-3)、软骨细胞、成骨细胞及某些上皮细胞合成并分泌到细胞外。

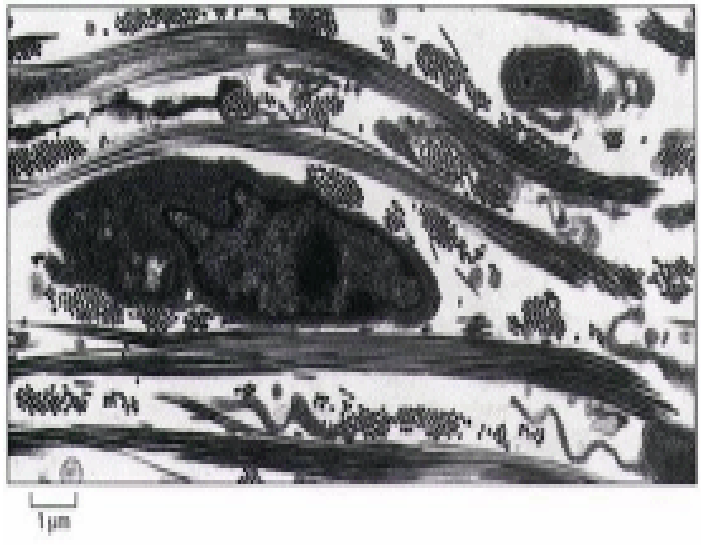


图 10-3 成纤维细胞周围的胶原纤维

目前已发现的胶原至少有 19 种（表 10-1)，由不同的结构基因编码，具有不同的化学结构及免疫学特性。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ及XI型胶原为有横纹的纤维形胶原。

各型胶原都是由三条相同或不同的肽链形成三股螺旋，含有三种结构：螺旋区，非螺旋区及球形结构域。其中Ⅰ型胶原的结构最为典型。

表 10-1 胶原的类型

需要全本请访问 www.ertongbook.com

Type	Approximate Fiber Length	Occurence
I	300 nm	Skin, teeth, bones, tendoms, cornea
II	300 nm	cartilage, invertebral discs, notochord
III	300 nm	skin, tendons, blood vessel/uterine walls
IV	390 nm	basal laminae, kidney glomerulus, eye lens capsule
V	300 nm	cornea, interstitial tissues
VI	105 nm	cartilagenous/noncartilagenous connective tissues
VII	450 nm	skin's basal lamina, tongue, cornea, sclera, amnion
VIII	150 nm	minor constituent of cartilage, sclera
IX	200 nm	minor constituent of cartilage
X	150 nm	minor constituent of cartilage, in cartilagenous regions undergoing transition to bone
XI	Unknown	minor constituent of cartilage
XII	Unknown	minor constituent of tendons
XIII	Unknown	endothelial tissues
XIV	Unknown	fetal skin and tendon

