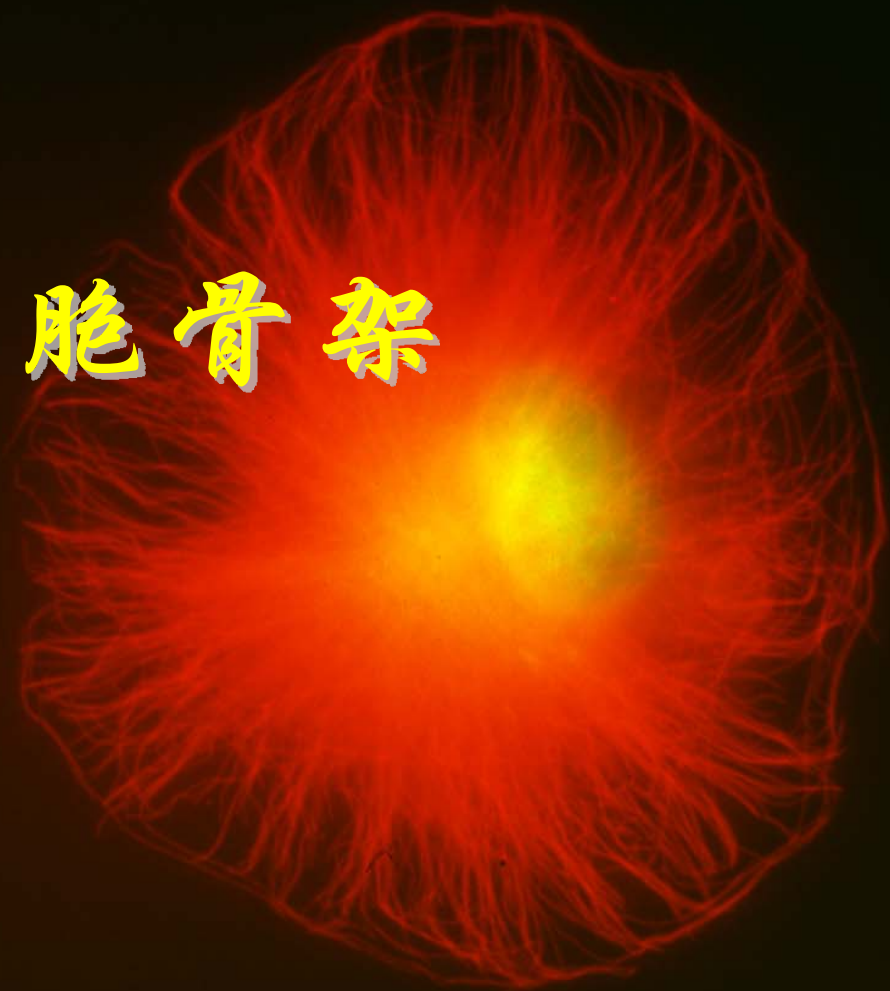


第九章 细胞骨架



THE CYTOSKELETON

- 成分：microfilament、microtubule、intemediate filament。单体非共价结合，构成纤维型多聚体。
- 微丝确定细胞表面特征，使细胞能够运动和收缩。
- 微管确定膜性细胞器的位置和作为运输导轨。
- 中间纤维使细胞具有张力和抗剪切力。
- 其它骨架成分：核骨架、核纤层、膜骨架、细胞外基质。



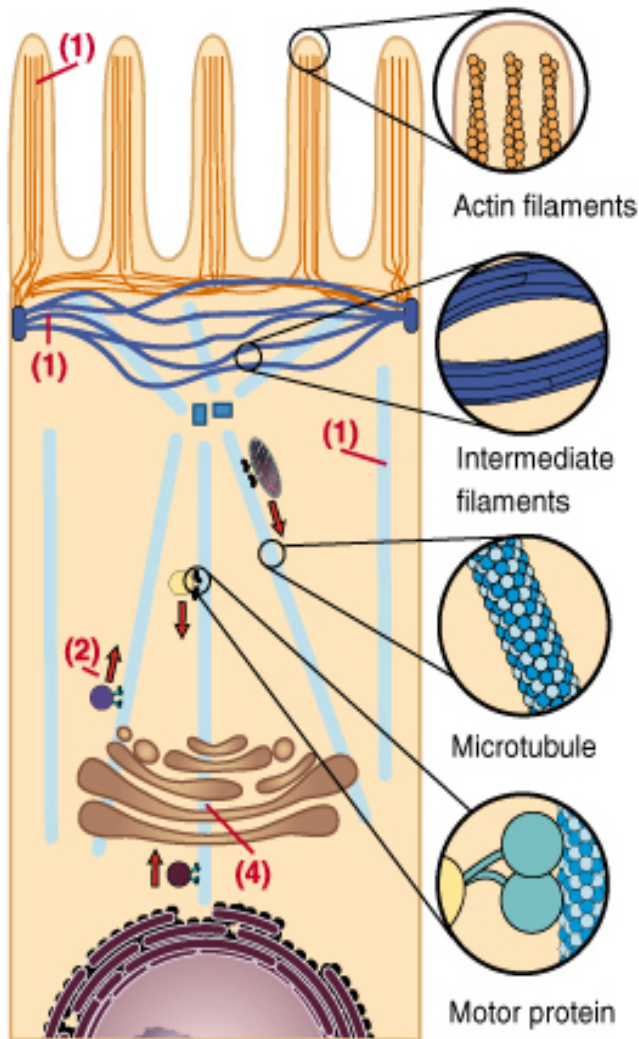
Key to Cytoskeletal Functions

(1) Structure and Support

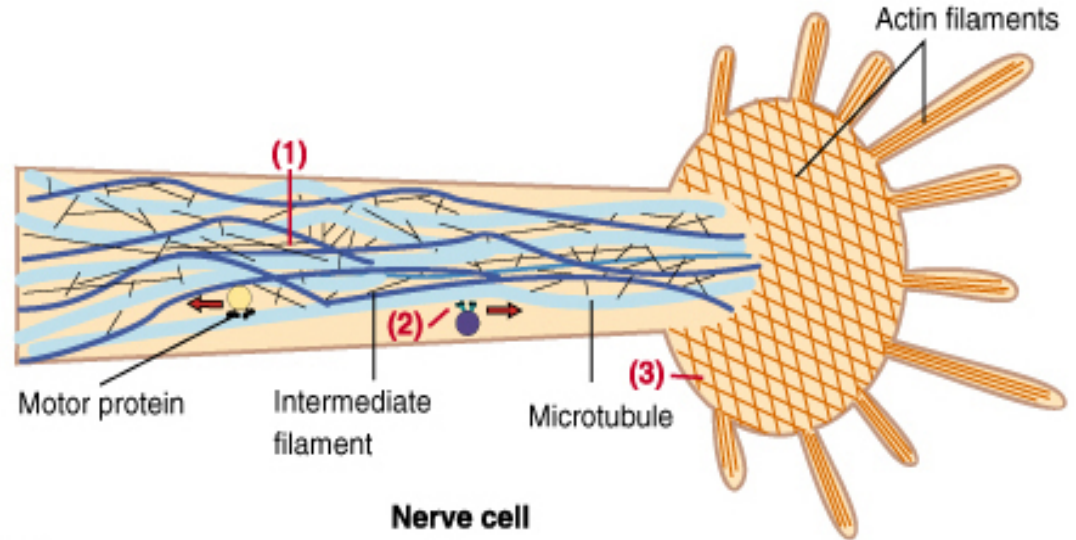
(2) Intracellular Transport

(3) Contractility and Motility

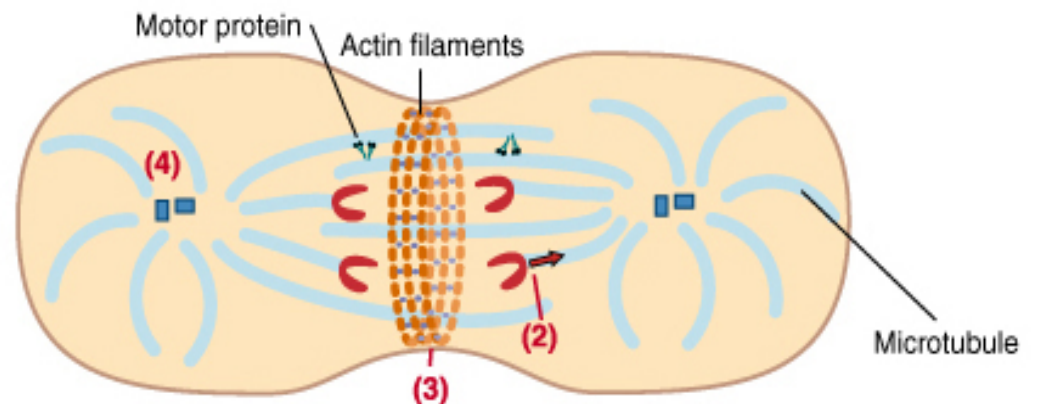
(4) Spatial Organization



(a) Epithelial cell



(b)



(c)

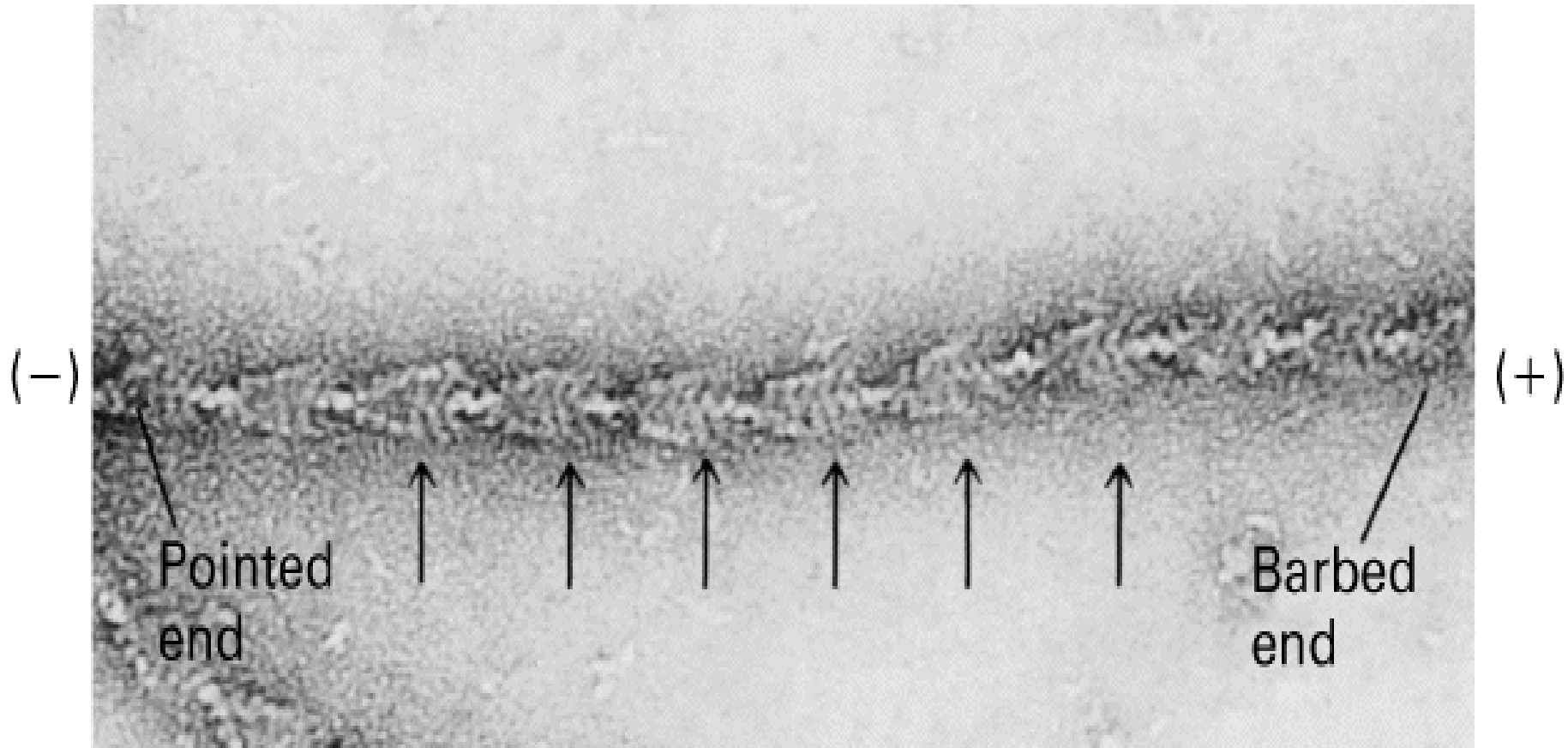


第一节 微丝

又称肌动蛋白纤维actin filament，是由两条线性排列的肌动蛋白链形成的螺旋，形状如双线捻成的绳子，直径约7nm。



Microfilament , MF



一、结构与装配

- 根据等电点分3类： α -actin分布于肌细胞； β -和 γ -分布于所有细胞。
- 单体呈哑铃形，称**G-actin**；多聚体称**F-actin**。
- 结构高度保守，酵母和兔子actin有88%的同源性。
- 需要翻译后修饰，如N-端乙酰化或组氨酸残基的甲基化。



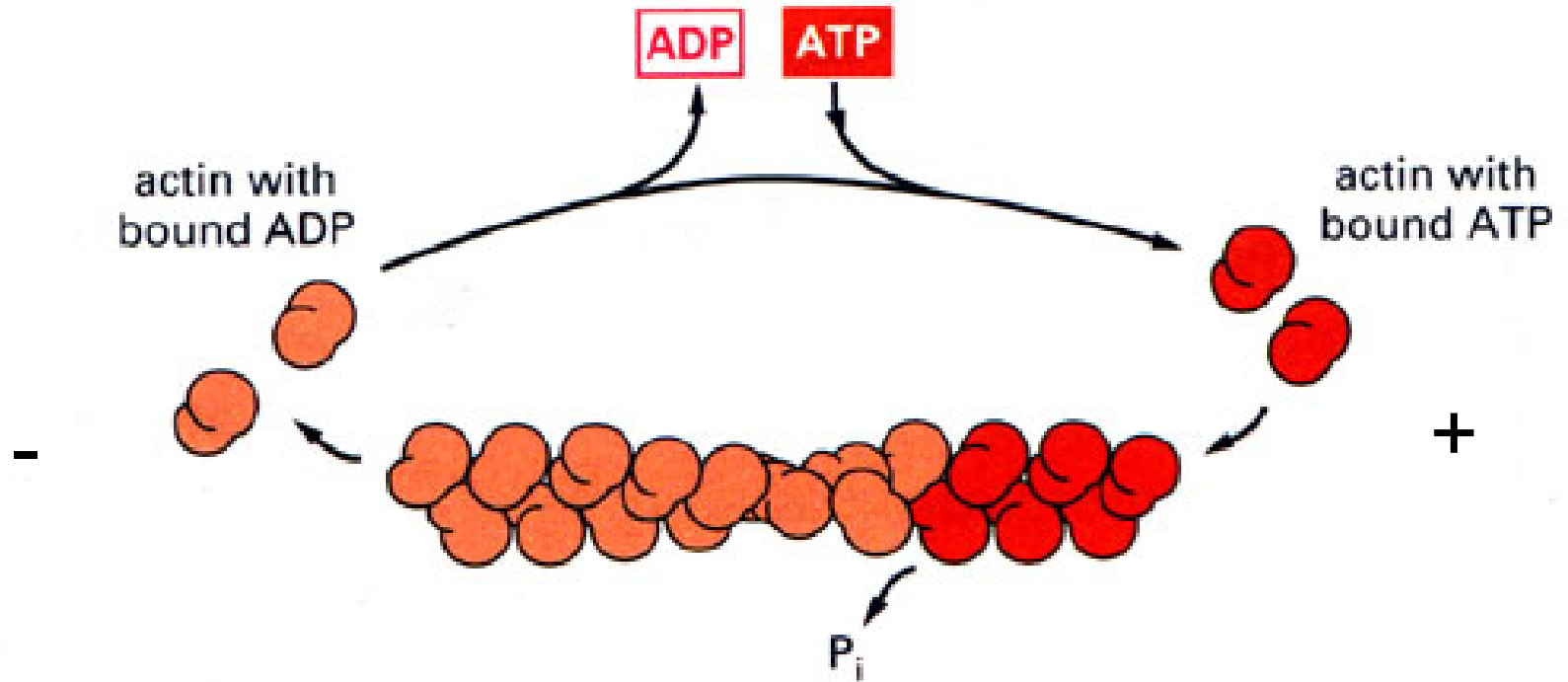
微丝的装配



- **条件:** ATP、适宜温度、 K^+ 和 Mg^{2+} 。
- **过程:** 2-3个actin聚集成核心（核化）；ATP-actin分子向核心两端加合。
- **极性:** ATP-actin加到(+)极的速度要比加到(-)极的速度快5-10倍。
- **踏车行为:** 单体可同时在(+)端添加，在(-)端分离。



Treadmilling



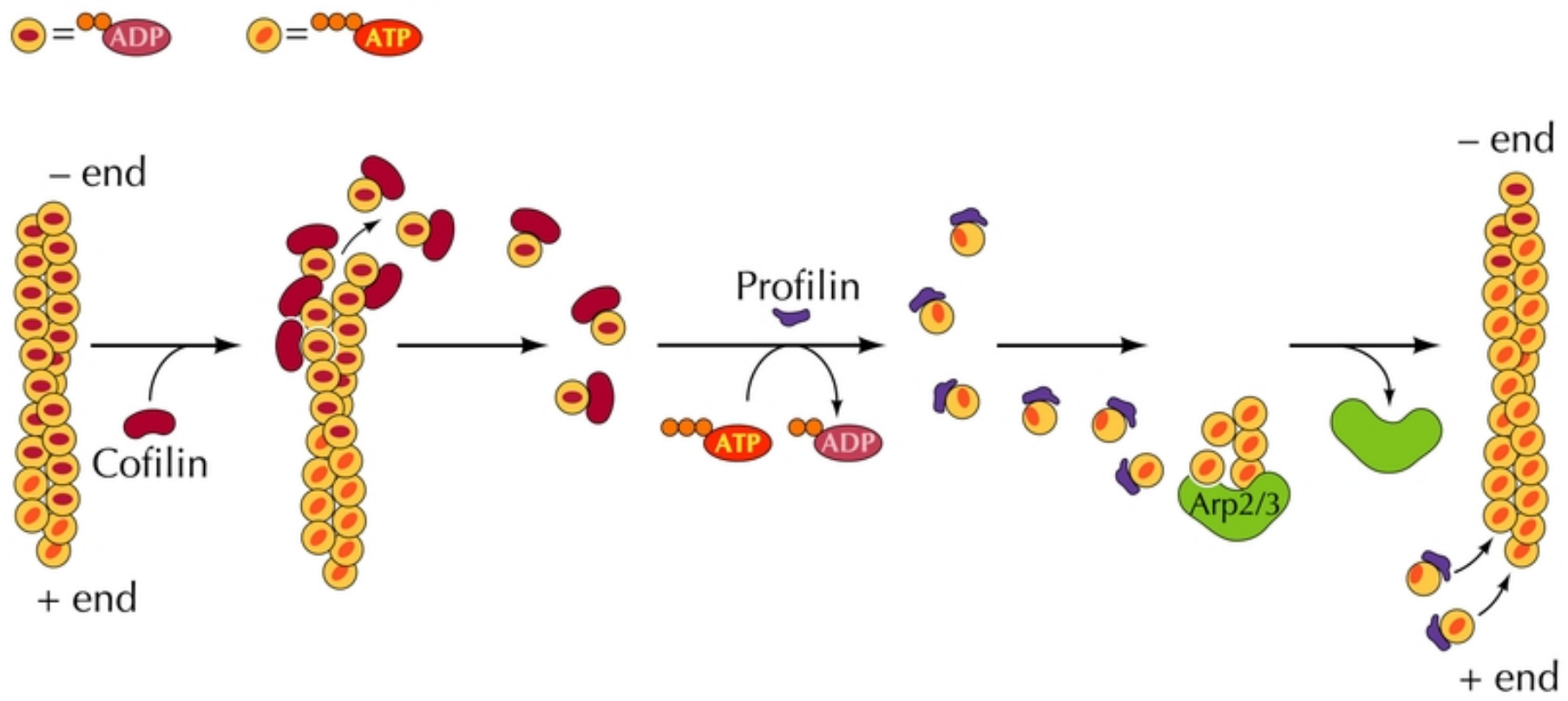
- 细胞中大多数微丝结构处于**动态**组装和去组装过程中，并通过这种方式实现其功能。
- **细胞松弛素**（cytochalasin）可切断微丝纤维，并结合在微丝末端抑制肌动蛋白加合到微丝纤维上。
- **鬼笔环肽**（phalloidin）与微丝能够特异性的结合，使微丝纤维稳定而抑制其功能。荧光标记的鬼笔环肽可特异性的显示微丝。

