细胞信号

信号分子进不了细胞，就由膜上的受体接住，换成细胞里的第二信使和一串激酶往下传；每一级都是一个能开能关的分子开关，层层放大，最后落到酶、通道和基因上；脂溶性的信号直接进细胞找基因

信号怎样进来

120 细胞靠化学信号互相通气：信号分子只认带着对应受体的靶细胞；亲水的信号进不了细胞，受体在膜上，疏水的信号直接进去，受体在细胞里

- **细胞通讯**（cell communication）：一个细胞发出的信息经介质传到另一个细胞，与靶细胞的受体作用，再经细胞内的信号转导引起靶细胞的反应。方式：
  - **分泌化学信号**：内分泌（激素经血液运到远处）、旁分泌（**细胞因子**（cytokine）、生长因子作用于邻近细胞）、自分泌、突触传递（**神经递质**（neurotransmitter））。
  - **细胞因子**：由细胞分泌的、影响和调控多种细胞增殖、分化与成熟的一类活性因子，分子量较小，包括白细胞介素、干扰素、集落刺激因子、促红细胞生成素等；受体多连着胞质里的 JAK，经 JAK-STAT 途径起作用。
  - **神经递质**：由神经末梢释放、在突触间隙中把信息从神经元传给靶细胞（神经元、肌细胞、腺细胞）的化学信号分子，如乙酰胆碱、γ-氨基丁酸；它与靶细胞表面的受体（多为离子通道偶联受体）结合，引起膜电位改变等快速应答。
  - **接触依赖**（contact-dependent signaling）：两个细胞膜上的蛋白质直接相认（如 Notch 受体与邻近细胞膜上的配体 Delta 结合）。
  - **间隙连接**（植物是胞间连丝，gap junction）：小分子直接从一个细胞进入相邻细胞。间隙连接少了，细胞间的通讯就出障碍；但细胞通讯远不只这一种。
- **信号转导**（signal transduction）：细胞外的信号经受体转换成细胞内的信号，通过一连串分子的传递和放大，最后引起细胞应答的过程。
- **激素受体**（hormone receptor）：存在于细胞膜上或细胞内、能特异识别并结合激素的蛋白质；具有特异性、高亲和性、饱和性；结合激素后构象改变，膜受体启动信号转导，胞内受体（本身是转录因子）调控基因转录，把激素信号转成细胞的生理效应。
- **配体**（ligand）：能与受体专一结合的分子，激素、神经递质、药物、抗原都可以是。**受体**（receptor）：能专一地识别并结合配体、由此引发细胞反应的蛋白质（多为糖蛋白）。受体的特性：**特异性、高亲和性、饱和性、可逆性**（specificity, high affinity, saturability, reversibility）。
- **激动剂**（agonist）：与受体结合后产生和天然配体一样效应的物质；**拮抗剂**（antagonist）：占住受体却不引起效应，反而挡住天然配体的物质。

信号分子	受体在哪	作用特点
水溶性（肽类和蛋白质激素、肾上腺素、神经递质、生长因子，water-soluble**）**	**细胞膜上**（cell surface receptor (membrane receptor)）	经第二信使，快，主要改变已有蛋白质的活性
脂溶性（类固醇激素、甲状腺激素、维生素 D、视黄酸，fat-soluble**）**	**细胞内**（胞质或核内，intracellular receptor）	受体本身是转录因子，慢而持久，改变基因表达
气体（NO）	直接进细胞，激活胞内的鸟苷酸环化酶，cGMP 升高	快，范围小

- 按化学本质，肾上腺素和甲状腺激素都是酪氨酸的衍生物，但肾上腺素亲水（受体在膜上），甲状腺激素疏水（受体在细胞内）：受体在哪看亲水还是疏水，不看化学类别。
- **细胞表面受体**（膜受体，cell surface receptor (membrane receptor)）：位于细胞质膜上的受体，主要识别和结合亲水性信号分子——分泌型信号分子（神经递质、多肽类激素、生长因子）或膜结合型信号分子（细胞表面抗原、细胞表面黏着分子）；按信号转导机制和受体蛋白类型分三大类：离子通道偶联受体、G 蛋白偶联受体、酶联受体。

膜受体（细胞表面受体）	特点	例
离子通道偶联受体（ion channel-coupled receptor）	受体本身既有配体结合位点、又是离子通道，结合配体就开门，改变膜电位，跨膜信号转导无需中间步骤；又称配体门控通道或递质门控通道，见于可兴奋细胞间的突触信号传导	烟碱型乙酰胆碱受体、GABA 受体、甘氨酸受体
G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor (GPCR)）	一条肽链七次跨膜，经 G 蛋白去调节效应酶或离子通道	肾上腺素、胰高血糖素的受体；视觉、嗅觉、味觉的受体

膜受体（细胞表面受体）	特点	例
酶联受体（enzyme-linked receptor）	多为单次跨膜，胞内段自己有酶活性或直接连着一个酶	受体酪氨酸激酶（胰岛素、生长因子的受体）

- 同一种激素在不同的细胞里效果可以不同甚至相反，因为效果取决于靶细胞上是哪一种受体、受体后面连着什么（肾上腺素经 β 受体升 cAMP，经 α_1 受体升 Ca^{2+}）。
- 受体出了毛病也致病：重症肌无力是自身抗体攻击了骨骼肌上的乙酰胆碱受体。

易错 并非各种激素都要与细胞膜表面的受体结合才起作用。激素不能作为酶或辅酶。

近五年考了 4 卷 生24 生25 细25 细26 **真题 32 道** 生化 07 11 12 14 15 16 17 18 24 25 · 细胞 07 08 09 11 13 14 16 17 18 25 26

121 脂溶性的激素最省事：穿过膜进到细胞里，与受体结合，受体就成了一个转录因子，直接去开关基因

- 这一类信号：类固醇激素（糖皮质激素、性激素）、**甲状腺激素**（酪氨酸的衍生物，是促进神经系统发育最重要的激素，thyroid hormone）、活性维生素 D、视黄酸。
- 过程：激素扩散进细胞 → 与胞内受体结合，受体变构（原来压着它的抑制蛋白脱落）、成二聚体 → 结合到 DNA 上的**激素应答元件**（hormone response element） → 招来辅激活蛋白和转录机器，启动（或关掉）一批基因的转录。
- 受体的结构：C 端结合激素，中间是结合 DNA 的**锌指**（zinc finger）结构域，N 端是转录激活结构域。所以脂溶性激素的受体就是一种**反式作用因子**（**112 调控的层次**，trans-acting factor）。
- 特点：起效慢（要等新蛋白质造出来），作用持久。
- 因为不必经消化道里会被水解的肽键，这类小分子激素可以口服；蛋白质类激素只能注射（**11 肽键**）。

真题 4 道 生化 08 11 18 24

膜受体的第一类打法：经过 G 蛋白

122 七次跨膜的受体自己不干活，把消息交给膜内侧的 G 蛋白：G 蛋白换上 GTP 就是“开”，把 GTP 水解成 GDP 就是“关”

- **G 蛋白偶联受体（GPCR）**（G protein-coupled receptor）：一条肽链 7 次穿膜，N 端在膜外，C 端在膜内；配体结合后构象变化传到膜内侧，去激活 G 蛋白。它是最大的一个受体家族。
- **G 蛋白**（这里指三聚体 GTP 结合调节蛋白，G protein (trimeric GTP-binding regulatory protein)）：由 **α、β、γ** 三个亚基组成，贴在质膜的胞质面；α 亚基能结合 GDP 或 GTP，并有 GTP 酶活性。
- 一轮循环：
  - ① 静息时 α 结合 **GDP**，与 βγ 在一起，无活性。
  - ② 受体结合了配体，促使 α 放掉 GDP、换上 **GTP**。
  - ③ α-GTP 与 βγ 分开，各自去作用于**效应器**（酶或离子通道，effector）——这是“开”。
  - ④ α 把 GTP **水解成 GDP**，重新与 βγ 结合——这是“关”。
- 所以 G 蛋白的活性受 GTP 调节，主要由解离出来的 α 亚基发挥作用。

G 蛋白	效应器	第二信使
Gs	激活腺苷酸环化酶	cAMP 升高
Gi	抑制腺苷酸环化酶	cAMP 降低
Gq	激活磷脂酶 C	IP_3、DAG、Ca^{2+}
Gt（转导蛋白，视觉）	激活 cGMP 磷酸二酯酶	cGMP 降低

- GPCR 的信号途径因此分三类：**cAMP 途径**（cAMP pathway）、**磷脂酰肌醇途径**（phosphatidylinositol pathway）、**调节离子通道**（G 蛋白的亚基直接开关通道，如乙酰胆碱使心肌的 K^+ 通道打开、心率减慢；或经环核苷酸去开关通道，如视觉和嗅觉）。
- **第二信使**（second messenger）：细胞外的信号（第一信使）与膜受体结合后，在细胞内产生的、把信号往下传并加以放大的小分子，如 **cAMP、cGMP、IP_3、DAG、Ca^{2+}**（cAMP 是 3′,5′-环腺苷酸，又叫环磷酸腺苷；cGMP 是 3′,5′-环鸟苷酸，又叫环磷酸鸟苷）。
- **第二信使学说**（Sutherland，second messenger hypothesis）：激素不进细胞，只与膜上的受体结合；受体激活膜上的酶，在胞内生成第二信使；第二信使再去改变细胞内酶的活性。要证明一个小分子是某种激素的第二信使：激素处理后它在胞内的浓度先于生理效应发生变化；直接把它（或能进细胞的类似物）加给细胞，能模拟激素的效应；阻止它生成或加快它降解，激素就失效，抑制它的降解则增强激素的作用；细胞里有它专一的靶蛋白。

