



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



博学·基础医学

医学细胞生物学

YIXUE XIBAO SHENGWUXUE

主编 左伋 郭锋

(第五版)



 复旦大学出版社
www.fudanpress.com



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



博学·基础医学

医学细胞生物学

YIXUE XIBAO SHENGWUXUE

(第五版)

主 审 刘大海
主 编 左 伋 郭 锋
副主编 王晓玲 刘 炎 金 洁
编 者 (按姓氏笔画排序)

王晓玲 (上海中医药大学)

王 萍 (山东中医药大学)

左 伋 (复旦大学)

李 兰 (山东中医药大学)

刘 炎 (南通大学)

刘 雯 (复旦大学)

宋晓冬 (滨州医学院)

张 军 (同济大学)

金 洁 (江苏大学)

岳凤珍 (兰州大学)

郭 锋 (复旦大学)

谢 菁 (石河子大学)

夏米西努尔·伊力克 (新疆医科大学)

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/左伋,郭锋主编. —5版. —上海:复旦大学出版社,2015.6
(复旦博学·基础医学系列)
ISBN 978-7-309-11467-6

I. 医… II. ①左…②郭… III. 医学-细胞生物学-医学院校-教材 IV. R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第112775号

医学细胞生物学(第五版)

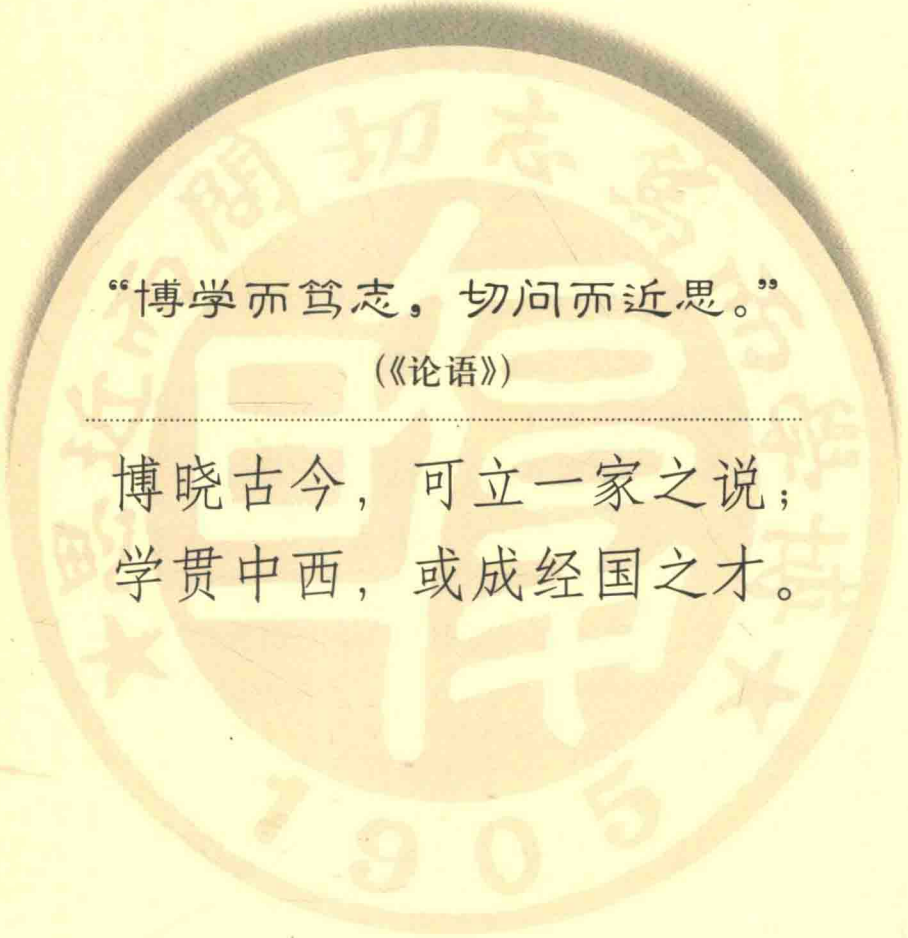
左 伋 郭 锋 主编
责任编辑/魏 岚

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
杭州长命印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 15.5 字数 358 千
2015年6月第5版第1次印刷
印数 1—5 100

ISBN 978-7-309-11467-6/R·1464
定价:45.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

The background of the page features a large, faint, circular seal of Fudan University. The seal contains the university's name in Chinese characters '復旦大學' and the founding year '1905' at the bottom. The text '博學而篤志，切問而近思' is superimposed on the seal.