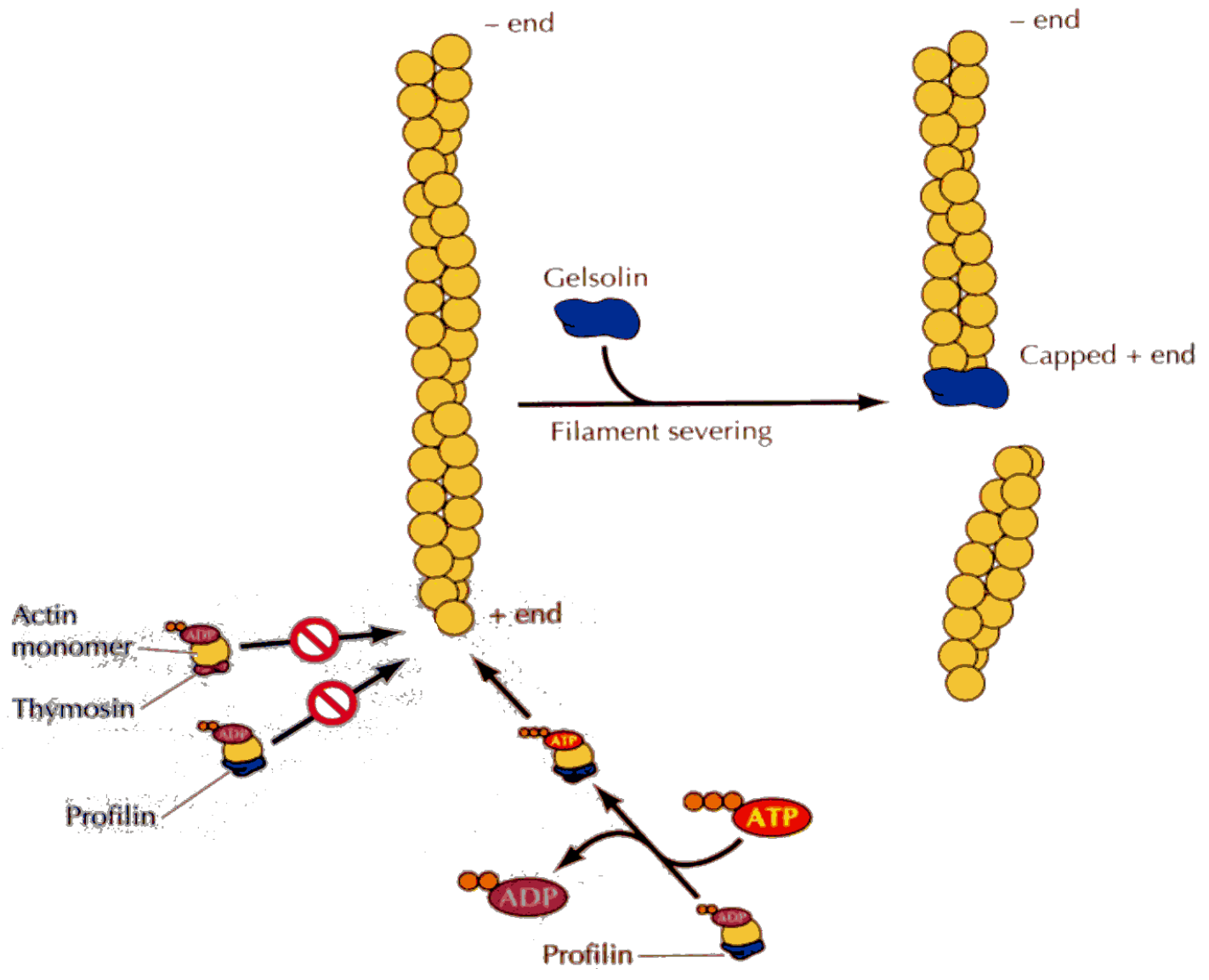


二、微丝结合蛋白

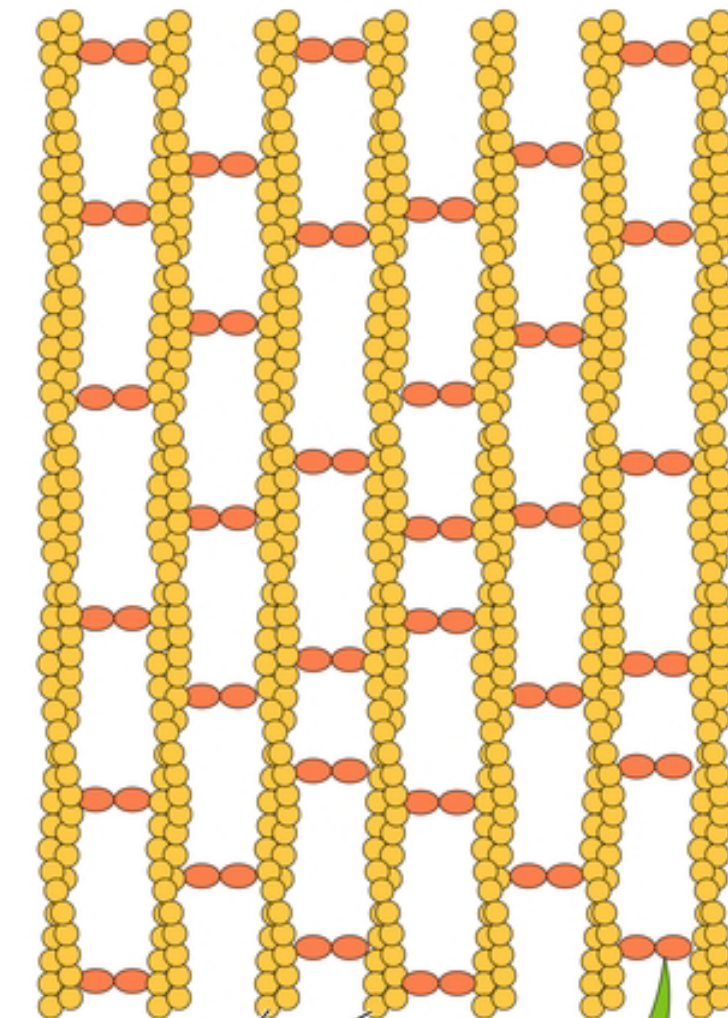
- 已知的微丝结合蛋白有100多种，
- 1. 核化蛋白：使游离actin核化，开始组装， Arp
- 2. 单体隐蔽蛋白：阻止游离actin向纤维添加， thymosin
- 3. 封端蛋白：使纤维稳定， Cap Z
- 4. 单体聚合蛋白：将结合的单体安装到纤维， profilin
- 5. 微丝解聚蛋白： cofilin
- 6. 交联蛋白： fimbrin
- 7. 纤维切断蛋白： gelsolin
- 8. 膜结合蛋白： vinculin



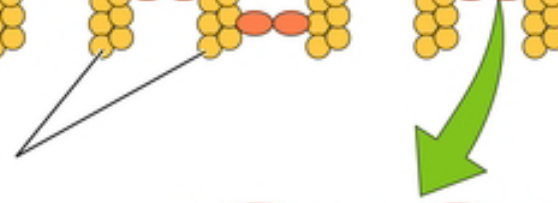




Parallel bundle



Actin filaments



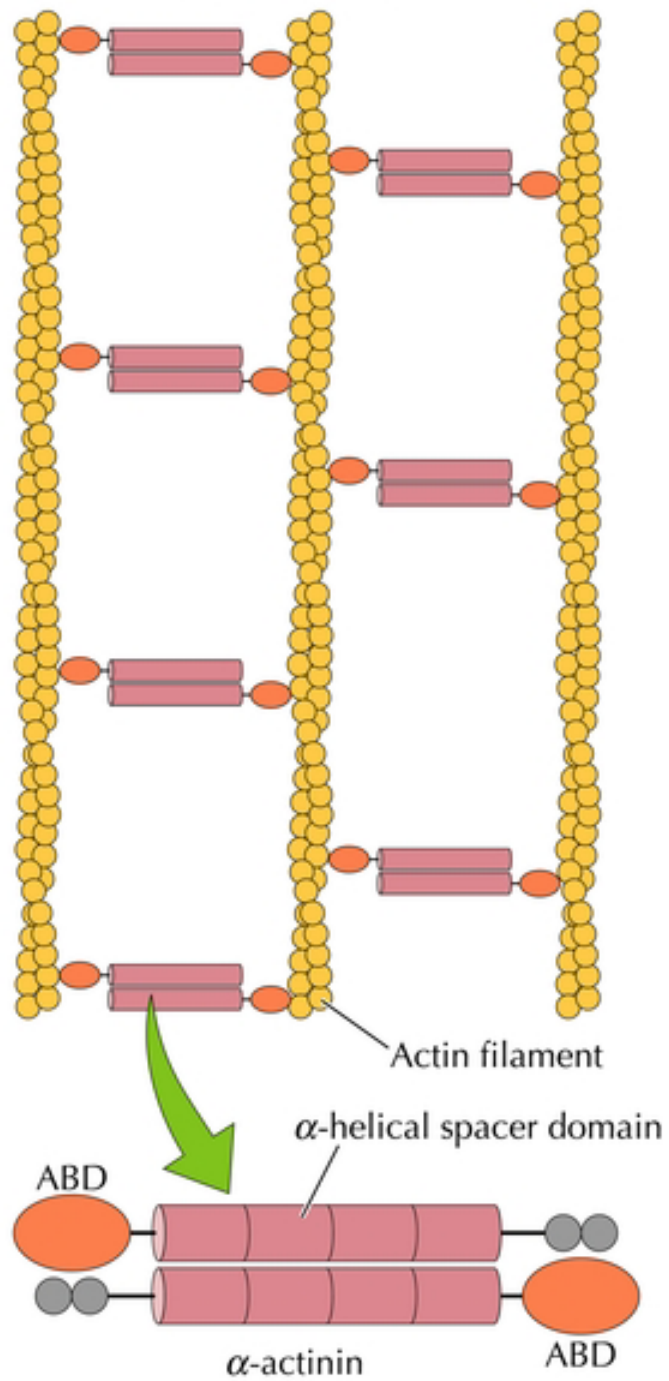
Ca²⁺-binding domain

ABD

ABD

Fimbrin

Contractile bundle



三、肌肉的组成

- 由肌原纤维组成，肌原纤维的粗肌丝主要成分是肌球蛋白，细肌丝主要成分是肌动蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白。
- 肌肉收缩的基本单位是肌小节（sarcomere）。肌小节是相邻两Z线间的单位。主要结构有：
 - A带（暗带）：为粗肌丝所在。
 - H区：A带中央色浅部份，此处只有粗肌丝。
 - I带（明带）：只含细肌丝部分。
 - Z线：细肌丝一端游离，一端附于Z线。