- 证明植物细胞里也有 G 蛋白的思路：用动物 G 蛋白的抗体做免疫印迹看有没有交叉反应的条带；用标记的 GTP 类似物看膜蛋白里有没有能结合它的；用霍乱毒素或百日咳毒素加标记的 NAD^+，看有没有蛋白质被 ADP-核糖基化；用保守序列设计引物或探针去找同源基因；用 GTP 类似物或这些毒素处理细胞，看信号反应是否改变。

近五年考了 2 卷 生25 细26　**真题 16 道** 生化 07 16 17 18 19 20 25 · 细胞 08 09 12 14 16 19 20 26

123 第一条路：Gs 打开腺苷酸环化酶，ATP 变成 cAMP；cAMP 放出蛋白激酶 A，一级磷酸化一级，把信号放大上万倍 ●

- 课本：腺苷酸环化酶调控系统由 5 种蛋白质组成——刺激性受体 Rs、抑制性受体 Ri、Gs、Gi、**腺苷酸环化酶**（在细胞膜上，adenylyl cyclase）。刺激性的一支是 Rs → Gs → 腺苷酸环化酶，产生 cAMP，再激活**蛋白激酶 A（PKA）**（protein kinase A）。
- PKA 平时是两个调节亚基压着两个催化亚基；4 个 cAMP 结合到调节亚基上，催化亚基被放出来，去磷酸化靶蛋白的 Ser 或 Thr。
- 经典的例子，**肾上腺素促进肝糖原分解**：
  - 肾上腺素结合 β 受体 → Gs 激活腺苷酸环化酶 → cAMP 升高 → PKA 活化
  - → PKA 磷酸化**磷酸化酶激酶**（phosphorylase kinase），使它活化
  - → 磷酸化酶激酶磷酸化**糖原磷酸化酶**（b 型变 a 型，glycogen phosphorylase），使它活化 → 糖原分解成葡萄糖-1-磷酸，最后以葡萄糖入血。
  - 同时 PKA 使**糖原合酶**（glycogen synthase）磷酸化而失活，合成停下。
  - 每一级都是一个酶分子作用于许多底物分子，几个激素分子能放出上万个葡萄糖，这就是**信号的级联放大**（signal cascade amplification）。
- 慢的一手：PKA 的催化亚基进核，磷酸化转录因子 **CREB**（cAMP response element-binding protein）；CREB 结合 DNA 上的 cAMP 应答元件，开启基因的转录。所以 cAMP 既能在几分钟内改变酶活性，也能在几小时内改变基因表达。
- 终止：G 蛋白水解 GTP；**磷酸二酯酶**（phosphodiesterase）把 cAMP 水解成 5′-AMP；蛋白磷酸酶把磷酸拿掉。咖啡因、茶碱还能**抑制磷酸二酯酶**，cAMP 降解得慢，延长肾上腺素一类信号的作用、促进脂肪分解（补充说法）。咖啡因提神的主要原因，2022 年真题的参考答案写的是**竞争性阻断腺苷受体**（腺苷本来让神经“踩刹车”）；课本还提到它增强雷诺丁受体对 Ca^{2+} 的敏感性。
- 三道推理题：
  - 把肝细胞匀浆分成膜和可溶的胞质两部分，往胞质部分里加肾上腺素，cAMP 不变——受体和腺苷酸环化酶都在膜上。
  - **霍乱毒素**（cholera toxin）使 Gsα 被 ADP-核糖基化，失去 GTP 酶活性，关不上，腺苷酸环化酶一直开着，小肠上皮细胞里 cAMP 持续升高，PKA 打开氯离子通道，Cl^-、Na^+ 和水大量流进肠腔，严重腹泻。口服补液盐仍然有效，是因为 Na^+-葡萄糖同向转运不受影响（**39 协同运输**）。百日咳毒素修饰的是 Gi，使它不能被激活，cAMP 同样升高。
  - 细胞里超量表达蛋白磷酸酶 1：CREB 等被 PKA 磷酸化的蛋白质很快被去磷酸化，cAMP 诱导的基因表达减弱；但它不影响 cAMP 门控的离子通道，因为那种通道是 cAMP 直接结合上去打开的，不靠磷酸化。
- 抗利尿激素也走这条路：结合肾集合管细胞的受体 → Gs → cAMP → PKA，使装着水孔蛋白的小泡与质膜融合（快），并经 CREB 增加水孔蛋白基因的转录（慢），水的重吸收增加，尿量减少。

近五年考了 3 卷 细22 细24 细25　**真题 15 道** 生化 07 10 13 17 20 21 · 细胞 08 16 17 22 24 25

124 第二条路：Gq 打开磷脂酶 C，把膜上的 PIP_2 一刀切成两个信使——IP_3 去内质网放出 Ca^{2+}，DAG 留在膜上和 Ca^{2+} 一起激活蛋白激酶 C ●

- 六步：
  - ① 信号（如肾上腺素作用于 α_1 受体、加压素）结合 GPCR。
  - ② 受体激活 **Gq**。
  - ③ Gq 激活**磷脂酶 C**（phospholipase C），水解质膜内层的**磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP_2）**（phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate），生成 **IP_3**（三磷酸肌醇，inositol 1,4,5-trisphosphate）和 **DAG**（二酰甘油，diacylglycerol）。一个反应出两个第二信使，所以叫**双信使系统**（double messenger system）。
  - ④ IP_3 溶于水，扩散到**内质网**（endoplasmic reticulum (ER)），结合膜上的 **IP_3 受体**（一种配体门控的 Ca^{2+} 通道，IP_3 receptor），通道打开，Ca^{2+} 顺着约一万倍的浓度差涌进胞质，胞质 Ca^{2+} 从约 10^{-7} mol/L 迅速升高。
  - ⑤ Ca^{2+} 的作用：与**钙调蛋白（CaM）**（calmodulin）结合。钙调蛋白是真核细胞中普遍存在的 Ca^{2+} 应答蛋白，148 个氨基酸，含 4 个结构域、各结合一个 Ca^{2+}；本身无活性，Ca^{2+} 浓度升高时先与 Ca^{2+} 结合成活化的 Ca^{2+}-CaM 复合体，再去激活靶酶（CaM 激酶、磷酸化酶激酶、NO 合酶等），这是受 Ca^{2+} 浓度控制的可逆反应——这一套叫 **Ca^{2+}-CaM 信号系统**（Ca^{2+}-calmodulin signaling system）；DAG 留在膜上，与 Ca^{2+} 一起激活**蛋白激酶 C（PKC）**（protein kinase C）。结果是肌肉收缩、腺体分泌、糖原分解、受精卵激活等。

- ⑥ 终止：IP_3 被磷酸酶水解；DAG 被磷酸化或水解；Ca^{2+} 被内质网和质膜上的钙泵泵回钙库或泵出细胞（**38 泵**）。
- Ca^{2+} 能当信号，是因为胞质里平时极低；钙库有内质网（肌质网）、线粒体等。

易错 DAG 激活的是蛋白激酶 C，不是蛋白激酶 A；IP_3 放出的 Ca^{2+} 来自内质网。

近五年考了 5 卷 生26 细22 细24 细25 细26　**真题 13 道** 生化 26 · 细胞 08 11 12 13 14 17 18 20 22 24 25 26

125 Ca^{2+} 升高还能让细胞放出一种气体信号 NO：它不用受体，直接钻进隔壁的平滑肌细胞，经 cGMP 让血管松弛

- NO 这条路：
  - 乙酰胆碱作用于血管**内皮细胞**（endothelial cell）→ Ca^{2+} 升高 → Ca^{2+}-钙调蛋白激活**一氧化氮合酶**（nitric oxide synthase (NOS)），以**精氨酸**（arginine）为底物生成 NO。
  - NO 是脂溶性的小分子气体，直接扩散出去、进入邻近的**平滑肌细胞**（smooth muscle cell）；它只能存在几秒钟，所以只管近处。
  - NO 结合胞质里的**鸟苷酸环化酶**（guanylyl cyclase），使它活化，把 GTP 变成 **cGMP**（cyclic GMP）。
  - cGMP 激活**蛋白激酶 G**（protein kinase G），使平滑肌细胞内 Ca^{2+} 下降，平滑肌舒张，血管扩张。
  - 终止：磷酸二酯酶水解 cGMP。
- **硝酸甘油**（nitroglycerin）缓解心绞痛：它在体内放出 NO，直接走上面后半段，血管平滑肌舒张——静脉扩张使回心血量减少、心脏负担减轻，冠状动脉扩张使心肌供血改善。舌下含服起效快，因为直接经口腔黏膜入血，不经过肝。
- cGMP 也是**视觉**的第二信使：暗处视杆细胞里 cGMP 高，cGMP 门控的阳离子通道开着；光激活视紫红质（一种 GPCR）→ 转导蛋白 → 激活 cGMP 磷酸二酯酶 → cGMP 下降 → 通道关闭 → 细胞超极化，发出信号。**嗅觉**则是气味分子经 GPCR、G 蛋白使 cAMP 升高，打开 cAMP 门控的通道。

