

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材
国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

细胞生物学

学习指导及习题集

主 编 徐 晋

副主编 沃晓嫒 涂知明

Medical science
foundation

Medical professional
attitude, behavior and ethics

Clinical Skills

MEDICAL
ELITE EDUCATION

Information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

全国高等学校配套教材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

细胞生物学

学习指导及习题集

策划编辑 崔曼曼
责任编辑 崔曼曼
封面设计 李 蹊
版式设计 郑 阳

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

ISBN 978-7-117-21418-6



9 787117 214186 >

定 价：20.00 元

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
教育部高等学校生物医学基础课程“十二五”规划教材
全国高等学校医药类基础医学专业“十二五”规划教材

普通高等教育本科国家级规划教材
教育部高等学校生物医学基础课程“十二五”规划教材
全国高等学校医药类基础医学专业“十二五”规划教材

细胞生物学

学习指导及习题集

主编 曹晓风
副主编 曹晓风 曹晓燕 曹晓燕

MEDICAL
LIFE EDUCATION

人民卫生出版社

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材
国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

细胞生物学 学习指导及习题集

主 编 徐 晋(哈尔滨医科大学)

副主编 沃晓嫚(哈尔滨医科大学)

涂知明(华中科技大学)

编 者 (按姓氏笔画排序)

吕 品(河北医科大学)

刘 雯(复旦大学)

刘艳平(中南大学)

刘晓颖(安徽医科大学)

李 冰(青岛大学医学院)

杨 娟(西安交通大学医学院)

沃晓嫚(哈尔滨医科大学)

张 军(同济大学医学院)

陈誉华(中国医科大学)

周天华(浙江大学医学院)

项 荣(中南大学)

徐 晋(哈尔滨医科大学)

郭 锋(复旦大学)

郭风劲(重庆医科大学)

涂知明(华中科技大学)

程晓丽(郑州大学)

瞿晓渊(第二军医大学)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

细胞生物学学习指导及习题集 / 徐晋主编. —北京:
人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21418-6

I. ①细… II. ①徐 III. ①细胞生物学 - 实验 -
高等学校 - 教学参考资料 IV. ①Q2-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 239527 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

细胞生物学学习指导及习题集

主 编: 徐 晋

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 8

字 数: 205 千字

版 次: 2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21418-6/R · 21419

定 价: 20.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

细胞生物学是生命科学的核心学科。在现代医学教育中,细胞生物学也是医学生们认识人体健康和疾病的一门重要医学基础课程,系统掌握细胞生物学学科中的各知识点、弄清彼此的联系、融会贯通综合理解是学习细胞生物学的三项原则。

本书是左伋教授和刘艳平教授主编的《细胞生物学》(第3版)(全国高等学校八年制临床医学专业国家卫计委规划教材)的配套学习指导。包括人物小传、各章学习要点自测题和真题三部分。第一部分人物小传介绍了四位获得诺贝尔生理学或医学奖的科学家,希望通过他们各自的成长经历、研究历程和获奖内容的介绍,给学生以启迪,激发对科学问题探索研究的兴趣和执着追求;第二部分学习要点概括了各章的重点难点和应该了解的内容。自测题包含选择题、名词解释,问答题和思考题四种题型,提供了对每章基本内容、概念理论掌握认识的检验参照体系,以引领和检验学习效果;第三部分选择了七所大学医学生细胞生物学教学中的考试真题,从一个侧面代表了各学校细胞生物学考试水平和难度,供学生掌握了解情况和适应。本书自测题后为每道题提供了参考答案,这里要特别强调“参考”二字,因为很多题的答案不止一个,或者相同答案表述方式可以不同。更重要的是随着科学的发展,对有些问题的回答会不断地被修改补充。

本书编写过程中还参考了我国医学院校现行使用的部分细胞生物学教材,引用了部分高校细胞生物学考试的试题,在此,谨向所选用资料的原著者、命题老师致以衷心的感谢!限于作者水平,书中难免有错误和不当之处,敬请读者批评指正。