“博學而篤志，切問而近思。”

(《論語》)

博曉古今，可立一家之說；
學貫中西，或成經國之才。

作者简介

左伋 1961年7月出生。现任复旦大学基础医学院细胞与遗传医学系主任、教授、博士生导师，复旦大学教学指导委员会委员，中国优生科学协会会长，中国细胞生物学会医学细胞生物学会分会副会长等。享受国务院特殊津贴。

从事教学和研究工作至今30余年。主要从事心脑血管疾病的细胞生物学、遗传学与分子生物学研究，特别聚焦于分子伴侣与蛋白折叠在心脑血管发生、发展及干预中的作用，主持或参与多项国家自然科学基金、博士点基金、上海市基础科学重点项目、上海市自然科学基金资助的科研项目。在国内外发表论文120余篇，其中SCI论文35篇。申报国家专利3项，研究成果先后获上海市科技进步二等奖、卫生部科技进步三等奖等。主编普通高等教育“十一五”国家级规划教材《医学细胞生物学》（第四版）（复旦大学出版社）、“十二五”国家级规划教材《医学细胞生物学》（第三版）（人民卫生出版社），主讲的课程被评为上海市重点建设课程和国家级精品课程，所领衔的教学团队为国家级教学团队。曾获宝钢优秀教师奖、复旦大学校长奖、上海市教学名师奖和上海市模范教师称号等。

郭锋 2000年毕业于复旦大学上海医学院，长期从事细胞生物学教学和科研工作。2013年赴美国Yale大学医学院进修。复旦大学精品课程“细胞生物学”和全英文课程“细胞生物学”负责人。在国内外发表多篇论文。

内 容 提 要

《医学细胞生物学》（第四版）出版以来，疾病发生的分子细胞生物学机制的研究、干细胞（工程）和再生医学的研究、神经退行性疾病的研究、肿瘤的系统研究（发生、转移、诊断与治疗）、细胞治疗等都已经成为细胞生物学和临床医学研究的热点，有些已在临床上得到了初步应用。为了更好地反映学科进展和医学教育的发展趋势，我们对教材进行了修订。

新版教材在更新知识的同时，仍然保持原有的“在描述细胞基本结构的基础上，按细胞的功能体系介绍细胞生物学的基本知识”这一结构框架，包括绪论、第一篇细胞的基本结构（含7章）和第二篇细胞的生命活动（含9章）。这样的安排更清晰地反映了学科的特点、核心内容和医学教育的基本规律，更有利于刚进入医学院的学生学习。

本教材可作为临床医学、基础医学、预防医学、护理学、卫生事业管理、医学生物技术、药学等医学专业及其相关专业的教学用书。

前 言

《医学细胞生物学》(第四版)出版至今已有5年了。5年来,细胞生物学在理论上和技术上又有了进一步的发展,对现代医学的影响也越来越深入。为了更好地反映学科进展和医学教育的发展趋势,在复旦大学出版社支持下,我们在2014年7月在山东烟台首次召开了全体编委参加的编写会议,对《医学细胞生物学》(第四版)的修订进行了讨论。在肯定上一版教材的基础上,编委们提出了宝贵的修改意见,秉承上一版在细胞基本结构的基础上按细胞的功能体系介绍细胞生物学基本知识的特点,我们对全书的框架实施了调整,并进行了分工、编写、主审审稿、主编定稿等工作,最终交付出版社。

改版后的《医学细胞生物学》包括绪论、第一篇细胞的基本结构(含7章)和第二篇细胞的生命活动(含9章)。这样的安排更清晰地反映了学科的特点、核心内容和医学教育的基本规律,更有利于刚进入医学院的学生学习,但效果尚待在教学实践中进行检验。

在编写过程中,复旦大学基础医学院对教材的编写给予了大力支持;安徽大学生命科学学院院长刘大海教授对如何紧跟学科发展前沿,编写一本适用性强的教材提出了指导性意见。在烟台召开编写会议期间,滨州医学院的宋晓冬教授为会议的召开提供了很好的保障,在此一并感谢。

由于细胞生物学是一个飞速发展的学科,医学教育和教学的模式也在发生着改变,新知识的取舍、编写的方式都是待研究的课题。因此,我们所呈现给大家的本版教材一定还存在不少缺点,欢迎读者给予批评指正,以便再版时修正。