近五年考了 3 卷 细23 细25 细26　**真题 6 道** 细胞 10 11 14 23 25 26

膜受体的第二类打法：受体自己就是酶

126 生长因子和胰岛素的受体自己带着酪氨酸激酶：配体把两个受体拉到一起、互相磷酸化，磷酸化的酪氨酸成了挂钩，挂上接头蛋白，把小 G 蛋白 Ras 打开

- **受体酪氨酸激酶（RTK）**（receptor tyrosine kinase）：单次跨膜，胞外段结合配体，胞内段有酪氨酸激酶活性。胰岛素受体和表皮生长因子受体都属于这一类。
- 传到细胞核的一条主路：
  - ① 配体结合，两个受体**二聚化**（dimerization），胞内段互相把对方的酪氨酸磷酸化（**自磷酸化**（autophosphorylation））。
  - ② 磷酸化的酪氨酸被带 SH2 结构域的**接头蛋白**（Grb2，adaptor protein）认出，Grb2 又带着鸟苷酸交换因子 Sos。
  - ③ Sos 使膜内侧的 **Ras** 放掉 GDP、换上 GTP，Ras 打开。
  - ④ Ras-GTP 激活一串激酶：**Raf → MEK → ERK**（MAPK 级联），一级磷酸化一级。
  - ⑤ ERK 进核，磷酸化转录因子，开启与细胞增殖有关的基因。
- 另一条：磷酸化的受体招来 **PI3K**（phosphoinositide 3-kinase），在膜上生成 PIP_3，激活 **Akt（PKB）**（protein kinase B）——促进细胞存活和生长；胰岛素就经这条路让 GLUT4 上膜、激活糖原合成。
- **Ras** 是单体的小 G 蛋白，也是一个分子开关：GEF（如 Sos）帮它换上 GTP 打开，GAP 催它水解 GTP 关上。它自己的 GTP 酶活性很弱。**ras 基因突变**（常见的是第 12 位氨基酸）使它不能水解 GTP、**一直开着**，没有生长因子细胞也不停地收到“分裂”的信号，于是癌变。约三成人类肿瘤里有 ras 突变（**150 癌基因与抑癌基因**）。
- 针对一个在肿瘤里过量表达的受体酪氨酸激酶（如乳腺癌的 HER2）设计药物，可以从受体的两头下手：膜外一头用**单克隆抗体**（monoclonal antibody）结合受体的胞外段，挡住它二聚化和传信号，并招来免疫细胞；膜内一头用能进细胞的**小分子激酶抑制剂**（small-molecule kinase inhibitor），占住激酶结合 ATP 的口袋。
- 有的受体自己没有酶活性，而是连着一个胞质里的酪氨酸激酶：细胞因子受体连着 JAK，JAK 磷酸化转录因子 STAT，STAT 直接进核（JAK-STAT 途径）。

真题 5 道 生化 07 08 · 细胞 14 15 26

127 各条通路的打法其实一样：靠分子开关一级级往下传，层层放大，信号一撤每一级都能马上关掉

- **分子开关**（molecular switch）两类，都是开和关由不同的蛋白质分管：

开关	开	关	例
GTP 结合蛋白（GTP-binding protein）	结合 GTP（鸟苷酸交换因子 GEF 帮它换）	把 GTP 水解成 GDP（GTP 酶激活蛋白 GAP 催它）	三聚体 G 蛋白的 α 亚基；Ras
磷酸化开关	**蛋白激酶**（protein kinase）加上磷酸	**蛋白磷酸酶**（protein phosphatase）去掉磷酸	糖原磷酸化酶；MAPK 级联的各级激酶

- **蛋白激酶**：催化把 ATP 的 γ-磷酸基转移到底物蛋白特定残基的羟基上的酶，分丝氨酸/苏氨酸激酶（PKA、PKC、PKG、MAPK）和酪氨酸激酶（受体酪氨酸激酶、JAK）。磷酸带来两个负电荷，改变蛋白质的构象，从而改变活性，或造出一个供别的蛋白质结合的位点。蛋白激酶和蛋白磷酸酶配合进行的磷酸化、去磷酸化，是真核细胞调节代谢的重要方式。
- 信号转导的共同特点：
  - **专一**：靠配体与受体、蛋白质与蛋白质之间的专一识别。
  - **放大**：酶的级联。
  - **能终止**：每一级都有关的办法；长时间刺激下受体被磷酸化、被胞吞，细胞变得不敏感（脱敏）。
  - **整合**（integration）：不同通路之间互相影响（交叉对话），细胞综合各路信号再作决定。
- 蛋白质的几种修饰在信号转导里各有用处：磷酸化（最常用的可逆开关）；泛素化（把信号蛋白送去降解，或作为招募的记号）；乙酰化和甲基化（组蛋白和转录因子上，调基因表达）；脂酰化、异戊二烯化（把 Ras、G 蛋白拴在膜上）；糖基化（膜受体胞外段的折叠和识别）；ADP-核糖基化（细菌毒素修饰 G 蛋白）。
- 判断两个激酶谁在上游：两个都有活性信号才能传下去，说明它们在同一条通路上、前后相继。让 k1 持续活化、同时让 k2 失活——如果细胞仍有反应，k1 在 k2 的下游；如果没有反应，k1 在 k2 的上游。2021 年这道题出自邹方东《学习指南》，书上答“能产生应答，说明 K2 在 K1 上游”；《真题狂背》答“K1 在上游、无应答”，两份答案相反。考场上先分两种情况，再按学习指南给出倾向。可再做体外磷酸化试验：上游的激酶若直接作用于下游，能看到下游被磷酸化；看不到也不能排除中间还隔着别的分子。
- 植物的信号分子是五大类激素：生长素、赤霉素、细胞分裂素、脱落酸、乙烯。

外校热点 2025–2026 年外校的细胞信号题很多（660 里近 20 道），问法集中在五处：细胞表面三类受体；第二信使和“双信使系统”（IP_3 与 DAG，2025 东南大学）；G 蛋白和小 G 蛋白怎样当分子开关（2025 首都师范大学、湖南师范大学）；RTK-Ras-MAPK 的组分和步骤（2025 东北林业大学、2026 山东师范大学）；NO 通路（2026 安徽师范大学）。都在本段这几环里。〔660〕

近五年考了 3 卷 细23 细24 细26　**真题 12 道** 生化 07 10 11 · 细胞 07 12 13 14 20 21 23 24 26

> 信号一路传下来，到头不过是让细胞做几种决定：动一动、分裂、和邻居结成组织并各司其职、或者去死。

第五问　128–150 环

命运如何

骨架、周期、细胞社会、死亡与癌

信号最后让细胞做出四种决定：动、分、合、死。于是有了第五个问题：细胞靠什么撑起形状和运动，怎样把自己变成两个，怎样和别的细胞结成组织、各司其职，又怎样衰老和死去；这些决定失控了就是癌。

细胞骨架与运动

细胞要有形状、要动、内部的货要有轨道，靠三种蛋白质纤维：微丝和微管有头有尾、时时在长在拆，马达蛋白烧 ATP 沿着它们朝一个方向走；中间丝没有头尾，最结实，专管抗拉

三种纤维

128 细胞不是一袋酶液：里面有三种蛋白质纤维搭成的架子，管形状、管运动、管内部运输；它不是死架子，而是随时在拆装

- **细胞骨架**（cytoskeleton）：真核细胞里由蛋白质纤维组成的网架体系，狭义的指胞质里的**微丝、微管、中间丝（中间纤维）**（microfilament, microtubule, intermediate filament）三种。它撑起细胞的形状，但并非稳定不变，而是不断地组装和去组装。

	微丝	微管	中间丝
亚基	**肌动蛋白**（actin）	**α/β-微管蛋白**（α/β-tubulin）异二聚体	中间丝蛋白（多种，有组织特异性）
直径	约 7 nm	外径 24 nm、内径 15 nm，中空，管壁 **13** 根原纤丝	约 10 nm
极性	**有**（正端、负端）	**有**	**无**
结合的核苷酸	**ATP**（adenosine triphosphate）	**GTP**	不结合
动态	踏车	踏车、**动态不稳定性**（dynamic instability）	最稳定
马达蛋白	肌球蛋白	驱动蛋白、动力蛋白	没有
专一的药物	细胞松弛素、鬼笔环肽	秋水仙碱、紫杉醇	没有
组织中心	没有固定的	中心体等微管组织中心	没有
主要分布	质膜下面的皮层	从核旁辐射到周边	从核周铺到细胞连接处
主要功能	细胞形状、爬行、胞质分裂、肌肉收缩	运输的轨道、纺锤体、纤毛和鞭毛	抗拉、支撑核膜

- 三者相互配合：
  - **结构上**有结合蛋白把三种纤维和细胞连接连成一张网。
  - **分裂时**微管组成纺锤体分开染色体，微丝组成收缩环把细胞勒成两个，核纤层（中间丝）的解聚和重建管核膜的崩解和重组。
  - **运输时**长途走微管，到了皮层换到微丝上走最后一小段。
  - **迁移时**微丝在前缘推、在后面拉，微管定方向，中间丝稳住细胞和核。