徐 晋

2015年5月于哈尔滨

目 录

第一部分 细胞生物学研究人物小传

一、锲而不舍的普鲁西纳	1
二、独具慧眼发现新信号分子的佛契歌德	2
三、勇于在非主流研究领域探索的麦金农	4
四、具有坚韧毅力和执着追求的豪森	5

第二部分 各章学习要求及习题

第一章 细胞生物学绪论	9
一、学习要求	9
二、自测题	9
三、参考答案	10
第二章 细胞的概念和分子基础	12
一、学习要求	12
二、自测题	12
三、参考答案	13
第三章 细胞生物学的研究方法和策略	15
一、学习要求	15
二、自测题	15
三、参考答案	17
第四章 细胞膜与物质穿膜运输	20
一、学习要求	20
二、自测题	20
三、参考答案	22
第五章 细胞内膜系统与囊泡转运	25
一、学习要求	25
二、自测题	25

三、参考答案	26
第六章 细胞骨架与细胞运动	29
一、学习要求	29
二、自测题	29
三、参考答案	30
第七章 线粒体与细胞的能量转换	33
一、学习要求	33
二、自测题	33
三、参考答案	35
第八章 细胞核与遗传信息储存	37
一、学习要求	37
二、自测题	37
三、参考答案	39
第九章 细胞内遗传信息的传递及其调控	43
一、学习要求	43
二、自测题	43
三、参考答案	44
第十章 细胞分裂与细胞周期	47
一、学习要求	47
二、自测题	47
三、参考答案	48
第十一章 细胞分化	51
一、学习要求	51
二、自测题	51
三、参考答案	53
第十二章 细胞的衰老与死亡	56
一、学习要求	56
二、自测题	56
三、参考答案	57
第十三章 细胞连接与细胞黏附	59
一、学习要求	59

二、自测题	59
三、参考答案	60
第十四章 细胞外基质及其与细胞的相互作用	63
一、学习要求	63
二、自测题	63
三、参考答案	65
第十五章 细胞信号转导	69
一、学习要求	69
二、自测题	69
三、参考答案	71
第十六章 干细胞与组织的维持和再生	73
一、学习要求	73
二、自测题	73
三、参考答案	74
第十七章 细胞工程	76
一、学习要求	76
二、自测题	76
三、参考答案	79

第三部分 真 题

真题一	83
真题答案	86
真题二	88
真题答案	90
真题三	92
真题答案	94
真题四	97
真题答案	101
真题五	103
真题答案	106

真题六.....	108
真题答案.....	110
真题七.....	113
真题答案.....	115

第一部分 细胞生物学研究人物小传

一、锲而不舍的普鲁西纳

疾病是一个发展过程,疾病谱也是在不断变化的。20世纪80年代,科学家在人们早已熟知的包括细菌、病毒、真菌和寄生虫在内的人类疾病谱中,又增添了一种全新类型的病原体——朊病毒(prion)。1997年,发现朊病毒的美国学者Stanley B. Prusiner独享了该年度的诺贝尔生理学医学奖。这是自1987年以来10年间的第一次,也是40多年来第6位单独获奖者。诺贝尔奖委员会在发表的授奖辞中说:“Prusiner在已知的包括细菌、病毒、真菌和寄生虫在内的传染性因子名单上又加进了朊病毒。”

1968年,Prusiner在宾夕法尼亚大学获得医学博士学位后,曾在美国国立卫生研究院(NIH)心肺研究所做博士后研究。1972年,当他还是一名青年住院医师的时候,曾眼睁睁地目睹一位60岁的女患者痛苦地死于Creutzfeldt-Jacob病引起的痴呆症。这种病起病缓慢,开始时出现记忆力减退及头痛,以后迅速表现为计算、理解、判断力减退,精神衰退,人格障碍,定向力障碍,最终变成完全痴呆,并有共济失调和四肢肌肉的震颤抽搐。因此,Prusiner当时称此病为“罕见的痉挛性假性硬化症”。他深入研究证实,这种疾病为脑皮质-纹状体变性引起,导致神经细胞变性为海绵样物质,此病因而又称为亚急性海绵状脑病。以后又发现了一类中青年人多发的Creutzfeldt-Jacob病,被认为是吃了疯牛病牛肉引起的。Prusiner认为,中枢神经系统是医学中最后一个强大的堡垒。为了彻底阐明Creutzfeldt-Jacob病的病因,并寻找到有效的治疗方法,他开始查阅大量与该病有关的文献资料,踏上了一条探索该病传染因子的漫长历程。

