

第十三章 细胞分裂与细胞周期

cell division and cell cycle

教学内容

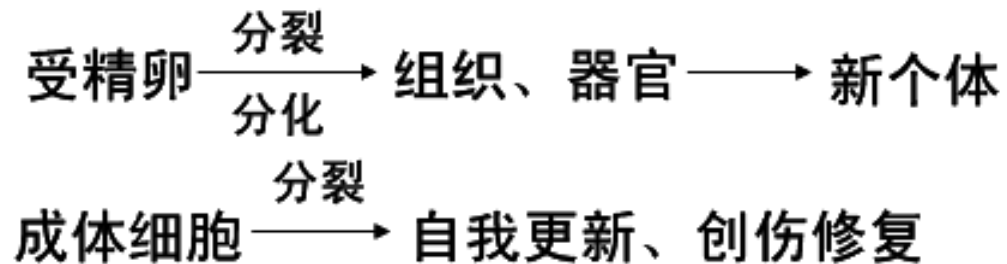
第一节 细胞分裂

第二节 细胞周期及其调控

第三节 细胞周期与医学的关系

第一节 细胞分裂 (cell division)

- 细胞分裂是细胞生命活动的重要特征之一

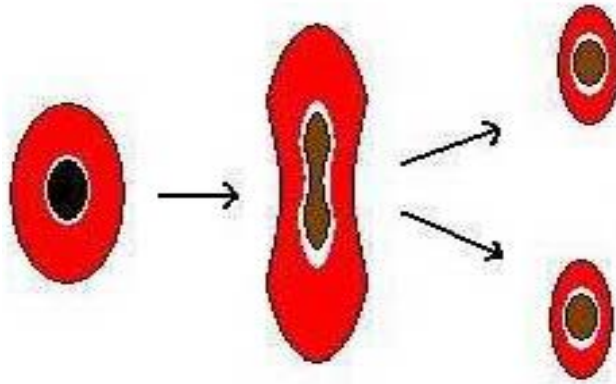


- 细胞分裂有三种方式：
 - 无丝分裂 (amitosis)
 - 有丝分裂 (mitosis)
 - 减数分裂 (meiosis)

一、无丝分裂

- 也称直接分裂（direct division）
- 低等生物主要的增殖方式，也存在于高等生物细胞中
 - 创伤、癌变及衰老的细胞
 - 上皮组织、疏松结缔组织、肌组织及肝脏等的细胞

- 过程



- 特点：
 - ①分裂中核膜不消失，无纺锤丝形成及染色体组装，由亲代细胞直接断裂形成子代细胞；
 - ②两个子代细胞所获得的遗传物质并一定均等

二、有丝分裂 (mitosis)

高等真核生物细胞分裂的主要方式

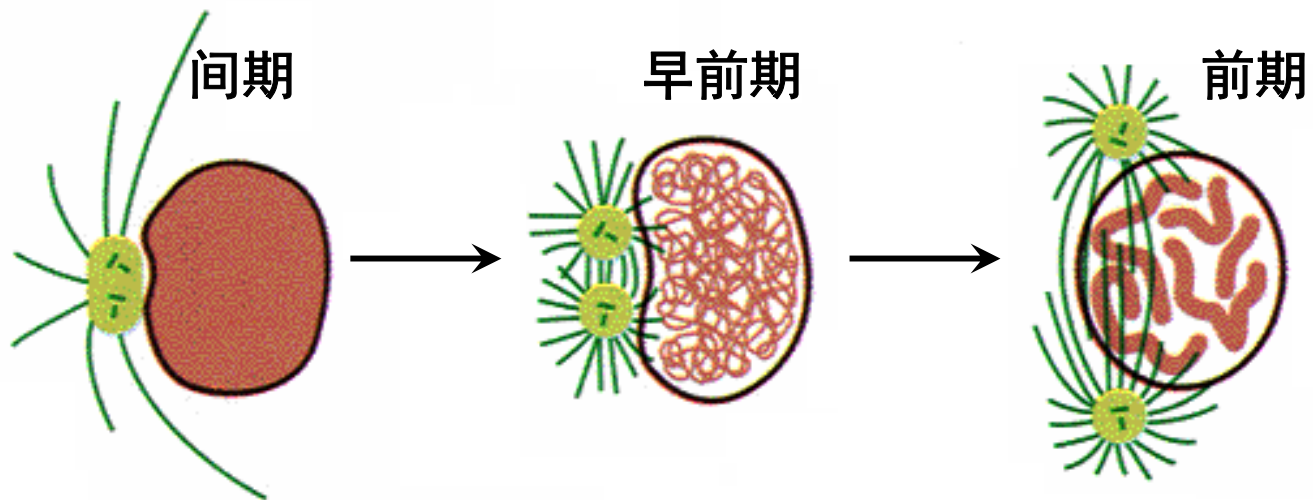
- **概念：**

通过**形成有丝分裂器**将遗传物质等分到两个子细胞中去的细胞分裂方式，保证了细胞在遗传上的稳定。

-
- 有丝分裂包括核分裂、胞质分裂
 - 三个最重要的特征：
 - 染色质凝集
 - 纺锤体出现
 - 收缩环出现（动物细胞）
 - 分期：前期、中期、后期、末期
 - 连续动态的过程，持续时间**0.5-2**小时

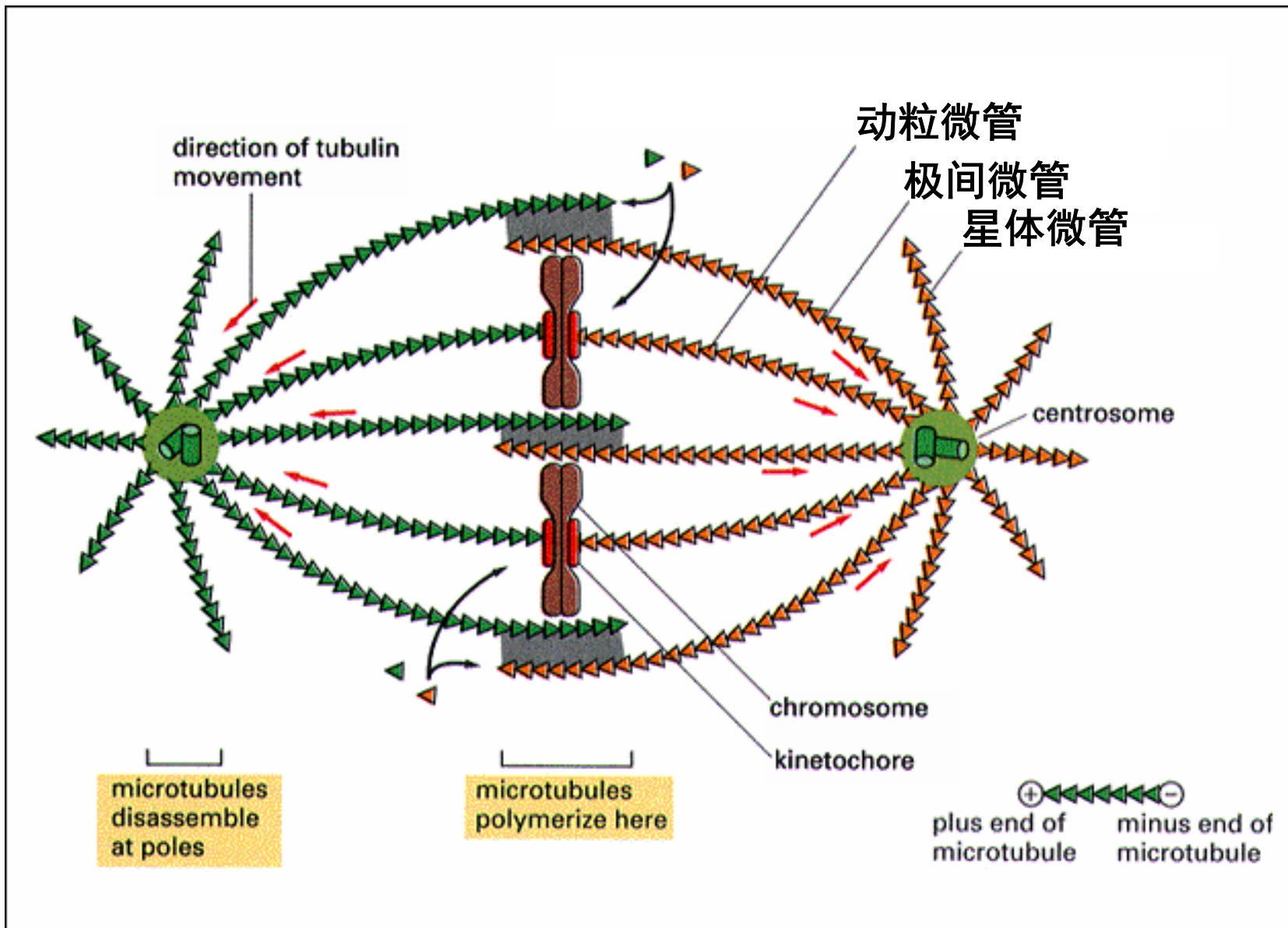
(一) 前期 (prophase)

- 主要特征：
 - ①染色质凝集
 - ②分裂极确定
 - ③核仁缩小解体，核膜破裂
 - ④纺锤体形成



4.纺锤体形成

- 一种**临时性细胞器**
- 对细胞分裂和染色体分离有重要作用
- **结构：**包括三类纺锤体微管
 - ①星体微管
 - ②动粒微管
 - ③极间/重叠微管

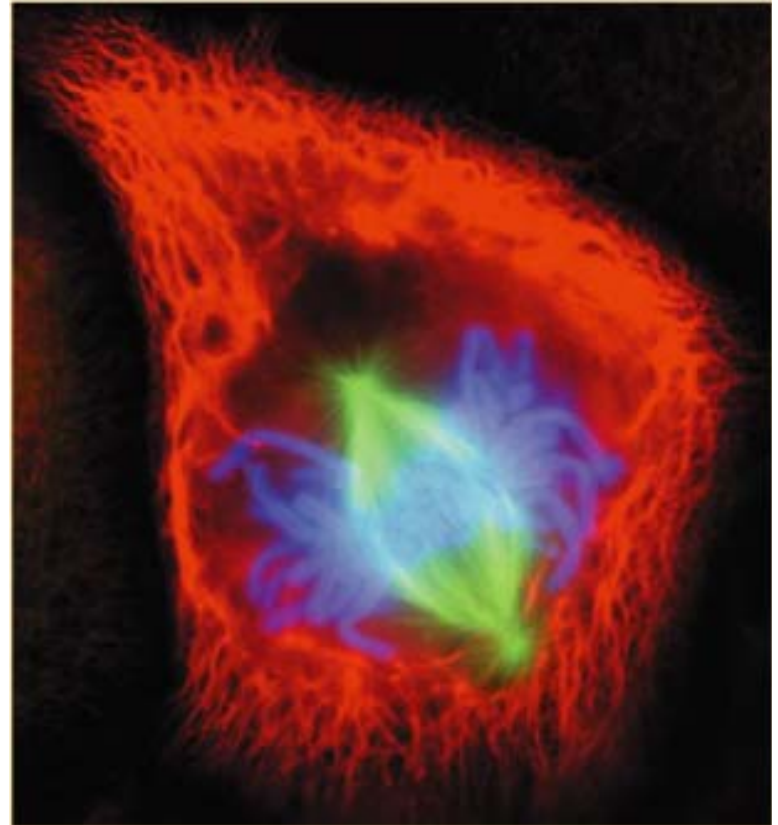


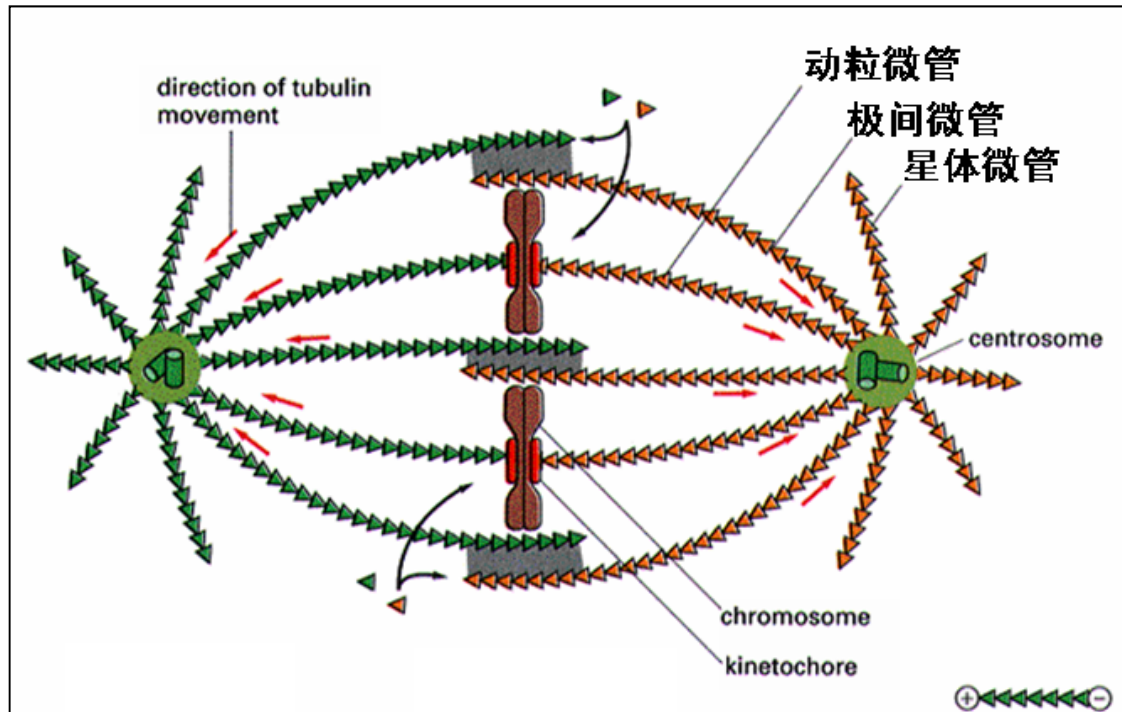
中期纺锤体

(二) 中期 (metaphase)

- 主要特征:

- ① 染色体达到最大程度的凝集
- ② 染色体非随机地排列在细胞的赤道面上





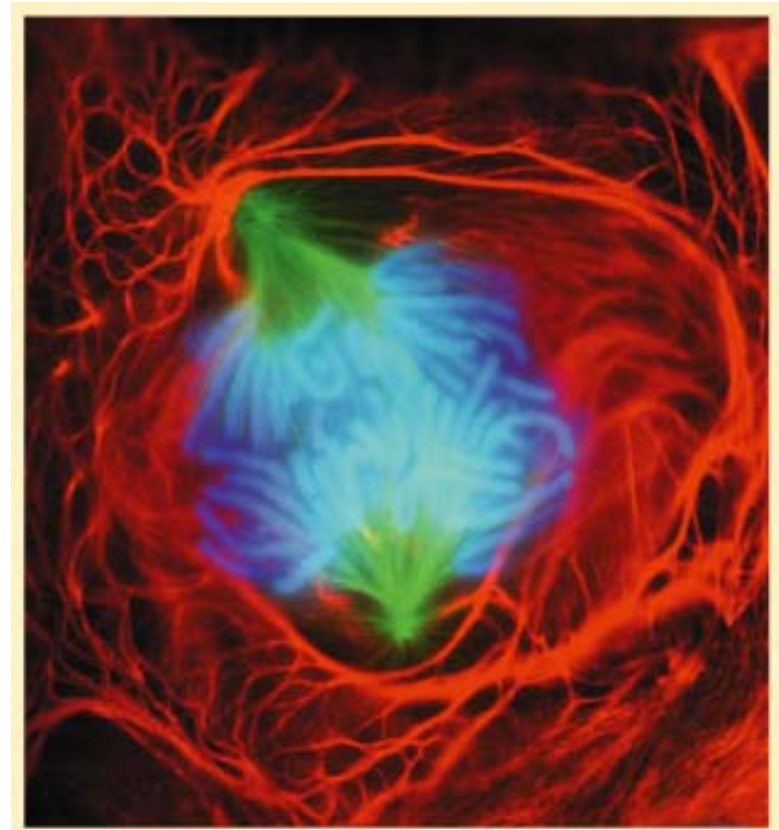
- **有丝分裂器 (mitotic apparatus)**
 - **组成:** 染色体、星体、中心粒及纺锤体
 - **作用:** 对于染色体的分离、向两极移动及平均分配到子代细胞等活动有关键作用。