真题 5 道　细胞 14 16 17 26

129 微丝是肌动蛋白单体一个接一个拼成的细丝，贴在质膜下面；它靠不同的结合蛋白扎成不同的结构，细胞的形状、爬行和收缩都靠它

- **肌动蛋白**（actin）：微丝的主要结构成分，是大多数真核细胞里含量最丰富的蛋白质之一（肌细胞占总蛋白 10% 以上，非肌细胞 1%～5%），进化上高度保守。分子呈球状，一条裂缝把它分成两瓣，裂缝里有一个核苷酸（ATP 或 ADP）和一个二价阳离子（Mg^{2+} 或 Ca^{2+}）的结合位点。
- 单体叫 **G-肌动蛋白**（球状，结合着 ATP，globular actin (G-actin)），聚成的纤维叫 **F-肌动蛋白**（filamentous actin (F-actin)）。微丝的主要成分是肌动蛋白和肌动蛋白结合蛋白。
- 组装三步：**成核**（几个单体先凑成一个核，最慢，是限速步骤，nucleation）→ **延长**（单体加到两端，**正端快、负端慢**；加上去以后 ATP 水解成 ADP，elongation）→ **稳定期**（steady state）。
- **踏车**（treadmilling）：单体浓度处在两端的临界浓度之间时，正端加上去的和负端掉下来的一样多，纤维长度不变，亚基却在里面从正端“流”向负端。

药物	作用
细胞松弛素（cytochalasin）	抑制微丝的组装（结合在微丝末端、阻止这一端聚合，并能切断微丝，对解聚影响不大；别的书说封住的是正端；2022 年真题的说法是“特异性结合肌动蛋白单体，抑制微丝组装”）

药物	作用
鬼笔环肽（phalloidin）	结合并稳定微丝，不让它解聚；接上荧光染料用来显示微丝

- 由微丝构成的结构和功能，各举一例：
  - **微绒毛**（microvillus）：小肠上皮表面，轴心是一束平行的微丝，是永久性的结构，扩大吸收面积。
  - **细胞皮层**（cell cortex）：紧贴质膜的细胞质区域，细胞里大部分微丝集中在这里，由微丝结合蛋白交联成凝胶态的三维网络。功能：部分微丝与膜蛋白结合，限制膜蛋白的流动；给质膜提供强度和韧性，维持细胞形状；胞质环流、阿米巴运动、变皱膜运动、吞噬都与皮层微丝网的溶胶—凝胶转化有关。
  - **应力纤维**（stress fiber）：贴壁细胞里连着黏着斑的成束微丝，含肌球蛋白，能收缩，使细胞有张力、抓牢基质。
  - **伪足**（pseudopodium (lamellipodium, filopodium)）：细胞爬行时，前缘的微丝聚合，把质膜顶出去。细胞变形运动的本质就是微丝的迅速重新组装。
  - **收缩环**（胞质分裂环，contractile ring (cytokinesis ring)）：分裂后期开始形成、末期收缩完成（课本；2021 年名解答案写“末期”），赤道处质膜下面由微丝和肌球蛋白 II 围成的一圈，收缩把细胞一分为二；用完就拆，是临时性的结构。
  - **肌肉的细肌丝**（**133 肌肉收缩**，thin filament）。
  - **胞质环流**（cytoplasmic streaming）：植物细胞里，细胞器上的肌球蛋白沿着皮层下的微丝束走，带着胞质一起流动。
- 证明胞质环流靠微丝：用荧光鬼笔环肽染色，看到微丝束顺着流动的方向排列；加细胞松弛素，环流停下，洗掉药又恢复；加破坏微管的秋水仙碱，环流不受影响。

外校热点 微丝构成的一个永久性结构和一个临时性结构（2025 华东师范大学）——永久的如微绒毛（平行微丝束，扩大吸收面）、肌肉的细肌丝；临时的如收缩环（分裂时组装，分完就拆）、伪足、应力纤维。〔660〕

近五年考了 4 卷 细22 细23 细24 细26　**真题 13 道** 细胞 10 12 15 16 17 18 21 22 23 24 26

130 微管是微管蛋白二聚体围成的空心管，从中心体向四周辐射；它的末端忽长忽缩，药物只要冻住或拆掉这种动态，细胞就分裂不了

- 结构：α/β-微管蛋白二聚体头尾相接成原纤丝，13 根原纤丝围成管。露着 β 的一端长得快，是**正端**（plus end）；另一端是**负端**（minus end）。
- 体外组装分两个阶段（课本）：**成核**（α/β 二聚体纵向聚合成短原纤丝，再侧向扩展成片，宽到约 13 根时合拢成管，nucleation）→ **延伸**（elongation）（结合 **GTP** 的二聚体加到两端，加上去以后 β 亚基上的 GTP 水解成 GDP）。体内的成核靠 γ-微管蛋白环状复合物。（有的书再分出一个平衡期，并说成核最慢、是限速步骤。）促进组装的因素：GTP、Mg^{2+}、适宜的温度、微管结合蛋白；低温和高浓度 Ca^{2+} 使它解聚。
- **微管组织中心（MTOC）**（microtubule organizing center）：细胞里微管开始组装的地方，如**中心体**（centrosome）、纤毛的基体。中心体里的 γ-微管蛋白环状复合体给出 13 根原纤丝的模板，省掉了慢的成核；微管的负端埋在中心体里，正端朝外生长。
- **动态不稳定性**（dynamic instability）：同一根微管在缓慢生长和迅速缩短之间随机切换。
  - 末端有一圈还没水解的 GTP-微管蛋白（**GTP 帽**（GTP cap））时稳定、继续长；
  - 加得慢了，水解追上来，末端成了 GDP-微管蛋白，原纤丝向外卷，迅速解聚。
  - 一根正在缩短的微管要转成伸长，末端必须重新戴上 GTP 帽，这要求游离的 GTP-微管蛋白浓度够高；溶液里只有 GDP 时微管只拆不长；换成不能水解的 GTP 类似物，帽子永远在，微管只长不拆。
- **踏车**（treadmilling）：正端加、负端掉，长度不变。
- **微管结合蛋白（MAP）**（microtubule-associated protein）：用温度敏感的组装/解聚循环纯化微管蛋白时，始终伴随微管组装而存在于体系中的一类蛋白质，按电泳分子量命名为 MAP1、MAP2、MAP4、tau 等。它们有几个带正电的微管结合结构域，与带负电的微管表面结合，把相邻的微管蛋白亚基交联起来，促进组装、增加稳定性，并在微管之间或微管与别的结构之间形成横桥。

药物	作用	用途
秋水仙碱（及诺考达唑，colchicine**）**	结合游离的微管蛋白，阻止组装，微管只拆不装	使细胞停在中期，做核型分析、诱导多倍体；治痛风
紫杉醇（taxol）	结合微管，阻止解聚，微管只装不拆	抗癌

- 两类药方向相反，结果一样：纺锤体没有了动态，细胞停在分裂期。

存在形式	在哪
单管（singlet microtubule）	胞质里的微管、纺锤体微管
二联管（doublet microtubule）	纤毛和鞭毛的轴丝（**9 + 2**：外围 9 组二联管，中央 2 根单管）

存在形式	在哪
三联管（triplet microtubule）	中心粒和基体（9 组三联管围成桶状，中央没有微管）；每组里 A 管是 13 根原纤丝的完整微管，B、C 管不完整、与相邻的管共用管壁

- 功能：维持细胞形态；细胞内运输的轨道（膜泡、细胞器的定位）；组成纺锤体；组成纤毛和鞭毛。
- 用荧光显微镜看活细胞里微管的动态：把荧光标记的微管蛋白导入细胞（或表达 GFP-微管蛋白），延时拍摄单根微管末端的伸缩；或做荧光漂白恢复。

近五年考了 2 卷 细23 细24　**真题 13 道** 细胞 07 08 09 11 13 15 18 21 23 24

131 中间丝的亚基先两两并排、再反向对拼，头尾方向互相抵消，所以没有极性；它最稳定，专门抗拉

- 组装（解释为什么没有极性）：
  - 单体：中间一段是 α-螺旋的杆状区，两头是可变的头和尾。
  - 二聚体：两个单体杆状区**平行**（parallel）并排，拧成双股卷曲螺旋——这时还有方向。
  - 四聚体：两个二聚体**反向平行**（antiparallel）、错开半个身位拼在一起——方向从这一步起互相抵消。
  - 四聚体再首尾相接、侧向并拢，成为 10 nm 的纤维。
  - 所以它两端一样，不踏车；组装不需要 ATP 或 GTP；装和拆靠磷酸化调节（磷酸化使它解聚）。
- 种类有组织特异性：上皮细胞是角蛋白，间充质细胞是波形蛋白，肌细胞是结蛋白，神经元是神经丝蛋白；动物细胞的核里普遍有**核纤层蛋白**（有的动物，如果蝇，只有核纤层蛋白、没有胞质中间丝，lamin）；但植物基因组里没找到中间丝基因，酵母也没有核纤层。因此可以用来判断肿瘤是从哪种组织来的。
- 功能：
  - 在胞质里织成网，承受和分散机械拉力；上皮细胞的角蛋白丝经桥粒、半桥粒与相邻细胞和基膜相连，使整片组织抗拉（**139 细胞连接**）。
  - 核纤层支撑核膜，分裂时磷酸化解聚、末期重建（**80 细胞核**）。
  - 把微管、微丝和细胞连接连成整体，帮细胞器定位。