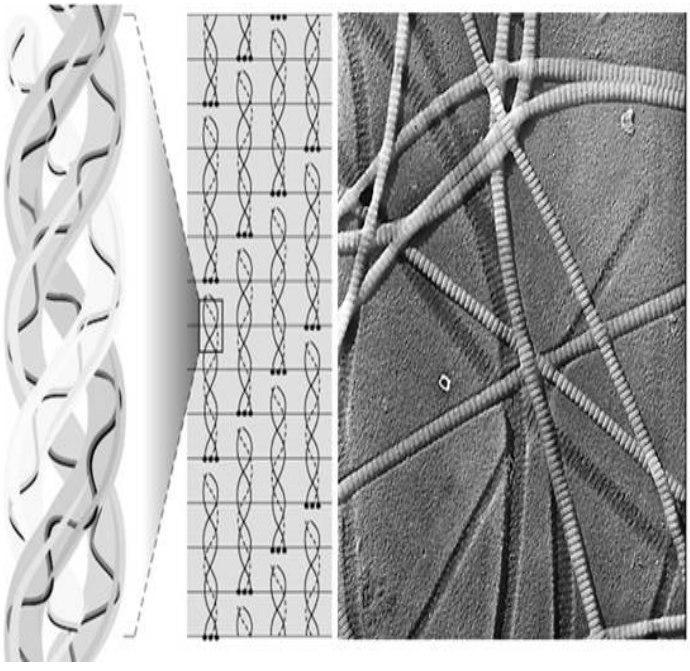


图 10-4 胶原的结构（左模式图，右电镜照片）

I 型胶原的原纤维平行排列成较粗大的束，成为光镜下可见的胶原纤维，抗张强度超过钢筋。其三股螺旋

由二条 α_1（Ⅰ）链及一条 α_2（Ⅰ）链构成。每条 α 链约含 1050 个氨基酸残基，由重复的 Gly-X-Y 序列构成。X 常为 Pro（脯氨酸），Y 常为羟脯氨酸或羟赖氨酸残基。重复的 Gly-X-Y 序列使 α 链卷曲为左手螺旋，每圈含 3 个氨基酸残基。三股这样的螺旋再相互盘绕成右手超螺旋，即原胶原。

原胶原分子间通过侧向共价交联，相互呈阶梯式有序排列聚合成直径 50~200nm、长 150nm 至数微米的原纤维，在电镜下可见间隔 67nm 的横纹。胶原原纤维中的交联键是由侧向相邻的赖氨酸或羟赖氨酸残基氧化后所产生的两个醛基间进行缩合而形成的。

原胶原共价交联后成为具有抗张强度的不溶性胶原。胚胎及新生儿的胶原因缺乏分子间的交联而易于抽提。随年龄增长，交联日益增多，皮肤、血管及各种组织变得僵硬，成为老化的一个重要特征。

人 α_1（Ⅰ）链的基因含 51 个外显子，因而基因转录后的拼接十分复杂。翻译出的肽链称为前 α 链，其两端各具有一段不含 Gly-X-Y 序列的前肽。三条前 α 链的 C 端前肽借二硫键形成链间交联，使三条前 α 链“对齐”排列。然后从 C 端向 N 端形成三股螺旋结构。前肽部分则呈非螺旋卷曲。带有前肽的三股螺旋胶原分子称为前胶原（procollagen）。胶原变性后不能自然复性重新形成三股螺旋结构，原因是成熟胶原分子的肽链不含前肽，故而不能再进行“对齐”排列。

前 α 链在粗面内质网上合成，并在形成三股螺旋之前于脯氨酸及赖氨酸残基上进行羟基化修饰，脯氨酸残基的羟化反应是在与膜结合的脯氨酰-4 羟化酶及脯氨酰-3 羟化酶的催化下进行的。维生素 C 是这两种酶所必

需的辅助因子。维生素 C 缺乏导致胶原的羟化反应不能充分进行，不能形成正常的胶原原纤维，结果非羟化的前 α 链在细胞内被降解。因而，膳食中缺乏维生素 C 可导致血管、肌腱、皮肤变脆，易出血，称为坏血病。

二、纤粘连蛋白（fibronectin，FN）

FN 是一种大型的糖蛋白，存在于所有脊椎动物，分子含糖 4.5－9.5%，糖链结构依组织细胞来源及分化状态而异。FN 可将细胞连接到细胞外基质上（图 10-5）。