(三) 后期 (anaphase)

- 主要特征:

- ① 着丝粒纵裂

- ② 姐妹染色单体分离并移向两极



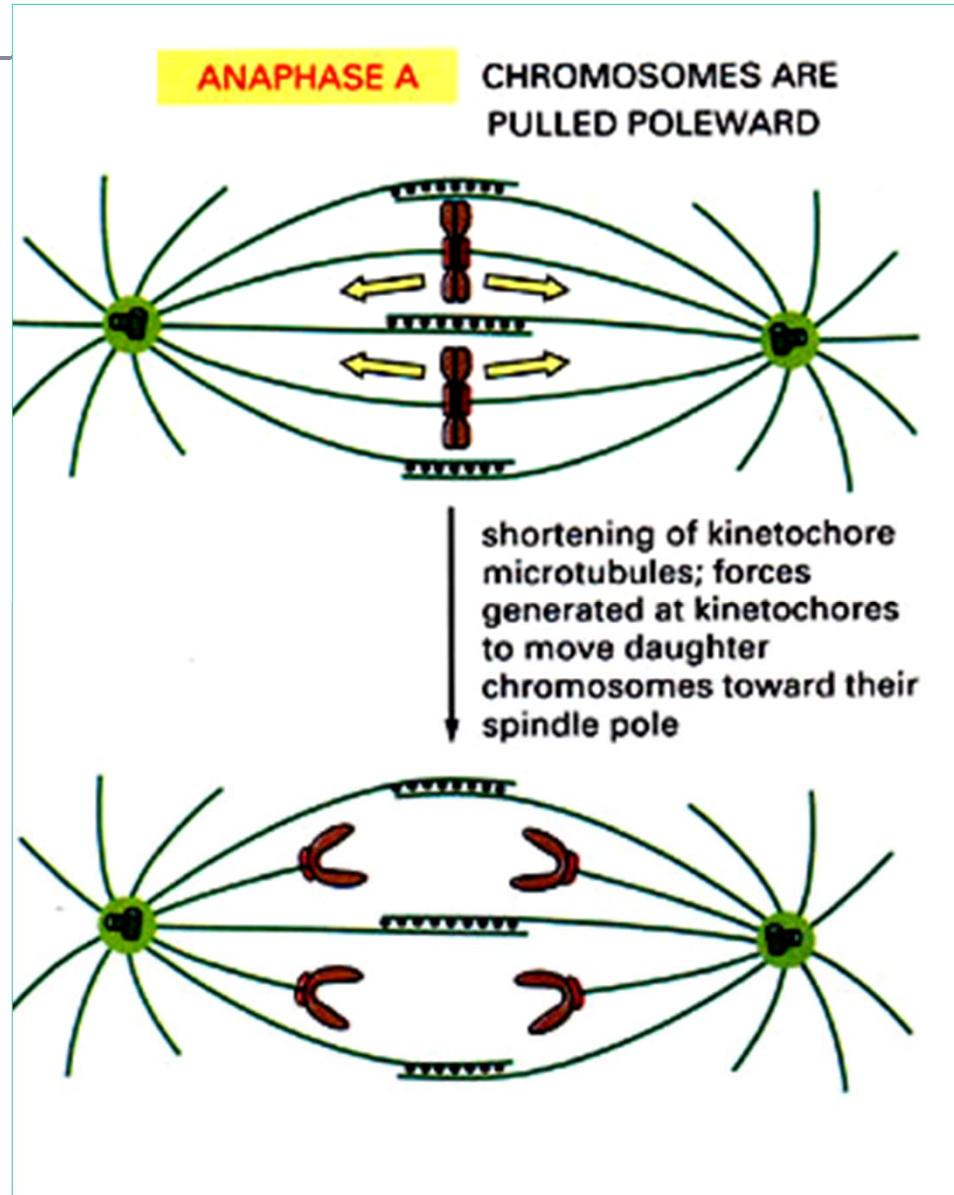
后期分A、B两个阶段

Anaphase A:

动粒微管缩短



染色单体向
两极移动



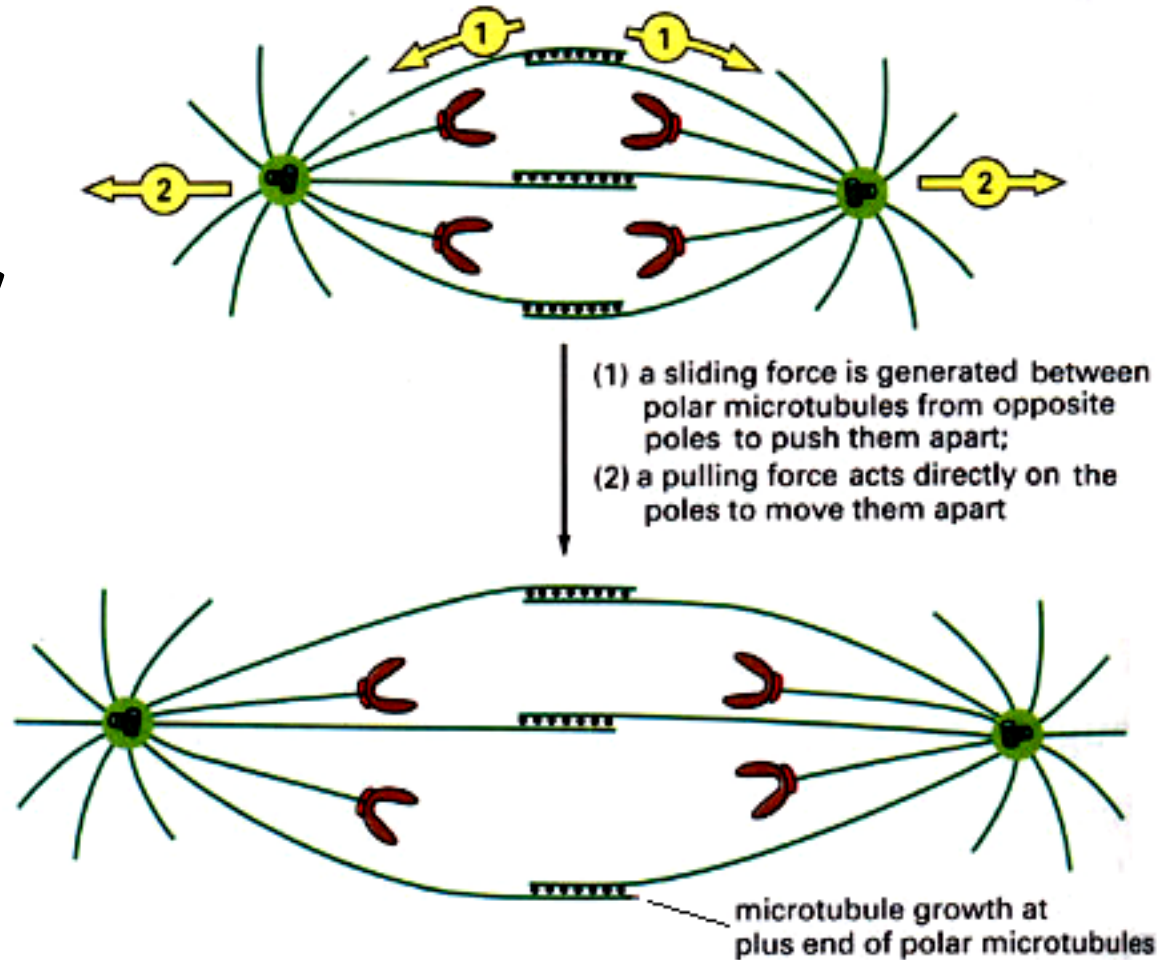
Anaphase B:

①极间微管长度的增加及彼此间滑动所产生的推力

②星体微管向外的作用力

↓
两极间距离增加

ANAPHASE B POLES MOVE APART



(四) 末期 (telophase)

- 主要特征:

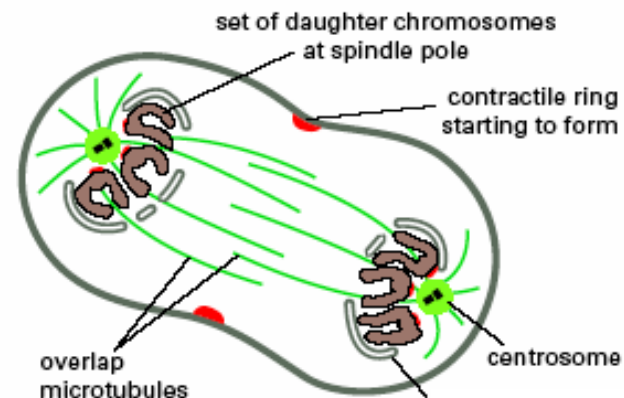
- ① 子代细胞的核重新形成

- 染色体解聚
- 核仁、核膜重现

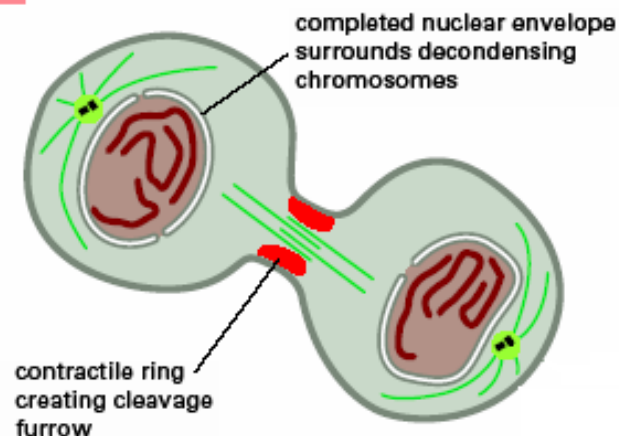
- ② 胞质分裂

- 动物: 收缩环
- 植物: 细胞板

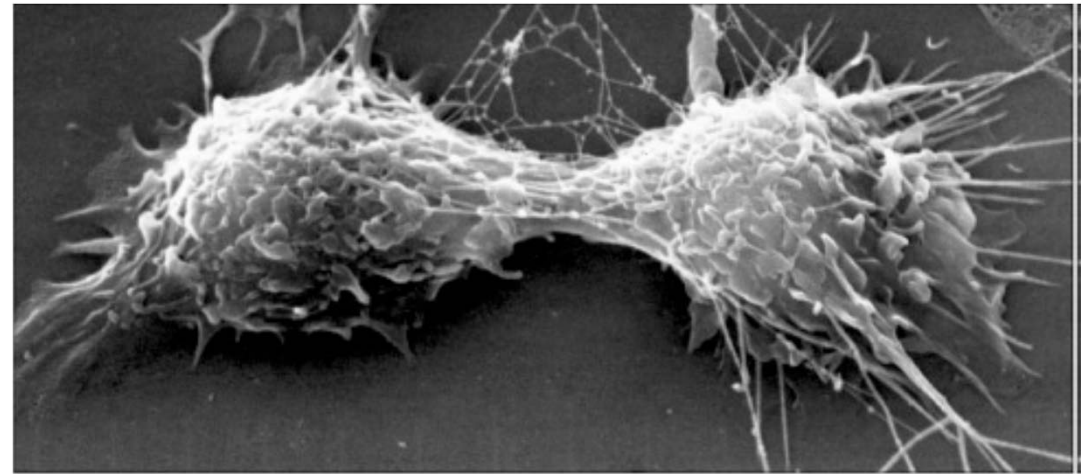
5 TELOPHASE



6 CYTOKINESIS

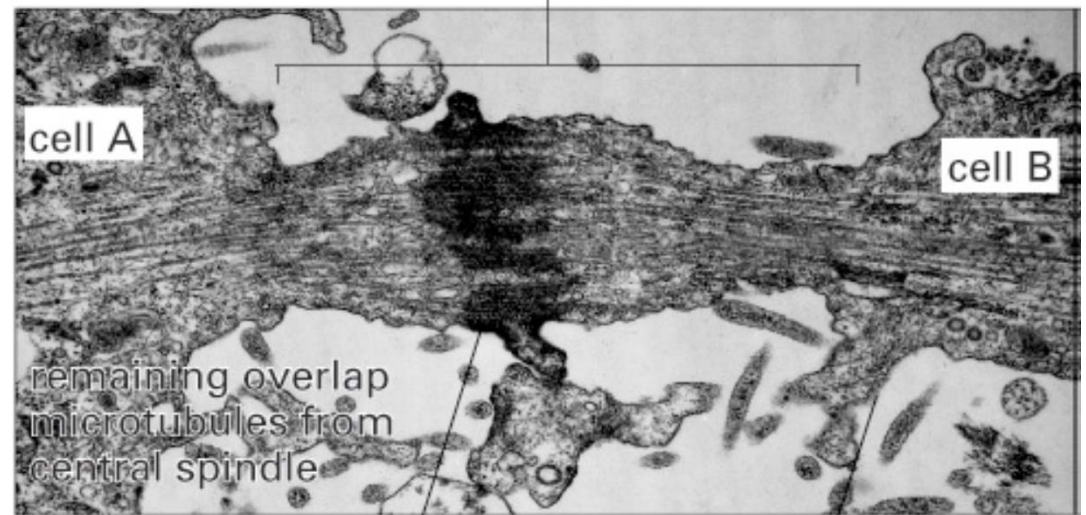
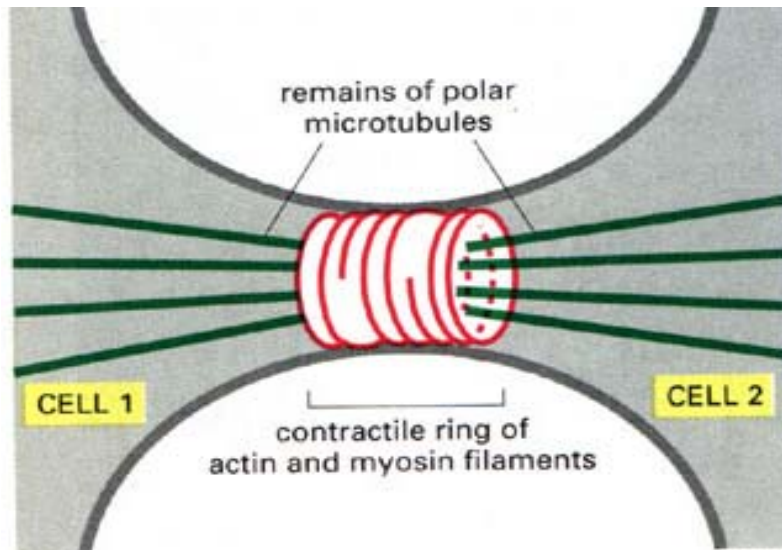


