



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

北京大学医学教材

医学细胞生物学 (第3版)

MEDICAL CELL BIOLOGY

杜晓娟 主编



北京大学医学出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
北京大学医学教材

医学细胞生物学

MEDICAL CELL BIOLOGY

(第3版)

主 编 杜晓娟

副主编 白 云 张 页 杨宏新

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

白 云 (北京大学医学部)	文锦华 (北京大学医学部)
杜晓娟 (北京大学医学部)	吴 松 (深圳大学附属罗湖医院)
郭风劲 (重庆医科大学)	杨 华 (北京大学医学部)
何其华 (北京大学医学部)	杨 洁 (天津医科大学)
李 莉 (北京大学医学部)	杨宏新 (内蒙古医科大学)
李 扬 (北京大学医学部)	杨建一 (山西医科大学)
刘朝晖 (承德医学院)	张 页 (北京大学医学部)
刘羿男 (北京大学医学部)	甄红英 (北京大学医学部)
沈 丽 (北京大学医学部)	

北京大学医学出版社

YIXUE XIBAO SHENGWUXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学细胞生物学 / 杜晓娟主编. —3版. —北京:
北京大学医学出版社, 2016. 8

北京大学医学教材

ISBN 978-7-5659-1442-3

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

中国版本图书馆CIP数据核字 (2016) 第177309号

医学细胞生物学 (第3版)

主 编: 杜晓娟

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 靳新强 刘陶陶 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 850mm × 1168mm 1/16 印张: 21.5 插页: 1 字数: 620千字

版 次: 1995年11月第1版 2016年8月第3版 2016年8月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1442-3

定 价: 49.00元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

2014年我们申请编写新版《医学细胞生物学》教材，组织编写教材是一件很难的事情。首先，我感谢北京大学医学部细胞生物学系的教学骨干们，他们都积极参与了编写工作；同时，我们联系了内蒙古医科大学、山西医科大学、重庆医科大学、天津医科大学和承德医学院的细胞生物学系的老师们一起参与编写，得到了大家的积极响应。之后我们面临的问题是如何编写这部新版教材：根据我们多年的教学经验，学生们认为细胞生物学的内容较多，不容易掌握，因此，在这本教材中，我们把需要掌握的基本要领进行了总结，并加到了每章的开始部分，并把每章的重点内容列出，旨在使大家对本学科有兴趣，并很好地掌握所学知识。另外经过多次编委会讨论后我们决定将整本教材的布局进行修改，同时对有些章节的内容进行调整。

首先，为尽量减少相关章节对相同内容的重复、并保证章节内容的衔接，我们按照内容的关联性把整本教材分成几部分，分配给几位老师负责。其中，“细胞膜与细胞表面”“细胞连接和细胞极性”“细胞信号传导”由张页老师参与编写并总体审校；“细胞质”“细胞的内膜系统”“囊泡运输”和“线粒体”由沈丽老师参与编写并审校；“干细胞”和“细胞分化”由白云老师参与编写并审校；“细胞骨架”“细胞核”“细胞增殖与调控”由我参与编写并审校；“细胞衰老”和“细胞死亡”由李莉老师参与编写并审校。同时，增加了“细胞生物学研究方法与技术”一章，这章内容由白云老师和北京大学医学部分析中心负责荧光显微镜研究的何其华老师负责。我们几位老师一起进行了多次讨论、修改，在这个过程中我也学到了很多知识，并被几位教授的敬业精神感动。尤其是沈丽教授和张页副教授，他们对整本教材的把握让我看到了自己的差距。在此，特向两位老师致敬！

其次，由于组稿的费用有限，我们系的刘羿男老师和我已经毕业的学生刘慧蛟同学主动申请为我们的教材画图，这本教材共208图，工作量大，而且由于新的课程安排，我们的教材要提前出版，留给画图的时间也非常有限，羿男老师和惠蛟同学利用业余时间加班加点来完成画图，而且不断修改，从未计较过是否有报酬。在此，我代表全体编委会对他们表示深深的敬意和感谢！同时，感谢深圳大学附属罗湖医院对本教材定稿会的组织和支持！