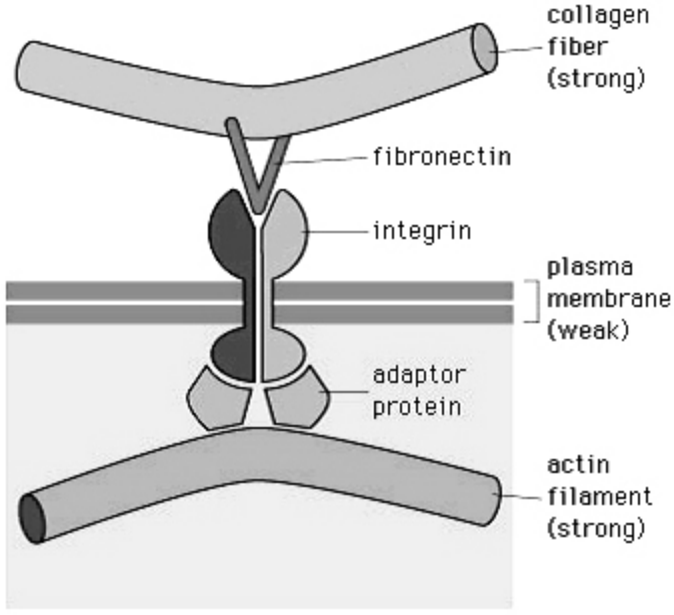
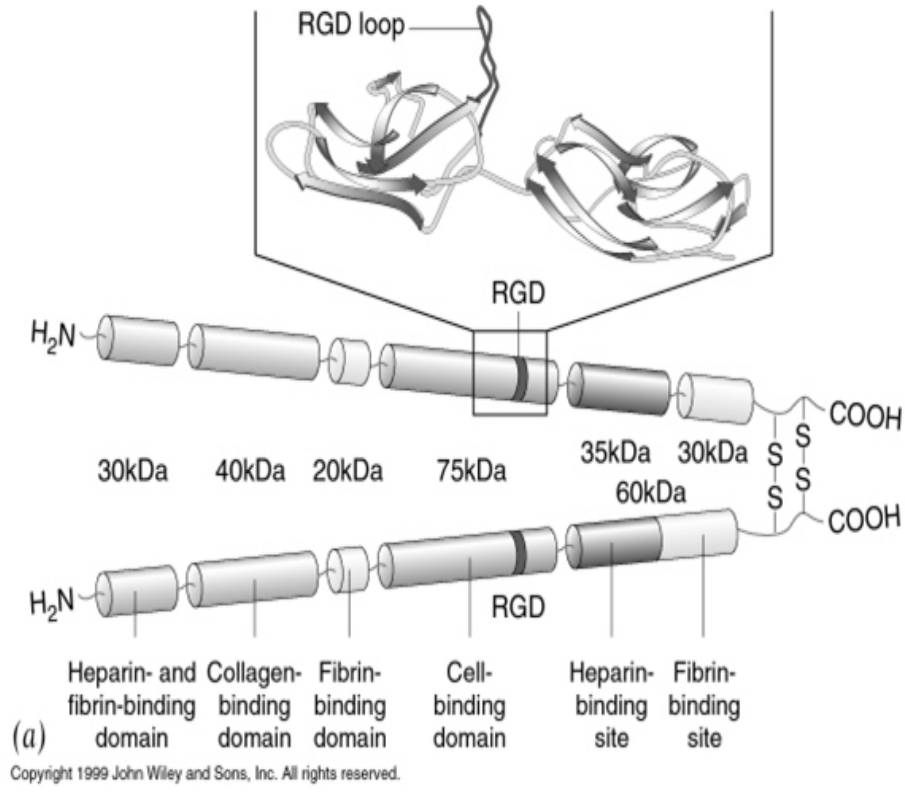


图 10-5 FN 将细胞连接到细胞外基质上

FN 以可溶形式存在于血浆（0．3mg/ml）及各种体液中；以不溶形式存在于细胞外基质及细胞表面。前者总称血浆 FN；后者总称细胞 FN。

各种 FN 均由相似的亚单位（220KD 左右）组成。血浆 FN（450KD）是由二条相似的肽链在 C 端借二硫键联成的 V 字形二聚体（图 15-6）。细胞 FN 为多聚体。在人体中目前已鉴定的 FN 亚单位就有 20 种以上。它们都是

由同一基因编码的产物。转录后由于拼接上的不同而形成多种异型分子。



Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

图 15-6 FN 的结构模型

每条 FN 肽链约含 2450 个氨基酸残基，整个肽链由三种类型（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）的模块（module）重复排列构成。具有 5－7 个有特定功能的结构域，由对蛋白酶敏感的肽段连接。这些结构域中有些能与其它 ECM（如胶原、蛋白聚糖）结合，使细胞外基质形成网络；有些能与细胞表面的受体结合，使细胞附着与 ECM 上。