左 伋

2015年6月

目 录

绪论	1
第一节 细胞生物学学科概述	1
第二节 细胞生物学的形成与发展	2
第三节 医学细胞生物学	4

第一篇 细胞的基本结构

第一章 细胞的基本特征	10
第一节 细胞的起源与进化	10
第二节 细胞的分子基础	14
第三节 细胞的基本特征	25
第二章 细胞膜	29
第一节 细胞膜的化学组成	29
第二节 细胞膜的分子结构	32
第三节 细胞膜的生物学特性	35
第四节 细胞表面	38
第三章 内膜系统	41
第一节 内质网	41
第二节 高尔基复合体	43
第三节 溶酶体	44
第四节 过氧化物酶体	47
第五节 囊泡	48
第四章 线粒体	49
第一节 线粒体的形态、数量和结构	49
第二节 线粒体的遗传体系	52
第三节 线粒体核编码蛋白的转运	53
第四节 线粒体的起源	55
第五节 线粒体的分裂与融合	56
第六节 线粒体自噬	57
第七节 线粒体的功能	58

第五章 细胞骨架	59
第一节 微管	59
第二节 微丝	63
第三节 中间丝	65
第六章 细胞核	67
第一节 核膜	67
第二节 染色质与染色体	69
第三节 核仁	72
第四节 核基质	74
第七章 细胞外基质	75
第一节 细胞外基质的主要成分	75
第二节 细胞外基质与细胞的相互作用	80

第二篇 细胞的生命活动

第八章 细胞的物质运输	84
第一节 离子和小分子的跨膜运输	84
第二节 生物大分子和颗粒的跨膜转运	90
第三节 细胞内蛋白质的转运	93
第四节 细胞内蛋白质的加工和分泌	101
第五节 细胞物质运输与医学	105
第九章 细胞的能量转换	106
第一节 细胞呼吸与能量分子	106
第二节 细胞的能量转换	108
第三节 细胞能量代谢与医学	116
第十章 细胞信号转导	119
第一节 细胞信号转导概述	119
第二节 胞外信号	120
第三节 受体	121
第四节 细胞内信号传递关键分子及其特性	125
第五节 G 蛋白偶联受体信号转导途径	127
第六节 酶偶联膜表面受体介导的信号通路	132
第七节 其他膜表面受体介导的重要信号通路	136
第八节 信号转导途径的主要特点	137
第九节 信号转导与医学	138
第十一章 细胞运动	141
第一节 细胞运动的形式	141
第二节 细胞运动的机制与实例	143
第三节 细胞运动的调节	151

第四节	细胞运动与医学	152
第十二章	细胞内遗传信息的流动	155
第一节	遗传信息的储存和表达	155
第二节	遗传信息表达的调控	160
第三节	遗传信息表达调控的复杂性	163
第四节	遗传信息流动与医学	171
第十三章	细胞增殖	174
第一节	概述	174
第二节	细胞周期各期的主要特征	176
第三节	细胞增殖的调控因素	179
第四节	减数分裂和生殖细胞的发生	185
第五节	细胞周期与肿瘤	188
第十四章	细胞分化	190
第一节	细胞分化的基本概念	190
第二节	细胞的分化潜能	192
第三节	细胞分化的分子基础	194
第四节	干细胞	197
第五节	细胞分化与医学	211
第十五章	细胞衰老	215
第一节	细胞的衰老	215
第二节	端粒、端粒酶与细胞衰老	218
第三节	细胞衰老机制	219
第十六章	细胞死亡	221
第一节	细胞死亡的概念、分类及基本特征	221
第二节	细胞凋亡的机制	227
第三节	细胞凋亡与疾病	231
英文索引		234
参考文献		238

绪 论

生物学(biology)是研究生命体(或生物)生命现象及其规律的一门学科,包括新陈代谢、生长、发育、分化、遗传、变异、运动、衰老、死亡等。生物学从19世纪初诞生以来不断发展,尤其是近几十年,物理的、化学的、计算的理论和技术在生物学领域的渗透使生物学得到了迅速的发展。科学家一方面在探讨生命的科学本质,同时也在探讨生物学在与其相关的医学、农业等领域中的应用,生物学遂已经成为一门综合性科学,即生命科学(life science)。由于生命体的复杂性,所以科学家研究生物学的立足点也不同,可以从生物的不同类型出发(如动物学、植物学、微生物学等),也可以从不同的结构功能角度出发(如发育生物学、干细胞生物学、遗传学等),还可以根据不同的层次(系统生物学、细胞生物学、分子生物学等)出发,细胞生物学就是从细胞这个层次研究生命的一个学科。

第一节 细胞生物学学科概述

细胞(cell)最早于1665年由Robert Hooke发现。它是组成包括人类在内的所有生物体的基本单位。这一基本单位的含义既包括了结构上的,也包括了功能上的。因此,只有从细胞水平上研究生物体的生命现象才是对生命现象最本质上的揭示。著名生物学家EB Wilson说:“所有生物学的答案最终都要到细胞中去寻找,因为所有生命体都是,或曾经是一个细胞。”