真题 4 道 细胞 07 11 25

纤维上的运动

132 纤维只是轨道，在上面拉货、发力的是马达蛋白：烧 ATP 换来构象变化，沿着纤维朝一个固定的方向一步一步走

- 共同点：一头是结合纤维、有 ATP 酶活性的马达结构域，另一头结合货物；水解 ATP 引起构象变化，沿纤维定向移动。

马达	轨道	方向	干什么
肌球蛋白（myosin）	微丝	多数走向正端	II 型组成肌肉的粗肌丝；非肌细胞里管收缩环、胞质环流、短途运输
驱动蛋白（kinesin）	微管	多数走向**正端**（细胞周边，plus end）	把膜泡、细胞器往外运；轴突的顺向运输
胞质动力蛋白（cytoplasmic dynein）	微管	走向**负端**（细胞中心，minus end）	往里运；轴突的逆向运输；纺锤体的组装和定位

- 细胞里借微管运膜泡的马达分子就是驱动蛋白和动力蛋白。
- **动力蛋白**（dynein）：利用水解 ATP 的能量沿微管向负端运动的马达蛋白，重链含 ATP 结合部位和微管结合部位，是已知马达蛋白中最大、移动最快的；分胞质动力蛋白和轴丝动力蛋白两组。**胞质动力蛋白**介导内体、溶酶体、高尔基体等膜泡向细胞中心的运输（轴突逆向运输），参与动粒和纺锤体的定位、后期染色体的分离。2011 年考过“微管动力蛋白”（microtubule dynein），课本没有这个词，《狂背》按胞质动力蛋白答；稳妥的写法是先给动力蛋白总的定义，两组都写。
- **轴丝动力蛋白**（纤毛、鞭毛动力蛋白，axonemal dynein）：长在纤毛、鞭毛的二联管上，一条臂抓着相邻的二联管走，使相邻二联管相对滑动；二联管之间有连接拴着，滑动就变成了纤毛的弯曲摆动。

真题 5 道 细胞 07 08 11 12 14

133 肌肉把这套办法用到了极致：粗丝上的肌球蛋白头抓住细丝往中间拉，一拉一放烧一个 ATP；拉不拉，由 Ca^{2+} 说了算

- 肌节的结构：两条 Z 线之间是一个肌节。**粗肌丝**（thick filament）由肌球蛋白 II 组成，在中间（A 带）；**细肌丝**（thin filament）由 F-肌动蛋白、**原肌球蛋白**（tropomyosin）和**肌钙蛋白**（troponin (Tn)）组成，一头锚在 Z 线上。

- **滑行学说**（sliding filament model）：收缩时粗、细肌丝的长度都不变，只是细肌丝向肌节中央滑进去。所以 **A 带长度不变，I 带和 H 带变窄**。
- **横桥循环**（课本分成 6 步，每循环一次消耗 1 个 ATP；这里并成四步，cross-bridge cycle）：
  - 起点：没有 ATP 时，肌球蛋白头与细肌丝紧紧结合（僵直状态）。
  - ① ATP 结合到肌球蛋白头上，头与肌动蛋白**脱开**；
  - ② ATP 水解成 ADP 和 Pi，头向前摆，搭到细肌丝上靠前的一个位点；
  - ③ Pi 放出，结合变牢；
  - ④ **发力冲程**（power stroke）：头摆回去，把细肌丝拉向肌节中央，ADP 放出。
  - 所以 ATP 的作用是让头“松手”；人死后没有 ATP，头松不开，肌肉僵硬。
- Ca^{2+} 怎样当开关：
  - 安静时，原肌球蛋白盖住了肌动蛋白上供肌球蛋白头结合的位点。
  - 神经冲动传来 → **肌质网**（sarcoplasmic reticulum）放出 Ca^{2+} → Ca^{2+} 结合肌钙蛋白（Tn-C 亚基）→ 肌钙蛋白变构，推着原肌球蛋白挪开，位点露出来 → 横桥循环开始。
  - 冲动停了，肌质网的钙泵把 Ca^{2+} 泵回去，原肌球蛋白复位，肌肉舒张。
- **肌钙蛋白**有三个亚基：Tn-C 结合 Ca^{2+}，Tn-T 连着原肌球蛋白，Tn-I 抑制肌球蛋白马达结构域的 ATP 酶活性（课本、2022 年名解答案；有的书写成“抑制肌动蛋白与肌球蛋白结合”）。细肌丝上每隔 40 nm 有一个肌钙蛋白复合体。
- 非肌细胞的爬行四步（课本）：前端微丝聚合，伸出突起（片足、丝足）→ 突起与基质形成新的锚定点（黏着斑）→ 以附着点为支点，胞体前移 → 后部附着点与基质脱离，尾部前移（后部微丝和肌球蛋白收缩提供拉力）。

真题 4 道 细胞 14 15 17 22

> 骨架最大的一场表演是细胞分裂：微管搭起纺锤体把染色体分开，微丝勒出两个细胞。可什么时候该分、凭什么保证分得不出错？

细胞周期与分裂

细胞周期由周期蛋白和 CDK 组成的引擎推着走：周期蛋白按时合成、按时降解，CDK 的活性随之起落，一磷酸化底物分裂就开始；每到关口都有检查点把关，没做完、做错了就不许往下走

周期怎样走

134 一个细胞变成两个要走完一圈：先长大（G_1），再把 DNA 抄一份（S），再准备（G_2），最后分开（M）；暂时不分的退到圈外待着（G_0）

- **细胞增殖**（cell proliferation）：细胞通过生长和分裂使数目增加的过程。真核细胞的增殖方式是**有丝分裂**（mitosis）和**减数分裂**（meiosis），原核细胞主要是**二分裂**（binary fission）。
- **细胞周期**（cell cycle）：从上一次分裂结束到下一次分裂结束所经历的全过程，分 **G_1 期、S 期、G_2 期、M 期**四个阶段，前三个合称间期。

时期	主要事件	DNA 含量
G_1	生长，合成 RNA 和蛋白质，为复制作准备；晚期有**限制点**（restriction point (R point)）	2C
S	**DNA 复制**；同时合成组蛋白；中心体复制	2C → 4C
G_2	继续合成 RNA 和蛋白质，为分裂作准备	4C
M	有丝分裂和胞质分裂；染色质凝聚成染色体，转录基本停止	4C → 2C

- RNA 的合成主要在 G_1 期和 G_2 期。周期长短的差别主要在 G_1 期。
- **G_0 期**（G_0 phase）细胞：暂时离开周期、不分裂但保留分裂能力，受到刺激能重回周期（肝细胞、淋巴细胞）。神经元、心肌细胞这样的终末分化细胞一般不再分裂。
- 用流式细胞仪按 DNA 含量给一群细胞分类：2C 的峰是 G_1 期，4C 的峰是 G_2 期和 M 期（单看 DNA 含量分不开这两者），中间的是 S 期。
- 测各期时间和让一群细胞同步的办法见**160 示踪**。

真题 4 道 细胞 16 17 21

135 推着周期往前走的引擎是周期蛋白和它的搭档 CDK：周期蛋白攒够了，CDK 才有活性；周期蛋白一降解，CDK 就熄火

- **周期蛋白依赖性激酶（CDK）**（cyclin-dependent kinase）：一类必须与周期蛋白结合才有活性的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是引擎的催化亚基，含量在整个周期里基本不变。
- **细胞周期蛋白**（cyclin）：含量随细胞周期周期性地升降的一类蛋白质，是引擎的调节亚基；分子里有一段与 CDK 结合的周期蛋白框，M 期周期蛋白还有一段**破坏框**（destruction box），是被泛素化降解的信号。

时期	周期蛋白	CDK	管什么
G_1	D	CDK4、CDK6	接收生长因子的信号，推过限制点
G_1/S	E	CDK2	启动 DNA 复制
S、G_2	A	CDK2、CDK1	推进复制，并防止再复制一遍
M	**B**	**CDK1**	进入有丝分裂——这一对就是 **MPF**（maturation-promoting factor）

- **MPF（成熟促进因子，M 期促进因子）**（maturation-promoting factor / M phase-promoting factor）：使细胞从 G_2 期进入 M 期的因子；生化实质是一种蛋白激酶，由催化亚基 **CDK1**（即 p34^cdc2）和调节亚基**周期蛋白 B**（cyclin B） 组成。
- 证明 MPF 存在的实验：
  - **细胞融合**（cell fusion）：M 期细胞与间期细胞融合，间期细胞的染色质被诱导提前凝集（染色体早熟凝集）——M 期细胞里有促使染色质凝集的因子。
  - **细胞质移植**（cytoplasm transfer）：把成熟蛙卵的细胞质注进未成熟的卵母细胞，后者不用孕酮刺激也成熟。
  - 后来从海胆卵里找到含量周期性升降的周期蛋白，从酵母的周期突变体里找到 cdc2 基因；纯化的 MPF 正是这两者的复合物。
- CDK 活性的四道开关：
  - ① **周期蛋白的合成与降解**：没有周期蛋白，CDK 没有活性；M 期周期蛋白被泛素化、由蛋白酶体降解，CDK 失活。
  - ② **CDK 自身的磷酸化**：一个位点（Thr161）必须磷酸化才有活性；另两个位点（Thr14、Tyr15）磷酸化是抑制，要由磷酸酶 **Cdc25** 去掉才行。活化了的 CDK1 又反过来激活 Cdc25，这是正反馈，所以 MPF 是一下子全打开的。
  - ③ **CDK 抑制蛋白**（CDK inhibitor (CKI)）：p21、p27、p16 结合上去就把它关掉。
  - ④ 周期蛋白和 CDK 的合成速度受生长因子信号控制。
- MPF 打开以后磷酸化一批底物，分裂的各种现象就出现了：**核纤层蛋白**（lamin）磷酸化 → 核纤层解聚、核膜崩解；**组蛋白 H1**（histone H1） 等磷酸化 → 染色质凝集；核仁蛋白磷酸化 → 核仁解体；微管结合蛋白磷酸化 → 纺锤体组装。