中（间）体



(A)

10 μm



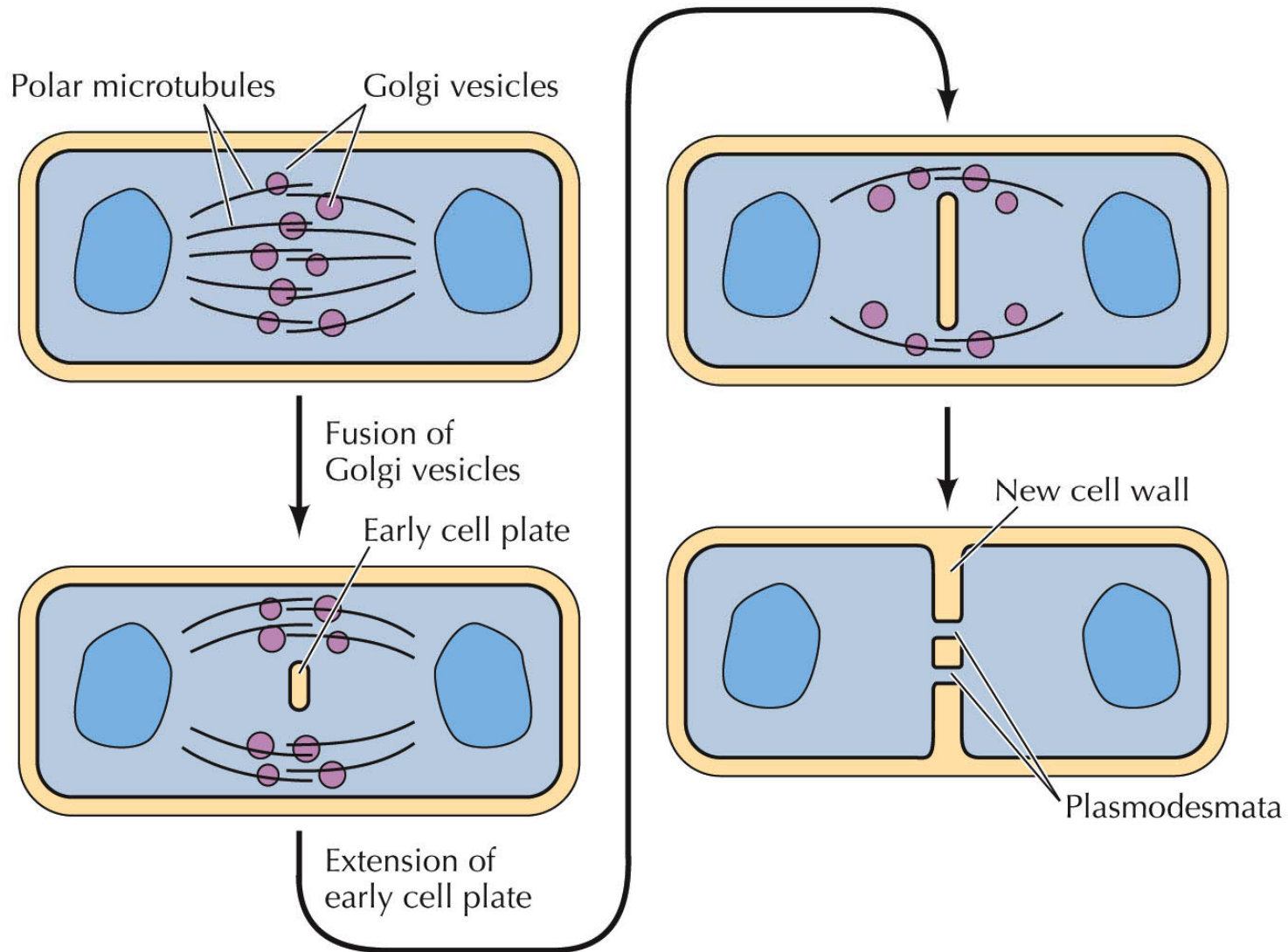
(B)

dense matrix material

1 μm

plasma membrane

植物细胞的胞质分裂



三、减数分裂 (meiosis)

一种特殊的有丝分裂

- **概念：**

- 发生于配子发生成熟期
- DNA复制一次，细胞连续分裂两次
- 子代细胞中染色体数目减半 ($2n \rightarrow n$)，成为单倍体的配子细胞。

- 减数分裂分两个过程：

- ① 第一次减数分裂：完成染色体数目减半及遗传物质的交换

- 短暂间期：无DNA复制

- ② 第二次减数分裂：姐妹染色单体分离

- 意义：

- ① 保证了生物上下代在染色体数目上的恒定

- ② 奠定了生物变异及多样性的基础

(一) 第一次减数分裂

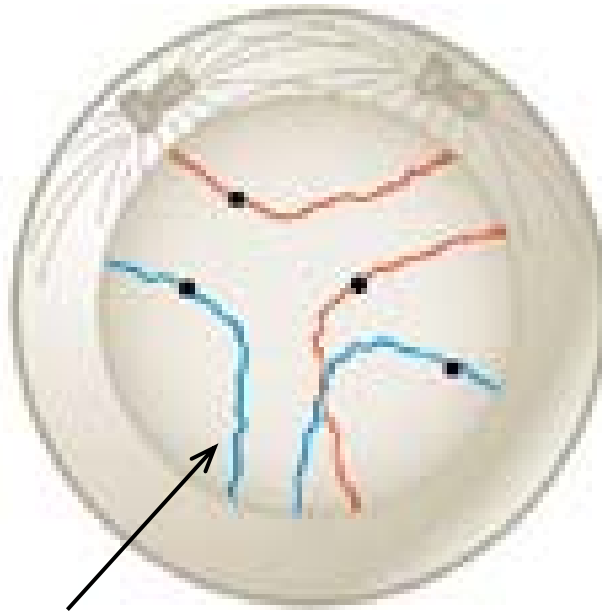
- 分期：
 - 前期
 - 细线期 (leptotene stage)
 - 偶线期 (zygotene stage)
 - 粗线期 (pachytene stage)
 - 双线期 (diplotene stage)
 - 终变期 (diakinesis stage)
 - 中期
 - 后期
 - 末期
- 减数分裂 I 完成的主要标志：同源染色体分离

1. 前期 I

- **主要特征：**
 - 持续时间差异大，从数周到数十年不等
 - 胞核显著增大
 - 染色质凝集
 - 同源染色体配对、片段交换
- 前期I比较复杂，又被细分为**细线期**、**偶线期**、**粗线期**、**双线期**、**终变期**5个阶段

(1) 细线期

- 染色质开始凝集，呈细的单线状，具有念珠状的染色粒。



单线状，**但**含两条染色单体

(2) 偶线期

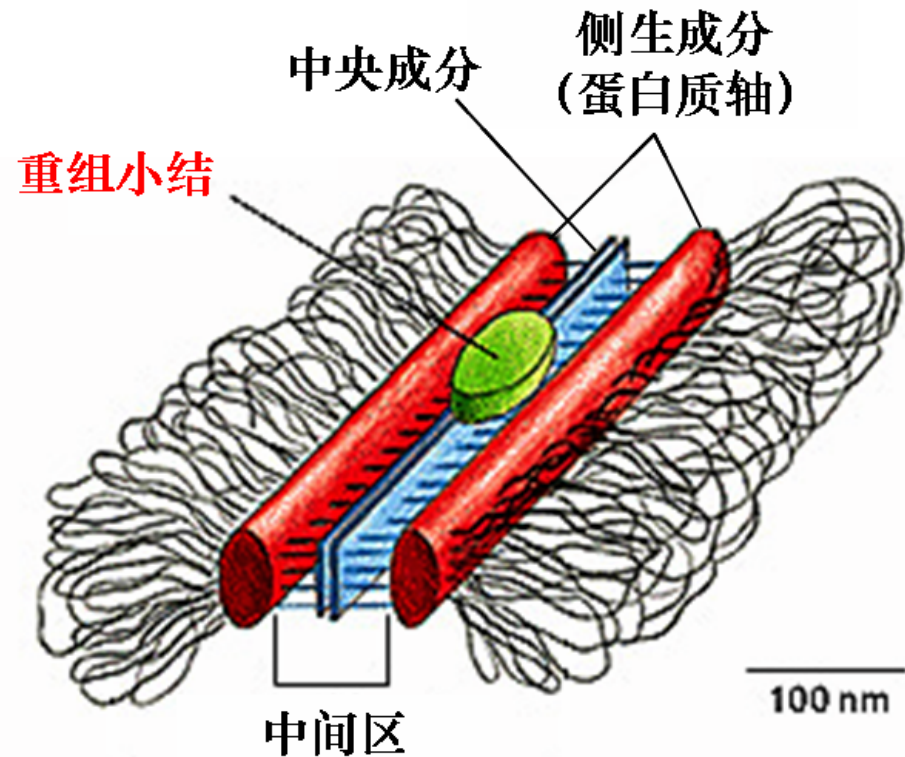
- 染色质进一步凝集
- 同源染色体**联会**配对，形成**n个二价体**



- ▶ **联会复合体**：在联会的同源染色体之间，沿纵轴方向形成的一种特殊结构。

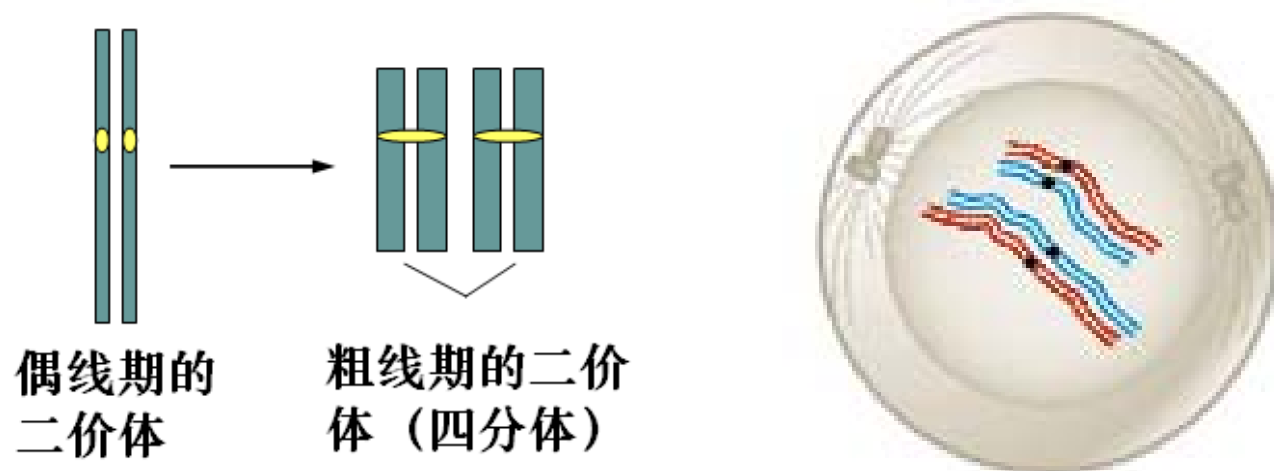
结构：

- **两个侧生成分**
 - 蛋白质（主要）
 - DNA
- **中间区**
 - 中央成分
 - L-C纤维
 - 重组小结



(3) 粗线期

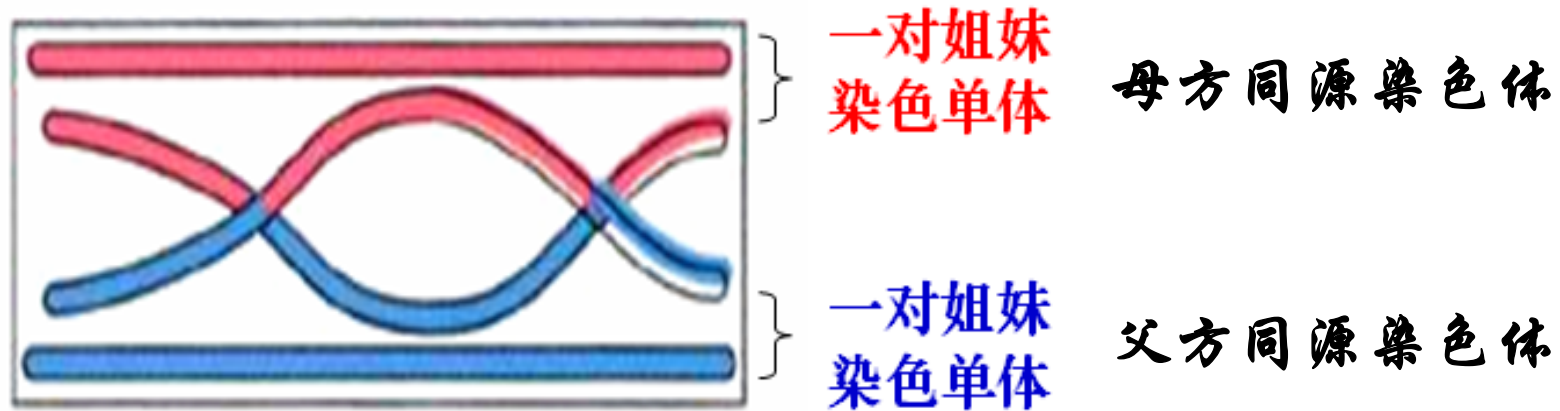
① 染色体进一步凝集，变得粗短，可见**四分体**。



② 同源染色体间出现染色体片段的交换及重组

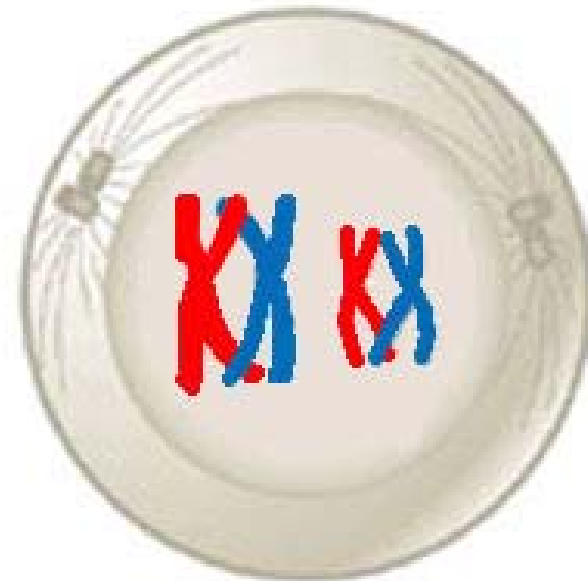
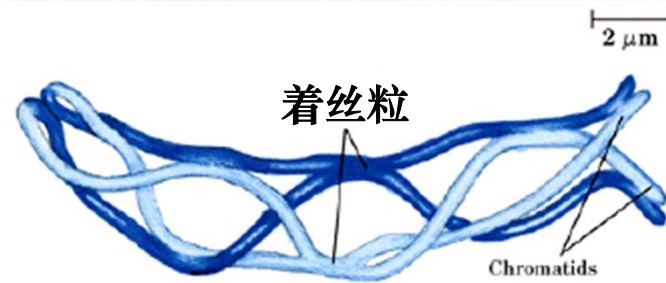
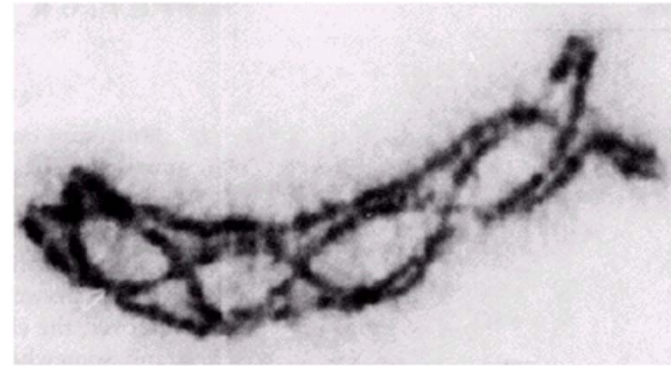
③ 联会复合体上出现重组小结