一、原核细胞和真核细胞

除了病毒、类病毒以外,所有生命体都是由细胞构成的。细胞分为原核细胞(prokaryotic cell)和真核细胞(eukaryotic cell)两大类。原核细胞由质膜包绕,没有明确的核,内部组成相对简单,如细菌、支原体等。真核细胞具有核膜包被的核,以及丰富的内膜结构、细胞器和细胞骨架,是原核细胞长期进化的结果。

二、细胞生物学学科及其发展

随着科学的发展,对细胞的研究重点也在不断地发生变化,从传统的细胞学(cytology)逐渐发展成了细胞生物学。细胞生物学(cell biology)以“完整细胞的生命活动(如新陈代谢、生长、发育、分化、遗传、变异运动、信号转导、衰老、死亡等)”为着眼点,从分子、亚细胞、细胞和细胞社会的不同水平,用动态的和系统的观点来探索和阐述生命这一基本单位的特性。

尽管如此,由于出发点的不同,也形成了若干不同的研究领域及分支学科,如从细胞的

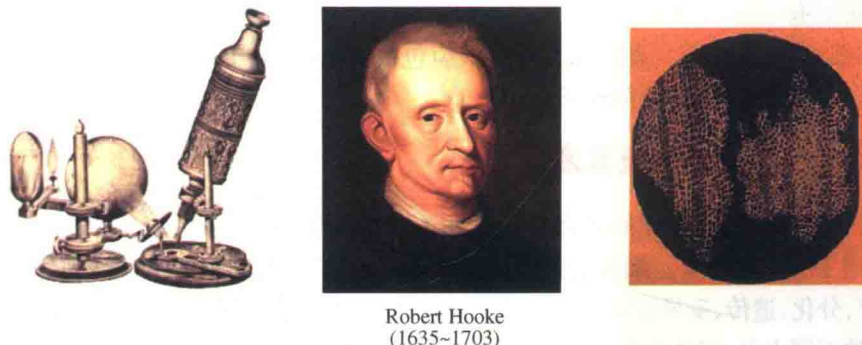
结构和功能角度研究细胞生物学的膜生物学(membrane biology)、细胞动力学(cytodynamics)、细胞能力学(cytoenergetics)、细胞遗传学(cytogenetics)、细胞生理学(cytophysiology);从细胞与环境角度研究细胞生物学的细胞社会学(cytosociology)、细胞生态学(cytoecology);以特定细胞为对象的癌细胞生物学(cancer cell biology)、神经细胞生物学(neural biology)、生殖细胞生物学(reproductive cell biology)和干细胞生物学(stem cell biology);与基因组学(genomics)、蛋白组学(proteomics)密切相关的细胞组学(cytomics)等,这与细胞生物学学科的飞速发展及其众多领域的广泛应用有关。

另一方面,细胞生物学与其他生命科学之间的相互交叉促进了其他生命科学的发展,也给细胞生物学本身带来了新的活力。在生命科学领域内的相邻学科中,细胞生物学和分子生物学(molecular biology)、发育生物学(developmental biology)及遗传学(genetics)的结构关系较近,内在联系密切,相互衔接和渗透最多。遗传学阐述生命遗传的原理和规律,发育生物学研究细胞特化过程中的性质改变,分子生物学聚焦于细胞组分纯化的大分子的结构和功能。这些学科分别从自己特有的研究路径对细胞进行研究,从不同的角度探索细胞的奥秘。其中,分子生物学的进步对细胞生物学的发展有重大的影响。最近 60 多年来,分子领域研究中发生的所有重大事件,如 DNA 双螺旋模型的提出、基因序列分析的开展、DNA 重组技术、RNA 分析技术和蛋白质分析技术的建立等都启发并推动细胞生物学向更深层次迅速地发展。

第二节 细胞生物学的形成与发展

一、细胞学说

1665 年,Robert Hooke 在用自己创制的简陋显微镜观察木栓薄片时发现了细胞(图绪-1),命名为 cell(希腊文 kytos,小室;拉丁文 *cella*,空的间隙)。1674 年,他还进一步观察到纤毛虫、细菌、精子等自由活动的细胞。1 个世纪之后,植物学家 Schleiden(1838)和动物学家 Schwann(1839)综合了植物与动物组织中的细胞结构,归纳成细胞学说(cell theory)(图绪-2)。在当时,这一学说对生物科学各个领域的影响都很大,人们几乎不能想象差别如此巨大的虫、鱼、鸟、兽、花草、树木,甚至人类,居然都有着共同的细胞基础。