1974年,Prusiner在医学院建立了一个神经病学基础实验室。他通过实验,将Creutzfeldt-Jacob病患者的脑组织接种于黑猩猩,经过一年多的潜伏期,黑猩猩终于发病,并在2年后病死,尸解发现其脑部病理改变与人相似。Creutzfeldt-Jacob病的传染因子究竟是什么呢?这个问题一直萦绕在Prusiner的脑海之中。

后来真正导致Prusiner发现朊病毒的,是因为改用了羊瘙痒病作为研究对象而取得突破的。他在研究中发现,羊瘙痒病的致病因子是一种既不同于普通病毒,也不同于“类病毒”的特殊病原体,具有许多独特之处。Prusiner的研究工作是从分离羊瘙痒病的病原体开始的,一切凭着观察和实验,通过终点滴定法来探索使正常羊得病的最适稀释度。Prusiner改进了滴定法,只需要检测4只动物60天时间就可以达到过去60只动物花费1年时间的效果。同时,他采用分离技术而使样品的富集浓度提高了30倍。后来又发现仓鼠大脑的病原体浓度比小鼠脾脏高出了100倍,这是一个重大转折,他们在病原提取物中加入蛋白酶、氨基酸化学修饰剂、蛋白质变性剂、核苷酸修饰剂和核酸变性剂等物质,进一步发现这种病原体只对蛋白质变性剂等敏感,而对核酸变性剂等耐受力,而后证明该病原体是一种分子质量为27 000~30 000的蛋白质因子,无核酸成分,具有传染性。根据大量的实验结果,Prusiner大胆地提出,人类的Creutzfeldt-Jacob病病毒与羊瘙痒病类似,同属于海绵状脑病,是同一种病原体所致。这种病原体是蛋白质。为了把它与细菌、病毒、真菌及其他已知病原体区别开来,他将这种蛋白质致病因子定名为prion。

朊病毒的发现不仅具有重要的理论价值和实践意义,而且这个发现的过程本身还给我们以不少启迪。首先,科学工作者要有不迷信权威,不拘泥于现有理论的条条框框,敢于批判,勇于创新的精神。正如Prusiner自己指出的:20世纪创立的生物遗传学理论确实是伟大的,但也绝非“顶峰”,必将得到发展和完善。其次,科学工作者要有持之以恒、矢志不渝的精神,要有坚持真理、在学术上不怕成为少数者的科学精神。对探索性的课题,特别是前景估量不明的课题,多数人还是不敢或不愿问津。只有那些不为功利主义所束缚,有着为科学献身精神的人,才能不避艰险、不顾后果地去顽强拼搏。Prusiner着手从事朊病毒课题的研究,是在他还当住院医师时收治的一位Creutzfeldt-Jacob病患者死亡后起步的。在以后长达20多年的漫长岁月中,他始终坚持不懈,苦苦追求。正当周围同行因一时找不到羊瘙痒病病原体而纷纷放弃,改换研究方向,甚至著名的Lancet杂志编委也认为研究这种病原体分子结构没有多大意义的时候,Prusiner并没有气馁,他不但写信驳斥这种观点,而且以更加刻苦的劲头努力去证明病原体的分子结构,终于把自己的研究工作推上了诺贝尔奖的高峰。再次,科学工作者的成功,除了采用正确的方法、付出艰辛的劳动外,还要有一定的机遇。Prusiner独享了1997年的诺贝尔生理学或医学奖,的确与当时碰到英国及欧洲流行疯牛病的机遇有关。但是,正如伟大的微生物学家Louis Pasteur所说:“机遇只偏爱那些有准备的头脑。”Prusiner自1979年起,在不到20年的时间里发表了有关朊病毒方面的论文240余篇,可以想象他为此付出的辛勤劳动。如果没有他多年来锲而不舍的追求,自然就不会有今日的成功和荣誉。