FN 肽链中的一些短肽序列为细胞表面的各种 FN 受体识别与结合的最小结构单位。例如，在肽链中央的与细胞相结合的模块中存在 RGD（Arg-Gly-Asp）序列，为与细胞表面某些整合素受体识别与结合的部位。化学合

成的 RGD 三肽可抑制细胞在 FN 基质上粘附。

细胞表面及细胞外基质中的 FN 分子间通过二硫键相互交联，组装成纤维。与胶原不同，FN 不能自发组装成纤维，而是通过细胞表面受体指导下进行的，只存在于某些细胞（如成纤维细胞）表面。转化细胞及肿瘤细胞表面的 FN 纤维减少或缺失系因细胞表面的 FN 受体异常所致。

三、层粘连蛋白（laminin，LN）

LN 也是一种大型的糖蛋白，与IV型胶原一起构成基膜，是胚胎发育中出现最早的细胞外基质成分。

LN 分子由一条重链（α）和二条轻链（β、γ）借二硫键交联而成，外形呈十字形，三条短臂各由三条肽链的 N 端序列构成。每一短臂包括二个球区及二个短杆区，长臂也由杆区及球区构成（图 10-7）。

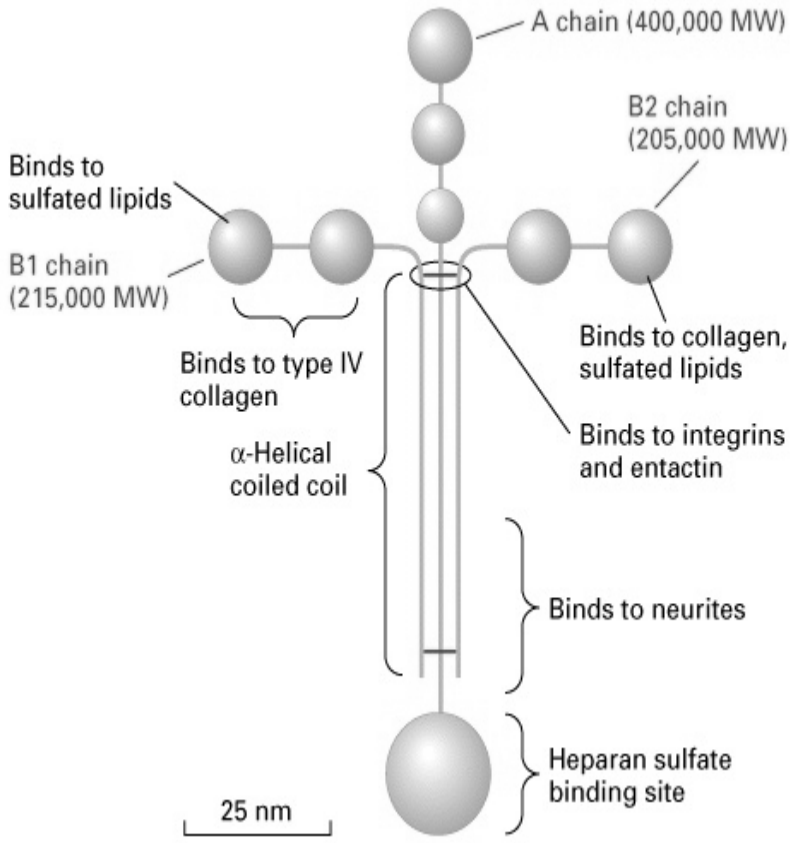


图 10-7 LN 的结构模型

LN 分子中至少存在 8 个与细胞结合的位点。例如，在长臂靠近球区的。链上有 IKVAV 五肽序列可与神经细胞结合，并促进神经生长。鼠 LNα1 链上的 RGD 序列，可与 αvβ3 整合素结合。