图绪-1 Robert Hooke 用其发明的显微镜发现了细胞

Brown(1831)发现一切细胞都有细胞核。Purkinje(1839)提出“原生质”这一术语,为细胞化学成分的总体称。Schulze(1861)把细胞描述为:“细胞是赋有生命特征的一团原生质,其中有一个核。”

细胞病理学家 Virchow(1855)提出的名言“一切细胞只能来自原来的细胞”是细胞学说的重要发展。他提出了生物体的繁殖主要是由于细胞分裂的观点。

Flemming(1880)采用固定和染色的方法,在光学显微镜(以下简称光镜)下观察细胞的形态、结构,发现了细胞的延续是通过有丝分裂进行的,在分裂过程中有染色体形成,接着在光镜下相继观察到线粒体、中心体和高尔基复合体等细胞器。

胚胎发育开始于精卵结合,即受精,这是 Hertwig(1875)的一项重大发现。19 世纪末,他又发现了性细胞形成过程中的减数分裂现象,通过减数分裂可以保持各物种染色体数目的稳定。

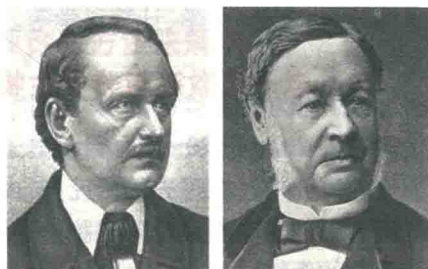
综合以上发现,Hertwig(1892)在他的《细胞和组织》一书中写道:“各种生命现象都建立在细胞特点的基础上。”他的著作标志着细胞学(cytology)已成为一门生物学科。至此,对于细胞的概念已经进一步发展,可归纳为以下几点:①细胞是所有生物体的形态和功能单位;②生物体的特性决定于构成它们的各个细胞;③地球上现存的细胞均来自细胞,以保持遗传物质的连续性;④细胞是生命的最小单位。

但在这一阶段,由于方法上的局限性,对细胞的研究只停留在形态观察上,对功能的研究则少有进展。

二、多学科渗透

多学科渗透是现代科学,特别是生命科学发展的特点。以 2003 年度的诺贝尔生理学或医学奖为例可以清楚地看出这一点。2003 年度的诺贝尔生理学或医学奖授予了物理学家 Lauterbur 与 Mansfield,以表彰他们在磁共振领域所做的工作。他们的发现使得现代磁共振诊断技术得以产生。这一方法可以产生人体器官的三维图像,使潜伏的疾病得以被发现,这是物理学与医学结合的成果;与此同时,约翰·霍普金斯大学医学院教授 Peter Agre 的研究发现了细胞膜上存在有水通道(water channel),洛克菲勒大学医学院教授 Roderick Mackinnon 对细胞的离子通道结构和机制的研究取得了大量的成就。这些发现对于治疗许多与肾脏、心脏、肌肉和神经系统有关的疾病十分重要。因此,这两位医学院的教授获得了 2003 年度的诺贝尔化学奖。

事实上,从 20 世纪初至中叶的这一时期里,细胞学的主要特点是与生物科学等相邻学科之间的相互渗透,尤其是与遗传学、生理学和生物化学的结合,并采用了多种实验手段,对细胞的遗传学(主要是染色体在细胞分裂周期中的行为)、细胞的生理功能和细胞的化学组成进行了大量的研究,对细胞运动、细胞膜的特性、细胞的生长、细胞分泌、细胞内的新陈代谢和能量代谢等提出了新的观点。这一阶段的细胞研究已逐步由纯形态的细胞学阶段发展为细胞生物学阶段;20 世纪中叶之后的年代里,细胞生物学的发展还得到了非生物学科的



Matthias Jacob Schleiden

Theodor Schwann

图绪-2 提出细胞学说的植物学家 Matthias Jacob Schleiden 和动物学家 Theodor Schwann

支持,如物理学、化学、计算科学等。

三、电子显微镜与分子生物学的结合

进入 20 世纪 30~50 年代,电子显微镜(以下简称电镜)技术和分子生物学技术被用于细胞的研究中。在过去的研究中,由于技术上的局限,很难研究细胞内部复杂的结构成分,电镜的出现与应用使观察细胞的内部亚微结构成为可能,从而使细胞生物学的研究进入一个崭新的领域;另一方面,自从 50 年代 Watson 和 Crick 阐明了 DNA 分子的双螺旋结构以后,对于基因的结构、表达及表达的调控、基因产物如何控制细胞的活动等有了越来越多的阐述,细胞内信号传导、物质在细胞内转运、细胞增殖的调控及细胞衰老与死亡机制的不断积累。所有这些都使细胞的研究进入了全新的境界,即从分子角度、亚细胞角度探讨细胞的生物学功能。由此,细胞生物学已发展成为分子细胞生物学(molecular cell biology)。