二、独具慧眼发现新信号分子的佛契歌德

1998年诺贝尔生理学或医学奖由三位美国科学家获得,他们分别是罗伯特·佛契歌德(Robert F.Furchgott)、路易斯·伊格纳罗(Louis J.Ignarro)和法里德·穆拉德(Ferid Murad)。当诺贝尔委员会宣布获奖理由时,多数人以为社会上不会有人立即对这个理由表现出兴趣,因为那是“发现一氧化氮是心血管系统调节血压和血流的信号分子”的内容。但是如果说在这个研究中出现了目前世界上所有阶层的人们都会关心或者说实际生活中经常存在于身边的抗ED药物的话,也许情况会大为不同,社会上会有更多的人对这一发现表现出关注。追寻这三位科学家,特别是独具慧眼的生物化学家Furchgott的人生及科学研究历程,我们来看一下,他的研究对人类社会意味着什么,为什么会出现作为副产品的抗ED药物。

犹太血统的Furchgott,1916年出生在美国南部南卡罗来纳州的查尔斯顿。Furchgott在自己撰写的提交诺贝尔委员会的成长经历中写道,他从少年时期就对收集贝壳和观察鸟类感兴趣,而且这种观察自然的积极性在他之后的人生中也完全没有消退。他一直梦想着将来可以成为科学家,父母也非常支持他的理想,把化学实验的一些配套元件和显微镜作为礼物送给他。高中毕业后Furchgott进入南卡罗来纳大学攻读化学学位,并开始担任研究助手,踏上了成为研究者的道路。1937年从南卡罗来纳大学毕业后,进入芝加哥西北大学成为医学部亨利·布鲁教授的研究助手,同时开始了对红细胞的研究。1940年取得西北大学生物化学博士学位(Ph.D.)。后进入纽约的康奈尔大学,开始为配合战时需要从事活体组织的代谢和失血性休克危险状态的研究,后来进行兔十二指肠平滑肌能量代谢和机能研究,之后将注意力转移开始研究兔大动脉管壁平滑肌。1949年Furchgott进入华盛顿大学医学部开始进行药物等化合物对兔小肠和血管平滑肌影响的研究。发现大动脉的平滑肌对肾上腺素(Epinephrine)和去甲肾上腺素(norepinephrine)有明显的舒张反应并对此结果发表了论文。Furchgott还对从副交感神经、运动神经末梢释放的神经递质乙酰胆碱做了实验,1953年,发表了首篇乙酰胆碱致兔离体血管收

缩的论文,随后又提出了解释这一现象的假说——史称“Furchgott悖论”。现在看来这一观点显然是错误的。但当时这一观点一直被当做权威论断而认可。直到1978年,还是在Furchgott实验室,一次偶然的事件才使这一错误得以纠正,并导致NO的发现。

研究助手在一次实验中没有按照Furchgott写好的实验步骤操作,结果发现拟用于收缩血管的卡巴胆碱(乙酰胆碱的类似物),不仅没有使兔离体主动脉收缩,反而使其舒张。实验助手如实把这个现象告诉Furchgott, Furchgott认真检查实验后发现确实是卡巴胆碱引起收缩的血管舒张。他们还注意到在准备血管壁实验样品时,实验装置能将血管内皮细胞磨损或去除。Furchgott从这一现象得到启发,认为一种能让平滑肌舒张的物质,一定是在他们不知情的情况下,从被去除的内皮细胞中释放出来的。于是他们改进实验方法,立即制作了不损伤血管内皮的标本,经过多种方式的比对实验,证实乙酰胆碱对血管的作用与血管内皮细胞是否完整有关,乙酰胆碱只能引起内皮细胞完整的血管舒张。经历了这些的Furchgott说:“自己的发现是从一些小的不测中发现的”。由此Furchgott推测血管内皮细胞在乙酰胆碱的作用下,释放了未知的物质使血管平滑肌舒张,并将这种未知物质命名为内皮细胞松弛因子(EDRF)。1980年这篇论文在Nature杂志发表后引起学术界广泛的关注,很多学者都想明确这种物质的性质和作用方式,其中就包括与Furchgott共同获得诺贝尔奖的加州大学洛杉矶分校的Ignarro。Ignarro曾参与Furchgott寻找EDRF的研究工作,经过一系列出色的实验,利用光谱分析证明EDRF就是NO。1986年Furchgott和Ignarro在一次研讨会上各自独立报告了他们的研究结果,都证明EDRF的化学作用与NO相同。另外,早在1977年得克萨斯大学的Murad在对硝酸甘油及其类似物对血管作用的研究中发现,硝酸甘油能活化鸟苷酸环化酶(GC)和松弛平滑肌,而且反应过程中都生成NO。由此他认为NO可能是一种对血流有调节作用的信号分子,但在当时这一推测缺乏直接的实验证据。在这里值得一提的是,为NO研究作出开创性贡献的除以上三位获奖者之外,还有另一位委屈的落选者萨尔瓦多·蒙卡达(Salvador Moncada)。1987年, Moncada以巧妙的实验设计、令人信服地证明了EDRF就是NO,而且在随后的一系列研究中明确了体内NO代谢的主要机制及其重要的临床意义。人们也认为在NO生物医学研究中, Moncada的影响和作用几乎可与Furchgott媲美,但他却只获得了诺贝尔奖提名,这不能不说是一件令人遗憾的事情。