染色体片段的交换发生于一对同源染色体中的**非姐妹染色单体**之间。



(4) 双线期

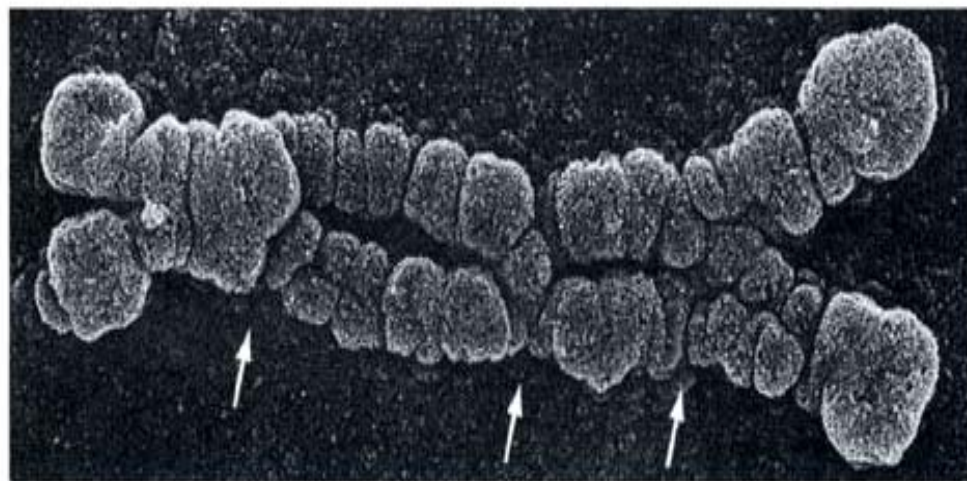
- 二价体进一步缩短、变粗
- 联会复合体开始解体
- 同源染色体互相排斥，之间出现**交叉**
- 交叉端化



- 人类，每个二价体平均有**2.36**个交叉。
- 交叉的数目、分布与重组小结的数目、分布具有一致性。



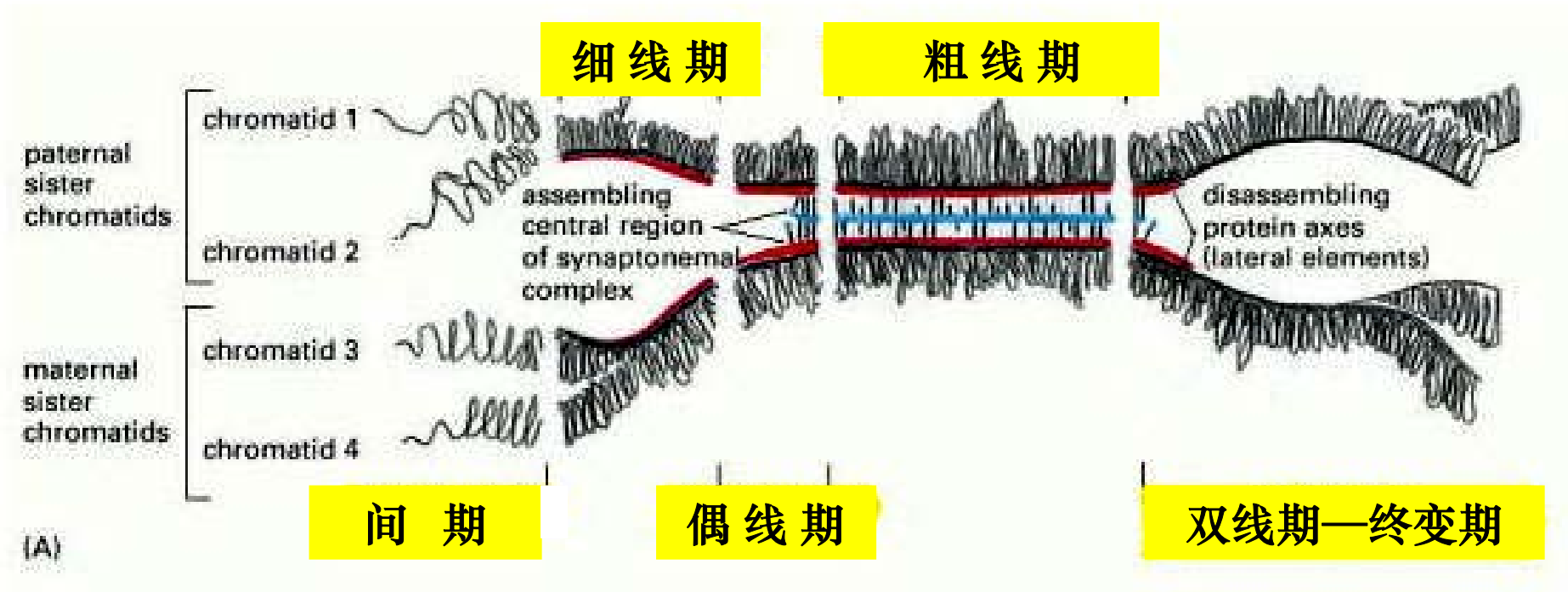
(b)



(c)

4 μm

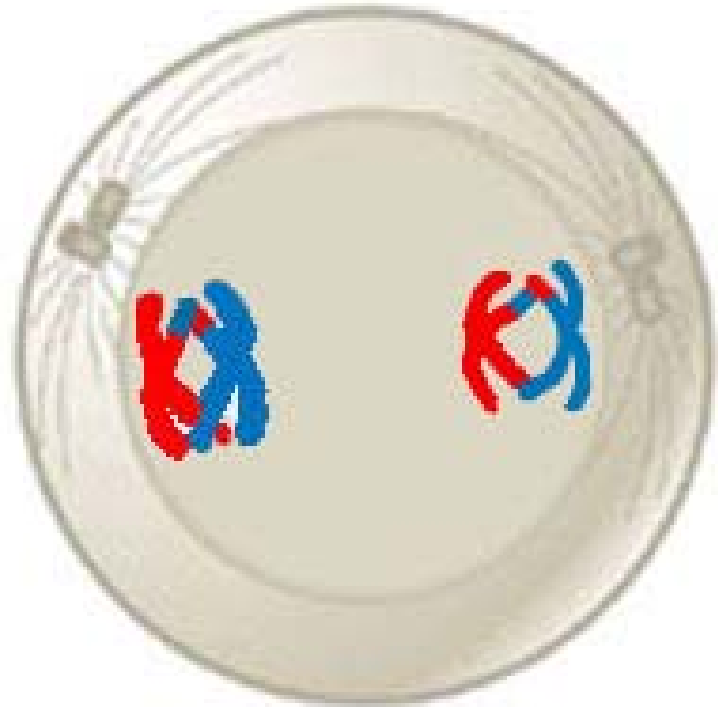
- 联会复合体的形成开始于细线期，解体开始于双线期。



Chromosome synapsis and desynapsis during the different stages of meiotic prophase I.

(5) 终变期

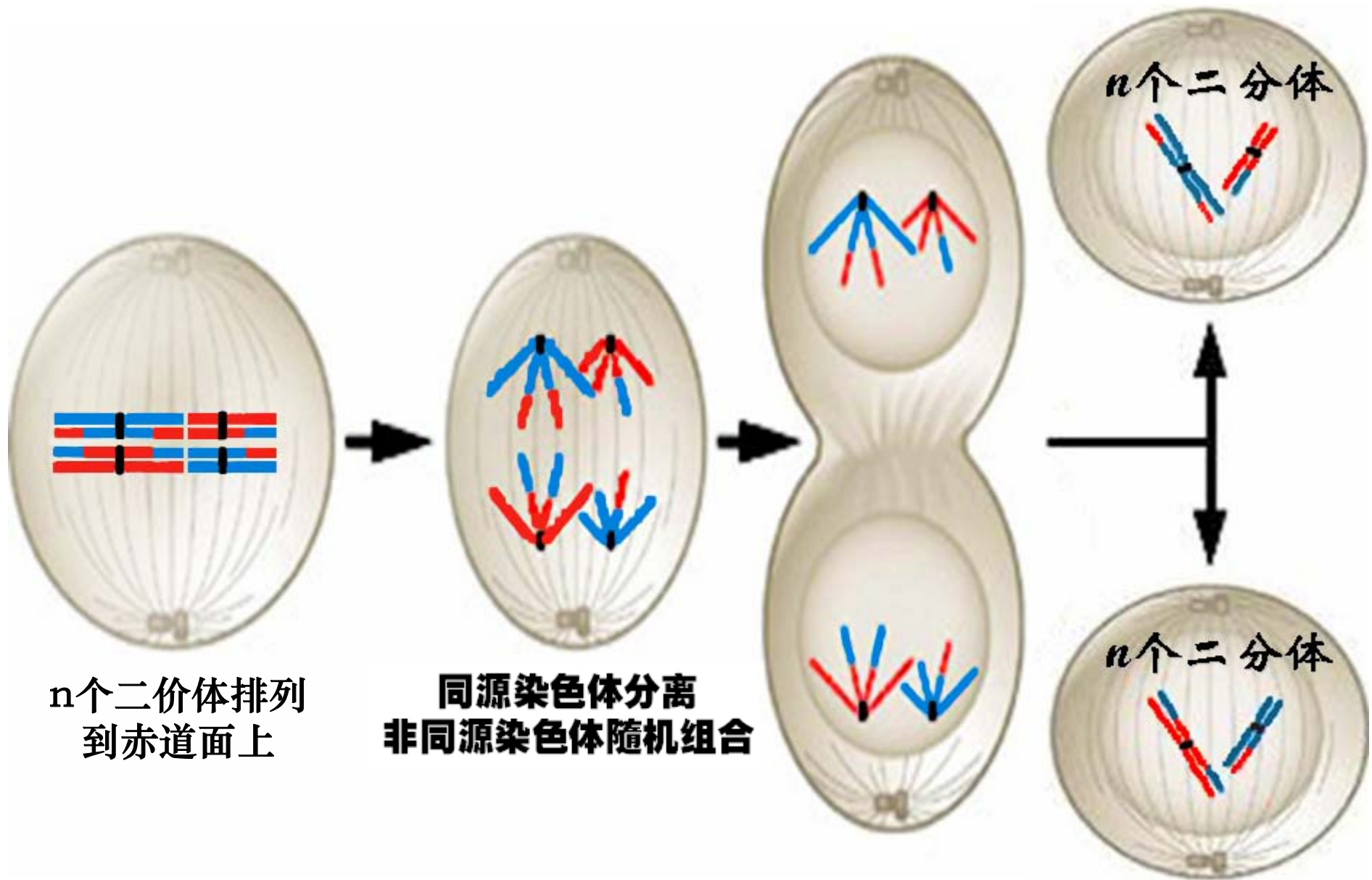
- 二价体高度螺旋化，并移至核的周边区；
- 交叉数目减少，往往只在端部保留交叉；
- 核膜、核仁消失
- 纺锤体形成，染色体开始移向赤道面



2. 中期 I

→ 3. 后期 I

→ 4. 末期 I



(二) 第二次减数分裂

- 间期很短，且无DNA复制
- 也分前、中、后、末四个时期
- 分裂结果：姐妹染色单体分开

n个二分体 → n个单分体

(三) 减数分裂与有丝分裂的比较

相同点:

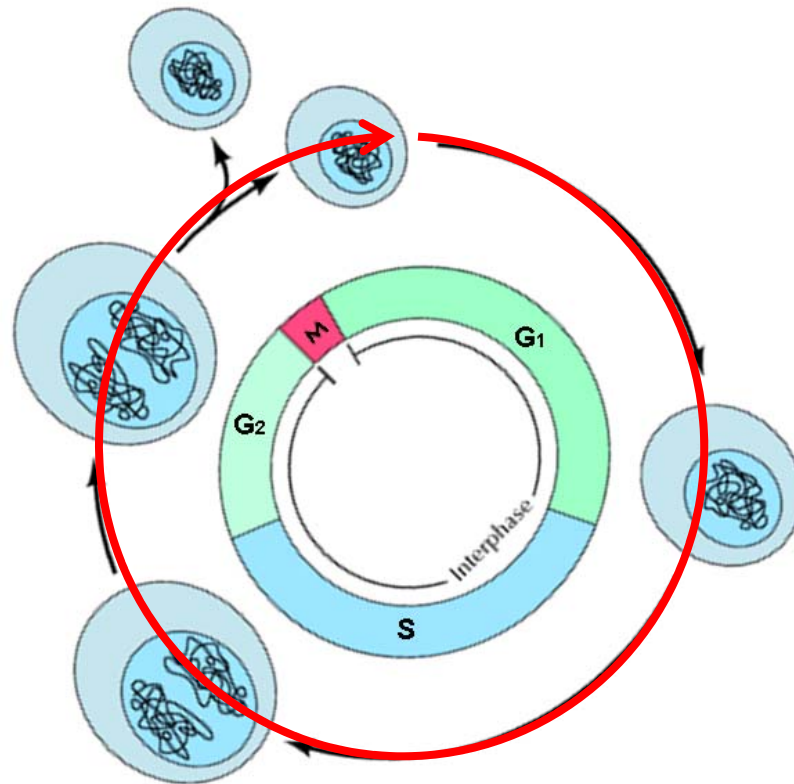
- 都有染色体的复制、组装、分离
- 分裂中都有纺锤体的出现
- 都有前、中、后、末期四种变化