四、系统理论进入细胞生物学学科领域

由于细胞是一个生命的综合体,着眼于细胞内某一分子、某一结构、某一功能的传统研究显然不能代表细胞生命活动的真实状态。因此,系统理论(systems theory)被引入细胞生物学研究理念中。20 世纪 70~80 年代首先采用系统方法研究生态系统、器官系统,并奠定了系统生态学、系统生理学这些学科的基础。随着人类基因组计划的完成,对于 RNA、蛋白质的研究越来越深入,数字化、网络化的概念越来越成为细胞功能研究的主流。因此,以细胞为对象的系统生物学(systems biology)应运而生。它是以细胞作为一个系统,研究系统内各种因素,获得 DNA、RNA 及蛋白质相互作用及所构成网络等各方面整合的信息,建立能描述系统结构和行为的数学模型,最后借此模型系统研究系统的功能、运作、异常及其干预。

综上所述,细胞学研究经历了从细胞学说的确立、细胞形态的描述到从分子和亚细胞角度全面研究细胞生物学功能的漫长阶段。展望未来,细胞的研究将进一步揭示生命的基本特征,并广泛用于工业、农业、环境和医学卫生等各领域。

第三节 医学细胞生物学

医学是以人体为研究对象,探索人类疾病的发生、发展机制,并对疾病进行诊断、治疗和预防的一门综合学科。医学科学不断地吸收和运用其他学科,尤其是生命科学的新知识和新技术,以提高本学科的整体水平,并推动医学科学研究向前发展。医学院校开设的细胞生物学课程和开展的细胞生物学科学研究构成了基础医学和临床医学的重要基础。它主要是以人体细胞为对象,以疾病的研究作为出发点,进而为探讨疾病的发生机制、开展疾病的早期诊断、特异性诊断、预后评估及寻找疾病的临床干预方法奠定基础,通常也被称为医学细胞生物学(medical cell biology)。细胞生物学与医学实践紧密地结合,不断地开辟新的研究领域,提出新的研究课题,努力地探索人类衰老病死的机制,研究疾病的发生、发展和转归的规律,力图为疾病的预防、诊断、治疗提供新的理论、思路 and 方案,为最终战胜疾病、保障人类健康作出贡献。

一、医学上的许多问题需要用细胞生物学的理论和方法来解决

如前所说,细胞生物学与临床医学有着很大的关系,而且这种关系直接影响着 21 世纪临床医学科学的发展。近年来,国际医学界提出的转化医学(translational medicine)的概念就是两者紧密联系的具体表现。

转化医学致力于利用包括现代分子生物技术在内的各种方法将实验室研究成果迅速转化为可进行临床应用的医药产品或诊疗技术,同时通过临床的观察分析为基础医学研究提供思路、优化实验设计,从而形成良性循环,最终实现整体医疗水平的提高。这种“实验台-病床边-实验台”(bench to bedside)的相互联动,在从事基础科学的研究者和了解患者需求的医生之间建立起有效的联系,打破了基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障,把实验室研究成果快速地转化为临床实践,从而加速新药的开发和新治疗方法的确立,也有利于对疾病的预测和相关政策的制定,促进医学事业的发展。

(一) 细胞生物学与疾病发病机制探讨

人类疾病是细胞病变的综合反映,而细胞病变则是细胞在致病因素的作用下,组成细胞的若干分子相互作用的结果。外在的致病因素(物理的、化学的或生物的)和内在的致病因素(遗传的)都可能通过这种或那种途径影响细胞内的分子存在及其所形成的网络系统,而导致细胞发生分子水平上的变化,并进一步导致建立在这些分子基础上的亚细胞及细胞水平上的病变。在人类的疾病谱中绝大多数疾病的发病机制尚不清楚,因而还不能提出针对性的分子干预措施,相应地就不会有有效的临床治疗药物。因此,从细胞水平深入地研究疾病的发病对揭示疾病本质、探讨有效治疗方法具有重要的意义。