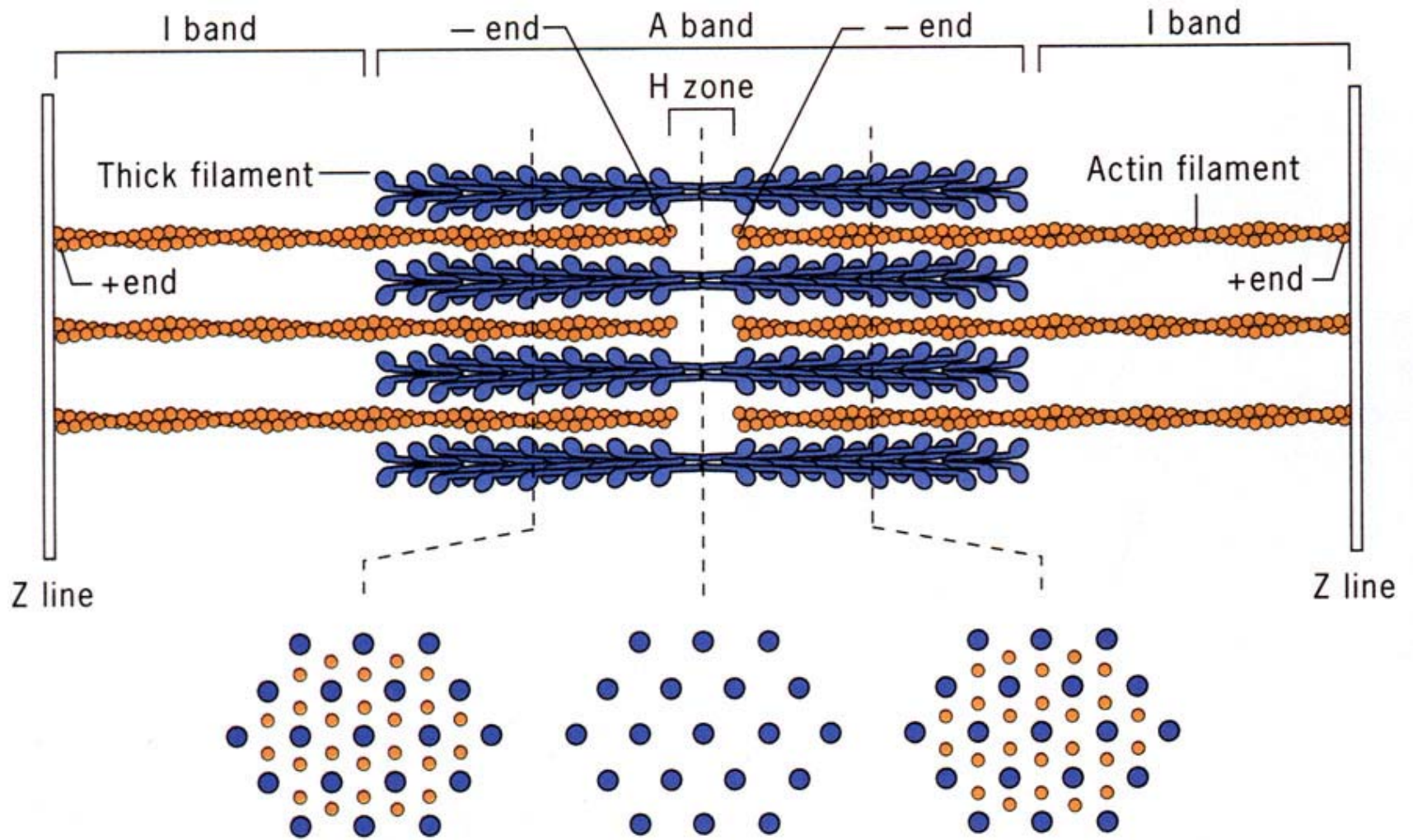
Z

M

H

A

I



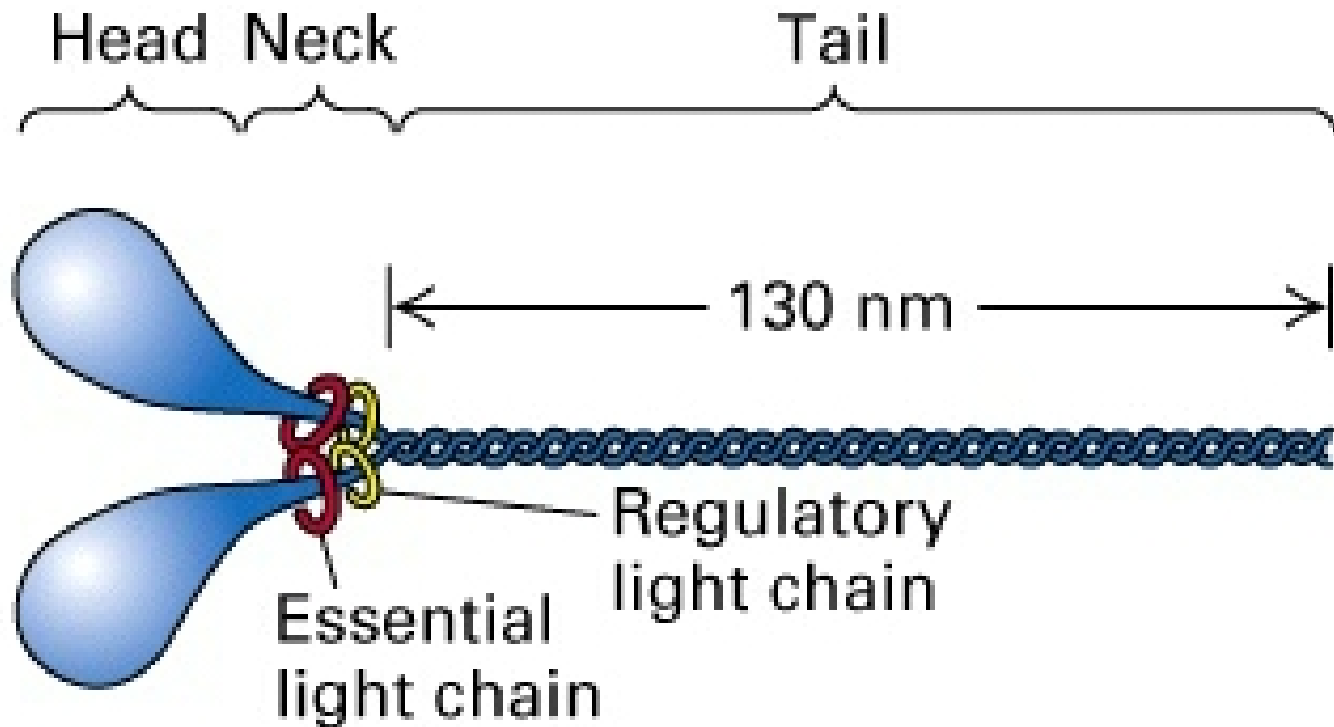
（一）肌球蛋白（myosin）

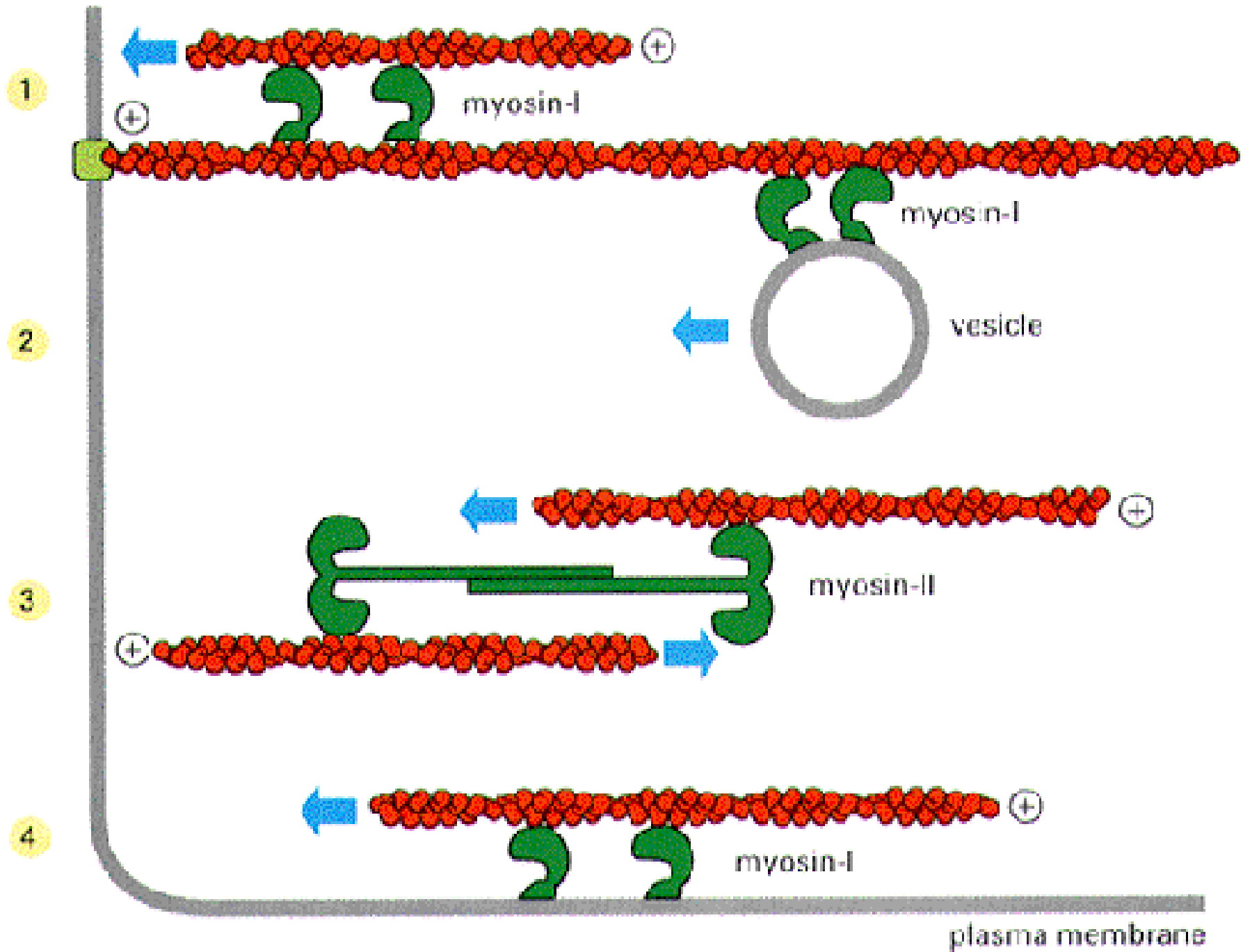


- 属于马达蛋白，多数趋向微丝的（+）极。
- Myosin II构成粗肌丝。由2重链和4轻链组成，具有2球形的头和1螺旋化的干，头部有ATP酶活性。
- Myosin V结构类似myosin II，但重链有球形尾部。
- Myosin I 由一个重链和两个轻链组成。
- 在非肌细胞中，II型参与形成应力纤维和胞质收缩环，I、V型结合在膜上与膜泡运输有关。



- Two heavy chains, two essential light chains, and two regulatory light chains
- Heavy chain has head domain, neck region, and tail domain

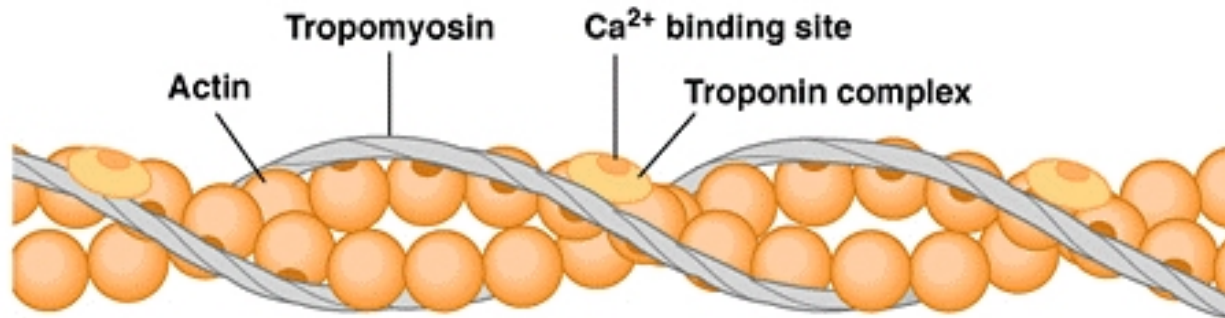




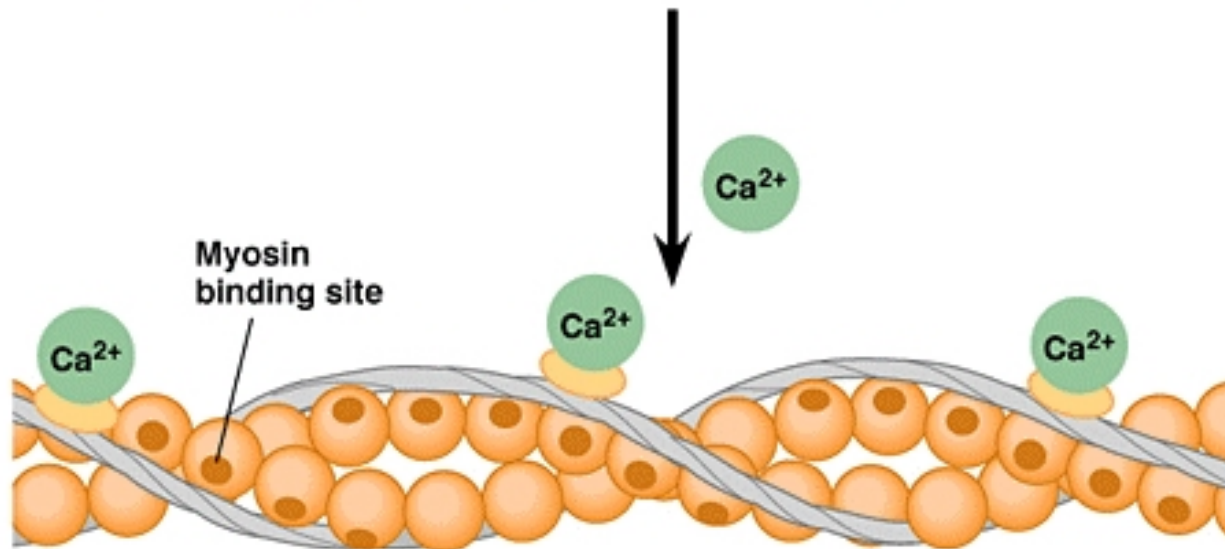
- （二）原肌球蛋白（tropomyosin.Tm）
- 组成两条平行纤维，位于肌动蛋白双螺旋的沟中，作用是加强和稳定肌动蛋白丝，抑制肌动蛋白与肌球蛋白结合。
- （三）肌钙蛋白（troponin,Tn），
- 含三个亚基，C亚基结合钙，T亚基与原肌球蛋白有高度亲和力，I亚基抑制肌球蛋白的ATP酶活性。



Tropomyosin, actin and troponin



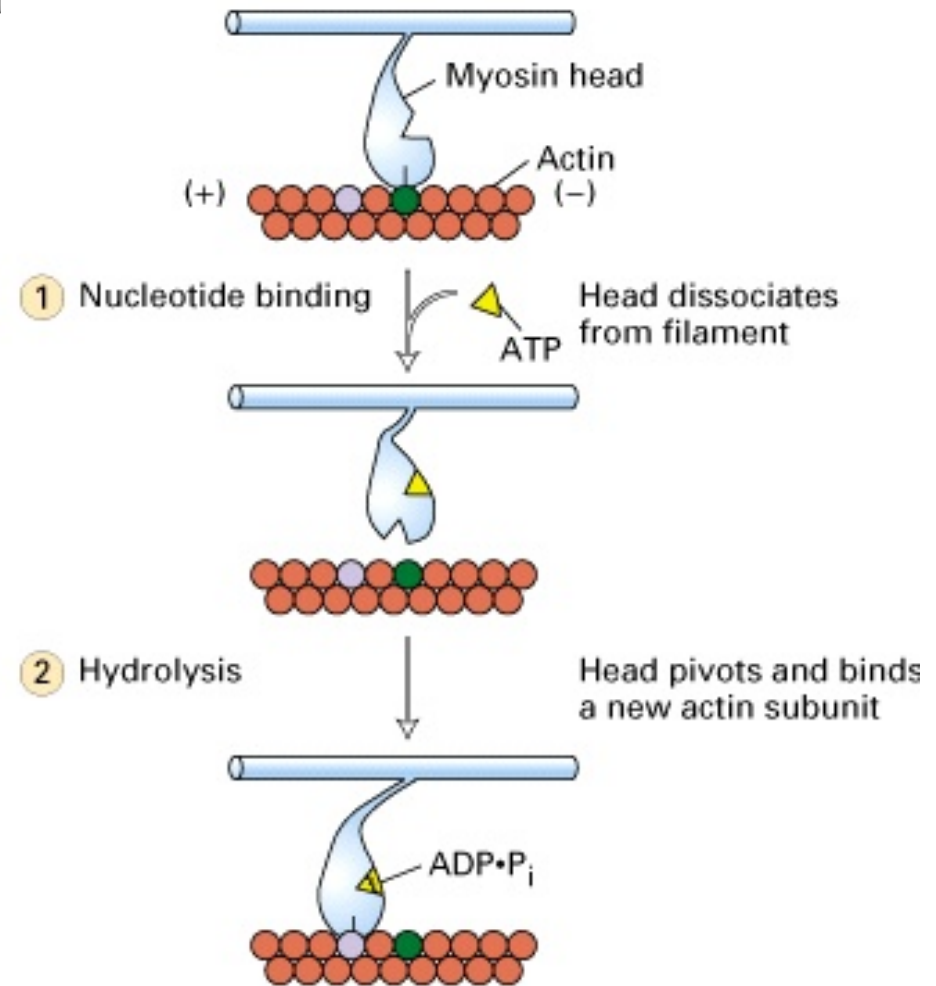
(a) Myosin binding sites blocked; muscle cannot contract



(b) Myosin binding sites exposed; muscle can contract

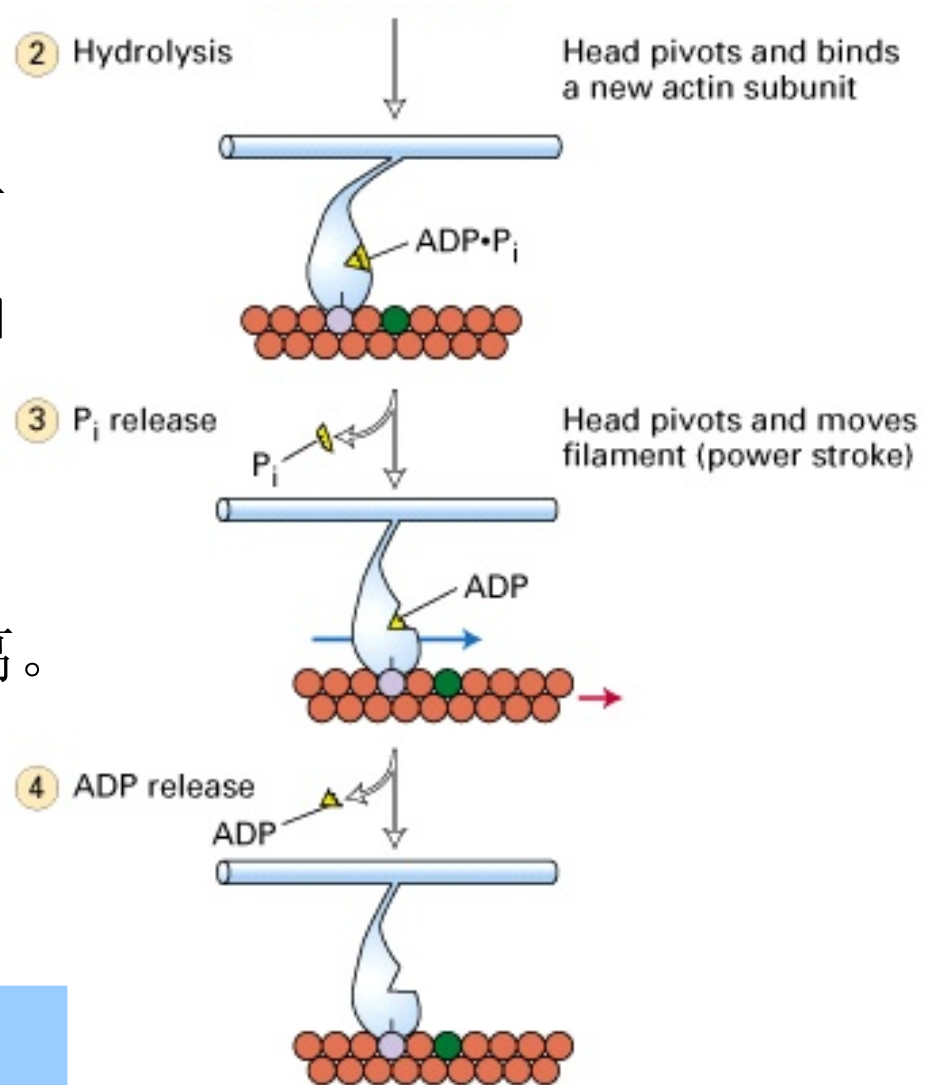
(四) 肌肉的收缩

- ①肌球蛋白结合ATP，引起头部与肌动蛋白纤维分离；
- ②ATP水解，引起头部与肌动蛋白弱结合；



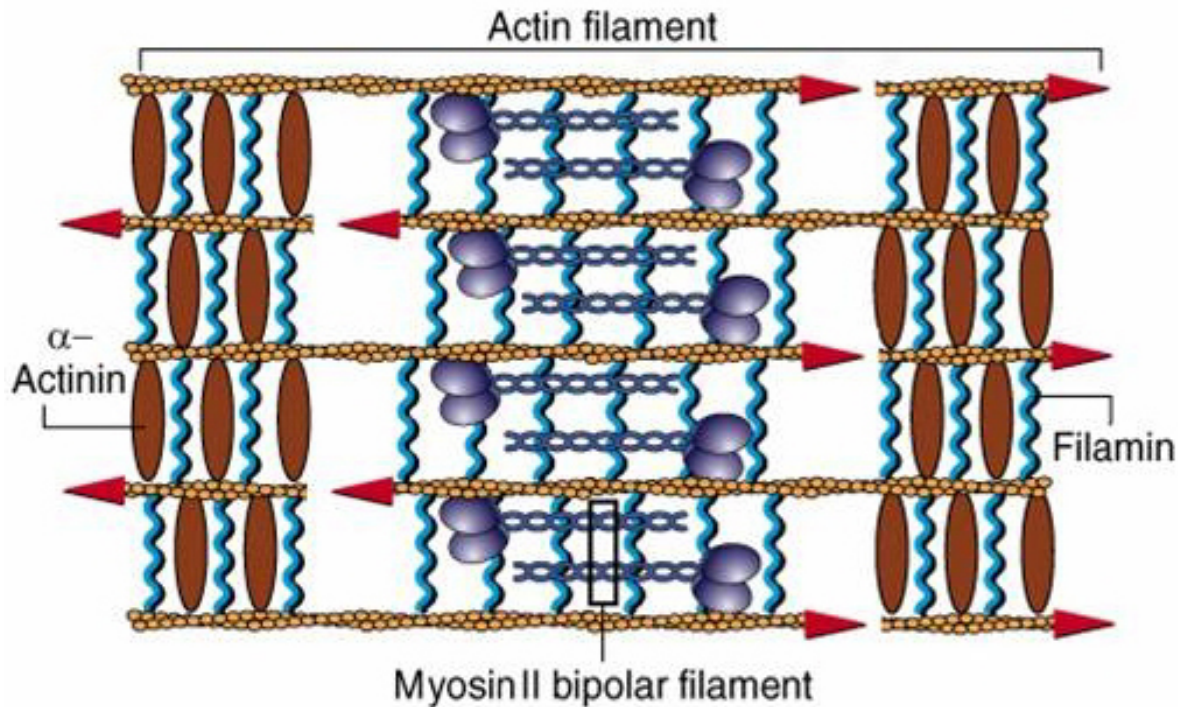
Myosin movement (continued)

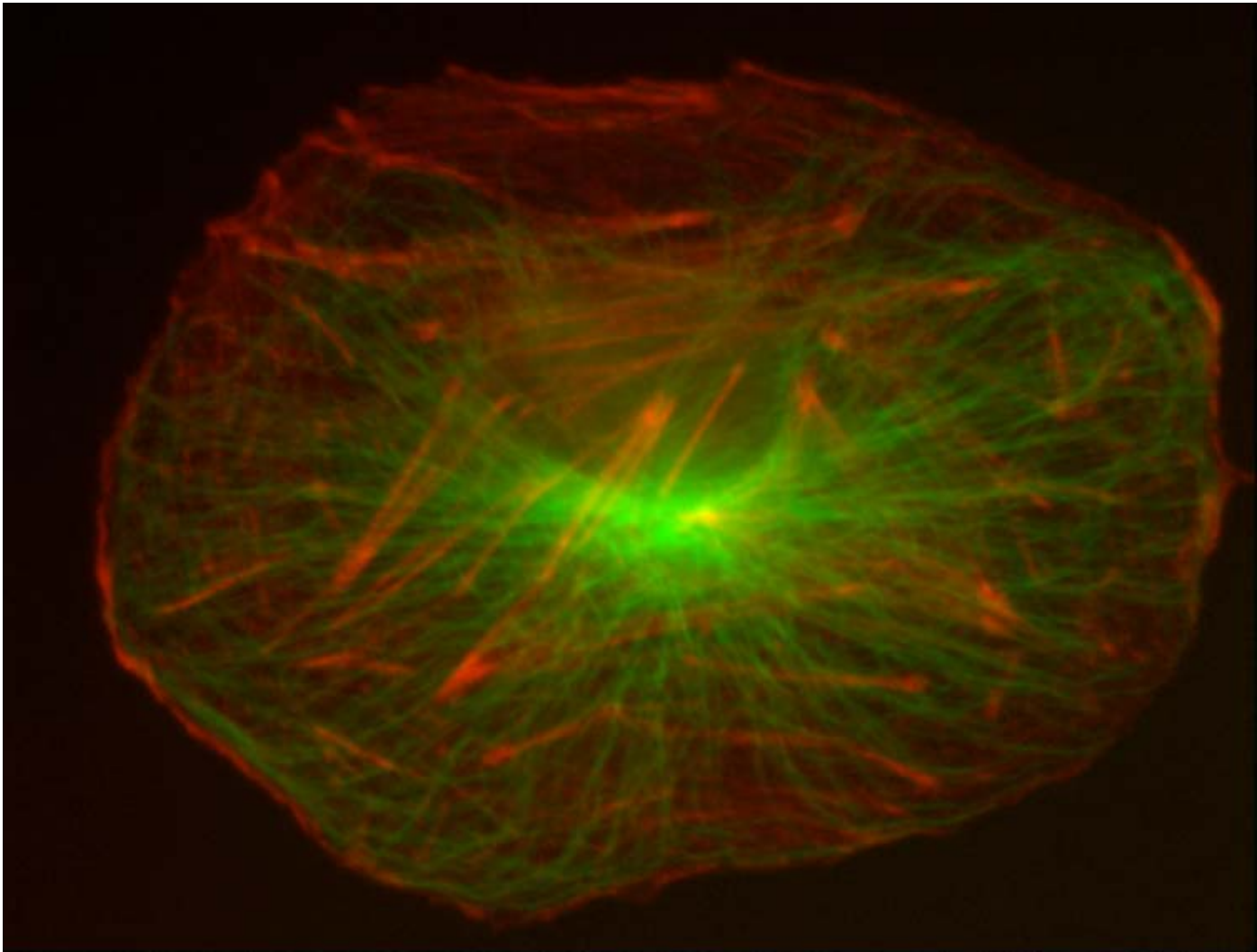
- ③ P_i 释放，头部与肌动蛋白强结合，头部向M线方向弯曲，引起细肌丝向M线移动；
- ④ ADP 释放 ATP 结合上去，头部与肌动蛋白纤维分离。
- 如此循环