外校热点 G_2/M 转换时 CDK1 的活性怎样综合调控（2025 东北林业大学）；周期蛋白 B 的浓度和 CDK1 活性的关系（2025 浙江师范大学）——周期蛋白 B 在间期逐渐积累，与 CDK1 结合后 Wee1/Mik1 激酶和 CDK 活化激酶把 CDK1 的 Thr14、Tyr15、Thr161 都磷酸化，此时仍无活性（前体 MPF）；Cdc25C 去掉 Thr14、Tyr15 上的磷酸，CDK1 才活化，又反过来激活 Cdc25，一下子全打开；到中期后期之交，APC 使周期蛋白 B 泛素化降解，CDK1 随即失活。所以 CDK1 活性在 M 期达到顶点，比周期蛋白 B 的升降更陡。〔660〕

真题 5 道 细胞 07 11 13 15 25

136 有丝分裂把复制好的两套染色体平分：纺锤体微管从两极抓住每条染色体的两侧，全都抓稳、排到赤道上，才剪断连着姐妹染色单体的箍，一边一条拉开

时期	事件
前期	染色质凝集成染色体（每条由两条**姐妹染色单体**（sister chromatids）组成）；核仁解体；复制好的两个中心体分向两极，纺锤体开始组装
前中期	核膜崩解（前期末到前中期，MPF 把核纤层蛋白**磷酸化**（phosphorylation），核纤层解聚，核膜随之破裂成小泡）；纺锤体装配完成，动粒微管抓住染色体的动粒
中期	染色体排在**赤道板**（metaphase plate）上
后期	姐妹染色单体分开，移向两极
末期	染色单体到达两极，解凝集；核纤层去磷酸化，核膜、核孔复合体、核仁重建
胞质分裂	动物细胞靠收缩环缢裂；植物细胞靠成膜体造出细胞板

- **纺锤体**（spindle）：细胞分裂过程中一种与染色体分离直接相关的**细胞器**，由微管和微管结合蛋白组成，把染色体分向两极。微管分三种：**动粒微管**（kinetochore microtubule）（前中期从两极发出的微管以正端捕获染色体，与姐妹染色单体两侧的动粒

结合而成；后期 A 在动粒一端解聚变短，把染色单体拉向两极）、**极微管**（从两极伸出，在中部交错重叠，polar microtubule）、**星体微管**（从中心体向四周放射，astral microtubule）。

- 动物细胞的纺锤体两极有中心体和星体微管，叫有星纺锤体；高等植物细胞没有中心体，纺锤体两极没有星体微管，叫无星纺锤体。
- **动粒**（kinetochore）：装配在着丝粒外侧的蛋白质结构，是动粒微管的附着点；它还负责监视微管连好了没有。**中心体**（centrosome）是动物细胞的微管组织中心，在 S 期复制，分裂时分到两极，决定纺锤体是两极的。
- 染色体怎样排到赤道板上：两极发出的微管分别抓住一条染色体两侧的动粒，染色体被来回拉扯，直到两边的力平衡（牵拉假说：动粒微管越长拉力越大；外推假说：离极越近受到的排斥力越大）。意义：只有两侧都被相反两极的微管抓住的染色体才排得上去，这保证了后期每个子细胞各得一条染色单体。
- 中期到后期的开关：
  - 姐妹染色单体从复制起就被**黏连蛋白**（cohesin）的环箍在一起。
  - 所有动粒都连好以后，**后期促进复合体（APC）**（anaphase-promoting complex）被激活。它是一种泛素连接酶：一方面把分离酶的抑制蛋白泛素化降解，放出的**分离酶**（separase）剪断黏连蛋白，姐妹染色单体同时分开；另一方面把**周期蛋白 B**（cyclin B）泛素化降解，MPF 失活，细胞才能退出分裂期。降解不可逆，所以这一步只能向前。
- 后期的两种运动：
  - **后期 A**（anaphase A）：动粒微管缩短（主要在连着动粒的**正端**（plus end）解聚），加上动粒上马达蛋白的牵引，染色单体移向两极。
  - **微管蛋白流**（microtubule flux）：分裂期纺锤体里，动粒微管的亚基在动粒一端不断加入、在纺锤体极一端不断解聚，微管整体持续地从动粒向极部移动；可以看成纺锤体里的踏车行为（又称微管通量，microtubule flux）。
  - **后期 B**（anaphase B）：极微管伸长，重叠区的马达蛋白使来自两极的极微管相对滑动，把两极推开；星体微管被皮层上的动力蛋白往外拉。
- **胞质分裂**（cytokinesis）：动物细胞在赤道处的质膜下形成**收缩环**（**129 微丝**，contractile ring (cytokinesis ring)），收缩把细胞缢成两个。植物细胞有细胞壁，缢不动：在两个子核之间由微管和高尔基体来的小泡组成**成膜体**（phragmoplast），小泡融合成**细胞板**（cell plate），向四周扩展成新的细胞壁。

易错 核膜崩解是因为核纤层蛋白被磷酸化，不是被降解；核纤层蛋白被 MPF 磷酸化从前期开始，前中期核膜崩解；末期去磷酸化、核膜重建。染色体向极运动主要靠动粒微管在动粒一端（正端）解聚，不是负端。

外校热点 微丝和微管在有丝分裂中各干什么（2026 东北林业大学）——微管组成纺锤体：动粒微管抓住、整列、拉开染色体，极微管把两极推开，星体微管给纺锤体定位；微丝在后期、末期组成收缩环完成胞质分裂，皮层的微丝也帮着给纺锤体定位。〔660〕

近五年考了 4 卷 细22 细24 细25 细26　**真题 18 道** 细胞 08 10 12 13 14 16 17 22 24 25 26

137 每到关口都有检查点：没准备好、DNA 坏了、染色体没连好，周期就停下来等；G_1 晚期还有一个“要不要开工”的限制点 ●

- **限制点**（酵母里叫起始点，restriction point (R point)）：G_1 晚期的一个决定点。营养和生长因子不够，细胞过不去，退到 G_0；一旦过了这一点，细胞就不再依赖生长因子，一定会进入 S 期、走完这一圈。
- 过限制点的分子过程：生长因子 → 信号通路（**126 受体酪氨酸激酶**）→ 周期蛋白 D 增多 → 周期蛋白 D-CDK4/6 磷酸化 **Rb 蛋白**（retinoblastoma protein）→ Rb 放开转录因子 **E2F** → E2F 开启 DNA 复制所需的基因（周期蛋白 E、DNA 聚合酶等）。
- **检查点**（checkpoint）：细胞周期某些关键时刻存在的一套监控机制，能鉴别周期进程中的错误并诱导产生特异的抑制因子，使后一个事件的开始依赖于前一个事件的完成，保证周期各时相有序进行；包括 G_1 期检查点（哺乳动物叫限制点）、S 期检查点（DNA 复制检查点）、G_2 期检查点和纺锤体组装检查点。（《狂背》2024 年答案按“限制点”写：G_1 晚期决定细胞能否进入 S 期的一个特定时期。）

检查点	查什么	不合格怎么停
G_1/S	DNA 有没有损伤	不让进 S 期
S 期	复制是否正常进行	减慢复制
G_2/M	DNA 是否复制完、有没有损伤	不让进 M 期
纺锤体组装检查点（中期，spindle assembly checkpoint**）**	是不是每个动粒都被微管正确连上	不激活 APC，停在中期

- DNA 损伤时 G_1 检查点怎样起作用（以晒伤为例）：紫外线造成 DNA 损伤 → 感受损伤的激酶 **ATM/ATR** 被激活 → 磷酸化 **p53**，使它不被降解而积累 → p53 作为转录因子开启 **p21** 基因 → p21 抑制周期蛋白-CDK → Rb 不被磷酸化、E2F 放不出来 → 细胞停在 G_1 期，先修 DNA。
- 损伤太重修不了：p53 转而开启促凋亡的基因，让细胞凋亡（**147 凋亡的执行**），免得带着突变传下去。

- p53 有缺陷的细胞没有这道闸，带着损伤照样复制，突变越积越多，所以约一半的人类肿瘤里 p53 是突变的。

外校热点 从周期蛋白-CDK 和检查点两方面分析癌细胞为什么增殖失控（2026 湖南师范大学）——油门踩死：周期蛋白 D 过量表达、CDK4 扩增；刹车失灵：p16、p21 失活，Rb 突变后 E2F 一直放着；检查点失灵：p53 突变，DNA 坏了也不停；纺锤体组装检查点有缺陷，染色体分错，变成非整倍体。〔660〕