第二节 细胞周期及其调控

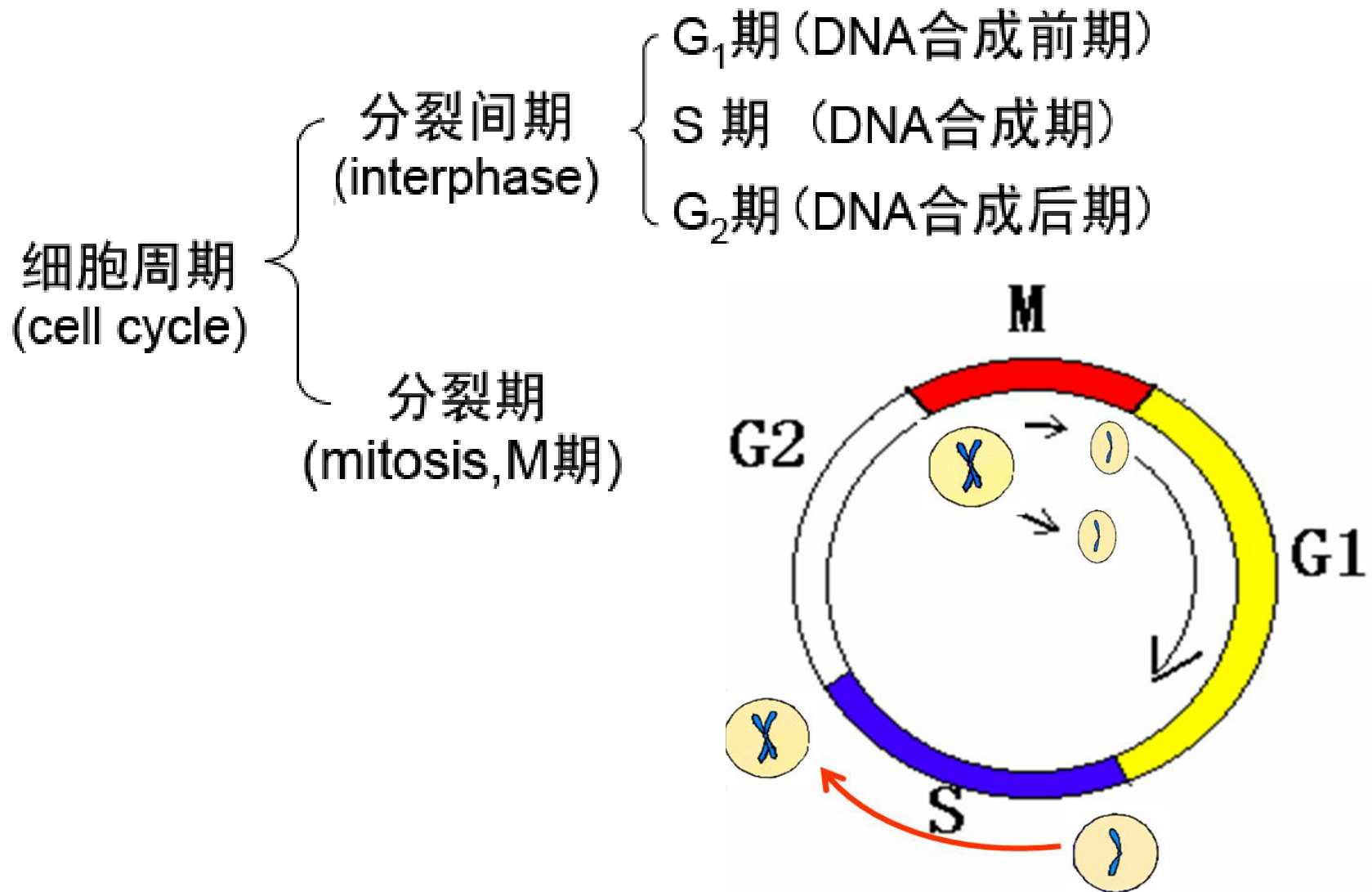
- 一、细胞周期概述
- 二、细胞周期各时相的动态变化
- 三、细胞周期的调控
- 四、细胞周期调控中癌基因和抑癌基因的作用
- 五、卵母细胞减数分裂是研究细胞周期调控的一个较好的模型

一、细胞周期概述

- **概念**：细胞周期（cell cycle）是指细胞从一次有丝分裂**结束**到下一次有丝分裂**结束**所经历的全过程。

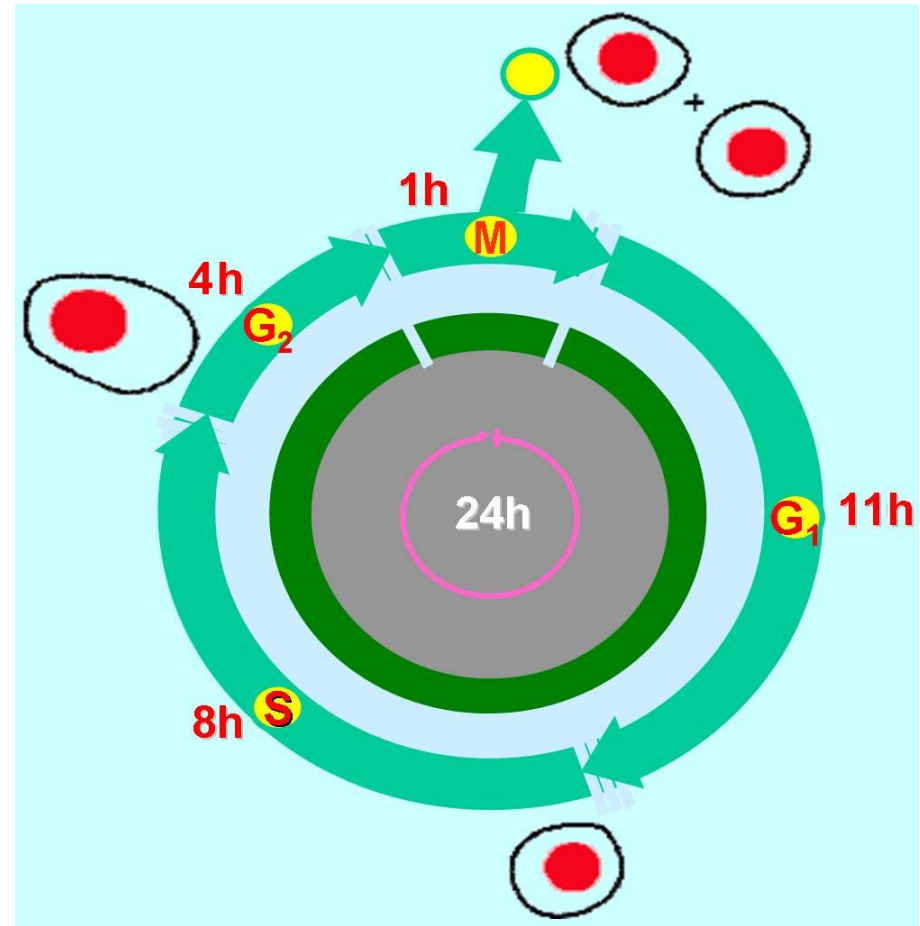


• 细胞周期分期



- 细胞周期时间 (T_c)

- 指细胞经历一次细胞周期所用的时间。
- 典型的快速增殖的人的体细胞的 T_c 为24小时。



- 细胞不同，发育阶段不同， T_C 不同。

哺乳动物细胞周期时间表

细胞类型	T_C	T_{G_1}	T_S	T_{G_2+M}
结肠上皮细胞	25.0	9.0	14.0	2.0
人 直肠上皮细胞	48.0	33.0	10.0	5.0
胃上皮细胞	24.0	9.0	12.0	3.0
骨髓细胞	18.0	2.0	12.0	4.0

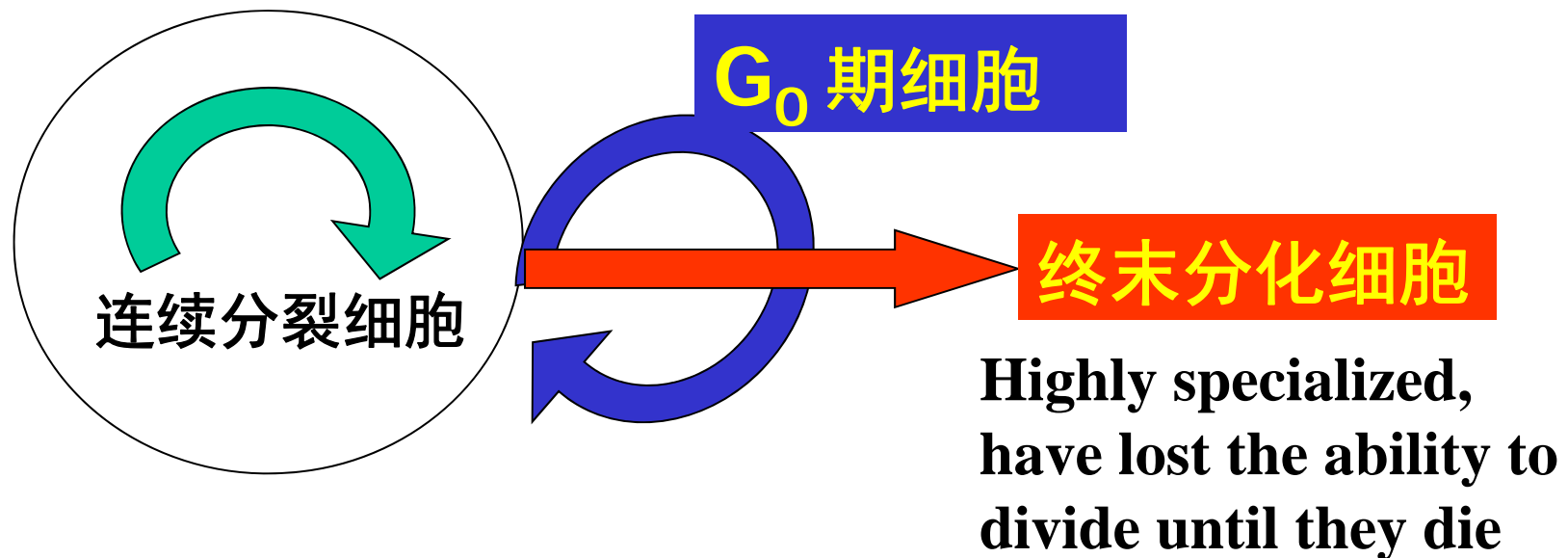
但： $S+G_2+M$ 的时间变化相对较小



细胞周期时间的长短主要取决于
G1期的长短

- 从增殖角度，可将细胞分为三类：

- 连续分裂细胞
- 暂不增殖细胞（G₀期细胞）
- 终末分化细胞



二、细胞周期各时相的动态变化

(一) G₁期——DNA复制的准备期

- **时间**：上次分裂结束→DNA合成之前
- **意义**：细胞生长的主要阶段，为S期进行物质准备。
- **特点**：
 1. 细胞生长，体积显著增大
 - ① RNA、蛋白质等大量合成
 - ② 细胞膜物质转运能力增强

2. 为S期作准备

①合成与DNA复制有关的酶

②合成与G₁期向S期转换相关的蛋白质

③蛋白质的磷酸化

- 组蛋白、非组蛋白及某些蛋白激酶

3. 存在G₁/S期限限制点

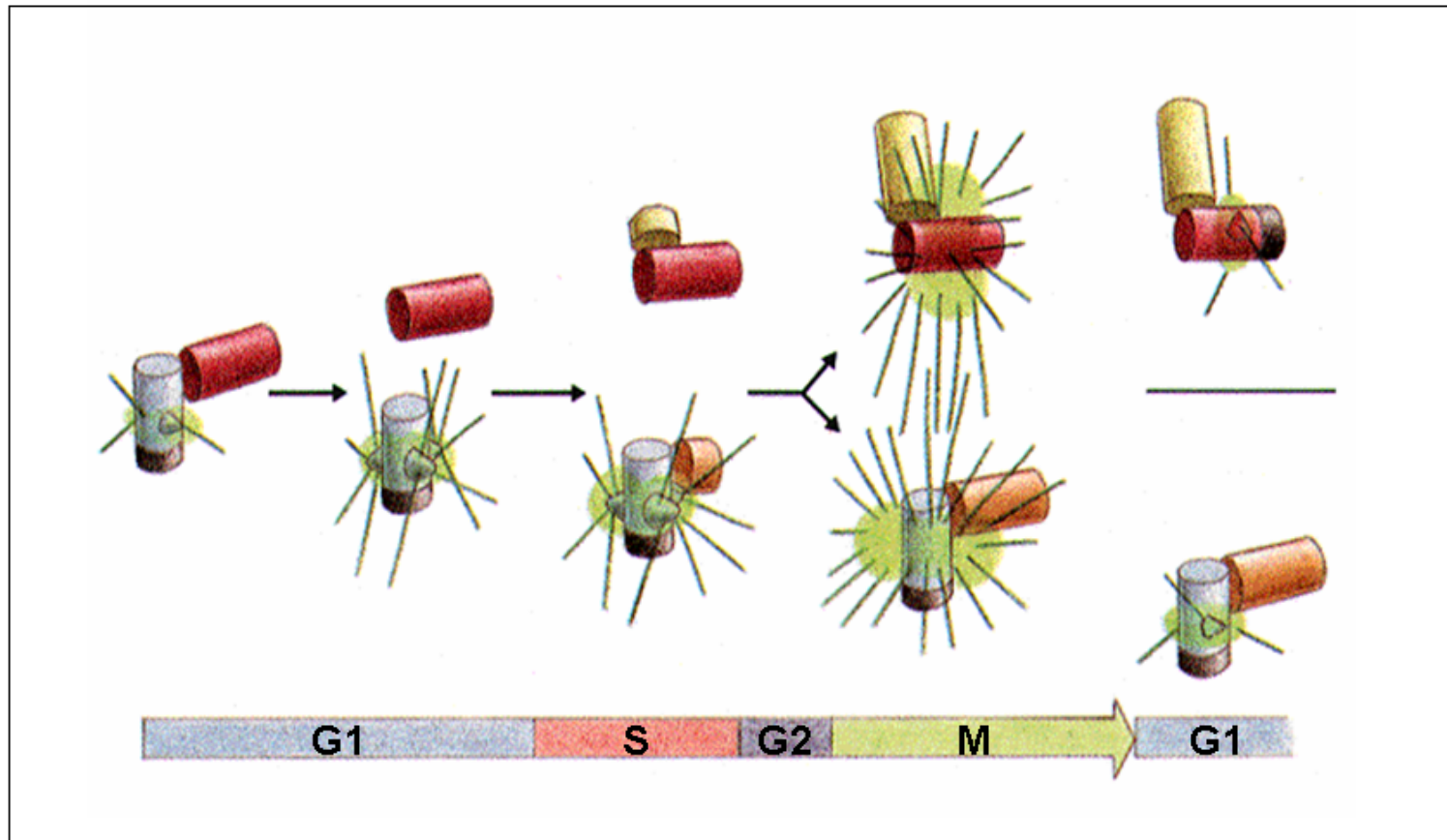
4. 时间变化最大

(二) S期——完成DNA复制

- **时间**：DNA合成开始 → DNA合成结束
- **意义**：DNA复制倍增
- **特点**：
 1. **DNA复制**（主要事件）
 - GC含量高的DNA序列先复制
 - 常染色质先复制
 2. **组蛋白及非组蛋白的合成**
 - 组蛋白的合成与DNA复制同步进行

3. 组蛋白持续磷酸化

4. 中心粒复制



(三) G2期——细胞分裂的准备期

- **时间：** DNA合成结束→有丝分裂之前
- **意义：** 为M期进行结构与功能上的准备
- **特点：**
 1. 大量合成RNA、ATP及一些与M期结构功能相关的蛋白质
 - 如微管蛋白、成熟促进因子等
 2. 中心粒体积逐渐增大，开始分离并移向细胞两极