另外，我们在编写这部教材的过程中参考了前辈的书籍，同时我借鉴了安威老师组织编写教材的经验，在此表示感谢！

由于我们的水平和经验有限，这本教材一定存在很多不足，希望得到所有老师和同学们的指正。最后要说明的是：这本教材凝集了我们编委会所有老师的心血，请使用者尊重原创，任何盗版行为都将被谴责！

杜晓娟

2016年7月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 细胞生物学的发展简史	1
一、细胞的发现和细胞学说的建立	1
二、显微水平的实验细胞学时期	2
三、超(亚)显微细胞学时期	2
四、分子细胞生物学时期	3
第二节 医学细胞生物学的研究内容和意义	3
一、医学细胞生物学的研究内容	3
二、细胞生物学与医学的关系	4
第三节 细胞的基本特性	6
一、原核细胞与真核细胞	6
二、细胞的基本特性	9
第四节 医学细胞生物学的研究热点与进展	13
一、细胞生物学的研究热点	13
二、细胞生物学研究的进展	17
第二章 细胞生物学研究方法和技术	18
第一节 显微镜技术	18
一、生物光学显微镜	18
二、电子显微镜	21
第二节 激光扫描共聚焦显微镜	21
一、激光扫描共聚焦显微镜的基本原理	22
二、激光扫描共聚焦显微镜在生物医学中的应用	22
第三节 细胞化学技术	26
一、酶细胞化学技术	27
二、核酸的化学技术	27
三、糖类与脂类的细胞化学	28
四、免疫细胞化学技术	28
五、荧光化学技术	29
第四节 细胞及其组分的分离纯化与分析	30
一、自然纯化	30
二、人工纯化	30
三、流式细胞技术	31
第五节 细胞培养	35
一、细胞体外培养的环境及条件	35
二、培养细胞的生命期	36
三、细胞培养的基本技术	37



第六节 体细胞动物克隆和基因修饰技术	38
一、体细胞动物克隆技术	38
二、基因修饰技术	41
二、CRISPR/Cas9 系统	43
第三章 细胞膜与细胞表面	46
第一节 细胞膜的化学组成与分子结构	47
一、膜脂的种类和结构	48
二、膜蛋白质的种类、结构及功能	49
第二节 生物膜的结构模型和特性	51
一、生物膜的结构模型	51
二、生物膜的特性	53
第三节 细胞表面	56
一、细胞表面的概念	56
二、细胞外被的结构与功能	57
三、膜糖的种类、存在方式与功能	57
四、细胞皮质的结构与功能	57
五、细胞表面的特化结构	58
第四节 细胞膜的跨膜运输	59
一、被动运输	60
二、主动运输	61
第五节 细胞膜与疾病	64
一、质膜与肿瘤	64
二、膜转运系统异常性疾病	64
三、膜受体异常病	65
第四章 细胞质	66
第一节 细胞质基质	67
一、细胞质基质的化学组成	67
二、细胞质基质的功能	67
第二节 核糖核蛋白体	68
一、核糖核蛋白体的基本类型与化学组成	68
二、核糖核蛋白体的形态结构	68
三、核糖核蛋白体与蛋白质合成	69
四、真核细胞翻译启动因子	71
五、翻译水平的调节	71
第三节 蛋白酶体	72
一、泛素-蛋白酶体系统对蛋白质的降解	73
二、非泛素依赖蛋白酶体降解途径	79
三、泛素蛋白酶体系统与疾病	81
第五章 细胞的内膜系统	83
第一节 内质网	84