这个故事如果不涉及抗ED是无法收尾的。在明确了NO能有效舒张血管的作用后,全世界许多实验室相继开展了大量的研究,致力于心血管病新药的开发。西地那非(Sildenafil)由美国辉瑞制药公司研发,最早是作为治疗高血压和心绞痛的药物进入临床试验的。但临床研究显示,西地那非对心血管的作用并不能达到预期,其效果令人失望。1991年4月,西地那非的临床研究正式宣告失败。但意想不到的事情出现了,有些男性志愿者不情愿交回余下的药物,追查之下发现西地那非明显改善他们的性生活质量。在经辉瑞高层许可后,研究人员就西地那非对阴茎海绵体动脉平滑肌的作用展开了研究,发现西地那非高选择性地抑制在阴茎海绵体中高表达磷酸二酯酶5(PDE5),而PDE5在人体其他组织和器官中表达较低。服用西地那非后,阴茎海绵体血管平滑肌在药物的作用下舒张,血液流量增加,海绵体充血,阴茎勃起,从而产生对ED的治疗作用。1998年3月27日,枸橼酸西地那非获得美国联邦食品和药品管理局(FDA)的上市许可,商业用名为Viagra(万艾可)。辉瑞的科学家们误打误撞将研究失败的降压药的“副作用”发扬光大,成为令辉瑞公司名声大噪的一个产品。科学家不甘心西地那非只是抗ED用药,经研究表明西地那非还是治疗多种心血管疾病的利器,如肺动脉高压(PAH)、高原病和高原肺水肿、难治性高血压和雷诺病等。目前除了已经证实NO是调节血管舒张和血流分布的关键信号分子,还发现它是神经系统的信号分子和参与免疫反应的活跃分子等。目前针对NO多种功

能机制已有许多新药正在研发。诺贝尔生理学或医学奖只授予那些对人类的健康和福利带来重要成果的发现。Furchgott的科学成就不仅揭示了生物体内一种重要的生理现象,也给社会带来了重大影响。

三、勇于在非主流研究领域探索的麦金农

2003年,瑞典皇家科学院宣布将诺贝尔化学奖授予美国科学家彼得·阿格雷(Peter Agre)和罗德里克·麦金农(Roderick MacKinnon),以表彰他们在细胞膜通道方面做出的开创性贡献。Agre是由于发现细胞膜水通道,而MacKinnon是阐明细胞膜离子通道结构、第一次从原子水平揭示离子通道的工作原理,观测到离子在进入离子通道前的状态、在通道中的状态以及穿过通道后的状态。诺贝尔奖通常颁发给年龄较大的科学家,获奖成果都经过几十年的检验。但Agre时年只有54岁,MacKinnon 47岁。他们的成果也比较新,MacKinnon的发现产生于获奖的5年前。