(四) M期——细胞进行分裂

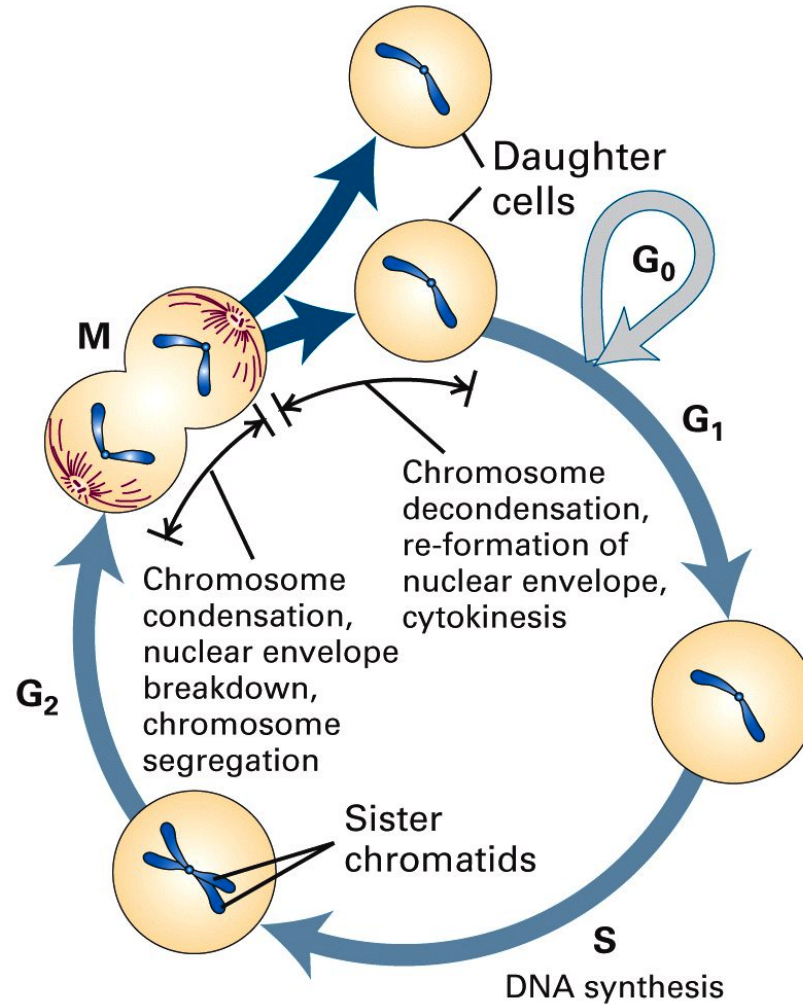
- **意义：** 将S期复制倍增的DNA平均分配到两个子细胞中，使子、母细胞在遗传物质的质与量上保持一致。
- **特点：**
 1. 染色体凝集及分离
 2. 核膜、核仁的消失与重建
 3. 纺锤体、收缩环的形成
 4. 继核分裂后，胞质也一分为二，细胞完成分裂

三、细胞周期的调控

- 细胞周期

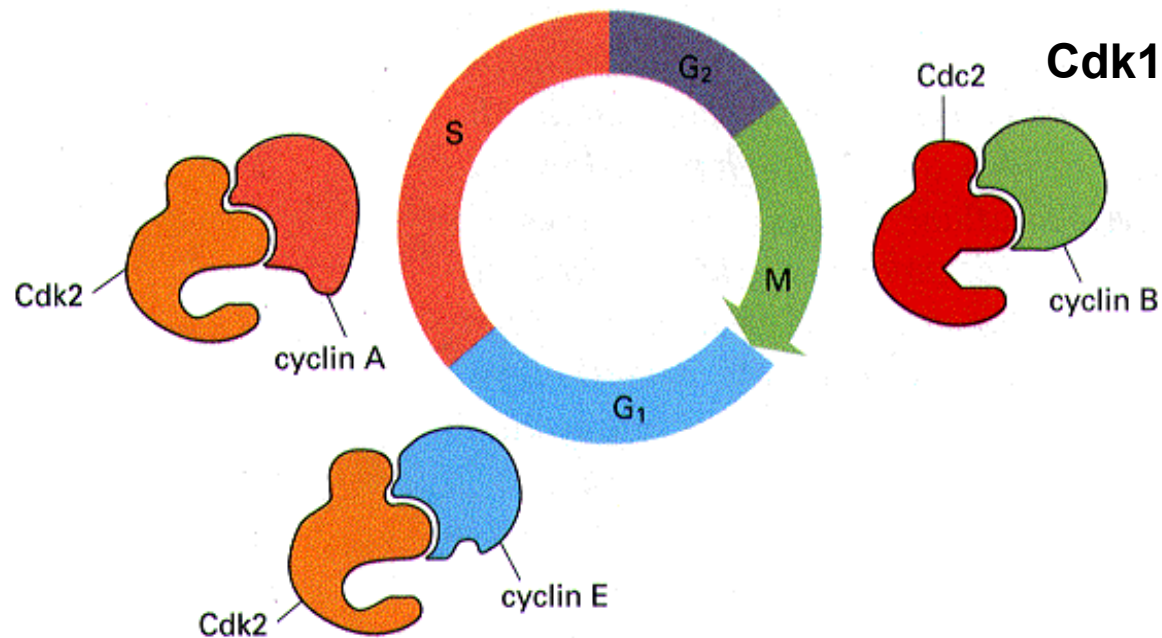
- 精确
- 高度有序

$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$



(一) 细胞周期调控系统的核心

细胞周期调控系统的核心 { 细胞周期蛋白
细胞周期蛋白依赖激酶



1. 细胞周期蛋白 (cyclin)

- **概念**：是真核细胞中的一类蛋白质，随细胞周期进程周期性地出现和消失，并与细胞中其它蛋白结合，对细胞周期相关活动进行调节。

-
- **种类**：Cyclins是一些由一个基因家族编码、功能相似的同源蛋白，种类多达数十种

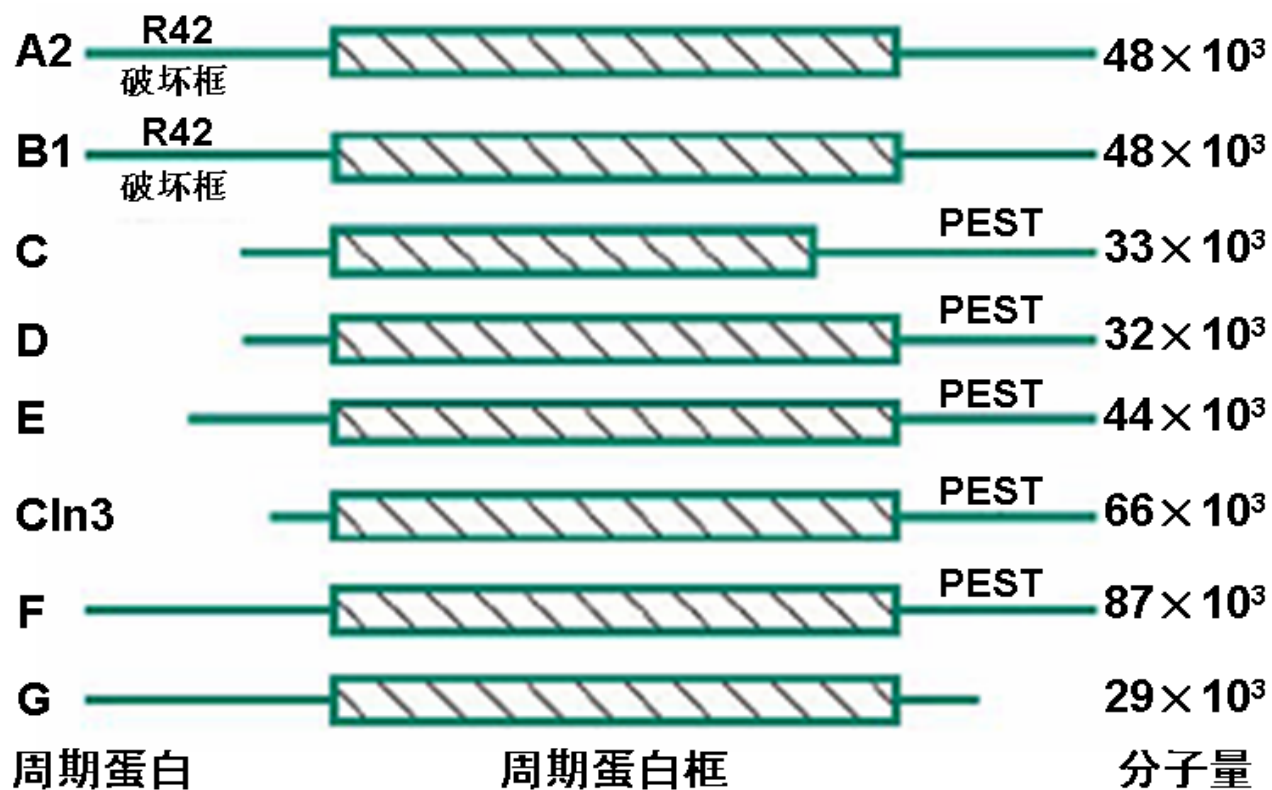
① 哺乳动物：cyclin A~H，可分4类

- **G₁期周期蛋白**：cyclin C、D、E
- **G₁/S期周期蛋白**：cyclin D、E
- **S期周期蛋白**：cyclin A
- **M期周期蛋白**：cyclin B

② 酵母：Cln、Clb、Cig

• 周期蛋白的分子特点

- ① 细胞周期蛋白框
- ② 破坏框：存在于S、M期cyclin的近N端
- ③ PEST序列：存在于G1期cyclin的C端



- 多聚泛素化降解途径

【泛素的结构】：76个aa组成、高度保守蛋白

【泛素降解机制】：三种酶协同作用

① 泛素活化酶E1

② 泛素结合酶E2

③ 泛素连接酶E3

2. 细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cdk)

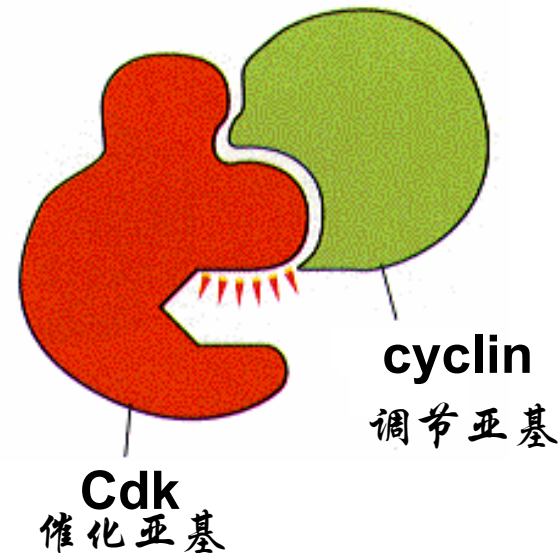
- **概念:**

一类**必须与cyclin结合**后才具有激酶活性的蛋白激酶。

- **种类:**

- 哺乳动物细胞中主要存在8种Cdk分子:

Cdk1~Cdk8

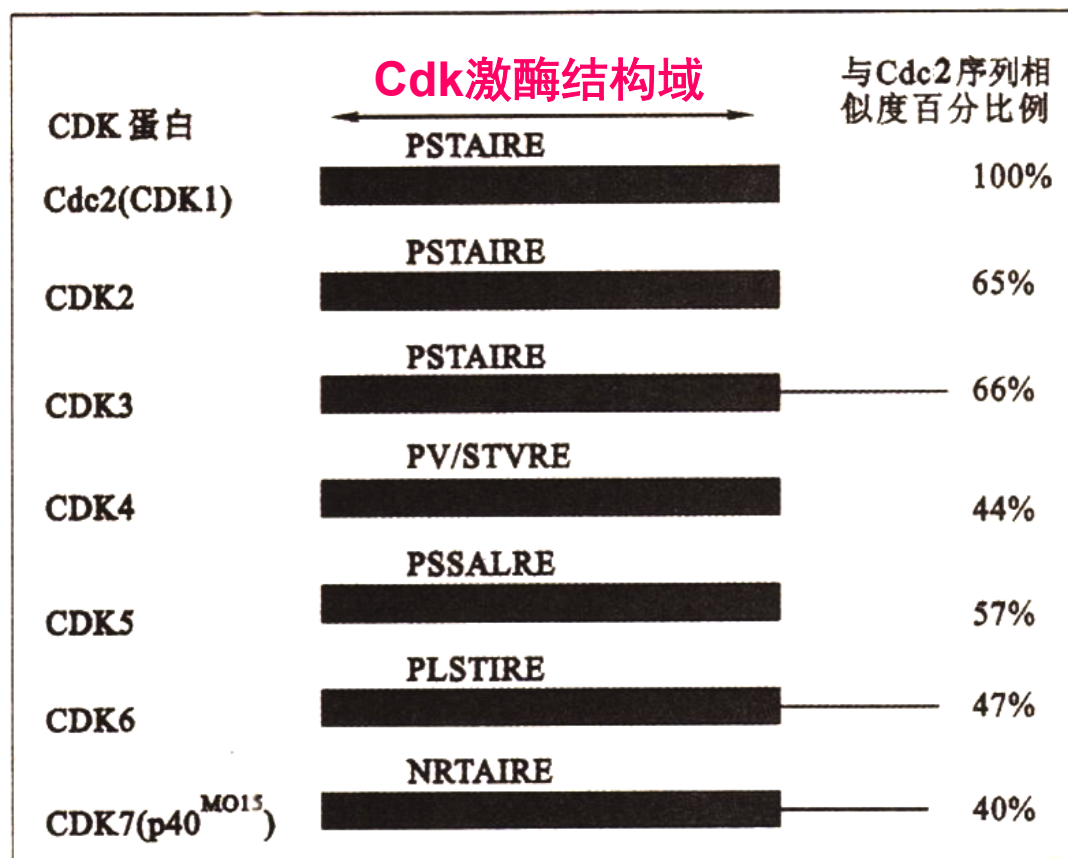


细胞周期中一些主要的Cdk与cyclin的结合关系及作用特点

Cdk类型	结合的cyclin	主要作用时期	作用特点
Cdk1	cyclinA	G ₂	促进G ₂ 期向M期转换
	cyclinB	G ₂ 、M	磷酸化多种与有丝分裂相关的蛋白，促进G ₂ 期向M期转换
Cdk2	cyclinA	S	能启动S期的DNA的复制，并阻止已复制的DNA再发生复制
	cyclin E	G ₁ 晚期	使晚G ₁ 期细胞跨越限制点向S期发生转换
Cdk3	?	G ₁	
Cdk4	cyclinD(D1\D2\D3)	G ₁ 中、晚期	使晚G ₁ 期细胞跨越限制点向S期发生转换
Cdk5	?	G ₀ ?	
Cdk6	cyclinD(D1\D2\D3)	G ₁ 中、晚期	使晚G ₁ 期细胞跨越限制点向S期发生转换

• Cdk的分子结构

均存在一段激酶结构域，其中有一小段序列具有高度保守性，是介导Cdk与cyclin结合的区域。



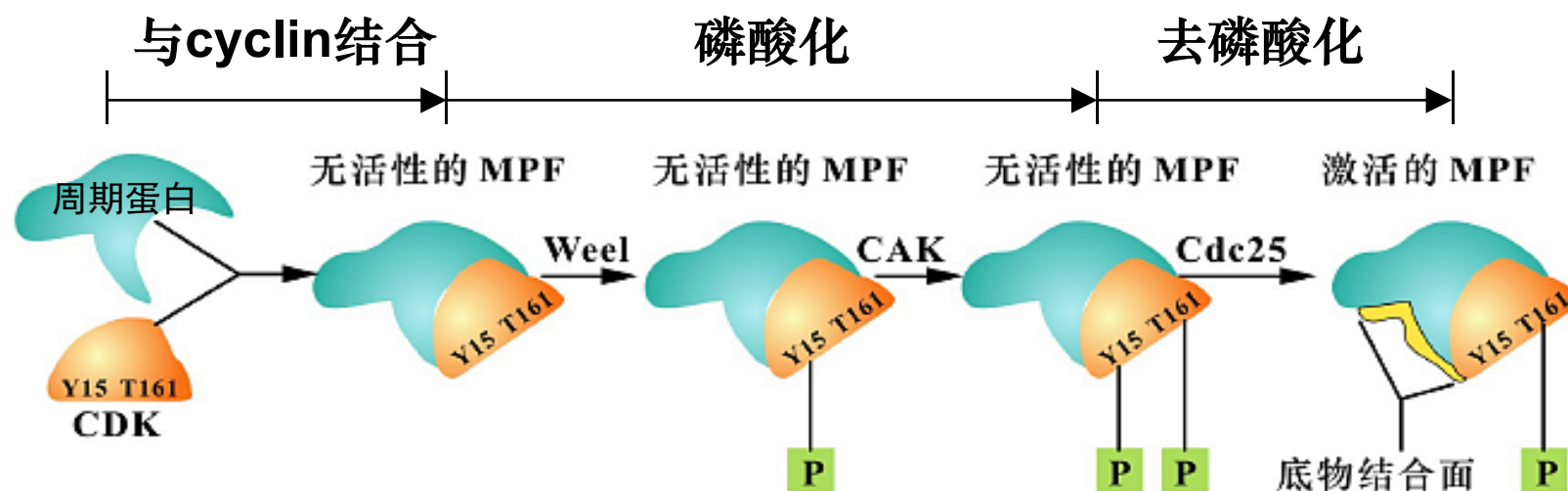
图中以 Cdc2 (CDK1) 氨基酸序列为标准(100%)，将其他 CDK 激酶活性区段的氨基酸序列与其比较,得到序列相似度百分比。