四、微丝的功能

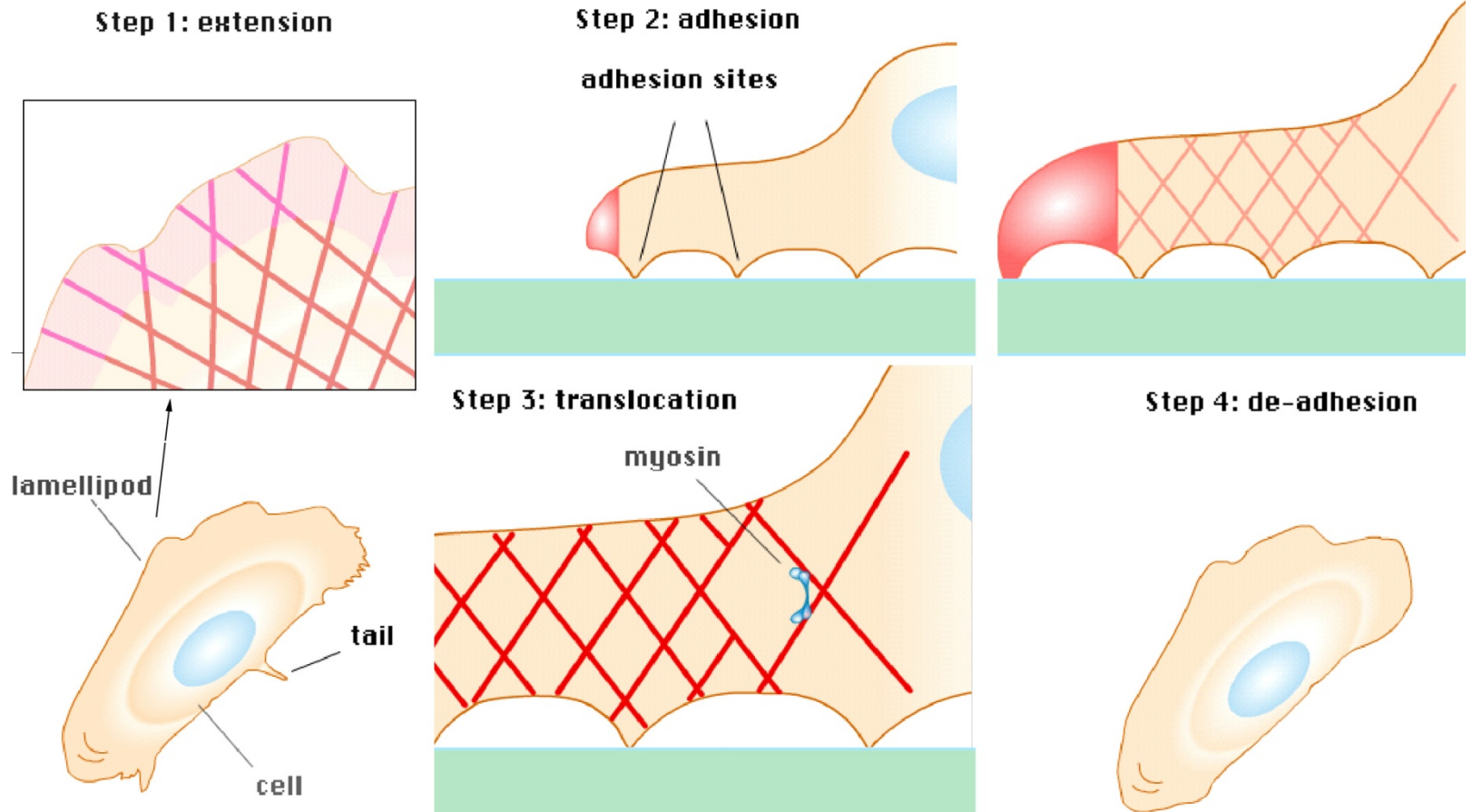
- 微丝除参与形成肌原纤维外还具有以下功能：
- 1. 形成应力纤维（stress fiber）：结构类似肌原纤维，使细胞具有抗剪切力。



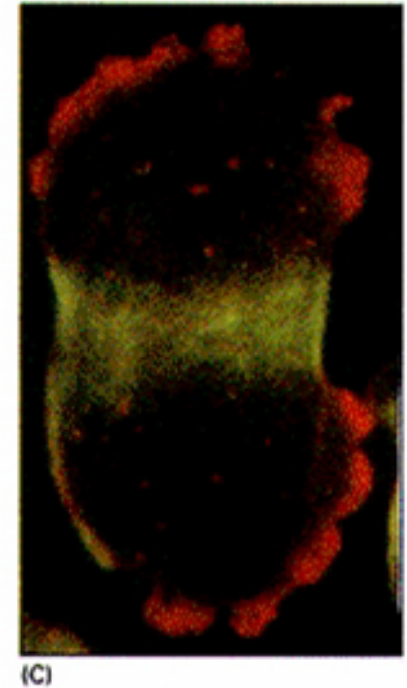
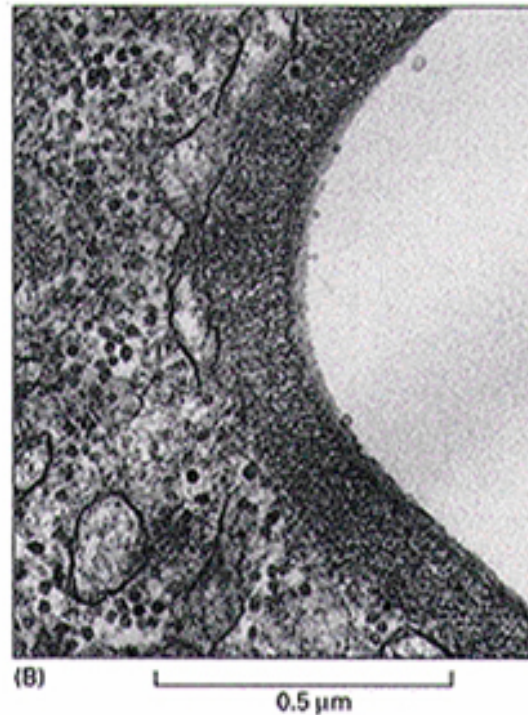
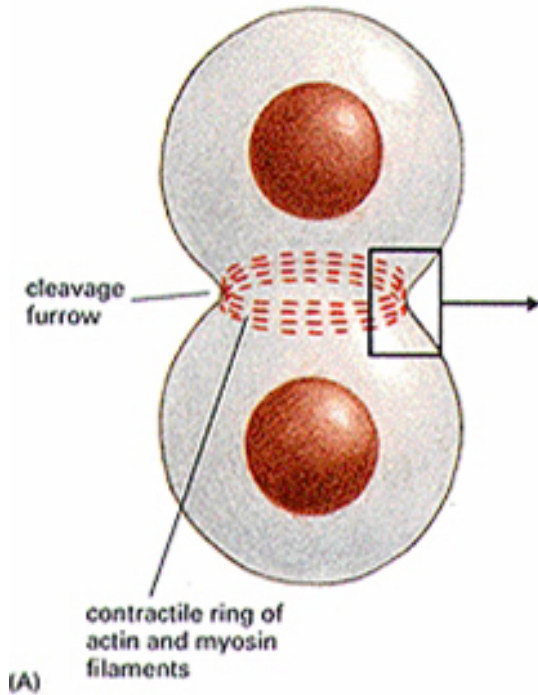


培养的上皮细胞中的应力纤维（微丝红色、微管绿色）

- 2. 形成微绒毛。
- 3. 细胞的变形运动。



- 4. 胞质分裂；
- 5. 顶体反应（海胆）；
- 6. 其他功能：抑制微丝的药物（细胞松弛素）可增强膜的流动、破坏胞质环流。

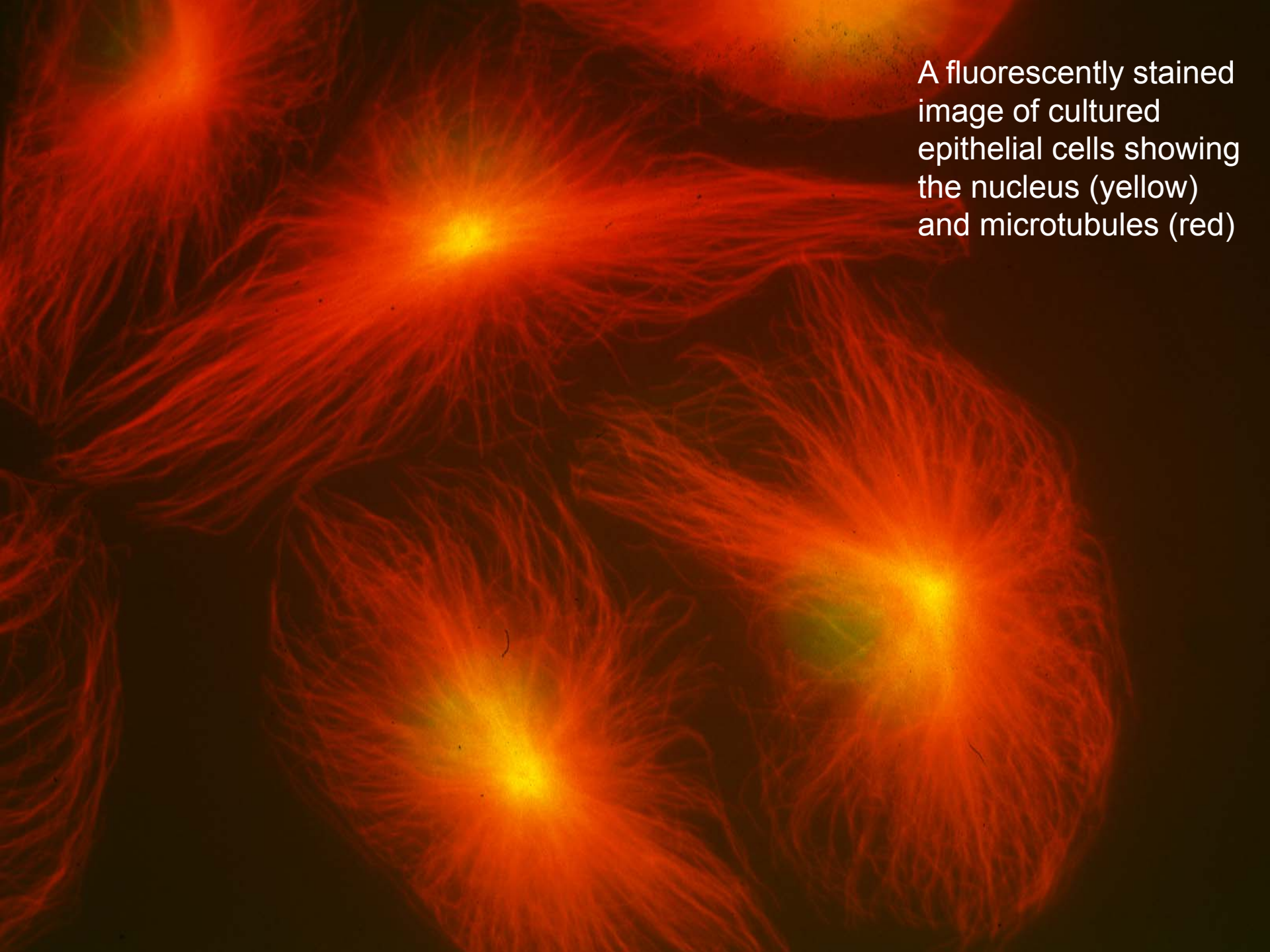




第二节 微管

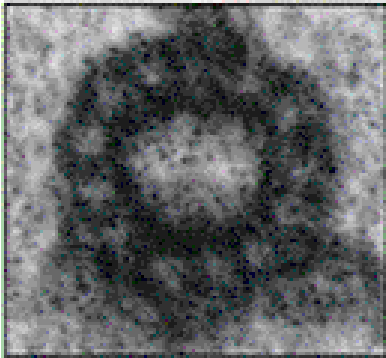
微管在胞质中形成网络结构，作为运输路轨并起支撑作用。微管是由微管蛋白组成的管状结构，对低温、高压和秋水仙素敏感。



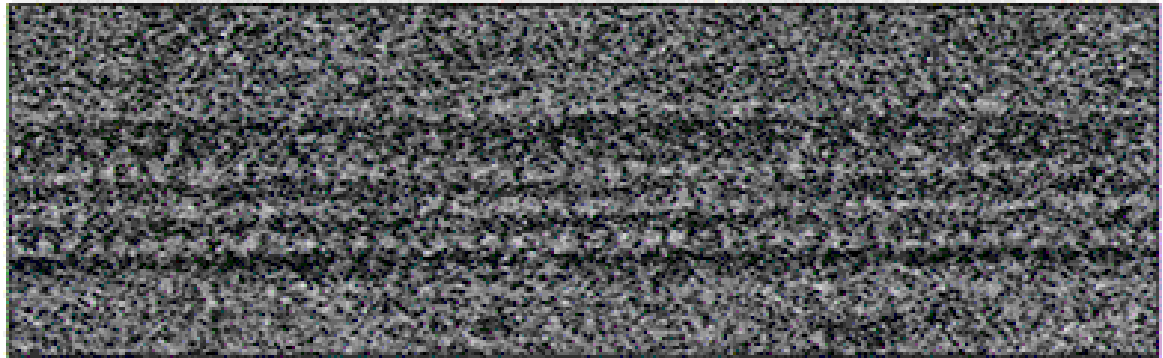


A fluorescently stained image of cultured epithelial cells showing the nucleus (yellow) and microtubules (red)

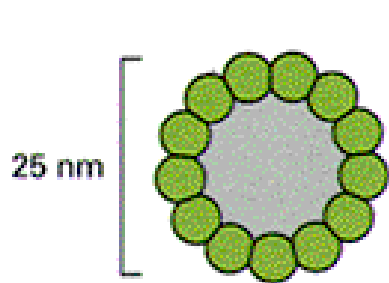
Microtubule, MT



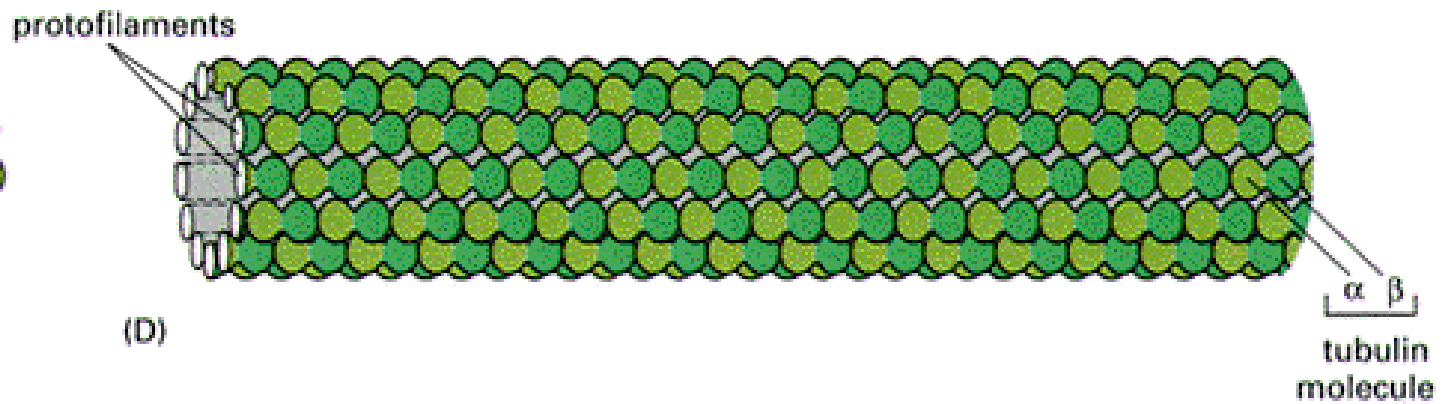
(A)



(B)



(C)