对细胞膜上离子通道的存在和机能早在一个世纪之前就被发现,已经取得了几次诺贝尔奖。早在1890年德国物理学家威廉·奥斯特瓦尔德(1909年诺贝尔化学奖获得者)就提出从生物组织检出的电信号是由进出细胞膜的离子引起的,这个看法很快得到科学界的认同。20世纪20年代,科学家证实存在一些供离子出入的细胞膜通道。1939年,英国科学家阿兰·霍金奇和安德鲁·赫胥黎通过对乌贼神经细胞内外的电流测定,以及离子流入和流出等实验,发现离子从一个神经细胞出来进入另一个神经细胞可以产生电兴奋传递信息,发表了关于神经活动位点的离子理论,二人建立的离子通道假说在十年后得到验证,于1963年和测定了神经细胞抑制性突触后电位的澳大利亚生理学家约翰·埃克尔斯共同获得了生理学或医学奖。德国科学家埃尔温·内尔开发了膜片钳技术,可以测定细胞膜上经过离子通道的膜电流,并对通道的工作原理进行了研究,获得了1991年诺贝尔生理学或医学奖。但当时科学家们并不知道离子通道在原子水平的结构和工作原理,而MacKinnon正是要试图阐明它的结构。

MacKinnon 1956年出生于美国马萨诸塞州的伯灵顿,在马萨诸塞州大学学习一年后转入布兰迪斯大学。正是在这所大学里,MacKinnon找到了自己的人生目标,发现自己对科学抱有热情,适合做科学研究工作,MacKinnon专攻生物化学,于1978年取得生物化学学士学位。本科毕业后用四年时间拿到医学博士学位,并于1985年完成内科学特别教育。但MacKinnon发现医生职业并不能实现他进行科学研究的志向,29岁的MacKinnon陷入困惑,最后他决定放弃医学重新返回科学研究的道路,作出了一个需要勇气并且不能保证一定能成功的决定。就这样,MacKinnon回到布兰迪斯大学在电生理研究室做了一名博士后,投入到钾离子通道的研究中。当他结束关于钾离子通道的生物物理学研究之后,哈佛大学聘请他做副教授。哈佛大学的研究室曾经在钾离子通道的研究方面相当领先,但几年之后却停滞不前,因为遇到了难以解决的问题,即钾通道可以让钾离子通过而不能让钠离子通过,尽管钠离子比钾离子还小。MacKinnon认为,要想理解这个过滤器的功能,就必须阐明以通道形式发挥作用的蛋白质的结构。他的这个想法,在哈佛大学几乎没有得到任何支持,哈佛的同事和朋友都说想要搞清楚离子通道的结构至少需要10年的时间。经过艰难的抉择,MacKinnon决定离开哈佛去纽约的洛克菲勒大学,当时的哈佛同事们忠告MacKinnon,说他离开现在一切顺利的研究室而去追求离子通道的结构研究风险太大。MacKinnon认为比起根本就不尝试,宁愿选择尝试后失败。MacKinnon在那里首先开始了新领域——X射线结晶学的学习。X射线晶体衍射是“观察”物质内部的分子、原子等非常微小存在的技术。其原理是以X线做光源,X线穿过晶体后与围绕着

原子的电子相互作用而衍射到不同特定方向,根据衍射模式的角度和衍射线束的强度,通过衍射装置和计算机把结晶中的电子密度以立体图像的形式呈现出来。通过这个图像确定结晶中原子的位置、原子之间的结合及其他信息。在结晶学领域,得到不规则复杂结构蛋白质的高纯度结晶是最大的难题和障碍。蛋白质结晶是在把蛋白质从膜脂分离出来的洗净液中成长,但这种洗净液经常妨碍结晶化,一般需要成百上千的不同条件下进行结晶化的试验。MacKinnon 科研小组用10种溶剂在两个温度共900种条件下进行了试验,很幸运终于找到了可以让优质的结晶理想成长的条件。MacKinnon把他们发现的钾离子通道的构造称为“单纯中的优美”。成功观察到钾离子通道原子层次的构造,找到了为什么钾离子可以通过而钠离子不能通过的原因。这个成果发表在《科学》杂志上,仅仅五年之后,诺贝尔委员会就决定授予MacKinnon诺贝尔奖。从发现到得奖用了非常短的时间,显示了这个研究的重要性。细胞膜上存在6000个以上的通道,迄今只有100多个被研究者阐明了结构。很多疑问有待解决,MacKinnon的研究成果成为找到答案的工具。MacKinnon的研究经历使我们看到,科学研究的道路崎岖坎坷,要坚持自己的追求,不被周围环境同化,不管哪里,只要是能找到答案的地方,就要勇往直前。在偏离很多人追求的主流地方,有着更加重要的工作。