(二) 细胞生物学研究与疾病的早期诊断

疾病的诊断除了必要的病原学检查外,更主要的是有赖于疾病所带来的异常特征,整体水平、生化水平、细胞水平或分子水平的变化,都可能是疾病诊断的依据;然而整体水平或生化水平的变化,往往是细胞已经发生了严重的,甚至是发生不可恢复的变化以后才出现的。因此,依靠这些特征进行诊断往往无助于疾病的治疗;而细胞或细胞内分子水平的变化往往是在疾病的早期,甚至是在尚未对细胞代谢产生某种影响的情况下就已经存在或已经发生。因此,通过细胞或细胞内分子水平的变化来进行诊断就很容易获得早期诊断,这也就十分有利于疾病的早期治疗,而研究和探索疾病状态下的细胞及分子水平的变化是现代医学领域最令人鼓舞的领域,并因此诞生了分子诊断学(molecular diagnostics)这一前沿学科。

(三) 细胞将成为疾病治疗的靶点和载体

一方面,疾病的治疗有赖于对疾病机制的深入了解,只有这样才能筛选出具有针对性的药物以获得最大的治疗效果,并最大限度地减少药物的毒副作用;另一方面,基因治疗已成为 21 世纪具有一定潜力的治疗方法之一,而基因治疗是建立在分子生物学,特别是细胞生物学的基础上的:用特定的细胞携带特定的基因,转入特定的患者细胞中,再回输入患者体内,弥补患者细胞基因表达上的缺陷,提高细胞的抗病能力,减低细胞内毒性物质的作用,恢复细胞内已发生紊乱的新陈代谢,从而达到治疗目的;再一方面以 CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9 nickase) 系统为引领的基因编辑技术已在多种模式生物中广泛应用,为构建更高效的基因定点修饰技术提供了全新的平台,也为定点治疗基因缺陷引起的疾病指出了新方向;另外,细胞或经过修饰的细胞(如干细胞)移植

或细胞治疗(cell therapy)在现代疾病治疗学上具有重大的应用前景,被移植的细胞和一定的生物材料(或高科技材料)相结合也是现代医学组织工程学的基础;最后,通过细胞融合或细胞杂交技术生产某些生物大分子,后者则可用于疾病的治疗和诊断。

总之,作为生命科学领域的前沿学科之一,医学细胞生物学已被用于探索 and 解决生命科学领域中所有重大问题。21 世纪的医学也将全面走向分子医学(molecular medicine)和个体化医学(individual medicine)时代。疾病的诊断和治疗都有赖于对疾病细胞机制的最终揭示。其中,细胞生物学的研究是不可缺少的。

二、细胞生物学的研究促进了医学的发展

对细胞各种生命现象的研究都有可能直接或间接地应用于医学领域,为医学带来革命性变化。近年来,转化医学的形成就是细胞生物学与临床医学密切结合的产物。以下仅举几个方面予以说明。

(一) 细胞分化

细胞分化(cell differentiation)是指从受精开始的个体发育过程中细胞之间逐渐产生稳定性差异的过程。在人胚胎早期,卵裂球的细胞之间没有形态和功能上的差别;但胎儿临出生前,体内已出现了上百种不同类型的细胞,这些细胞在结构、生化组成和功能方面表现出明显的差异。从受精卵发育为成体过程中的细胞多样性的出现是细胞分化的结果。细胞分化的分子基础是核中含有完整遗传指令的基因的选择性的、具有严格时空顺序的表达,随后转录生成相应的 mRNA,进而指导合成特殊功能的蛋白质。细胞分化的关键调控发生在转录水平,转录因子组合对细胞分化具有重要的作用,有些转录因子对多种细胞分化起作用,有的只对特定的基因表达有效。

分化具有相对的不可逆性受到了医学家的特别关注。在一般情况下,已经分化为某种特异的、稳定型的细胞不可能逆转到未分化状态或者不能转变成其他类型的分化细胞。但在某些特殊情况下却存在例外:一种是去分化(de-differentiation),即分化细胞的基因活动方式发生逆转,细胞又回到原始或相对原始的状态;另一种是转分化(trans-differentiation),即细胞从一种分化状态转变为另一种分化状态。目前,对于细胞分化的研究集中在个体发育过程中出现分化差异的详细机制,以及多种因素(细胞因子、激素、DNA 甲基化、诱导等)对分化进程的调控作用。研究细胞分化的分子基础和调节因素不仅有助于揭示生物学的一些本质问题,而且对于探讨一些疾病(如肿瘤的发生与治疗)、器官与组织的再生修复都具有十分重要的指导意义。