通过 PCR 技术测定的与 Cdc2 类似的 CDK 蛋白分子图解

• Cdk激活机制

• Cdk被激活的条件

- ①与特定的cyclin结合，形成**cyclin-Cdk复合物**——**先决条件**
- ②**磷酸化与去磷酸化修饰**



- **Cdk激酶抑制物（Cdk inhibitor, CKI）**

一类对Cdk激酶活性进行负性调节的蛋白质

CKI种类：哺乳动物的CKI可分为两个家族

①INK4家族

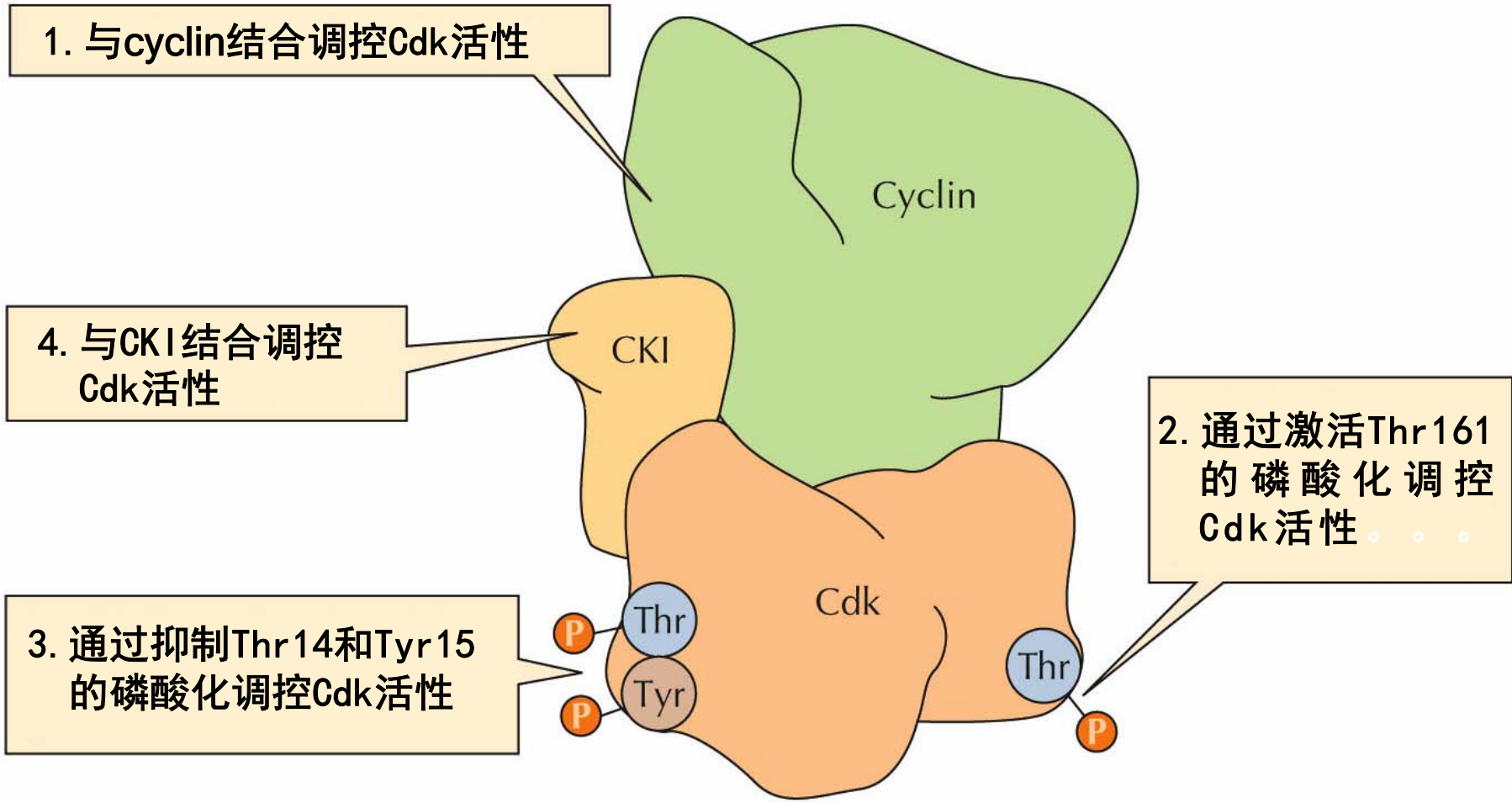
②CIP/KIP家族：

CKI作用机制：

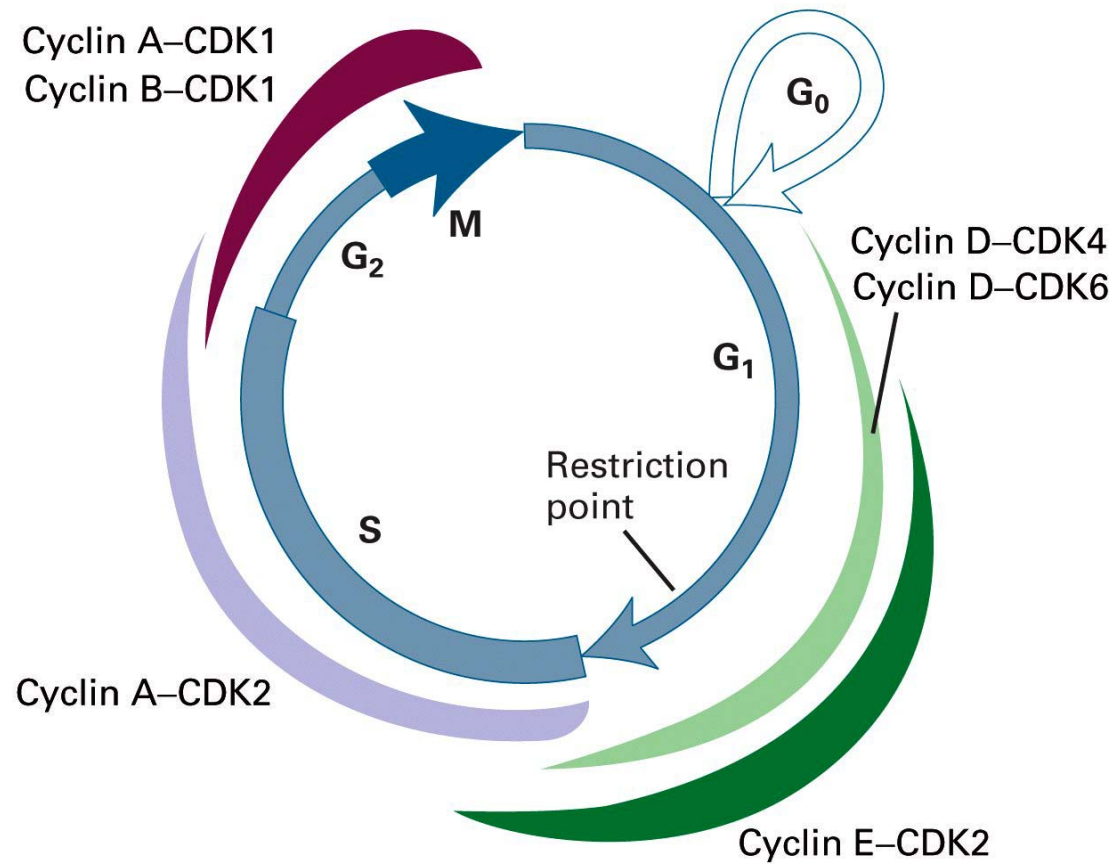
通过与cyclin-Cdk复合物结合，使Cdk分子的构象发生改变，激酶活性被抑制。



•影响Cdk活性的因素



3. cyclin-Cdk的调控作用



(1) G1期中cyclin-Cdk复合物的作用

- G1期起主要作用的cyclin-Cdk复合物:

cyclin-Cdk复合物		作用
cyclin	Cdk	
D	Cdk4/6	使G1期晚期的细胞 跨越限制点，向S 期发生转换
E	Cdk2	

(2) S期中cyclin-Cdk复合物的作用

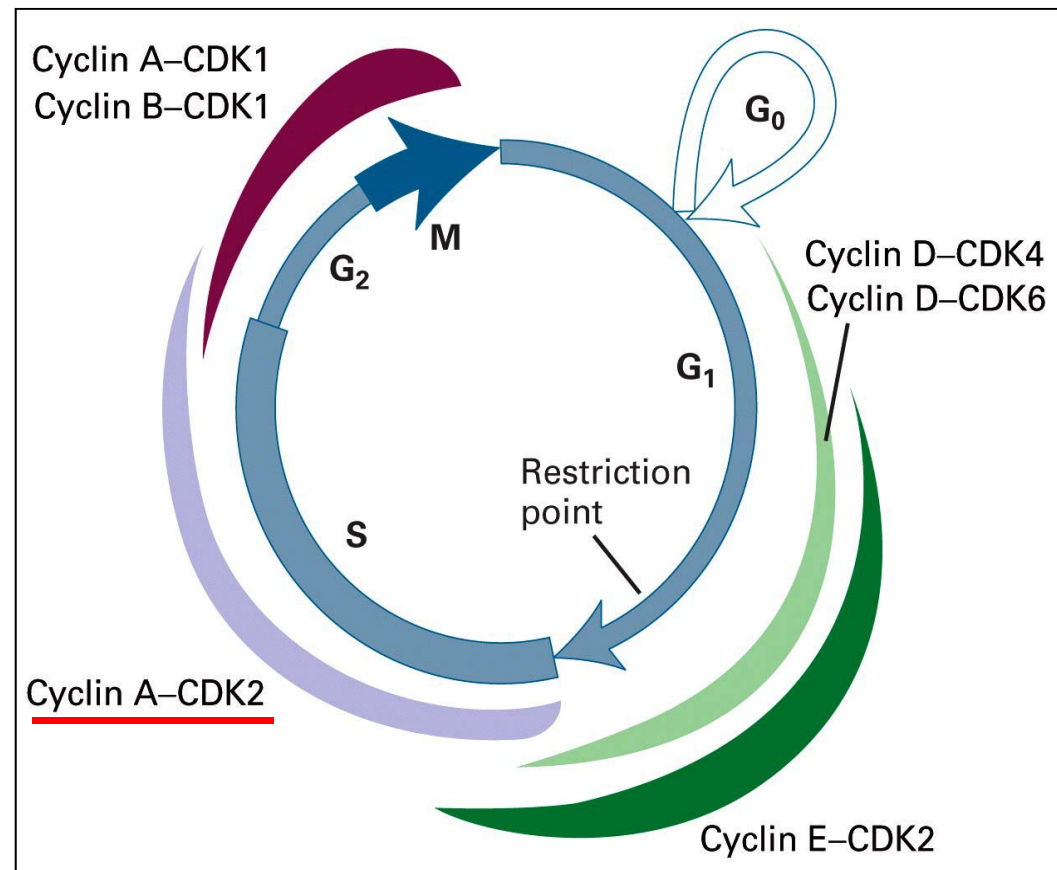
- **S期cyclin-Cdk复合物的主要变化：**
 - **G1期cyclin-Cdk复合物中的cyclin降解**

cyclinD/E-Cdk中的cyclin经泛素化途径降解，使得已进入S期的细胞无法向G1期逆转
 - **S期cyclin-Cdk复合物形成**

- S期最主要的cyclin-Cdk复合物：**cyclin A-Cdk2**

主要作用：

- ①启动DNA的复制
- ②阻止已复制的DNA再次复制



(3) G2/M期转换中cyclin-Cdk复合物的作用

- **主要cyclin-Cdk复合物:**

cyclin B-Cdk1, 即**成熟促进因子** (mature promoting factor, MPF)

- **MPF的发现**

- **最早: 20世纪70年代, Rao和Johnson**

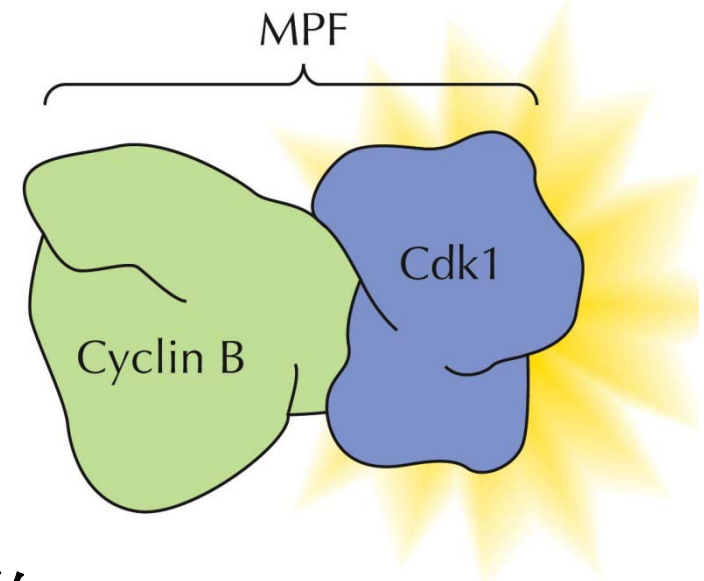
- **MPF的分子结构：异二聚体**

- ① **Cdk 1 (Cdc 2) :**

- **MPF的活性单位（催化单位）**
 - **一种Ser、Thr激酶**
 - **在整个细胞周期中表达恒定**

- ② **cyclin B:**

- **MPF的调节单位**
 - **作用：激活Cdk，选择激酶底物**
 - **表达随细胞周期发生变化**



- MPF的形成及激活

cyclinB表达达到峰值，与Cdk1结合 $\xrightarrow{\text{Cdc25}}$

Cdk1 $\left\{ \begin{array}{l} \text{Tyr15、Thr14去磷酸化} \\ \text{Thr161保持磷酸化} \end{array} \right. \longrightarrow \text{Cdk1被激活}$

\longrightarrow MPF活性增高 \longrightarrow 促进G₂期向M期转换

(4) M期中cyclin-Cdk复合物的作用

- 主要cyclin-Cdk复合物: **MPF**

M细胞形态结构上的改变

中期→后期的转换

M期→下一个G1期的转换

} 均与MPF相关
(cyclin B-Cdk1)