四、具有坚韧毅力和执着追求的豪森

瑞典皇家科学院诺贝尔奖委员会宣布将2008年度诺贝尔生理学或医学奖授予德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen)和两位法国科学家巴雷·西诺希(Françoise Barré-Sinoussi)和路克·蒙塔尼埃(Luc Montagnier),以表彰Hausen“发现人乳头瘤病毒(HPV)导致宫颈癌”及巴雷·西诺希和路克·蒙塔尼埃“在人类免疫缺陷病毒(HIV)研究方面作出的成就”。本年度的诺贝尔生理学或医学奖授予了导致严重人类疾病的2种病毒的发现者,其中豪森的研究工作经历漫长曲折之路,体现了他持之以恒的研究信念和执着精神。

1936年Hausen出生于德国中部的盖尔森基兴,还在上小学时就对自己长大以后的生活方式做了很具体的规划。当其他孩子热衷于足球的时候,他已经开始用拉丁语背诵所有鸟类的名字,阅读一些科学家的传记,特别是被发现了结核菌、炭疽菌和霍乱弧菌的现代细菌学创建者罗伯特·科赫的故事深深地吸引。11岁时他就对能在宿主细胞中复制繁殖的病毒着迷。Hausen曾这样说过:“我对从事病毒研究以外的事情从没有产生过兴趣和念头”。但他并没有一开始就选择生物学研究,先后在波恩大学、汉堡大学、杜塞尔多夫大学学习医学,1960年完成学业取得医学博士学位。1966年Hausen进入设在美国费城儿童医院的沃纳·亨勒和格特鲁德·亨勒夫妇的研究室,这两位著名学者致力于医学病毒学研究,是机体病毒感染机制的发现者,他们的研究方针是“从培养皿的研究扩展到实际应用当中”。Hausen在这里不仅学到了科学研究基本要领和丰富知识,更重要的是从亨勒夫妇身上学到了从事研究工作所必需的实用主义态度和方法,为他今后的工作增添了更多特色。在这期间他发现EB病毒(EBV)会引起在儿童中广泛感染的发舌氏病(传染性单核细胞增多症)。1968年, Hausen被任命为德国维尔茨堡大学病毒研究所所长,在这里他组建了自己的研究队伍继续对这个有最强寄生能力的EB病毒进行研究。他当时想证明的观点是EBV的DNA存在一种在非洲儿童中广泛传染的伯基特(Burkitt)淋巴瘤的肿瘤细胞中。他的研究队伍迅速而且成功的证明了这一观点的正确性,在世界上最先证明人体癌细胞中存在病毒DNA,而且这种病毒利用细胞中的遗传物质使正常细胞最终转变为肿瘤细胞。对EBV的研究拉开了Hausen对人乳头状瘤病毒研究工作的序幕。

1972年, Hausen进入达埃尔朗根—纽伦堡大学并转变了自己的研究方向,致力于由未知

病原体的感染引发宫颈癌的研究,他决心找到那种病原体。20世纪70年代初,大多数研究者都深信引起宫颈癌的罪魁祸首是疱疹病毒(单纯疱疹病毒 I 型),当时也有相应的实验证据。但 Hausen 不同意这种观点,因为他们运用之前研究 EBV 所开发的技术,在宫颈癌标本中始终未检测出疱疹病毒 DNA 序列。在 1974 年的一次关于疱疹病毒致癌的国际学术会议上 Hausen 将这一结果公布,但就在他作报告之前,芝加哥大学的一位学者刚报告了从宫颈癌标本中分离出了 40% 的单纯疱疹病毒基因。因此,当 Hausen 发表完全不同的观点时,在场的与会者都立刻石化了,用这种毫无反应来表示对此研究成果的无视和否定。