近五年考了 2 卷 细24 细26 **真题 5 道** 细胞 09 10 12 24 26

138 生殖细胞要把染色体数减半，用的是减数分裂：复制一次、连分两次，第一次分开的是同源染色体，途中还交换了片段 ○

- **减数分裂**（课本，meiosis）：一种特殊的有丝分裂形式，仅发生于有性生殖细胞形成过程中的某个阶段（动物在形成配子时，高等植物在形成孢子时）；DNA 复制一次、细胞连续分裂两次，子细胞染色体数目减半。
- 关键都在减数第一次分裂的**前期 I**（prophase I），分五个亚期：细线期 → **偶线期**（同源染色体配对，叫**联会**（synapsis），形成**联会复合体**（synaptonemal complex），zygotene）→ **粗线期**（同源染色体的非姐妹染色单体之间**交换**（crossing-over）片段，即同源重组，pachytene）→ 双线期（联会复合体解体，同源染色体只在交叉处相连）→ 终变期。

	有丝分裂	减数分裂
发生在	体细胞	形成配子的生殖细胞
复制与分裂	复制一次，分裂一次	复制一次，**分裂两次**
同源染色体	不配对	**联会、交换**
着丝粒	后期分裂，姐妹染色单体分开	**第一次分裂时不分裂**，分开的是同源染色体；第二次才分裂
子细胞	2 个，染色体数不变，遗传组成相同	4 个，染色体数**减半**，遗传组成各不相同
意义	保持遗传的稳定	保持物种染色体数恒定；产生变异

- 相同点：都先复制 DNA；都靠纺锤体分开染色体；都有核膜的解体与重建、染色体的凝集与解凝集。
- 减数分裂为什么有利于物种的多样化：粗线期的**交换**使同一条染色体上的基因重新组合；中期 I 各对同源染色体的**取向互相独立**，n 对染色体能排出 2^n 种配子；受精时两个各不相同的配子再随机结合。

真题 5 道 细胞 16 17

> 一个受精卵这样一分再分，得到的是一大堆一模一样的细胞。可身体里有两百多种细胞，各干各的，又紧紧连成组织。

细胞社会

细胞靠三类连接结成组织：一类封口，一类把相邻细胞的骨架铆在一起，一类开通道；细胞之间的空隙由自己分泌的基质填上。结成组织的细胞各干各的，靠的是同一套基因里各自只开一部分；还保留着什么都能变的，就是干细胞

连在一起

139 多细胞生物的细胞要连成片才成组织。连接按功能分三类：封闭连接把缝堵死，锚定连接把相邻细胞的骨架铆在一起，通讯连接在细胞之间开出通道 ●

类型	名称	位置与结构	胞内连着	功能
封闭连接（occluding junction）	**紧密连接**（tight junction）	上皮细胞侧面最靠顶端；相邻质膜上的跨膜蛋白（闭合蛋白 occludin、密封蛋白 claudin）成排对接，像一道道焊缝	—	① 封住细胞间隙，物质只能穿过细胞走；② 像栅栏一样挡住膜蛋白在顶面和基底侧面之间扩散，维持上皮细胞的**极性**（polarity）
锚定连接（anchoring junction）	**黏着带**（黏着连接，adhesion belt）	紧密连接下方；钙黏蛋白对接	**微丝**（microfilament）	细胞与细胞相连
	桥粒（desmosome）	钙黏蛋白对接，胞质面有致密的斑	**中间丝**（intermediate filament）	细胞与细胞相连，像铆钉；使整片上皮抗拉
	黏着斑（focal adhesion）	**整联蛋白**（integrin）结合细胞外基质	**微丝**	细胞与基质相连
	半桥粒（hemidesmosome）	上皮细胞基底面；**整联蛋白**结合基膜里的层粘连蛋白	**中间丝**	把上皮细胞铆在基膜上

类型	名称	位置与结构	胞内连着	功能
通讯连接（communicating junction）	**间隙连接**（gap junction）	6 个连接子蛋白围成一个**连接子**（connexon），相邻两个细胞的连接子对接成一条直径约 1.5 nm 的亲水通道	—	离子和小分子（cAMP、Ca^{2+}、葡萄糖）直接从一个细胞进到另一个，实现**代谢偶联和电偶联**（心肌同步收缩，metabolic coupling and electrical coupling）；蛋白质、核酸过不去
	胞间连丝（plasmodesma）	植物；见**142 植物细胞的特殊结构**	—	植物细胞间通讯的主要形式
	化学突触	神经细胞之间、神经与肌肉之间	—	靠神经递质传递信号

- 记法：锚定连接看“连的是谁、牵的是哪种骨架”——牵微丝的是黏着带和黏着斑，牵中间丝的是桥粒和半桥粒；带“半”字和“斑”字的是细胞连基质，用整联蛋白，其余是细胞连细胞，用钙黏蛋白。
- 桥粒和半桥粒形态相似，成分和功能不同：桥粒连的是两个细胞、用钙黏蛋白；半桥粒连的是细胞和基膜、用整联蛋白。
- 小肠上皮吸收葡萄糖时，顶面和基底面的转运蛋白各就各位，靠的就是紧密连接（**39 协同运输**）。

外校热点 血脑屏障的紧密连接挡住了药物，免疫细胞为什么能过去（2025 华中科技大学）——药物只能被动地扩散，而白细胞是主动穿越：先靠内皮细胞上的选择素松散黏着、在血管壁上滚动，再活化自身的整联蛋白牢牢粘住，然后从内皮细胞之间（细胞连接暂时松开）或穿过内皮细胞挤出去。〔660〕

外校热点 半桥粒和黏着斑的区别（2026 华南农业大学）——都是细胞连基质、都用整联蛋白；半桥粒牵中间丝、连基膜里的层粘连蛋白，把上皮铆在基膜上；黏着斑牵微丝、连胶原和纤连蛋白，维持运动中的张力，还向胞内传递影响生长的信号。〔660〕

近五年考了 2 卷 细24 细25　**真题 4 道** 细胞 14 24 25

140 细胞之间先要互相认出来、粘得住，靠的是膜上的四类黏着分子

- **细胞识别**（cell recognition）：细胞通过表面的受体与别的细胞或细胞外物质上的配体专一地相互作用，认出对方是不是同类，从而引发黏着和后续反应。分子基础主要是细胞表面糖蛋白、糖脂的糖链和认糖链的凝集素。

黏着分子	要不要 Ca^{2+}	认谁	在哪起作用
钙黏蛋白（cadherin）	要	同种分子（同亲型）	同类细胞粘在一起；黏着带、桥粒；胚胎发育中组织的形成
选择素（selectin）	要	对方细胞表面的糖链	白细胞贴着血管内皮滚动、穿出血管
免疫球蛋白超家族	不要	同种或异种分子	神经细胞之间、免疫细胞之间
整联蛋白（integrin）	要 Ca^{2+} 或 Mg^{2+}	细胞外基质（纤连蛋白上的 **RGD** 序列、层粘连蛋白）	细胞粘在基质上；黏着斑、半桥粒

- **整联蛋白**：由 α、β 两个亚基组成的跨膜蛋白，膜外一头抓着基质，膜内一头经衔接蛋白连着微丝（或中间丝）；它还能把“粘上了没有”的信息双向传递——细胞因此知道自己有没有着落。
- 肿瘤细胞之间的黏着比正常细胞弱（钙黏蛋白减少），所以容易散开、转移。

真题 3 道 细胞 11 17 23

141 细胞之间的空隙由细胞自己分泌的蛋白质和多糖填满，叫细胞外基质：胶原抗拉，蛋白聚糖抗压，黏着糖蛋白把细胞粘在上面

- **细胞外基质**（extracellular matrix (ECM)）：分布在细胞外空间、由细胞分泌的蛋白质和多糖组成的复杂网络，结缔组织里最多。

成分	成员	作用
结构蛋白	**胶原**（最多，collagen）、弹性蛋白	胶原给**抗张强度**（tensile strength）；弹性蛋白给弹性
蛋白聚糖（proteoglycan）**和糖胺聚糖**	蛋白聚糖、透明质酸	带大量负电，吸水成凝胶，**抗压**；留出让小分子扩散的孔隙；结合并储存生长因子
黏着糖蛋白	**纤连蛋白**（fibronectin）、**层粘连蛋白**（laminin）	一头结合细胞表面的整联蛋白，一头结合胶原和蛋白聚糖，把细胞和基质连起来

- 功能：支撑组织，做器官的框架；决定组织的力学性质；给细胞提供着落，影响细胞的形状、存活、增殖、迁移和分化；当分子筛；储存和传递信号分子。
- **胶原**的结构见**13 二级结构**。它的装配顺序：在粗面内质网上合成前 α 链 → 在内质网腔里 Pro、Lys 被**羟化**（要维生素 C）并糖基化 → 三条链缠成三股螺旋（前胶原）→ 分泌到细胞外，切掉两端的前肽成为胶原分子 → 错开排列成胶原原纤维 → 分子之间由赖氨酸形成**共价交联**加固 → 聚成胶原纤维。缺维生素 C 羟化不成，三股螺旋不稳，是坏血病的原因。

- **基膜**（basal lamina (basement membrane)）：垫在上皮细胞基底面下面的一层特化的细胞外基质，把上皮和结缔组织隔开；成分是 IV 型胶原、层粘连蛋白、巢蛋白和基膜蛋白聚糖。作用：支撑、当过滤的屏障（肾小球）、给细胞附着和迁移提供底子。