一、内质网的形态结构和类型	84
二、内质网的功能	86
三、内质网与疾病	93
第二节 高尔基复合体	94
一、高尔基体的形态结构和特征	95
二、高尔基体的分布与数量	96
三、高尔基体的化学组成	96
四、高尔基体的极性及其鉴定方法	97
五、高尔基体的功能	98
第三节 溶酶体	101
一、溶酶体的一般特征	101
二、溶酶体的类型	101
三、溶酶体的形成	102
四、溶酶体的功能	103
五、溶酶体与疾病	105
第四节 微 体	106
一、过氧化物酶体的形态、大小和数量	106
二、过氧化物酶体的酶	107
三、过氧化物酶体的功能	107
四、过氧化物酶体的发生	108
第六章 囊泡运输	109
第一节 囊泡运输概述	110
一、囊泡运输的概念、类型及基本过程	110
二、囊泡的概念、类型及其生成过程	110
第二节 胞吞作用	116
一、缢断蛋白依赖的胞吞作用	117
二、缢断蛋白参与的胞吞作用	117
三、缢断蛋白非依赖的胞吞作用	118
第三节 胞内囊泡运输	119
一、内质网向高尔基体的囊泡运输	119
二、高尔基体向内质网的反向囊泡运输	120
三、高尔基体向胞内膜性细胞器的囊泡运输	122
四、胞内其他膜性细胞器之间的囊泡运输	122
第四节 胞吐作用	123
一、从高尔基体到细胞膜	123
二、分泌泡的囊泡运输途径	124
三、胞外体的囊泡运输途径	124
第五节 囊泡运输与疾病	124
第七章 线粒体	126
第一节 线粒体的起源	127
第二节 线粒体的形态、结构与功能	127



一、线粒体的形态	127
二、线粒体的结构	128
三、线粒体的功能	130
第三节 线粒体 DNA 的复制与增殖	132
一、线粒体 DNA 的复制	132
二、线粒体的增殖	133
第四节 线粒体蛋白质的输入	133
一、胞质中合成的蛋白质向线粒体输入	133
二、蛋白质向线粒体不同部位的运输途径	134
第五节 线粒体与疾病	136
第八章 细胞骨架	138
第一节 微丝	139
一、微丝的成分、组装和形态	139
二、微丝在细胞内的主要存在形式	146
三、微丝的生物学功能	146
四、作用在微丝上的特异性药物	147
第二节 微管	147
一、微管的组成成分和组装	147
二、细胞内微管的存在形式	149
三、微管马达蛋白质	152
四、微管的生物学功能	154
五、针对微管的特异性药物	155
第三节 中间纤维	155
一、中间纤维的组成和结构	155
二、中间纤维的分类	157
三、中间纤维的生物学功能	157
三、中间纤维结合蛋白	159
第四节 细胞骨架与疾病	159
一、细胞骨架与呼吸系统疾病	159
二、细胞骨架与神经系统疾病	160
三、中间纤维与遗传性疾病	160
四、细胞骨架与肿瘤	160
第九章 细胞核	162
第一节 细胞核的大小、形态和基本结构	163
一、细胞核的大小	163
二、细胞核的形态	163
三、细胞核的基本结构	163
第二节 细胞核膜与核孔复合体	164
一、核被膜	164
二、核孔与核孔复合体	166
第三节 通过核孔的物质运输过程	169