现已发现 7 种 LN 分子，8 种亚单位（α1,α2,α3,β1,β2,β3,γ1,γ2），与 FN 不同的是，这 8 种亚单位分别由 8 个结构基因编码。

LN 是含糖量很高（占 15-28%）的糖蛋白，具有 50 条左右 N 连接的糖链，是迄今所知糖链结构最复杂的糖蛋白。而且 LN 的多种受体是识别与结合其糖链结构的。

基膜是上皮细胞下方一层柔软的特化的细胞外基

需要全本请访问 www.ertongbook.com

质，也存在于肌肉、脂肪和许旺细胞（schwann cell）周围。它不仅仅起保护和过滤作用，还决定细胞的极性，影响细胞的代谢、存活、迁移、增殖和分化。

基膜中除 LN 和Ⅳ型胶原外，还具有 entactin、perlecan、decorin 等多种蛋白，其中 LN 与 entactin (also called nidogen)形成 1:1 紧密结合的复合物，通过 nidogen 与Ⅳ型胶原结合（图 10-8）。

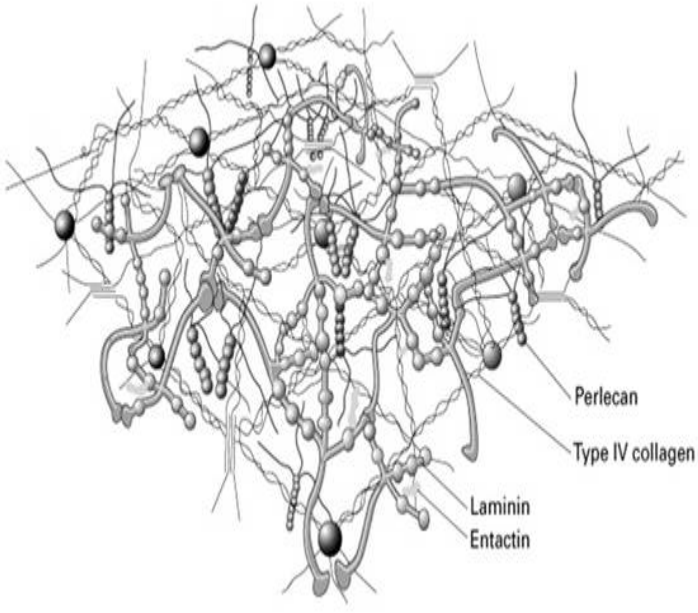


图 10-8 基膜的结构

四、氨基聚糖与蛋白聚糖

1．氨基聚糖（glycosaminoglycan，GAG）

GAG 是由重复二糖单位构成的无分枝长链多糖（图 10-9）。其二糖单位通常由氨基已糖（氨基葡萄糖或氨基半乳糖）和糖醛酸组成（表 11-1），但硫酸角质素中糖醛酸由半乳糖代替。氨基聚糖依组成糖基、连接方式、硫酸化程度及位置的不同可分为六种，即：透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸

角质素。

表 10-2 氨基聚糖的分子特性及组织分布

氨基聚糖	二糖单位	硫酸基	分布组织
透明质酸	葡萄糖醛酸，N-乙酰葡萄糖	0	结缔组织、皮肤、软骨、玻璃体、滑液
硫酸软骨素	葡萄糖醛酸，N-乙酰半乳糖	0.2-2.3	软骨、角膜、骨、皮肤、动脉
硫酸皮肤素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸，N-乙酰葡萄糖	1.0-2.0	皮肤、血管、心、心瓣膜
硫酸乙酰肝素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸，N-乙酰葡萄糖	0.2-3.0	肺、动脉、细胞表面
肝素	葡萄糖醛酸或艾杜糖醛酸，N-乙酰葡萄糖	2.0-3.0	肺、肝、皮肤、肥大细胞
硫酸角质素	半乳糖，N-乙酰葡萄糖	0.9-1.8	软骨、角膜、椎间盘