(二) 细胞信号转导

人体的细胞无时无刻不在接受和处理来自胞内和胞外的各种信号,这些细胞信号的传递和整合在生命中具有重要作用。它不仅影响细胞本身的活动,而且能使单个细胞在代谢、运动、增殖和分化等行为上与细胞群体及机体的整体活动保持协调一致。目前,细胞信号转导(signal transduction)研究的重点是信号分子的种类及其受体、跨膜信号转导和胞内信号转导的途径和调控。信号转导机制的阐明不仅能加深对细胞生命活动本质的认识,也有助于研究某些疾病的发病机制和药物的靶向设计。在细胞正常的功能与代谢中,信号转导起着重要的作用,其过程和路径的任一环节发生障碍,都会使细胞无法对外界的刺激作出正确的反应,由此导致发生许多病理变化。

自身性免疫受体病是指机体对本身成分产生了受体的抗体,该抗体与受体结合后,受体的功能被关闭,由此导致疾病的发生。例如,重症肌无力患者的体内存在抗乙酰胆碱受体的抗体。继发性受体病是因机体自身代谢紊乱,引起受体异常发生的疾病。

另一类与信号转导有关的疾病为 G 蛋白异常疾病。G 蛋白的 α 亚基上含有细菌毒素糖基化修饰位点,经细菌毒素作用后,这些位点糖基化,可使 α 亚基的 GTP 酶活性失活或与受体结合的能力降低,导致疾病的产生。霍乱弧菌所致的腹泻是本类疾病的一个例子。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是调控细胞生长与增殖的一个关键通路。该通路将营养分子、能量状态及生长因子等信息整合在一起,调控细胞的生长、增殖、代谢、自噬、凋亡等生命过程。该通路的失调与多种人类疾病发生相关,包括癌症、糖尿病和心血管疾病。

信号转导通路中蛋白激酶异常也是疾病发生的原因。淋巴细胞有许多种类的酪氨酸激酶,它们在传递细胞特异的信号、调节机体免疫反应中起着重要的作用。这些激酶在组成及数量上的异常将导致免疫功能低下的发生。临床上常见的 X 染色体关联的免疫功能低下的病因即与 B 细胞酪氨酸激酶的异常相关。

(三) 肿瘤细胞生物学

肿瘤发生(tumorigenesis)机制是医学细胞生物学研究的一个非常重要的领域。恶性肿瘤细胞的许多生物学行为,包括分化水平、增殖过程、迁移特性、代谢规律、形态学特点等与正常体细胞相比都有非常明显的变化。近年来,对癌细胞的低分化和高增殖的超微结构和生物学特征已经进行了较详细的研究。目前,肿瘤细胞生物学研究集中在以下领域:癌基因和抑癌基因与肿瘤发生的关系;癌干细胞的特性;恶性肿瘤的逆转,包括肿瘤细胞跨膜信号转导系统和胞内信号转导途径的特点,以及癌细胞去分化机制;肿瘤细胞的增殖和细胞周期调控与肿瘤的发生和发展的关系等。

除上述因素外,研究者们还从部分实体性肿瘤和血液系统肿瘤中分离或鉴定出来少量具有无限的增殖能力和肿瘤诱生能力的细胞,从这些细胞中可以产生出新的肿瘤细胞,因此,被称为肿瘤干细胞(cancer stem cell)。肿瘤干细胞可以来源于干细胞、谱系祖细胞或已部分分化的细胞,具有选择性诱导肿瘤发生和细胞恶性增殖、通过自我更新形成相同的肿瘤干细胞及进一步分化为成熟的肿瘤子代细胞等生物学特征。

癌细胞是否可以逆转为正常细胞是医学上特别关注的一个问题。临床上,确有恶性肿瘤未经治疗而自愈的现象。目前,已发现可以在实验条件下使畸胎瘤转化为正常细胞,同时实验证明有些肿瘤细胞可以被某些药物[如维 A 酸(retinoic acid)、二甲基亚砷、环六亚甲基双乙酰胺等]诱导分化,失去恶性表型特征。例如,维 A 酸和小剂量三氧化二砷(As_2O_3)已经被应用于治疗早幼粒细胞白血病,可以使诱导分化受阻的幼稚粒细胞分化成熟,使白血病获得临床完全缓解,其效果明显优于放疗和化疗,同时也可避免放疗和化疗杀伤正常分裂细胞的副作用。许多研究证明癌细胞的诱导分化是可能的。但是,要解决癌细胞的逆向分化问题还需要对细胞分化及其调控的详细机制及分化和恶性转变的关系做大量的、更深入的研究工作。

(四) 干细胞生物学与再生医学

干细胞(stem cell)研究是目前细胞生物学的一个热点。体内具有增殖能力,能够分化生成不同类型细胞的原始细胞称为干细胞,主要包括胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES 细胞)和组织特异性干细胞(tissue specific stem cell, 简称组织干细胞)。胚胎干细胞分化为