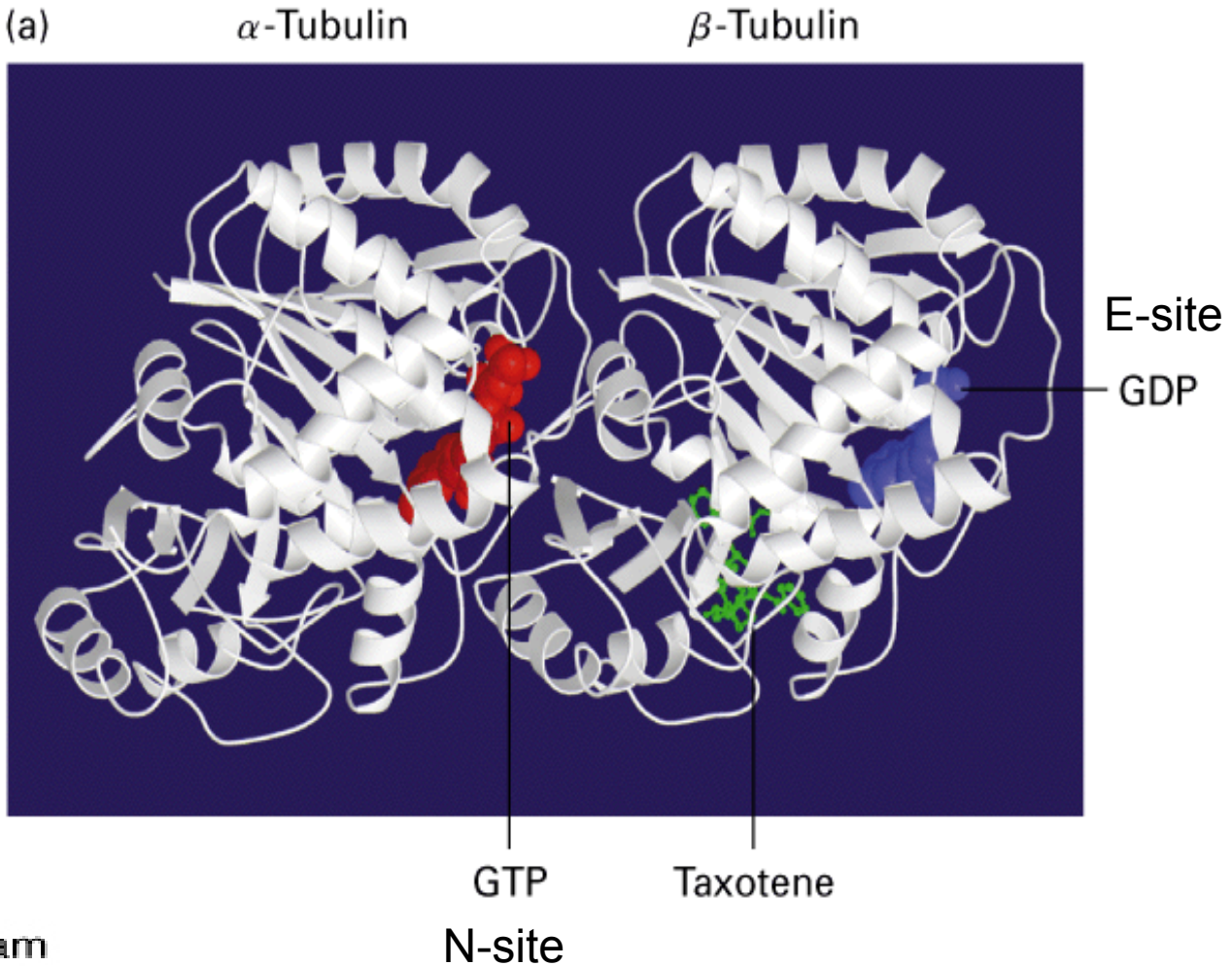
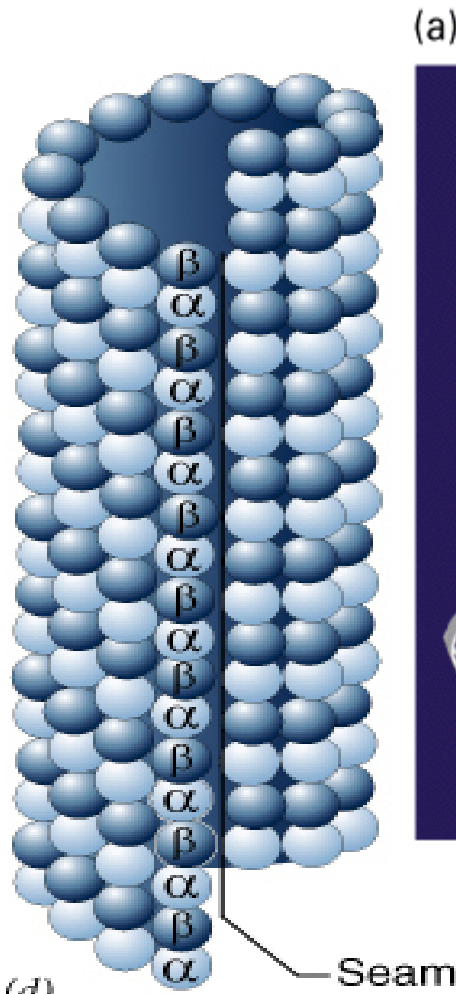


(D)

一、分子结构

- 13条原纤维构成的中空管状结构，直径22~25nm。
- 每条原纤维由微管蛋白二聚体线性排列而成。二聚体由结构相似的 α 和 β 球蛋白构成，均可结合GTP。
- α 球蛋白结合的GTP从不发生水解或交换。
- β 球蛋白也是一种G蛋白，结合的GTP可发生水解，结合的GDP可交换为GTP。

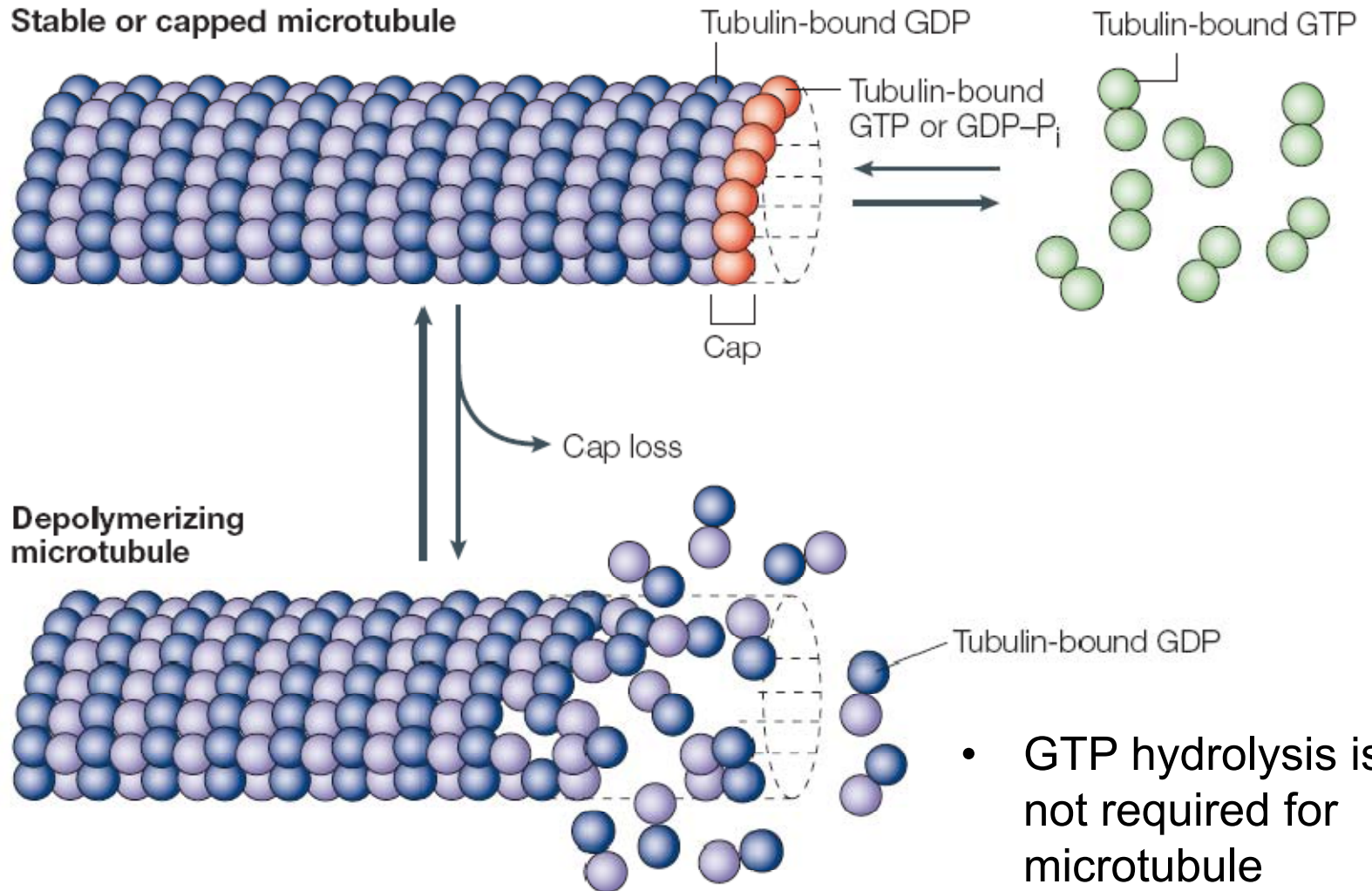




- 具有极性，(+)极生长速度快，(-)极生长速度慢。
- (+)极的最外端是 β 球蛋白，(-)极是 α 球蛋白。
- 可形成稳定结构，如轴突、纤毛、鞭毛。是微管结合蛋白的作用和酶修饰的原因。
- 大多数微管处于动态组装和去组装状态（如纺锤体），具有踏车行为。
- 秋水仙素、长春花碱抑制微管装配。紫杉酚能促进微管的装配,并使已形成的微管稳定。

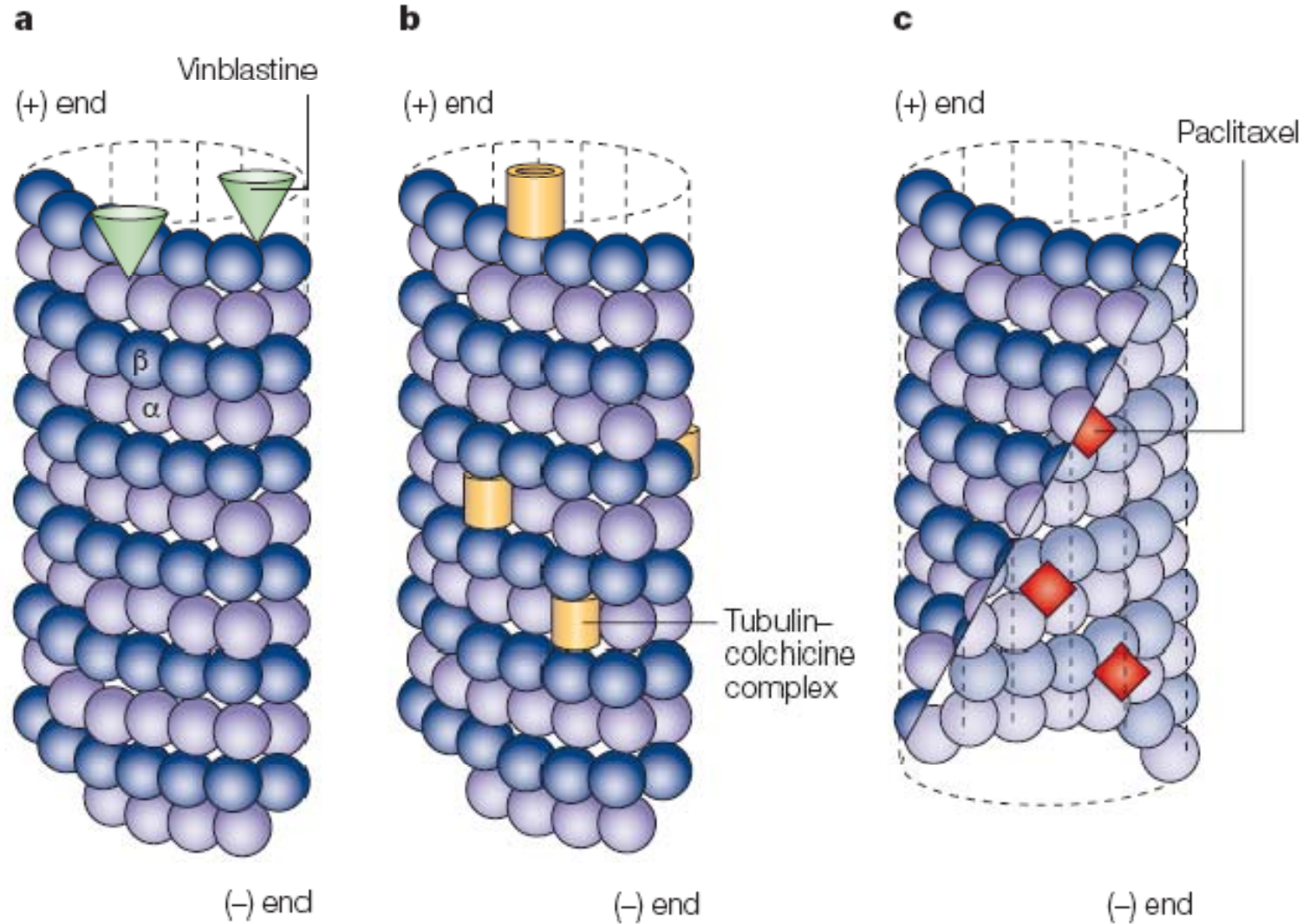


- The function of GTP-tubulin cap



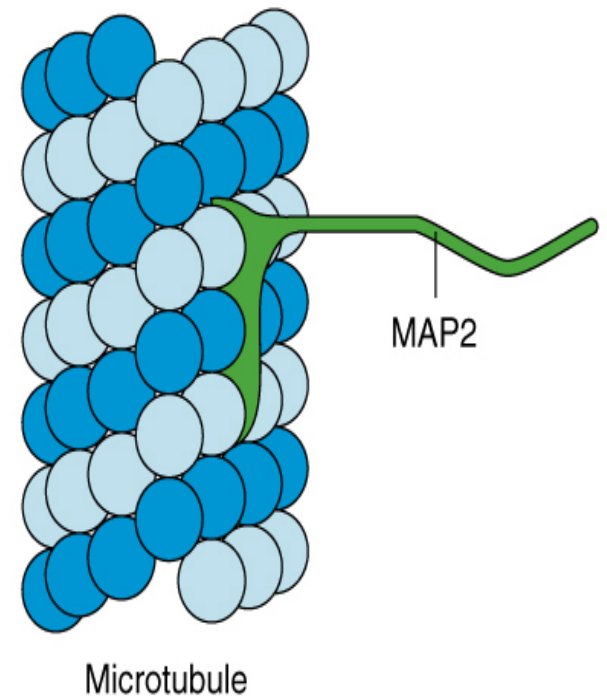
- GTP hydrolysis is not required for microtubule assembly, WHY?

- Antimitosis drugs



二、微管结合蛋白 microtubule associated proteins MAPs

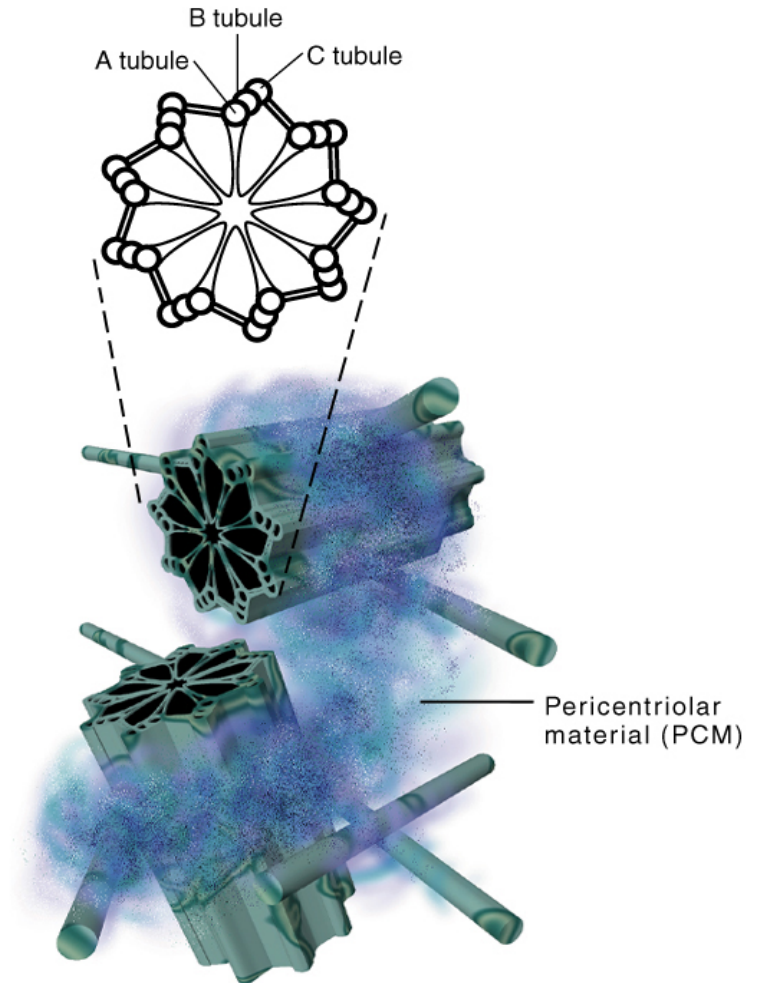
- MAP分子包含一个结合微管的结构域和一个向外突出的结构域。可与其它细胞组分（如微管束、中间纤维、质膜）结合。
- 主要功能：①促进微管组装。②增加微管稳定性。③促进微管聚集成束。



三、微管组织中心

microtubule organizing cent MTOCs

- 是微管进行组装的区域，都具有 γ 微管球蛋白，如：中心体、鞭毛基体。

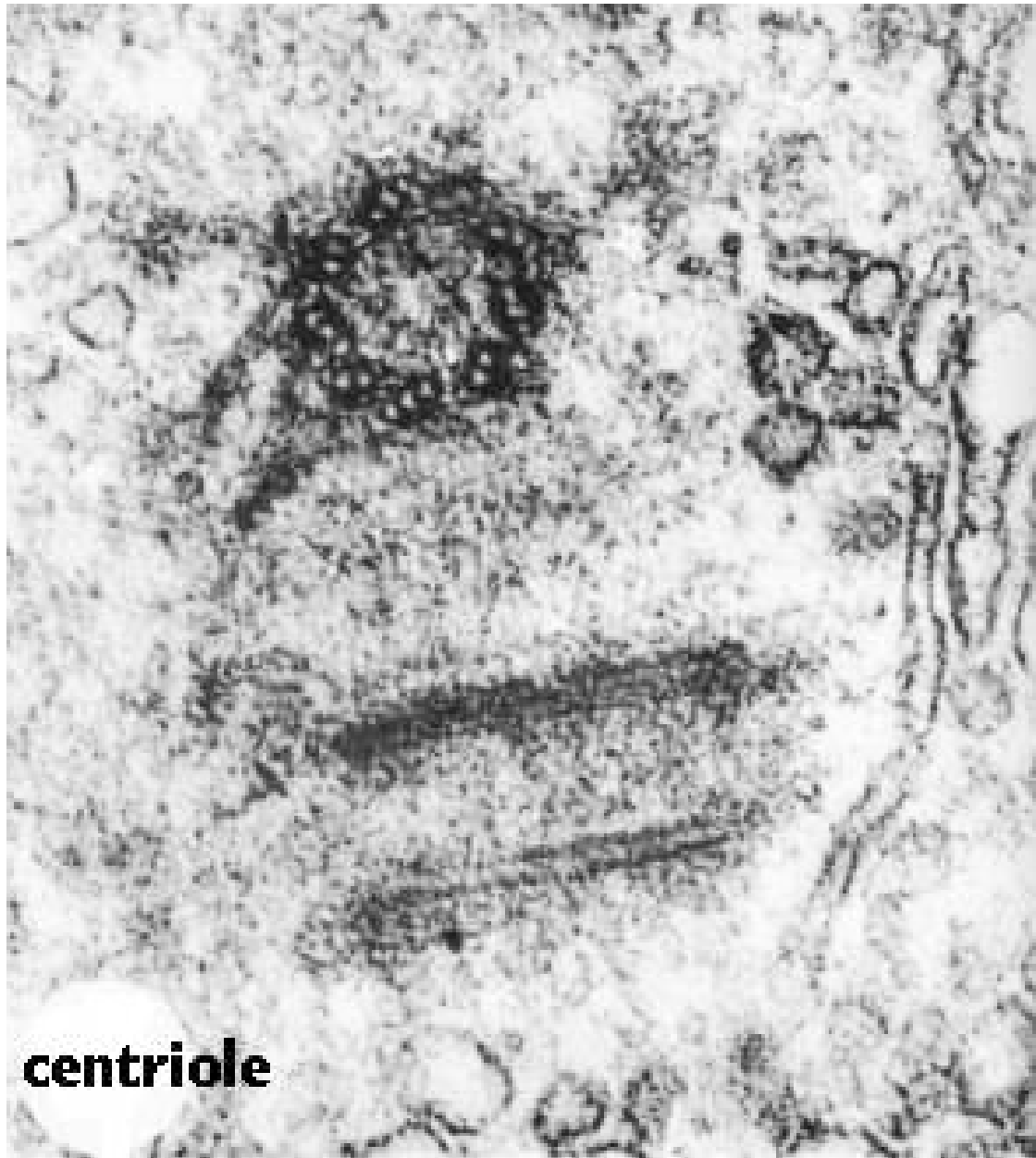


(a)