透明质酸（hyaluronic acid,HA）是唯一不发生硫酸化的氨基聚糖，其糖链特别长。氨基聚糖一般由不到

300 个单糖基组成，而 HA 可含 10 万个糖基。在溶液中 HA 分子呈无规则卷曲状态。如果强行伸长，其分子长度可达 20μm。HA 整个分子全部由葡萄糖醛酸及乙酰氨基葡萄糖二糖单位重复排列构成。由于 HA 分子表面有大量带负电荷的亲水性基团，可结合大量水分子，因而即使浓度很低也能形成粘稠的胶体，占据很大的空间，产生膨压。

细胞表面的 HA 受体为 CD44 及其同源分子，属于 hyaladherin 族。所有能结合 HA 的分子都具相似的结构域。

HA 虽不与蛋白质共价结合，但可与许多种蛋白聚糖的核心蛋白质及连接蛋白质借非共价键结合而参加蛋白聚糖多聚体的构成，在软骨基质中尤其如此。

除 HA 及肝素外，其他几种氨基聚糖均不游离存在，而与核心蛋白质共价结合构成蛋白聚糖。

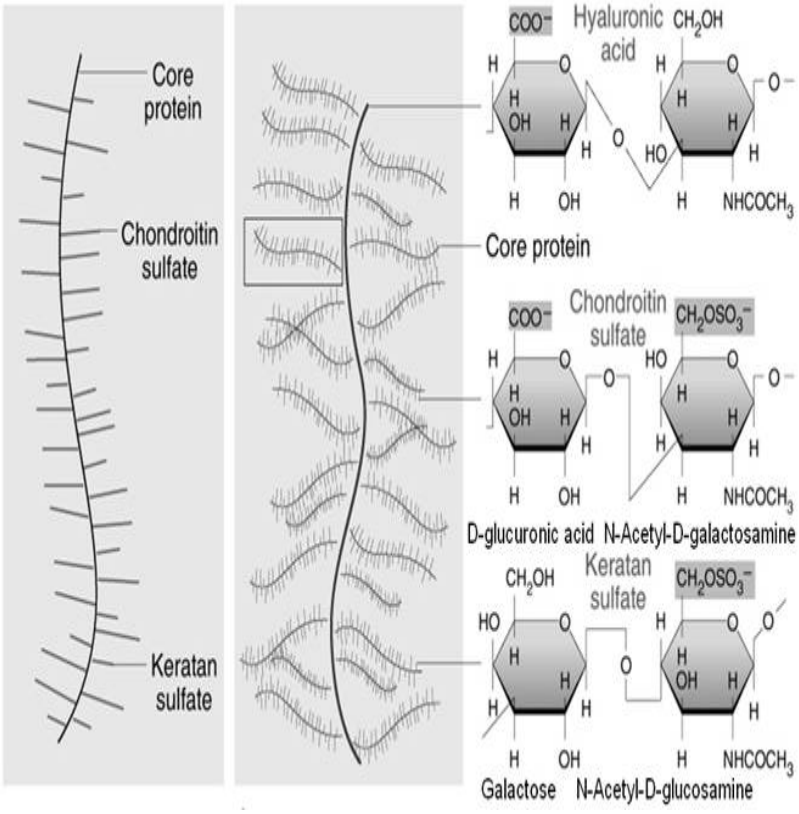


图 10-9 左，蛋白聚糖；中蛋白聚糖多聚体；右，氨基聚糖

2．蛋白聚糖（proteoglycan）

蛋白聚糖是氨基聚糖（除透明质酸外）与核心蛋白质（coreprotein）的共价结合物。核心蛋白质的丝氨酸残基（常有 Ser-Gly-X-Gly 序列）可在高尔基复合体中装配上氨基聚糖（GAG）链。其糖基化过程为通过逐个转移糖基首先合成由四糖组成的连接桥（Xyl-Gal-Gal-GlcUA），然后再延长糖链，并对所合成的重复二糖单位进行硫酸化及差向异构化修饰。一个核心蛋白质分子上可以连接 1 至 100 个以上 GAG 链。与一个核心蛋白质分子相连的 GAG 链可以是同种或不同种的。