很早以前人们就知道 HPV 感染人的表皮和黏膜后会引疣状物的生长,也包括在性器官周围,但没有人把这种现象与癌症相联系,更不用说研究 HPV 与宫颈癌的关系了。Hausen 在对宫颈癌风险因素探索研究的基础上,首次提出宫颈癌可能由 HPV 感染引起。尽管当时的病毒学家和差不多所有的妇产科专家都认为 Hausen 的想法很奇怪,但是他仍然不顾大家的反对,不断进行实验来验证自己的想法。他的研究组所面临的直接困难是在宫颈癌细胞中始终没有找到 HPV 的痕迹。Hausen 对此又有了新的想法,认为 HPV 一旦感染了子宫颈受损伤的基底细胞,会大量增殖并把病毒释放到周围,但宫颈部的细胞可以一直维持和停留在某种无反应状态,所以通常的实验方法无法检测到细胞中病毒的存在。经过病毒的长期活动, HPV 可以进入到一部分细胞基因组中,使细胞发生恶性转化。Hausen 为他的这种推论进行了长达 10 年的探索研究,很多人对他的这种执着不理解,认为他是一个奇怪的人。而且在一次与研制出口服脊髓灰质炎疫苗的阿尔伯特·萨宾(Albert B Sabin)的交流中,萨宾就说过:“病毒与癌症没有任何关系是一种不可改变的事实。”

1977 年开始,实验终于出现进展, Hausen 研究组从生殖道疣中克隆到 HPV6 和 HPV11 两种类型,法国的另一研究组也得到相同结果。这印证了他的推论,即 HPV 是多种 DNA 病毒组成的家族,有多种类型。迄今为止,被确认为 HPV 的病毒大约有 130 种(型),大部分只引起良性的疣,包括 HPV6 和 HPV11。当初, Hausen 想在宫颈癌标本中找到 HPV6 和 HPV11,只有一次成功,其余均已失败而告终,这也让楚尔·Hausen 失去一些信心。直到 1983 年,他的研究组在宫颈癌和生殖器癌细胞中检测出 HPV16。1984 年,又发现在超过 25% 的宫颈癌细胞中检测出 HPV18。这个发现成为突破口,16 型和 18 型也分别被世界各地的研究者从宫颈癌标本中检测出来。应世界各地研究机构的要求, Hausen 慷慨地提供 HPV 检测探针。中国学者李昆、司静懿和曾毅院士等从 1984 年开始与 Hausen 合作,开展对我国宫颈癌的流行病学研究。发现 HPV16 是诱发我国妇女宫颈癌主要病毒型别,在宫颈癌中阳性率高达 60.4%。首次报道了中国妇女宫颈癌的发生与高危型 HPV 感染相关。

Hausen 进行的这项非常困难的研究,历经 10 余年最终证实了不同亚型的 HPV 导致不同的疾病,确立了人类肿瘤可由病毒感染导致的概念,大大推动人类肿瘤病毒的研究。目前已明确的与人类肿瘤发生密切相关的肿瘤病毒至少有 6 种,即 EB 病毒,高危型 HPV,乙肝病毒,人类疱疹病毒 8 型,人类 T 淋巴细胞病毒 1 型和丙肝病毒。目前的研究已明确,高危型 HPV 与宫颈癌的发生、发展及恶性表型都密切相关,是与人类肿瘤关系最为密切的肿瘤病毒。确认了导致宫颈癌和生殖器疣的病因后, Hausen 将在亨勒夫妇那里学习到的“要从培养皿扩展到实际应用当中”的研究信条学以致用,开始了研发预防和治疗宫颈癌的疫苗工作。20 年之后,疫苗开发终于得以实现。目前已有两种 HPV 预防性疫苗上市,包含 HPV16、-18 两个高危型以及 HPV6、-11 两个低危型的混合性疫苗。临床 II 期及 III 期试验结果表明,能 100% 预防相关型别 HPV 引起的生殖器疣以及宫颈阴道的癌前病变,疫苗的保护期可达 5 年。

诺贝尔奖是一个全方位考察研究者的奖项,最终获得这一殊荣的,都是从既存的框架和观念中走出来,能够有深刻洞察力运用崭新方法进行研究的科学家。获得这一奖项也与人的性格息息相关。甘于寂寞,对自己的工作和目标抱有持之以恒的信念是他们共同的特点,这种精神也是一种稀有品质。Hausen通过他的坚韧毅力和执着追求使我们对病毒与肿瘤发生有了全新的认识,也改变了人们的生活。

(徐 晋)