一、核孔运输的引导序列和转运受体	169
二、通过核孔的物质转运过程	171
第四节 核仁的结构与功能	173
一、细胞核仁的化学组成和结构	173
二、核仁的功能	175
三、核仁周期	177
第五节 染色体的基本结构	178
一、染色质的主要组成成分	178
二、染色质的结构	178
三、中期染色体的形态结构	180
四、染色体 DNA 的三种功能元件	182
第六节 细胞核基质组成与功能	182
一、核基质的形态结构和化学组成	182
二、核基质的主要功能	183
第十章 细胞增殖与调控	185
第一节 细胞周期及各时相的特点	186
一、细胞周期的概念	186
二、细胞周期各时相的特点	187
第二节 细胞周期时间的测定和细胞同步化	188
一、细胞周期时间的测定	188
二、细胞周期同步化	189
第三节 细胞周期调控的关键分子	191
一、细胞周期蛋白	191
二、周期蛋白依赖性蛋白激酶	192
三、CDK 抑制蛋白	192
第四节 细胞周期的驱动	193
第五节 细胞周期的调控	194
一、生长因子对细胞周期的调节作用	194
二、蛋白质的磷酸化对细胞周期的调控	195
三、重要蛋白质的水解对细胞周期的调控	195
四、CKI 对细胞周期的调控	196
第六节 细胞周期检验点	196
一、DNA 损伤检验点	197
二、纺锤体组装检验点	198
第七节 有丝分裂	199
一、前期	199
二、前中期	200
三、中期	200
四、后期	201
五、末期	202
六、中心体周期	202
第八节 细胞周期调控与肿瘤	203



一、细胞周期与肿瘤发生	203
二、细胞周期与肿瘤的治疗	204
第十一章 细胞分化	205
第一节 细胞分化的相关概念	206
一、细胞分化的潜能	206
二、细胞决定	208
三、细胞分化的特点	209
第二节 细胞分化的影响因素	211
一、细胞分化的内在影响因素	211
二、细胞分化的外在影响因素	212
第三节 细胞分化的分子调控	215
一、组织特异性基因的时序性表达	216
二、组织特异性转录因子的调控	218
三、组合调控引发组织特异性基因的表达	218
第四节 细胞分化与肿瘤	219
一、肿瘤是细胞分化异常的疾病	220
二、诱导分化与肿瘤治疗	220
第十二章 干细胞	222
第一节 干细胞的基本特性	223
一、干细胞的自我更新	223
二、干细胞的多潜能分化	224
三、维持干细胞特性的分子调控机制	224
第二节 胚胎干细胞	227
一、ES 细胞的建系	227
二、ES 细胞生物学特性和鉴定标准	227
第三节 诱导多能干细胞	229
一、诱导多能干细胞的建立	229
二、诱导多能干细胞的应用前景	230
第四节 成体干细胞	233
一、造血干细胞	233
二、间充质干细胞	234
三、神经干细胞	235
四、表皮干细胞	236
五、肠道上皮干细胞	237
第五节 干细胞与再生医学	238
一、再生医学的概念、范畴	238
二、干细胞移植的再生治疗	239
第十三章 细胞信号转导	242
第一节 信号分子及受体	243
第二节 第二信使、信号开关与适配蛋白	244



一、第二信使	244
二、信号开关	244
三、适配蛋白	246
第三节 信号通路	247
一、TGF β -Smads 信号通路	248
二、Wnt 信号通路	249
三、Notch 信号通路	250
四、Hedgehog 信号通路	251
第四节 信号转导与疾病	253
一、受体相关性疾病	253
二、G 蛋白与疾病	253
三、蛋白激酶功能异常与疾病	253
第十四章 细胞外基质	255
第一节 细胞外基质的主要成分	256
一、糖胺聚糖与蛋白聚糖	256
二、胶原	258
三、弹性蛋白	260
四、纤连蛋白、层粘连蛋白与基膜	261
第二节 细胞外基质的主要受体	263
一、整合素	264
二、整合素介导的信号通路	264
三、整合素异常与肿瘤	265
第三节 细胞外基质的降解	266
第四节 细胞外基质的功能	267
一、细胞外基质的物理学作用	267
二、细胞外基质的生物学作用	267
第五节 细胞外基质相关疾病	269
一、糖胺聚糖和蛋白聚糖异常与疾病	269
二、胶原蛋白异常与疾病	270
三、弹性纤维异常与疾病	271
四、纤连蛋白和层粘连蛋白异常与疾病	271
第十五章 细胞连接和细胞极性	272
第一节 细胞连接	274
一、概述	274
二、闭锁连接	275
三、锚定连接	278
四、通讯连接	281
五、胞间桥	282
第二节 细胞极性	283
一、细胞极性的概念	283
二、细胞极性的模式	283