许多蛋白聚糖单体常以非共价键与透明质酸形成多聚体。核心蛋白质的 N 端序列与 CD44 分子结合透明质酸的结构域具有同源性，故亦属 hyaladherin 族。

蛋白聚糖多聚体（图 18-9）的分子量可达 10^8KD 以上。其体积可超过细菌。如构成软骨的 Aggrecan，其 GAG 主要是硫酸软骨素（chondroitin sulfate，CS），但还有硫酸角质素（keratan sulfate，KS）。其含量不足或代谢障碍可引起长骨发育不良，四肢短小。

五、弹性蛋白（elastin）

弹性蛋白纤维网络赋予组织以弹性，弹性纤维的伸展性比同样横截面积的橡皮条至少大 5 倍。

弹性蛋白由二种类型短肽段交替排列构成。一种是疏水短肽赋予分子以弹性；另一种短肽为富丙氨酸及赖氨酸残基的 α 螺旋，负责在相邻分子间形成交联。弹性蛋白的氨基酸组成似胶原，也富于甘氨酸及脯氨酸，但很少含羟脯氨酸，不含羟赖氨酸，没有胶原特有的 Gly-X-Y 序列，故不形成规则的三股螺旋结构。弹性蛋白分子间的交联比胶原更复杂。通过赖氨酸残基参与的交联形成富于弹性的网状结构（图 10-10）。

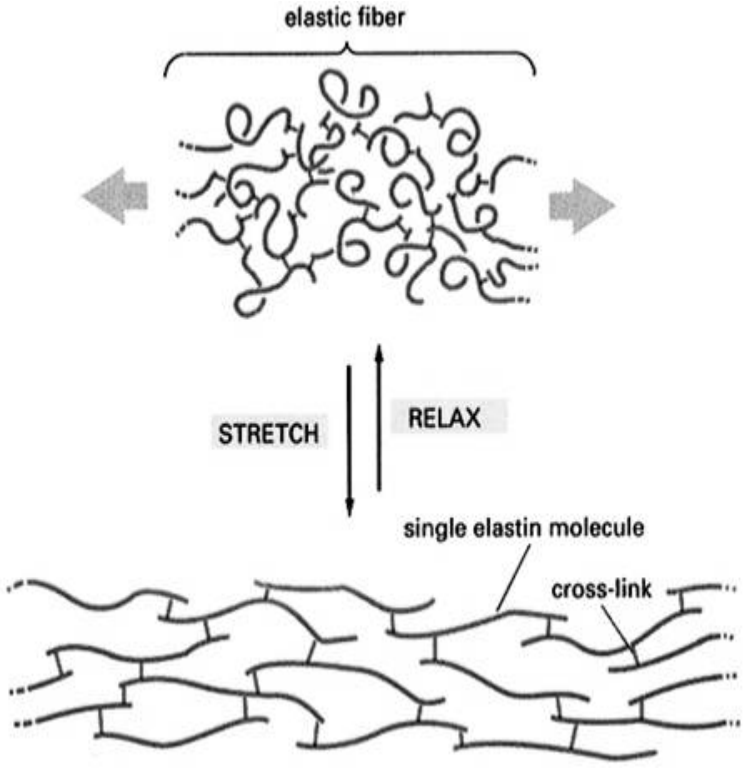


图 10-10 弹性蛋白结构模型

在弹性蛋白的外围包绕着一层由微原纤维构成的壳。微原纤维是由一些糖蛋白构成的。其中一种较大的糖蛋白是 fibrillin，为保持弹性纤维的完整性所必需。在发育中的弹性组织内，糖蛋白微原纤维常先于弹性蛋白出现，似乎是弹性蛋白附着的框架，对于弹性蛋白分子组装成弹性纤维具有组织作用。老年组织中弹性蛋白的生成减少，降解增强，以致组织失去弹性。

细胞外基质的生物学作用

细胞外基质不只具有连接、支持、保水、抗压及保护等物理学作用，而且对细胞的基本生命活动发挥全方位的生物学作用。

需要全本请访问 www.ertongbook.com