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

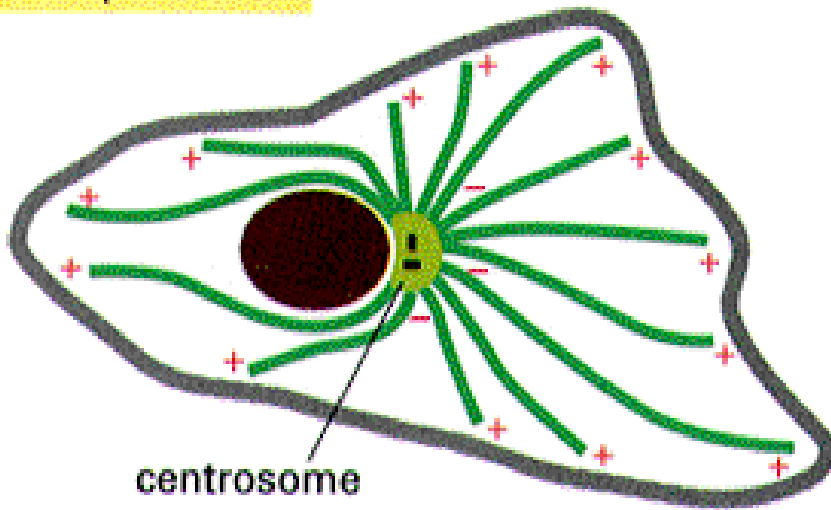
- 中心体由两个相互垂直的中心粒构成。周围是无定形物质，叫做外中心粒物质（PCM）。
- 中心粒由9组3联微管构成，具有召集PCM的作用。
- MTOC处微管蛋白以环状的 γ 球蛋白复合体为模板核化、先组装出（-）极，然后开始生长。
- 提纯的微管，在微酸性环境，适宜温度，存在GTP、 Mg^{2+} 和去除 Ca^{2+} 的条件下能自发的组装成11条原纤维的微管。



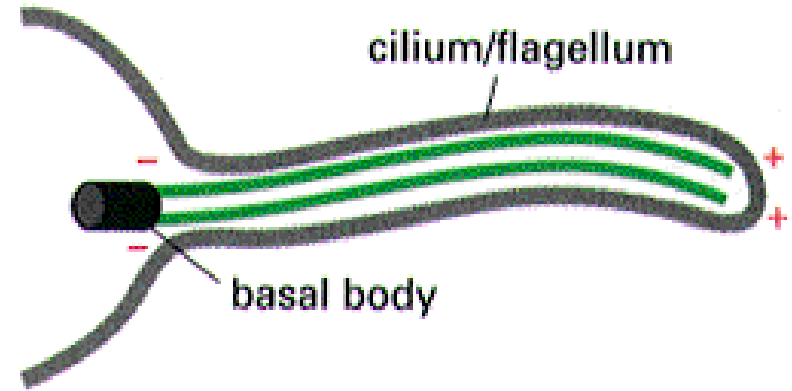


centriole

interphase cell

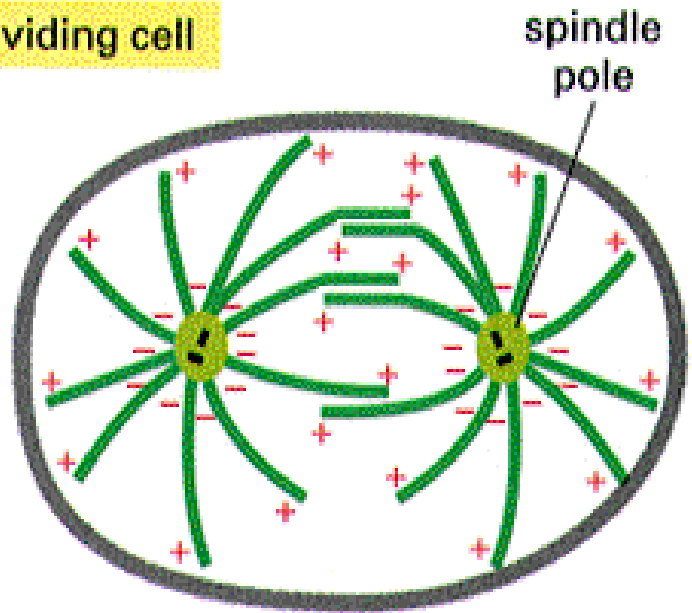


ciliated cell

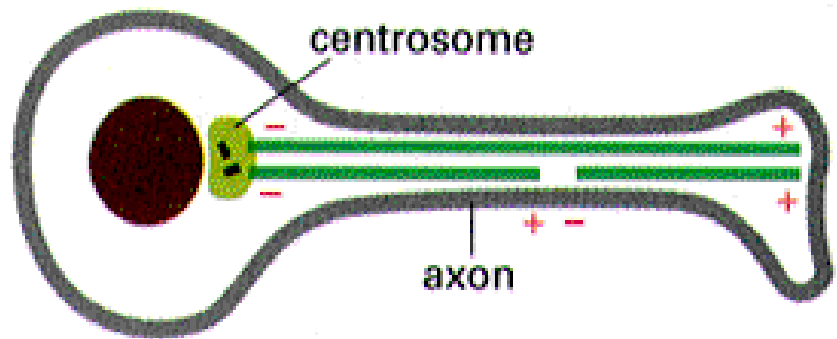


The Orientation of Microtubules in a Cell

dividing cell

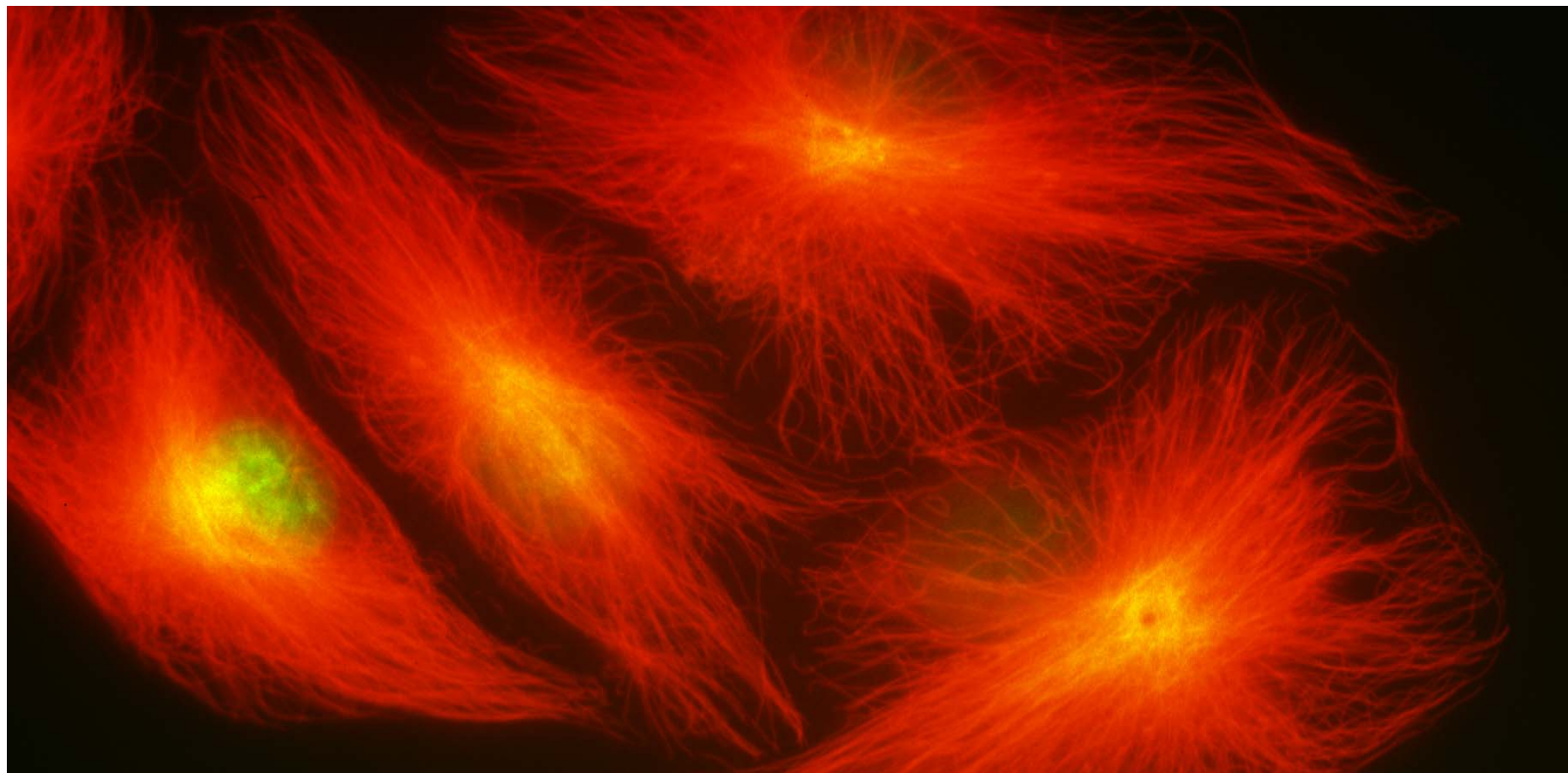


nerve cell

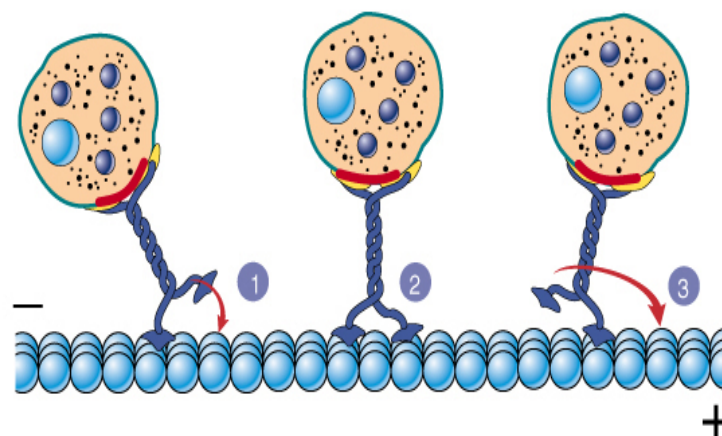
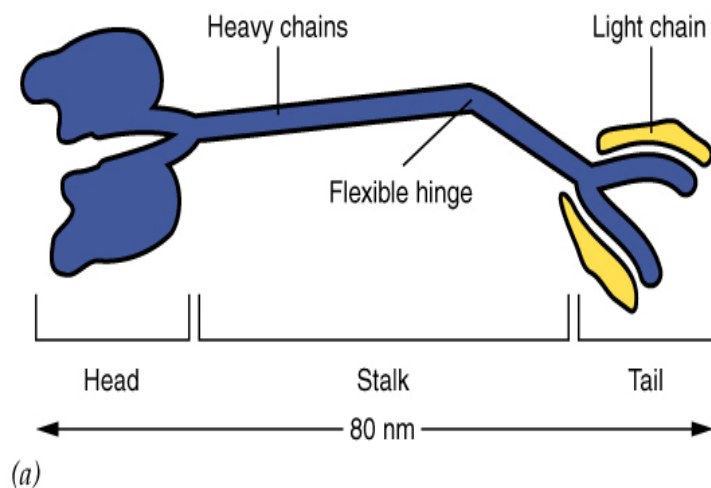


五、微管的功能

- 1. 支架作用



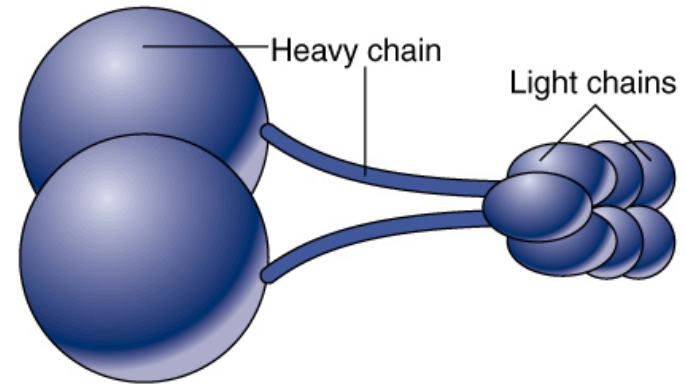
- 2. 细胞内运输
- 是胞内物质运输的路轨。
- 涉及2类马达蛋白：kinesin、dyenin，需ATP供能。
- Kinesin发现于1985年，由两条轻链和两条重链构成，向微管（+）极运输小泡。



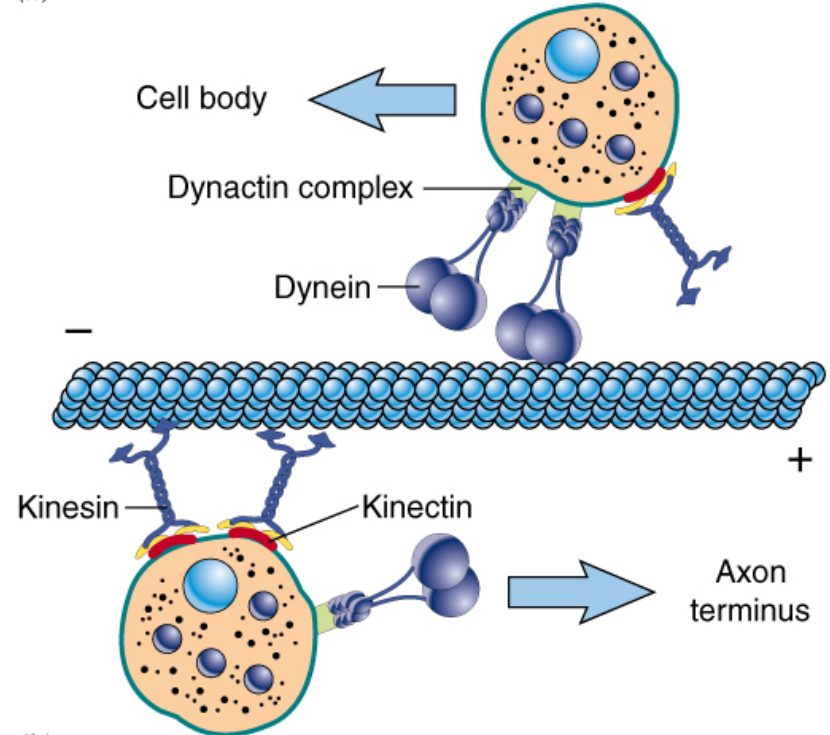
Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. A



- Dynein发现于1963年。
- 由两条相同的重链和种类繁多的轻链以及结合蛋白构成。
- 作用：推动染色体的分离、驱动鞭毛的运动、向着微管（-）极运输小泡。

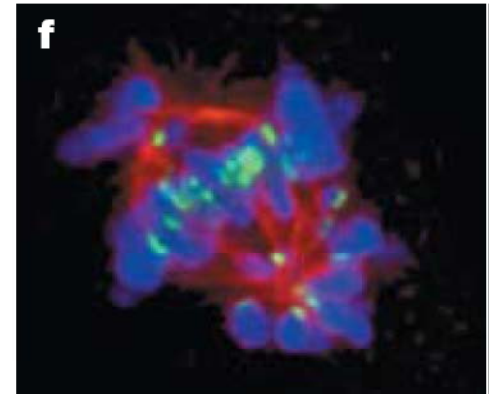
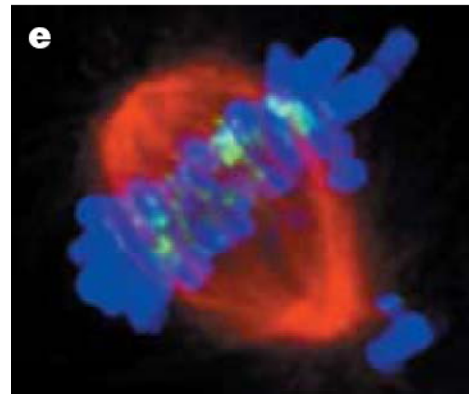
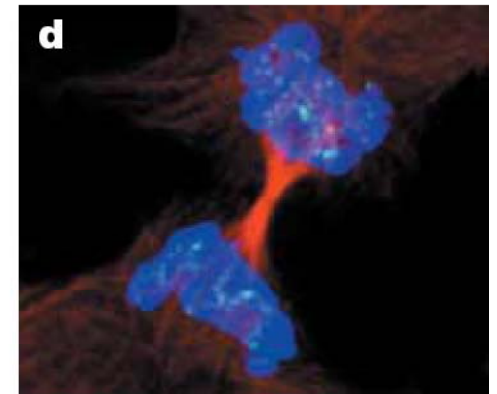
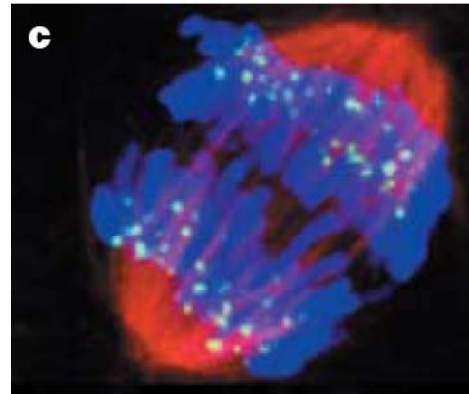
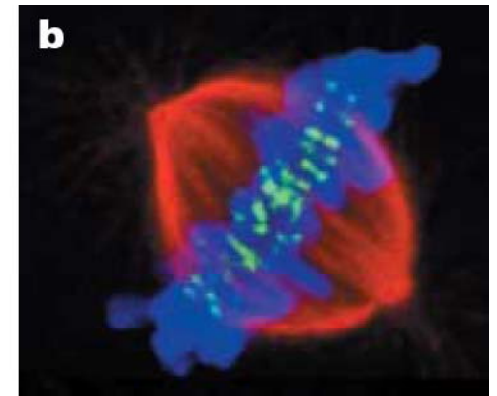
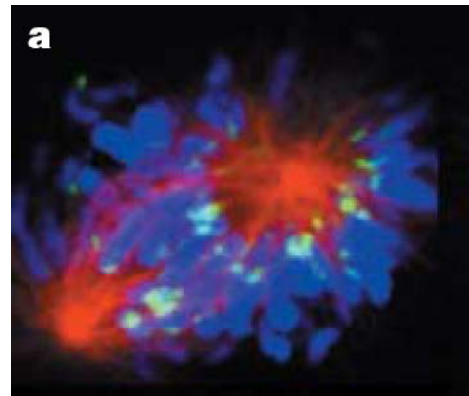