近五年考了 2 卷 细25 细26　**真题 6 道** 细胞 08 11 14 25 26

142 植物细胞外面裹着一层壁，粘不到一起也挪不了地方，于是用的是另一套：细胞壁管支撑，胞间连丝穿过壁管通讯

- 与动物细胞相比，植物细胞特有的结构：
  - **细胞壁**（cell wall）：纤维素微纤丝埋在果胶、半纤维素等基质多糖里，分**中间层**（胞间层，主要是果胶，middle lamella）、初生壁、次生壁。维持形状，顶住膨压，提供机械支持和保护。
  - **大液泡**（central vacuole）：储存水、盐、糖、色素和废物；吸水产生膨压使细胞挺立；里面有水解酶，相当于溶酶体。
  - **质体**（plastid）：叶绿体、白色体、有色体（**58 光反应**）。
  - **胞间连丝**（plasmodesma）。
  - 分裂时没有中心体，靠成膜体造细胞板（**136 有丝分裂**）。
- **胞间连丝**：穿过细胞壁、连通相邻细胞的管状通道。外面一圈是相邻两个细胞**连在一起的质膜**，中央是由光面内质网延伸成的**链样管**（desmotubule），两者之间是胞质构成的环孔。它相当于动物的间隙连接，把相邻细胞的胞质连成一体（**共质体**（symplast））。
  - 形成：多在胞质分裂时，细胞板上留下没封死的孔，里面夹着内质网；以后也能在已有的壁上新开。
  - 对运输的调节：正常只让分子量 **1000 以下**的分子自由通过。
  - 随环境和发育改变：烟草花叶病毒编码的**运动蛋白**（movement protein）能把孔径撑大，病毒的核酸由此传到邻近细胞；烟草叶肉发育早期能过 50 kDa 的蛋白质，成熟以后连丝呈分枝状，只过分子量约 400 的物质。
- **传递细胞**（transfer cell）：植物体内物质转移频繁的部位的一类特化细胞，细胞壁向内长出许多突起，质膜面积大增，胞间连丝也多，适于短距离的吸收和分泌。

	植物细胞壁	动物细胞外被（糖萼）
位置	质膜之外，厚	质膜外表面，薄
成分	纤维素、半纤维素、果胶，还有木质素和蛋白质	膜蛋白和膜脂上共价连着的糖链
与质膜的关系	独立的一层	是质膜的一部分
功能	机械支持和保护，维持形状，承受膨压	保护细胞表面，参与细胞识别
相同	都在质膜外，都含多糖，都有保护作用，都参与细胞与外界的识别和信息交流	同左

真题 8 道 细胞 07 09 10 11 13 14 21

各干各的

143 连成组织的细胞各有分工，可它们带的基因一模一样：分化的实质是基因的选择性表达，而且一旦定下就记得住

- **细胞分化**（cell differentiation）：个体发育中，同一来源的细胞经过分裂，在**形态结构**和**生理功能**上产生稳定性差异的过程。要产生不同类型的细胞，靠的是分化，不是分裂。
- 实质：基因的选择性表达——管家基因各种细胞都表达，奢侈基因只在特定的细胞里表达（**112 调控的层次**）。遗传物质一般不变。
- 特点：
  - **稳定**：分化状态一般不可逆，经过分裂仍然保持。
  - 有时间和空间的特异性。
  - **遗传物质不丢**：已分化细胞的核仍有全能性（克隆羊）；植物的体细胞还能长成完整植株。
  - 贯穿一生，胚胎期最旺盛。
- **全能性**（totipotency）：细胞具有发育成完整个体的能力。个体发育中细胞潜能的变化规律是 **全能 → 多能 → 单能**；分化程度越高，全能性越低。
- **细胞决定**（cell determination）：在出现可见的形态差别之前，细胞将来往哪个方向分化就已经定下来了。决定早于分化；定下来的状态靠转录因子的正反馈环和**117 表观遗传**记住。
- 机制：
  - 少数几种调节蛋白的**组合**决定开哪些基因（**116 真核基因的激活**）；一个主导的调节蛋白能启动一整套下游基因。
  - 表观遗传把不用的基因长期关掉，并随分裂传下去。

- 转录后的调节（选择性剪接、miRNA）。
- 极少数细胞在 DNA 上动手脚（马蛔虫体细胞的染色体消减、B 淋巴细胞的抗体基因重排）。

- 影响分化的因素：
  - **卵细胞质的不均一**：母亲存在卵里的 mRNA 和蛋白质分布不均，卵裂后各个细胞分到的不一样（果蝇卵里 Bicoid 蛋白的浓度梯度定出头尾）。
  - **细胞之间的相互作用**：一群细胞发出信号，决定邻近细胞的分化方向（**胚胎诱导**（embryonic induction））；细胞所处的位置。
  - 激素和环境。
- 核与质的相互作用：胞质里的成分决定核里开哪些基因；核转录出的 mRNA 又决定胞质里造什么蛋白质。把分化细胞的核移进去核的卵细胞能发育成个体，用卵细胞的胞质，是因为里面储存着能抹掉分化记号、重新启动胚胎发育的因子。
- **去分化**（dedifferentiation）：已分化的细胞失去特化的特征，回到未分化的状态。**转分化**（transdifferentiation）：一种已分化的细胞转变成另一种（另一谱系的）分化细胞；往往经历去分化和再分化，但不必先退回成 iPS 那样的多潜能干细胞。
- **终末分化细胞**（terminally differentiated cell）：分化到最后一步、一般不再分裂也不再变成别的细胞的细胞（神经元、心肌细胞、成熟红细胞）。肝细胞、肾细胞是已分化的细胞，不再有分化能力；胚胎细胞、骨髓干细胞、祖细胞有。

近五年考了 4 卷 细22 细24 细25 细26　**真题 18 道** 细胞 07 12 16 17 22 24 25 26

144 没分化、既能复制自己又能变成别的细胞的，是干细胞；按能变出多少种细胞分四等。已经分化的细胞也能用几个转录因子倒回去

- **干细胞**（stem cell）的两个本事：**自我更新**（分裂后至少有一个子细胞还是干细胞，self-renewal）和**分化潜能**（differentiation potential）。

等级	能变成什么	例
全能干细胞（totipotent stem cell）	一个完整的个体（三个胚层加胚外组织）	受精卵、早期卵裂球
多潜能干细胞（pluripotent stem cell）	三个胚层的各种细胞，但不能单独发育成个体	**胚胎干细胞**（来自囊胚的内细胞团，embryonic stem cell (ES cell)）、诱导多能干细胞
多能干细胞（multipotent stem cell）	某一个谱系里的多种细胞	造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞

易错 名字容易混：pluripotent 是多潜能，multipotent 是多能。2016 年题面写“多功能干细胞（pluripotent）”，要按多潜能干细胞答。

单能干细胞（unipotent stem cell）	**一种（或密切相关的几种）细胞**	**表皮基底层的干细胞、肌卫星细胞**

- 课本举的单能例子是生殖嵴干细胞（只产生生殖细胞），可课本另一处又把它列为多潜能；遇题看题干怎么问。
- **胚胎干细胞**：来自胚胎发育早期囊胚内细胞团的一种高度未分化的细胞，具有在体外培养时无限增殖、自我更新和多向分化的特性。
- **诱导多能干细胞（iPS 细胞）**（induced pluripotent stem cell (iPS cell)）：山中伸弥（2006）把 **Oct4、Sox2、c-Myc、Klf4** 四个转录因子的基因导入小鼠成纤维细胞，使已分化的体细胞**重编程**（reprogramming），回到类似胚胎干细胞的状态。
  - 好处：用病人自己的细胞，避开了用胚胎的伦理问题，也少了免疫排斥。
  - 隐患：c-Myc 是原癌基因（课本只点名它；2022 年真题题干和学习指南说 c-Myc、Klf4 都是癌基因），有致瘤的危险，不用 c-Myc 也能诱导出 iPS 细胞；病毒载体随机插进染色体，可能打坏别的基因。
  - 对策：换用不整合进染色体的载体，或直接导入这几个因子的 mRNA、蛋白质；去掉或替换 c-Myc；改用小分子化合物诱导；移植前先让细胞充分分化、剔除没分化的。
  - 把四个外来基因去掉，细胞不会自己变回成纤维细胞：它们只是点火，重编程完成后细胞自己的多能性基因已经靠正反馈和表观遗传状态维持住了。

	胚胎干细胞	正常分化细胞	癌细胞
增殖	能无限增殖，但受控	有限	无限，**失控**
分化	未分化，能多向分化	已分化，功能专一	分化受阻或去分化
接触抑制	增殖受控	有	**丧失**
端粒酶	有	一般没有	有
染色体	正常二倍体	正常	常为异倍体
对生长因子	依赖	依赖	不依赖

	胚胎干细胞	正常分化细胞	癌细胞
移到体内	长成含三个胚层的畸胎瘤	不成瘤	恶性肿瘤，会转移

- 按来源还分**胚胎干细胞**和**成体干细胞**（adult stem cell）：前者来自囊胚内细胞团，多潜能、能在体外无限增殖，但取材有伦理问题、移植可能长出畸胎瘤；后者藏在成体组织里（造血干细胞、神经干细胞），数量少、分化潜能较窄，但可以用病人自己的，免疫排斥和伦理问题少。

外校热点 比较胚胎干细胞和成体干细胞的来源、潜能、功能和临床应用（2026 杭州师范大学）；名解“化学诱导的多能干细胞”（2025 华中师范大学，见思路题）。〔660〕

近五年考了 3 卷 细22 细25 细26　**真题 10 道** 细胞 07 09 14 15 16 21 22 25 26

> 有生就有死。细胞到了该退场的时候怎样退，退不掉又会怎样？