- **MPF对M期早期细胞形态结构变化的作用**

- ① 染色质凝集

- ② 核膜崩解

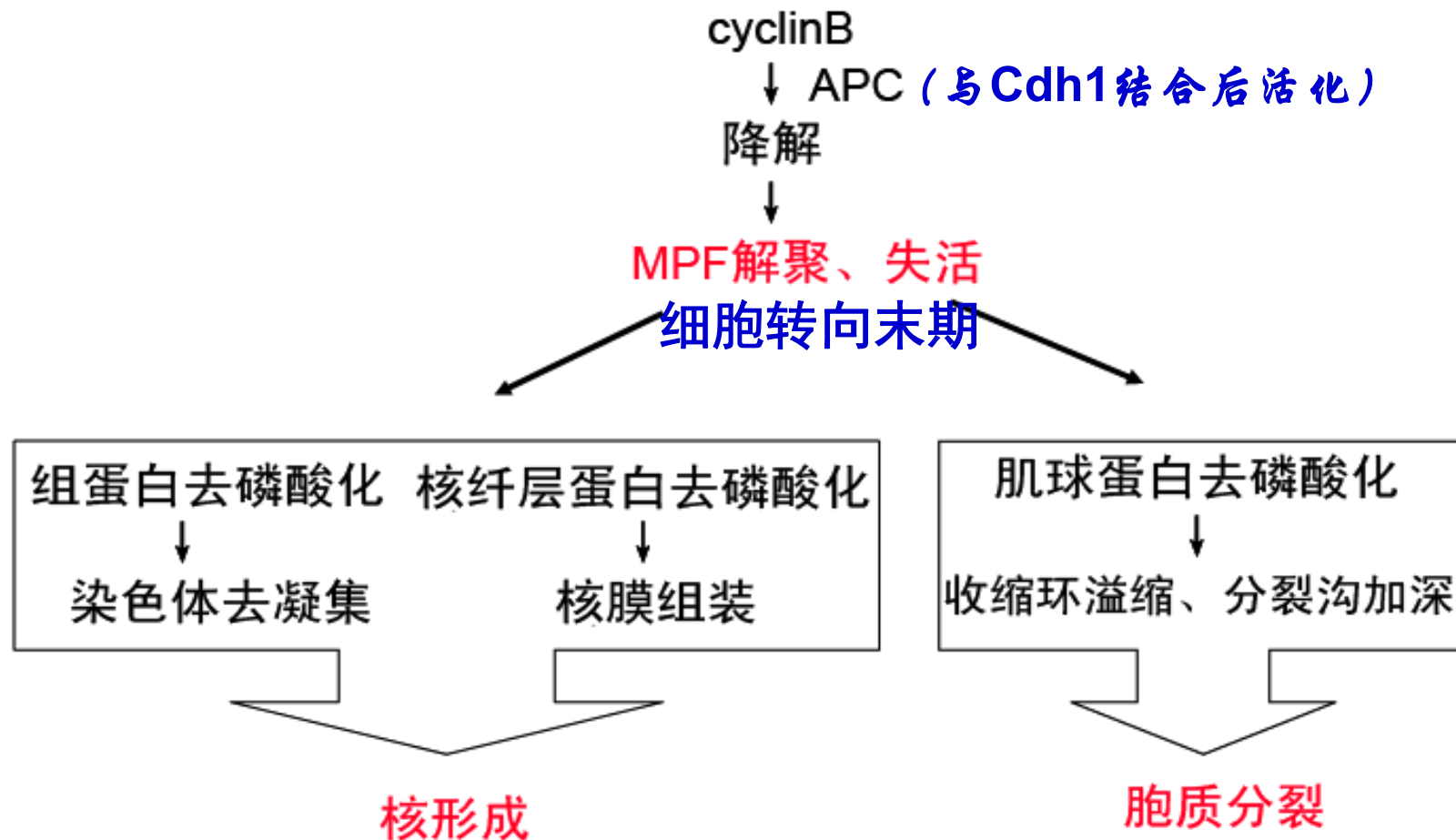
- ③ 纺锤体形成

- **MPF促进中期细胞向后期的转换**

- 中期染色体两姐妹染色单体的分离是启动后期的关键
- **MPF作用：分离姐妹染色单体，启动后期**

● MPF在细胞退出M期的作用

MPF失活使细胞退出M期

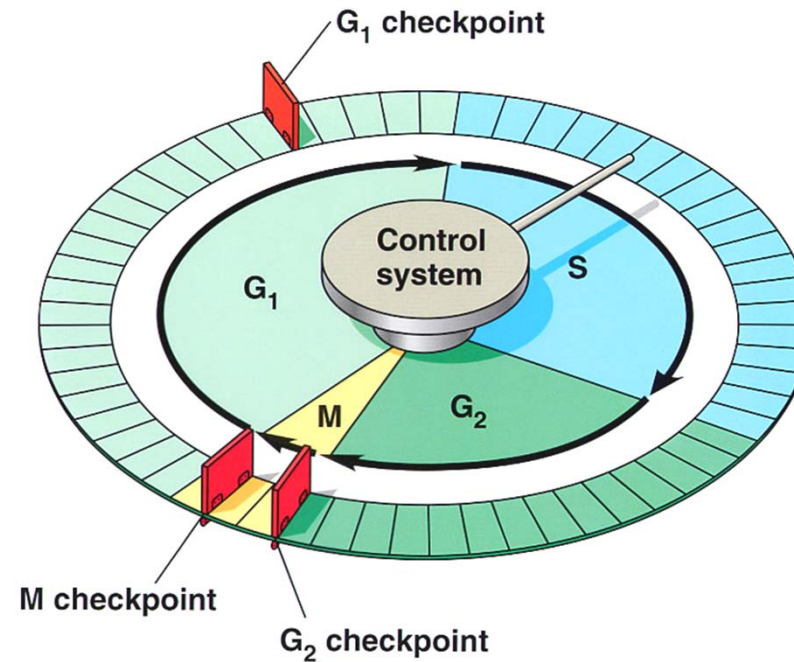


小 结

- G₁期：早期CdK活性最低；晚期S-CdK活性升高，启动S期。
- S期：S-CdK活性高。
- G₂期：M-CdK活性升高，启动M期。
- M期：M-CdK活性高；后期APC活性升高，M-CdK活性降低；末期 M-CdK活性最低。

(二) 细胞周期检测点监控细胞周期的运行

- 检测点 (checkpoint)



检测点分类

- 未复制DNA检测点 (unreplicated-DNA checkpoint)
- 纺锤体组装检测点 (spindle-assembly checkpoint)
- 染色体分离检测点 (chromosome-segregation checkpoint)
- DNA损伤检测点 (DNA-damage checkpoint)

细胞周期检测点的特点及作用机制

检测点类型	作用特点	与作用相关的主要蛋白质
未复制DNA检测点	监控DNA复制，决定细胞是否进入M期	ATR、Chl1、Cdc25、cyclinA/B-Cdk1
纺锤体组装检测点	监控纺锤体组装，决定细胞是否进入后期	Mad2、APC、securin
染色体分离检测点	监控后期末子代染色体在细胞中的位置，决定细胞是否进入末期及发生胞质分裂	Tem1、Cdc14、M期cyclin
DNA损伤检测点	监控DNA损伤的修复，决定细胞周期是否继续进行	ATM/ATR、ChK1/2、p53、Cdc25

第三节 细胞周期与医学的关系

- 一、细胞周期与组织再生
- 二、细胞周期与肿瘤发生
- 三、细胞周期与若干医学问题相关

一、细胞周期与组织再生

- **组织再生：**

- 机体不断地产生新细胞，以补充因生理或病理原因死亡的细胞的过程。

- 可分为两类：

- 生理性再生

- 补偿性再生

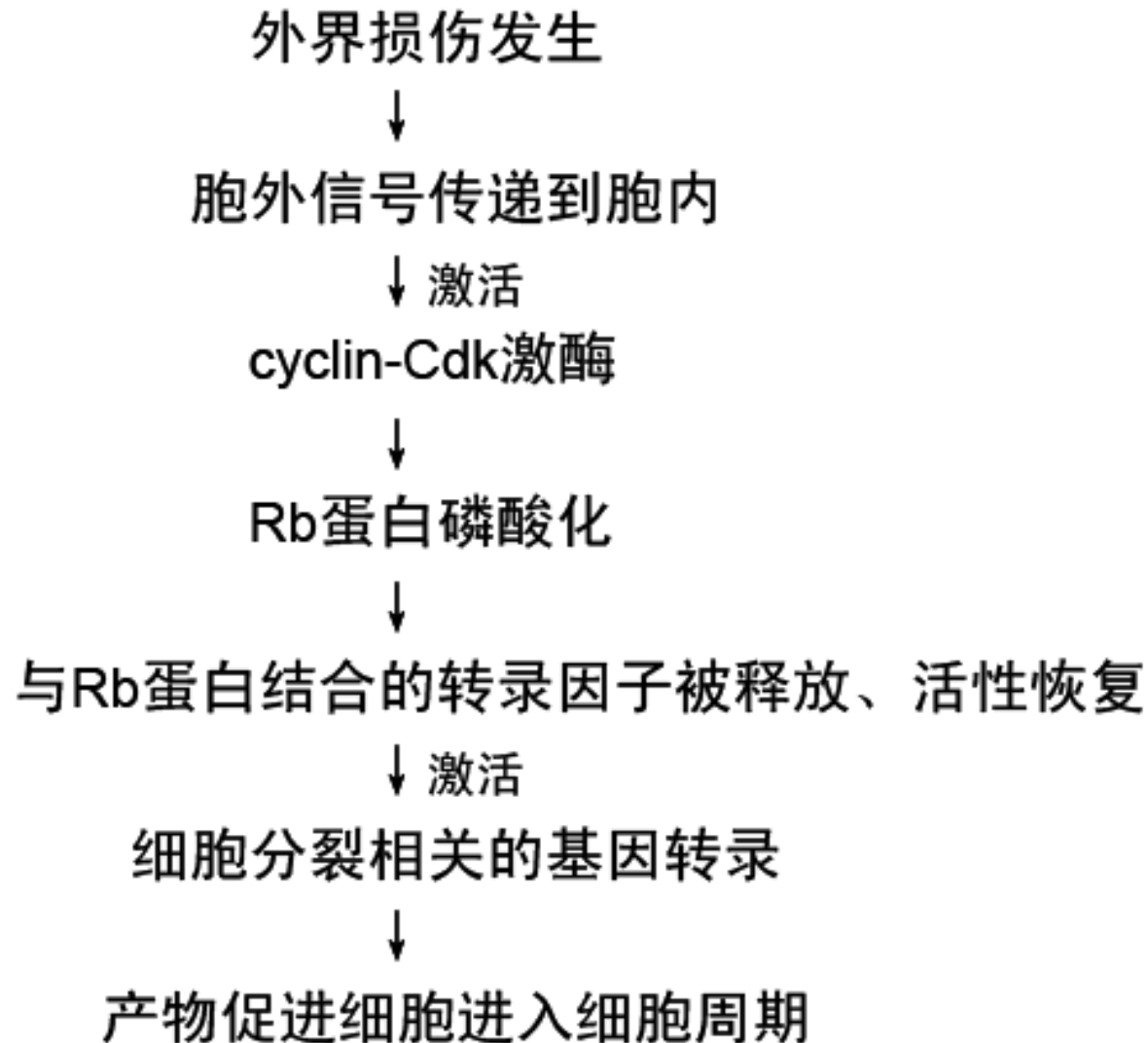
1. 生理性再生

- **概念**：正常组织中**高度分化**的细胞衰老死亡的同时，新细胞不断产生，以维持组织细胞数量的恒定，同时使组织处于不断更新的状态。
- **机制**：与干细胞的分裂直接，**干细胞构成了生理性再生的基础**
- **组织分布**：正常人体的骨髓、表皮组织等

2. 补偿性再生

- **概念**：机体一些高度分化的，一般不发生增殖的组织细胞，在受到外界损伤后可重新开始分裂的现象。
- **机制**：损伤刺激了原处于G₀期的细胞重新进入细胞周期进程。
- **组织分布**：肝、肾、骨骼等不发生增殖的组织

高度分化的细胞重新进入细胞周期的过程：



二、细胞周期与肿瘤发生

(一) 肿瘤细胞周期的特点

1. 肿瘤细胞的G1期通常较长

细胞周期时间与正常细胞相近或更长，主要与肿瘤细胞G1期变长有关

人正常细胞与肿瘤细胞周期时间的比较

正常细胞	周期时间 (小时)	肿瘤细胞	周期时间 (小时)
食道上皮	144	食管癌	250.8
胃上皮	66	胃癌	80
结肠上皮	24-28	结肠癌	22-125
骨髓细胞	24-40	急性白血病	48-96

2. 增殖比率高——肿瘤快速增长的主要原因

肿瘤细胞群体中的细胞类型：

- **增殖型细胞**：此类细胞在肿瘤中所占的数量比例决定肿瘤恶性程度
- **暂不增殖细胞**：即G₀期细胞，是肿瘤复发的根源
- **不增殖细胞**：永远不能分裂的分化细胞，能降低肿瘤的恶性程度

肿瘤细胞总量中增殖型细胞所占的比例称为增殖比率 (GF) :

$$GF = \frac{A}{A + B + C}$$

- 绝大多数肿瘤细胞虽然增殖时间较长，但由于处于G₀期的细胞极少，增殖比率高，故肿瘤增长快速
- 肿瘤细胞类型不同，GF可存在差异
- 同一种肿瘤，生长时期不同，GF也有所不同

3. 肿瘤细胞周期调控出现诸多异常

- **原因：** 肿瘤细胞周期中某些重要调节因子发生异常
 - TGF- β 受体突变或SMAD突变
 - 在G₁期限制点发挥作用的蛋白（cyclinD1、p16^{INK}、Rb等）发生表达异常
 - P53基因突变

(二) 研究肿瘤细胞周期的特点可能为肿瘤治疗提供新思路

- 暂不增殖细胞为主的肿瘤：
 - 先用生长因子促使其进入细胞周期；然后用放疗、化疗手段。
- 增殖型细胞为主的肿瘤：
 - **S期、M期**肿瘤细胞以化疗为主
 - **S期**：选用抑制**DNA**合成的药物
 - **M期**：秋水仙素、长春碱等阻断**M期**的药物
 - **G₂期**肿瘤细胞以放疗为主

肿瘤化疗中常用药物在细胞周期中的作用特点

名称	细胞周期中的作用点	作用相关机制
放线菌素D	G ₁ 期、S/ G ₂ 期	抑制DNA聚合酶、DNA解旋酶及组蛋白等的合成；也能抑制rRNA的合成
光辉霉素	G ₁ 期	阻止DNA解链，干扰RNA合成
阿糖胞嘧啶	专一作用于S期	抑制三磷酸核苷还原酶，使脱氧核苷酸形成受阻，进而阻止DNA的合成
秋水仙碱	特异性地作用于M期	结合微管蛋白、使纺锤体微管的解聚；阻止中期染色体向两极的移动，将有丝分裂阻断在中期
氮芥	无特异性的作用点	与DNA结合使其分子结构改变

三、细胞周期与其他医学问题

- **细胞周期的异常与艾滋病相关：**病毒感染后，Cdk1酪氨酸残基过度磷酸化，丧失激酶活性，细胞不能向M期转换而滞留于G₂期，最终发生凋亡。
- **细胞周期与细胞衰老相关：**与正常细胞相比，衰老细胞中G₁期可持续更长的时间。

THE END

Have a nice day!