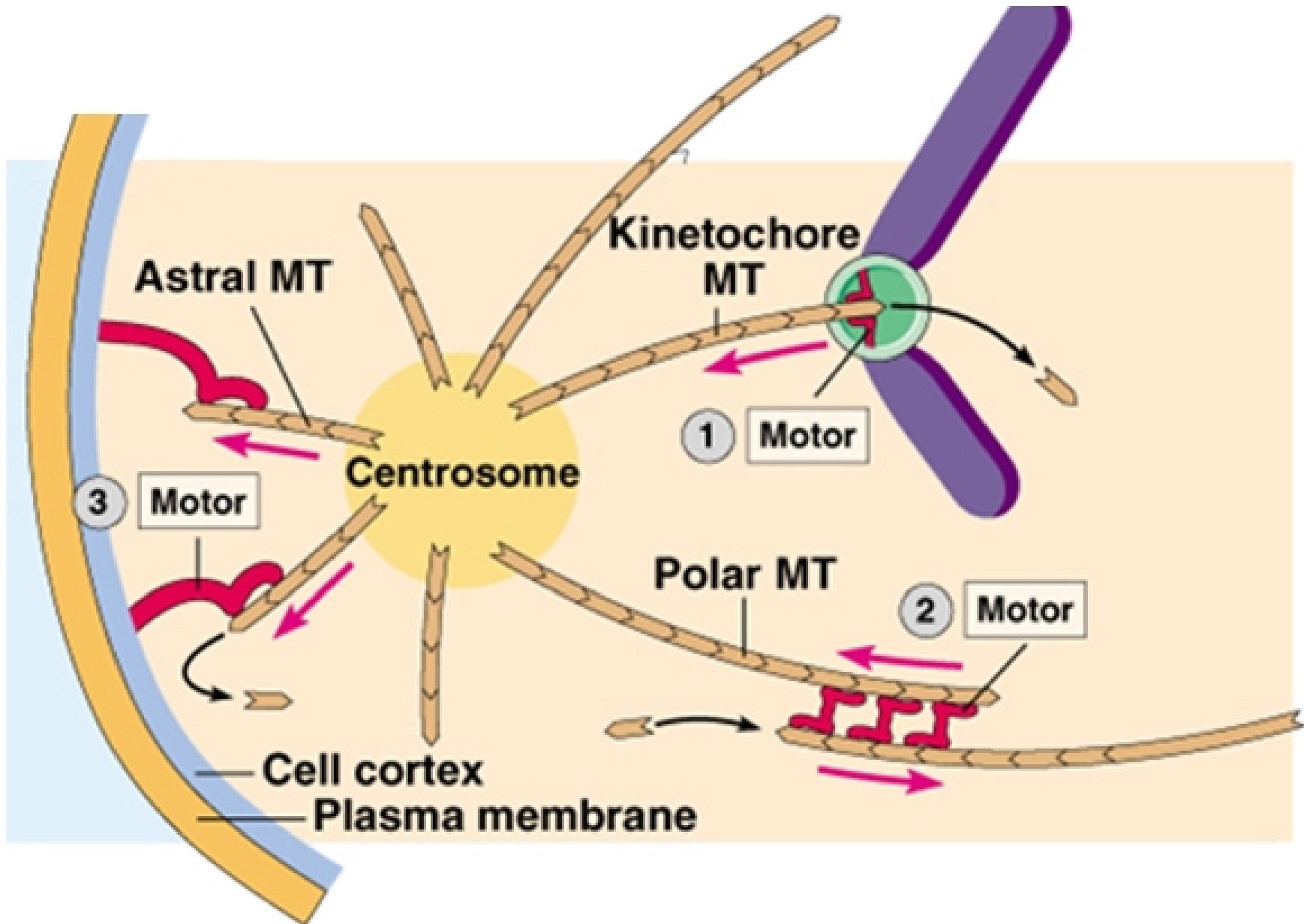
(a)



(b)

- 3. 形成纺锤体。

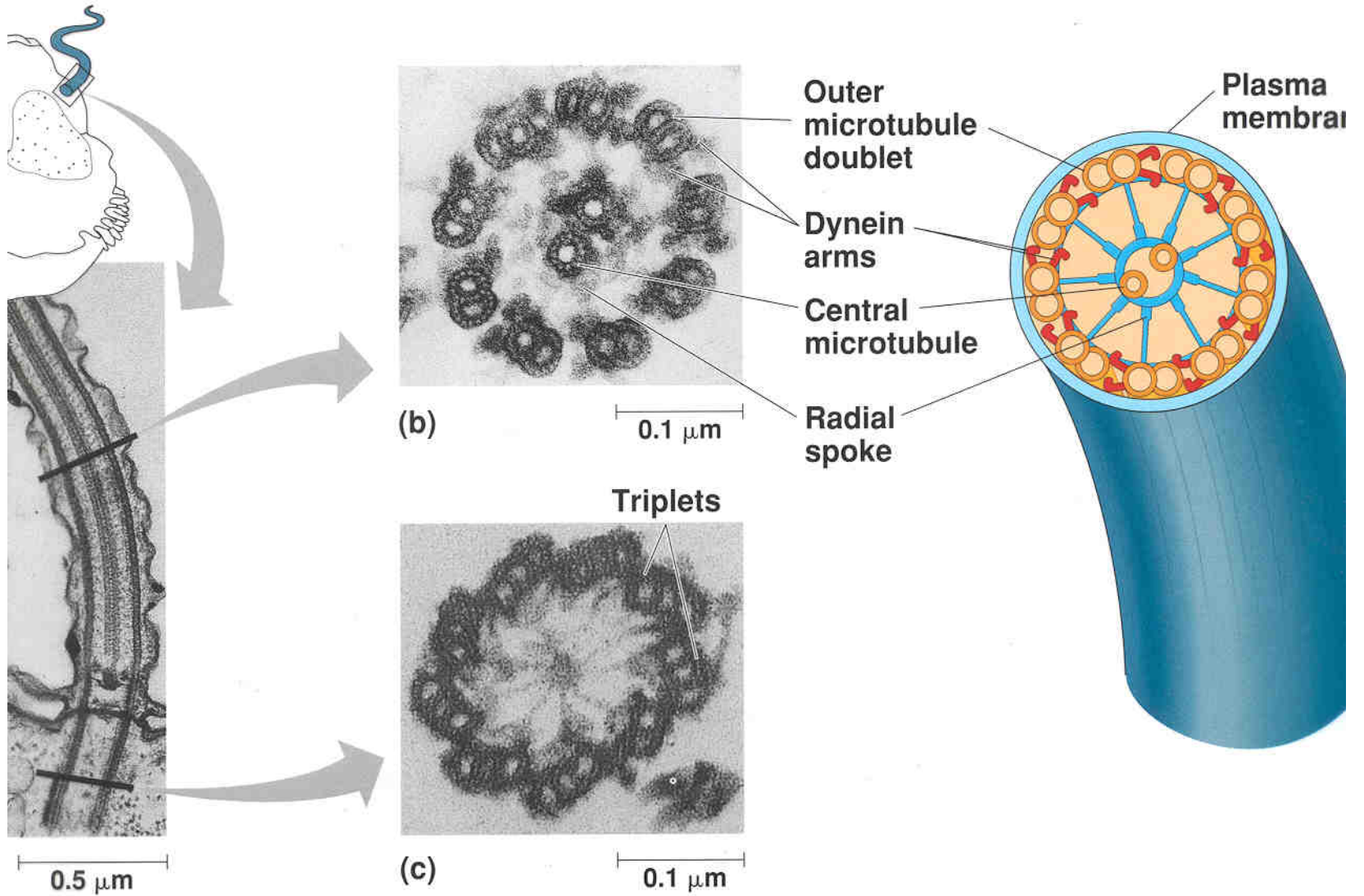


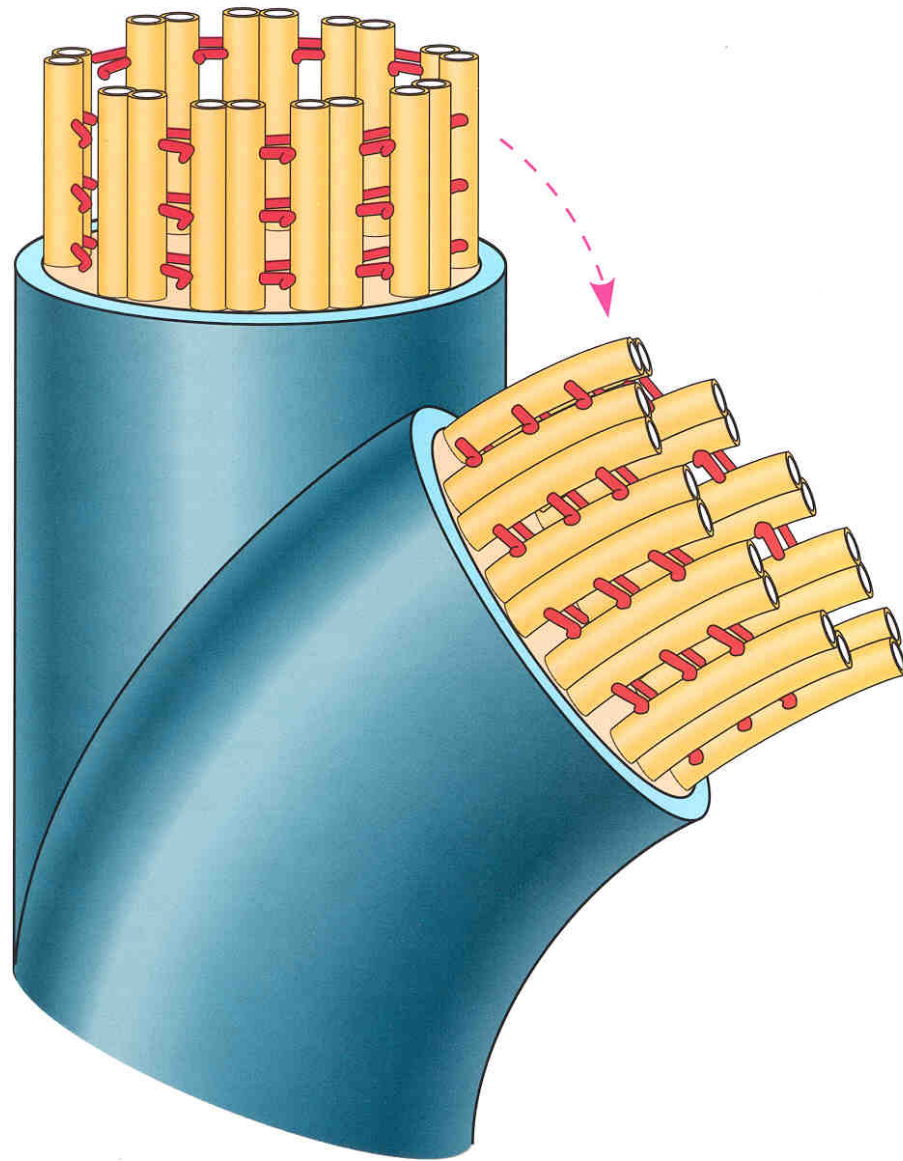


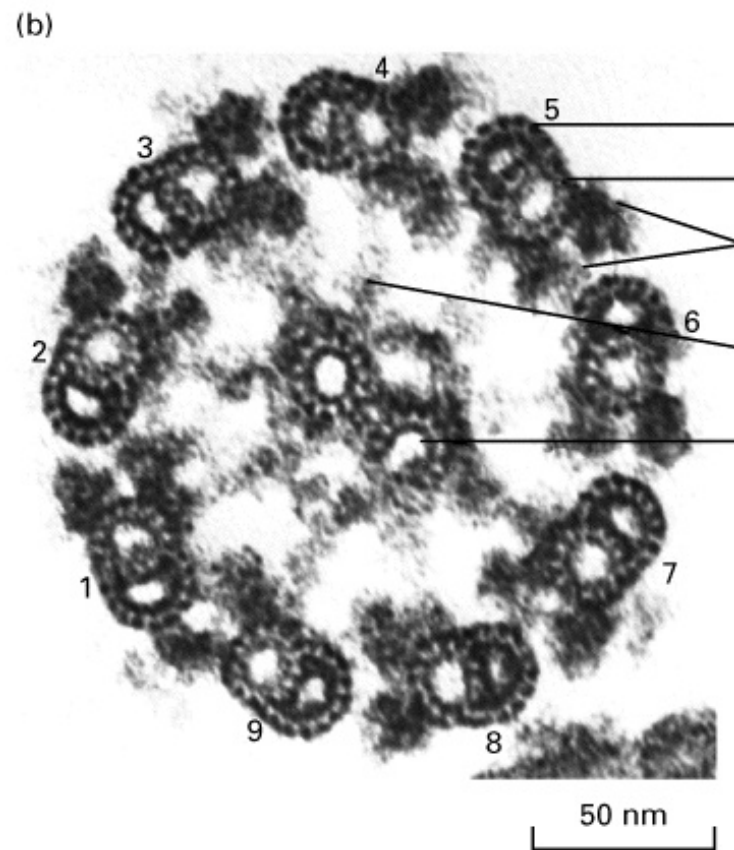
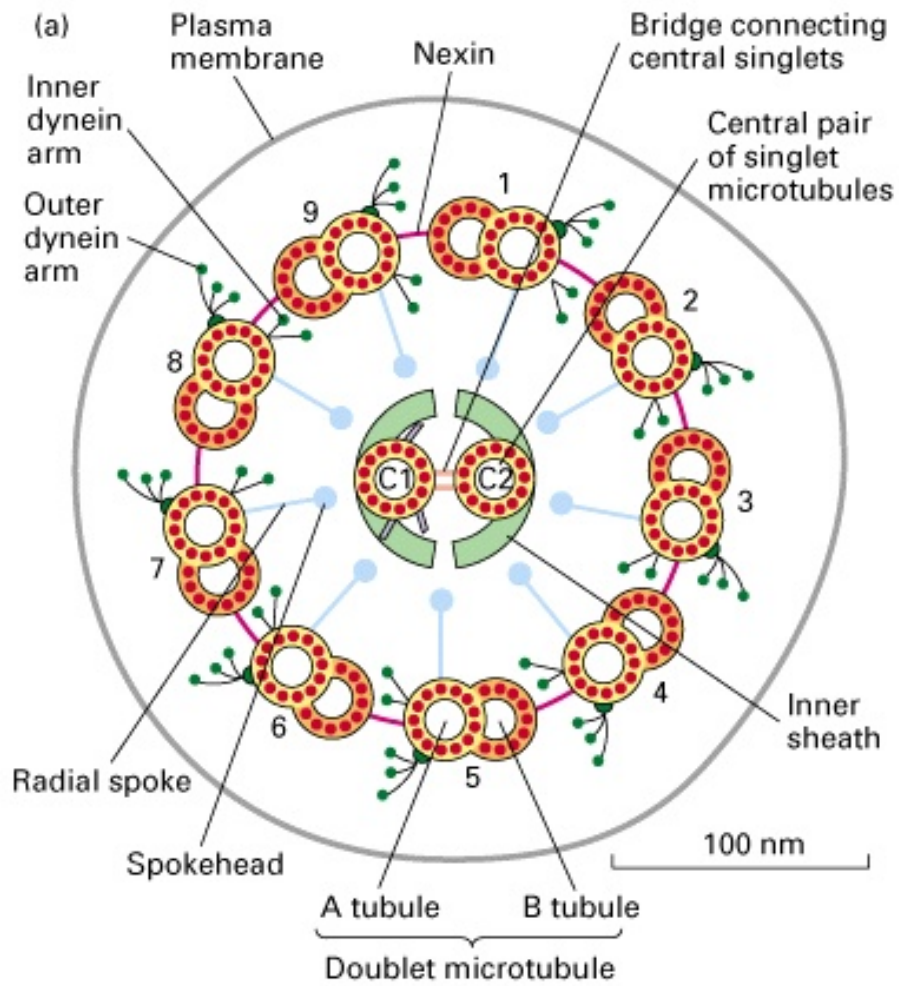
- 4. 形成鞭毛和纤毛
- 结构：由基体和鞭杆两部分构成；鞭毛中的微管为9+2结构；二联微管A管由13条原纤维组成，B管由10条原纤维组成；A管向相邻B管伸出两条动力蛋白臂，并向鞭毛中央发出一条辐；基体的微管组成为9+0。
- 运动原理：动力蛋白臂的dynein水解ATP作功，使相邻的二联微管相互滑动。