三、细胞极性的形成机制	285
四、上皮-间质变迁、内皮-间质变迁和间质-上皮变迁	290
第十六章 细胞衰老	293
第一节 细胞衰老的特征	294
一、衰老细胞形态、结构的变化	295
二、衰老细胞的主要特征——细胞周期停滞	296
三、衰老细胞的代谢	297
第二节 细胞衰老的诱发因素及其作用机制	297
一、端粒缩短或破坏——复制性细胞衰老	297
二、应激诱导的早熟性细胞衰老	298
三、细胞衰老的分子机制	299
第三节 细胞衰老的意义	301
一、细胞衰老与整体衰老	301
二、细胞衰老与肿瘤	301
三、细胞衰老与组织修复	302
第四节 抗衰老的研究	303
一、衰老的主要研究方法	303
二、抗衰老的策略	303
第十七章 细胞死亡	305
第一节 细胞凋亡	306
一、细胞凋亡的形态学特征及其生物学意义	306
二、细胞凋亡的经典通路及其关键分子	308
三、细胞凋亡的分子机制	311
四、凋亡细胞的检测	315
五、细胞凋亡与疾病	316
第二节 自噬与细胞死亡	317
一、细胞自噬的类型及特征	318
二、自噬的过程及其核心分子	319
三、自噬与细胞死亡	321
四、细胞自噬的检测	321
中英文专业词汇索引	323
主要参考文献	331
彩图	333



第一章 绪 论

引言

细胞生物学的发展不断为我们对人类疾病的认识、预防和治疗提供科学依据和方法。细胞生物学的发展经历了漫长的岁月,与解剖学、遗传学、生物化学以及分子生物学的发展相互依赖、相互促进,离不开相关学科的发展。细胞生物学是将细胞结构与细胞的生物学功能和生化过程联系起来进行研究的一门学科,显微镜的发明和应用的不断进步是细胞生物学研究的基础。

本章重点内容

1. 医学细胞生物学的研究内容和意义。
2. 细胞的基本特性。

第一节 细胞生物学的发展简史

细胞生物学经历了四个发展阶段:细胞的发现和细胞学说的建立时期、显微水平的实验细胞学时期、超(亚)显微细胞学时期和分子细胞生物学时期。

一、细胞的发现和细胞学说的建立

早在 1665 年,英国物理学家罗伯特·胡克(Robert Hooke)用一台可放大 140 倍的显微镜,在植物软木组织中观察到蜂窝状的小室结构,将这些小室称为“细胞”(cell)。1675 年列文虎克(Leeuwenhoek)用自制的高倍放大镜观察到了池塘中单细胞原生动物,在鲑鱼血液发现了红细胞,这是细胞发现的开始。1824 年 Dutrochet 观察了大量动植物材料后提出组织是以“极小的球状细胞”组成的理论。德国工业和化学染料的发展使显微镜分辨率提高,切片染色技术也得到提高,1831 年 R. Brown 在兰科植物的表皮叶片中观察到细胞核。1835 年 Valentin 在结缔组织细胞核中发现了核仁。1835 年 E. Dujardin 在低等动物根足虫和多孔虫的细胞内发现了透明的胶状物质(肉样质),1839 年 J. Purkinje 将神经细胞中的胶状物描述为原生质(protoplasm),将其命名为胞质并沿用至今。至此细胞核和细胞质被发现。

1838—1839 年德国植物学家 M. J. Schleiden 和动物学家 J. Schwann 在各自总结的动植物细胞研究的论著中认为:植物体和动物体都由细胞组成,首次创立了细胞学说(cell theory)。1861 年 M. J. Schultze 将细胞定义为:“细胞是赋有生命特征的一团有核原生质”。细胞学说认为:“细胞是有机体,动物和植物的有机体都是细胞的集合体”。细胞学说说明了动植物界的统一性,确定了细胞是生物有机体的结构和生命活动单位,是生物体个体发育、系统发生和进化起源的基础的概念。细胞学说开辟了生物学科的研究领域并成为推动细胞学发展成为一门独立科学的奠基石。