Ultrastructure of a eukaryotic flagellum or cilium





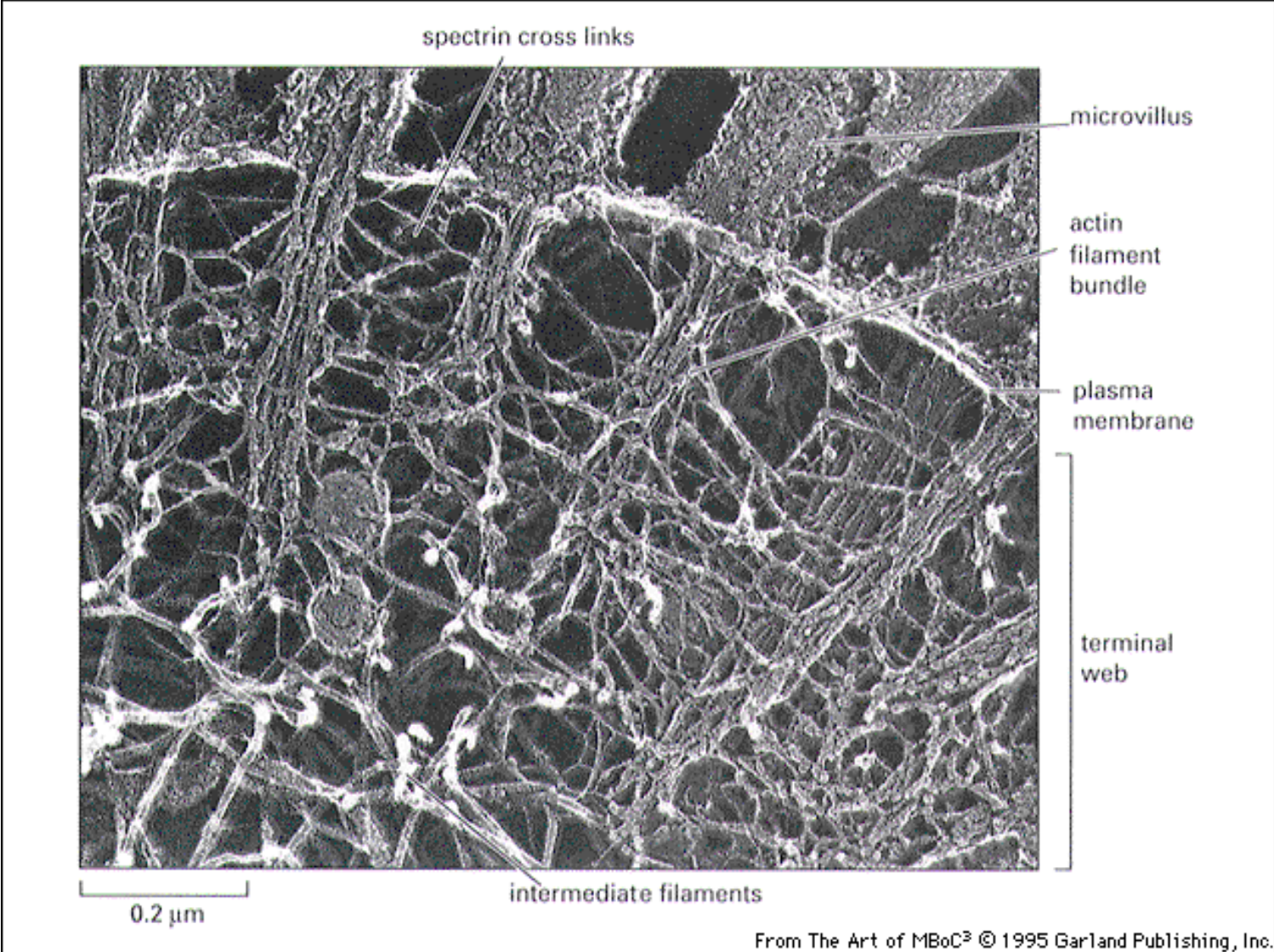


第三节 中间纤维

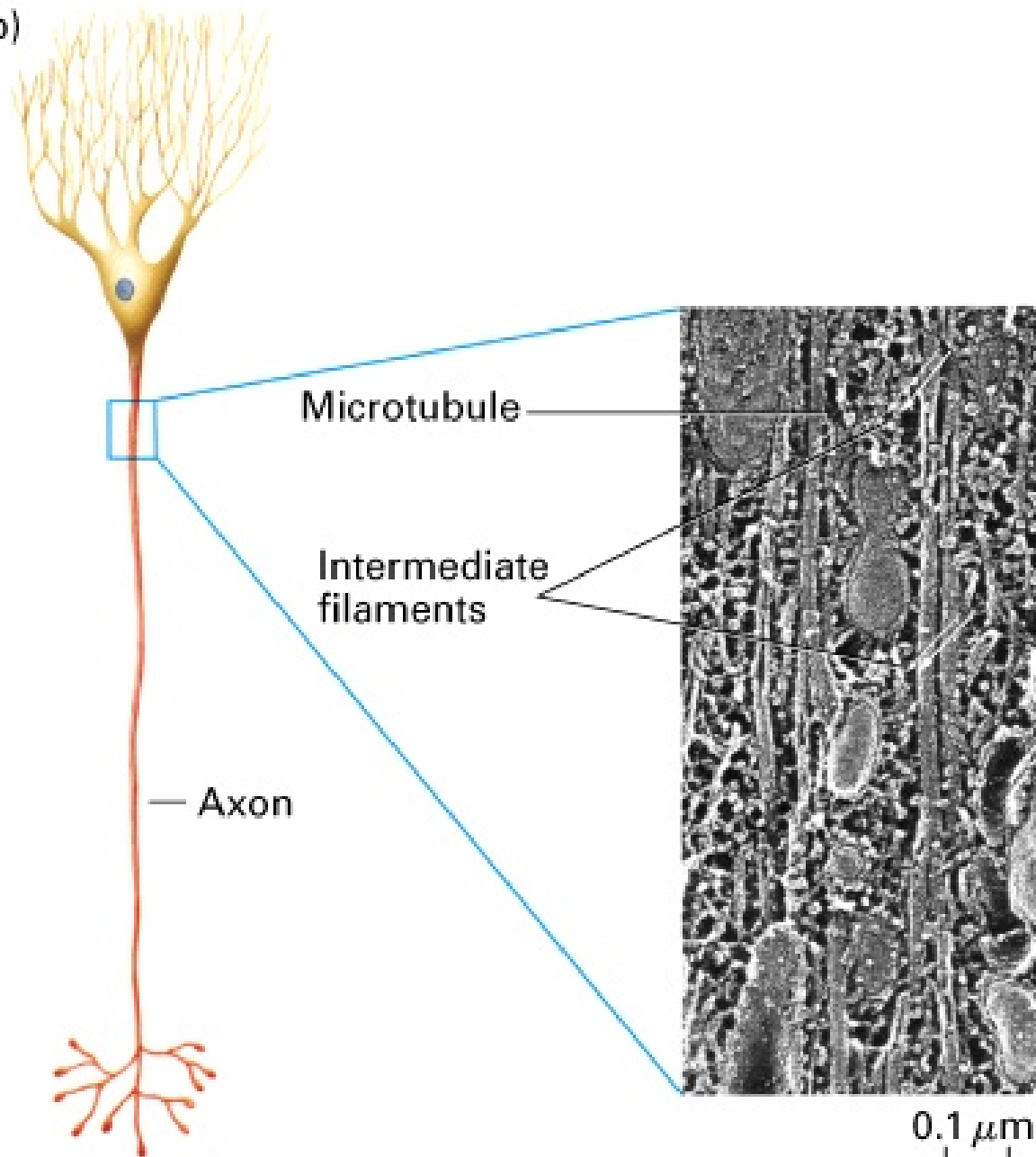
- 直径10nm左右，介于微丝和微管之间，故名。
- IF是最稳定的细胞骨架成分，主要起支撑作用。
- IF在细胞中围绕着细胞核分布，成束成网，并扩展到细胞质膜，与质膜相连结。



intermediate filaments, IF



(b)



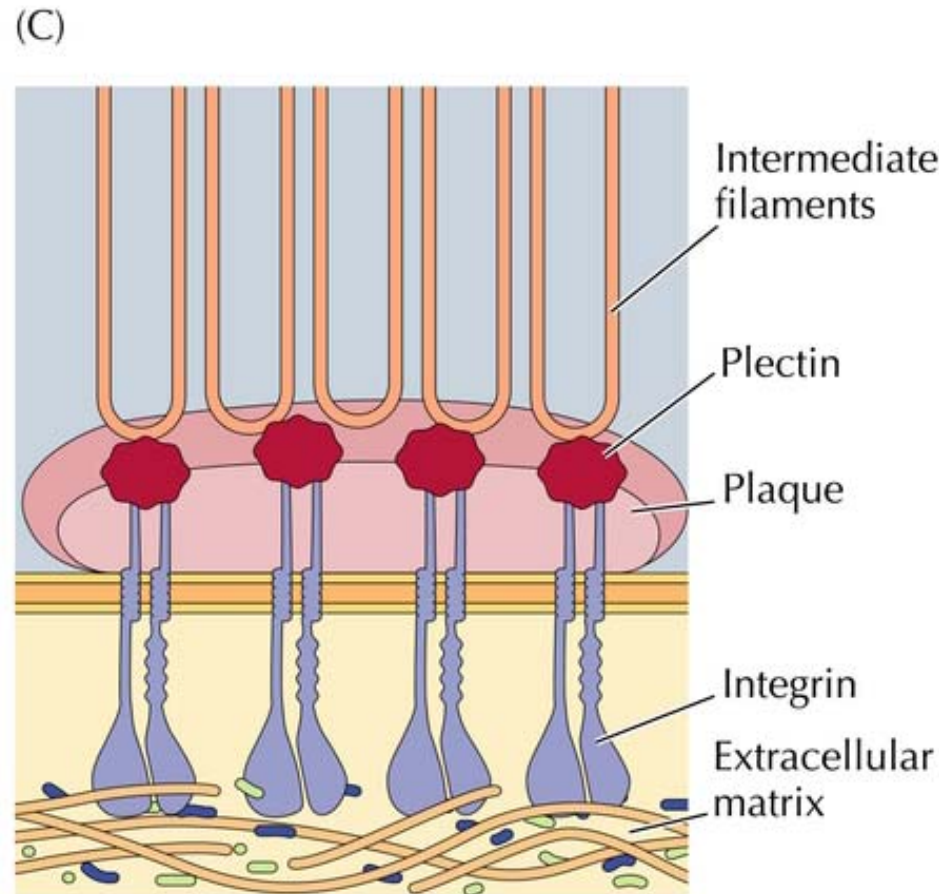
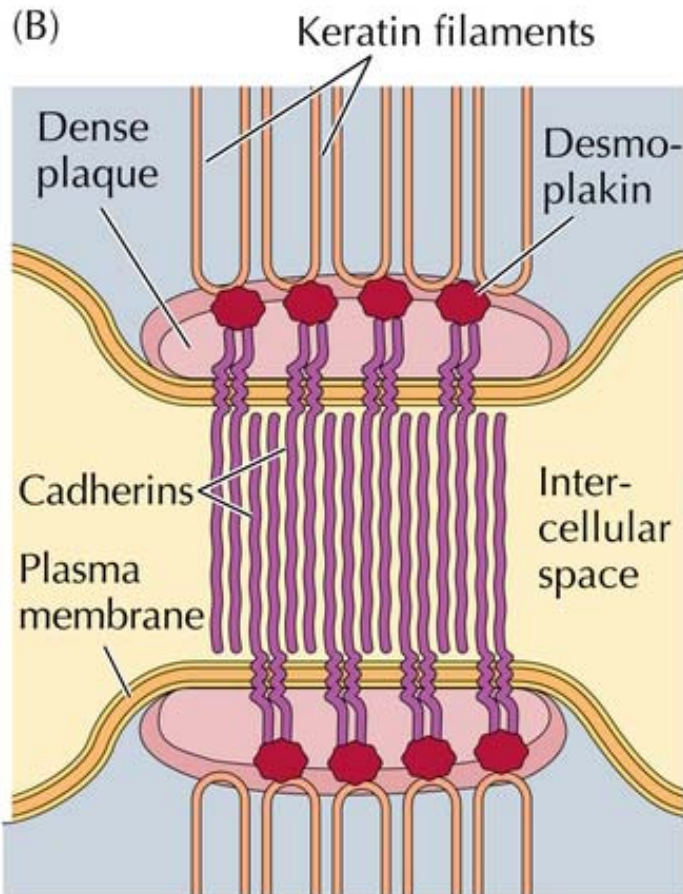
Microtubule

Intermediate filaments

Axon

0.1 μm

Keratin filaments of epithelial cells are tightly anchored to the plasmamembranes at desmosomes and hemidesmosomes



一、类型

- 分5类：角蛋白、结蛋白、胶原纤维酸性蛋白、波形纤维蛋白、神经纤丝蛋白。
- 具有组织特异性，不同类型细胞含有不同IF。
- 通常一种细胞含有一种IF，少数含2种以上。
- 肿瘤细胞转移后仍保留源细胞的IF。



- (一) 角蛋白keratin
- 表皮细胞特有，分 α 和 β 两类， β 型存在于细胞中， α 型构成头发、指甲。
- 单体分为：酸性角蛋白（I型）、中性或碱性角蛋白（II型）。通过两者的异二聚体形成角蛋白纤维。
- (二) 结蛋白desmin
- 又称骨骼蛋白skeletin，存在于肌肉细胞中，主要功能是使肌纤维连在一起。



- （三）胶质原纤维酸性蛋白glial fibrillary acidic protein，存在于星形神经胶质细胞和许旺细胞。起支撑作用。
- （四）波形纤维蛋白vimentin，存在于间充质细胞及中胚层来源的细胞中。
- （五）神经纤丝蛋白neurofilament protein，是由三种分子量不同的多肽组成的异聚体，功能是提供弹性使神经纤维易于伸展和防止断裂。

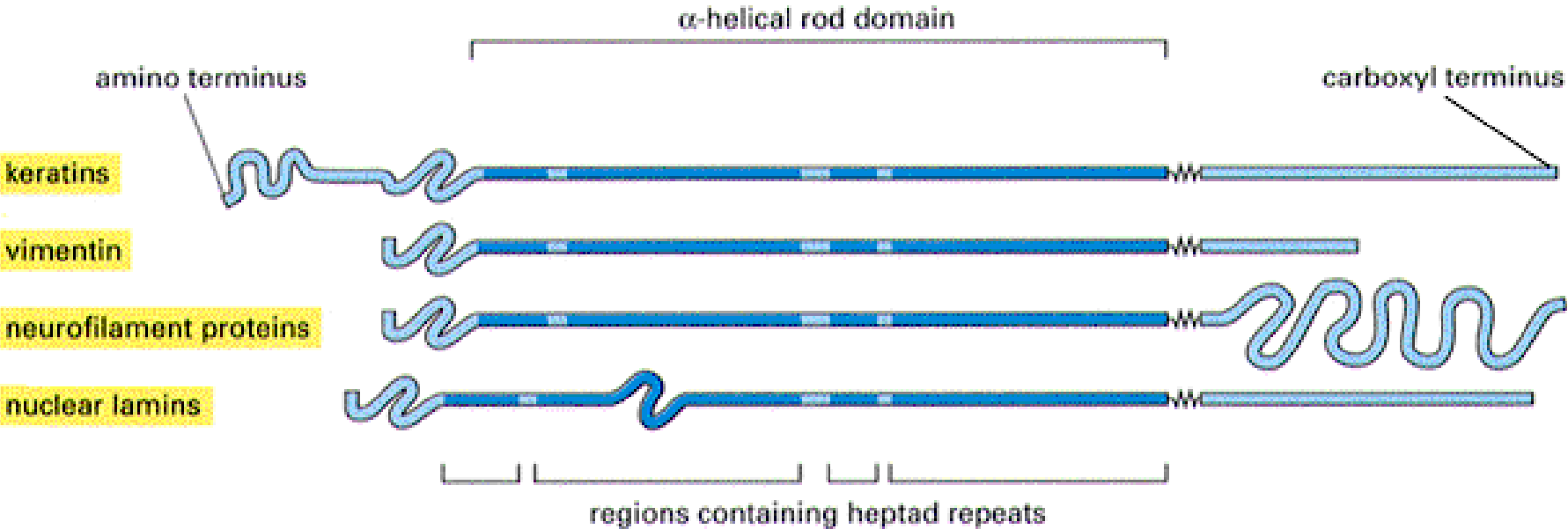


二、结构与装配

- (一) 结构
- 由螺旋化杆状区、球形头部 (N端) 和尾部 (C端) 构成。
- 杆状区高度保守, 由螺旋1和螺旋2构成, 每个螺旋区分为A、B两个亚区。



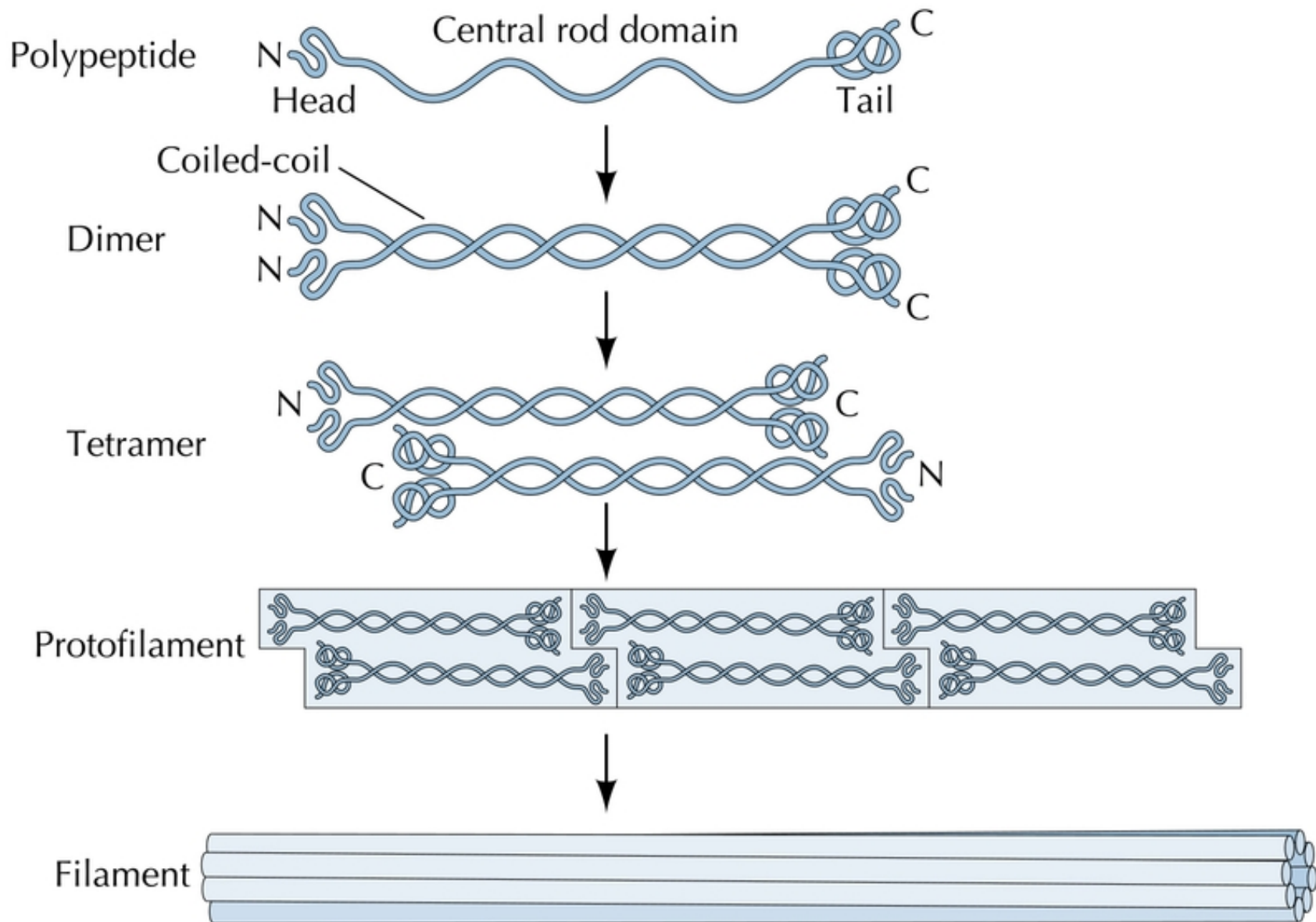
intermediate filaments, IF



(二) IF的装配

- 过程：
 - ①两个单体形成超螺旋二聚体；
 - ②两个二聚体反向平行组装成四聚体；
 - ③四聚体组成原纤维；
 - ④8根原纤维组成中间纤维。
- 特点： 无极性； 无动态蛋白库； 装配与温度和蛋白浓度无关； 不需要ATP、GTP或结合蛋白的辅助。





三、IF的结合蛋白 IFAP

- 功能：
 - 使中间纤维交联成束、成网，
 - 把中间纤维交联到质膜或其它骨架成分上
- 已知的IFAPs约15种左右，分别与特定的中间纤维结合，如：flanggrin、Plectin、Ankyrin
- 特点：具有细胞特异性



胞质骨架三种组分的比较

	微丝	微管	中间纤维
单体	球蛋白	$\alpha\beta$ 球蛋白	杆状蛋白
结合核苷酸	ATP-G-actin	2GTP/ $\alpha\beta$ 二聚体	无
纤维直径	~7nm	~22nm	10nm
结构	双链螺旋	13 根源纤丝组成空心管状纤维	8 个 4 聚体或 4 个 8 聚体组成的空心管状纤维
极性	有	有	无
组织特异性	无	无	有
蛋白库	有	有	无
踏车形为	有	有	无
动力结合蛋白	肌球蛋白	动力蛋白, 驱动蛋白	无
特异性药物	细胞松弛素 鬼笔环肽	秋水仙素, 长春花碱, 紫杉酚	