二、显微水平的实验细胞学时期

细胞生物学的发展与显微技术的应用以及遗传学的发展密切相关。

1. 细胞分裂及受精现象的发现 1841年 R. Remak 发现了鸡胚红细胞的直接分裂。1855年 R. Virchow 提出了“细胞来自细胞”和“通过细胞分裂传递遗传物质”的论点。19世纪末,由于切片机和染色方法的进步,研究者不断观察到染色体和有丝分裂现象:1870年 W. Waldeyer 在核分裂中看到杆状的染色体(chromosome);1879年 W. F. Flemming 在动物细胞发现了有丝分裂现象;1880年 Strasburger 在植物细胞发现了有丝分裂现象。Flemming 命名直接分裂为无丝分裂(amitosis),使用有丝分裂(mitosis)一词描述染色体纵裂并分配至两个子细胞的分裂过程,指出每一物种通过有丝分裂保持其染色体数目恒定。与此同时,1875年 O. Hertwig 在动物发现两性细胞融合受精;1877年 Strasburger 在植物中发现两性细胞融合受精现象。他们观察到卵细胞受精时出现雌、雄原核合并和染色体数量加倍的现象。1883年 Van Beneden 发现马蛔虫的配子只有一个染色体,精卵受精时雌雄原核融合后叠加为两个染色体。随后,生殖细胞染色体减半的事实分别被 Strasburger (1886) 在植物细胞、O. Hertwig (1887) 在海胆、T. Boveri (1888) 在马蛔虫中得到证实。直至1905年由 J. B. Farmer 及 J. E. Moore 在描述有性生殖的配子发生时才正式命名减数分裂(meiosis)一词,并阐述了减数分裂在维持物种染色体数目恒定中的重要意义。

2. 实验细胞学和遗传学的交叉发展 进入20世纪,不同学科的实验手段互相渗透,细胞学从形态结构逐渐深入到生理生化、核质关系和遗传发育方面的研究。细胞生物学一方面从染色体与遗传物质的关系入手开展了细胞遗传学的研究,另一方面与实验胚胎学密不可分。1883年,实验胚胎学家 Roux W. 首先提出染色体是遗传物质的载体的见解。1885年,Weismann 发表了“种质学说(germ-plasm theory)”,强调细胞核中含有“种质决定子”,提出了通过生殖细胞代代相传的“种质连续”观点。1902年 Boveri 和 W. Sutton 分别提出了“遗传的染色体”学说。1865年奥地利修道士孟德尔(G. Mendel)用豌豆进行遗传因子的研究,发现豌豆七对性状的表型与遗传因子有关,提出了“遗传因子的分离和自由组合”的遗传基本规律。这一理论当时并未引起重视,直至1900年才同时被 H. deVries、C. Correns 和 E. Von Tschermak 等三人各自的重复实验所证实。1926年摩尔根(Morgan)发表了《基因论》,并通过以野生红眼果蝇与突变种白眼果蝇杂交的一系列实验,进一步证实了孟德尔性状分离自由组合的规律。

这时期实验细胞学的成就也很显著。到19世纪末,细胞器陆续被发现和命名,如中心体(Von Beneden 1890, T. Boveri 1890),线粒体(Altmann 1894, Benda 1897)和高尔基体(Golgi 1898)等先后被发现和命名,至此对细胞结构及功能有了进一步的认识。1904年 E. Harrison 创建了组织培养技术,使直接观察活细胞的研究成为可能。1921年 R. Feulgen 创立了细胞核 DNA 的染色方法,1940年 Brachet 创立了细胞中 RNA 的染色方法,由此奠定了用放射性同位素示踪核酸、蛋白质、糖原、和脂类定位分布的研究基础,由此开启了组织化学和酶化学的研究。1940年 Caspersen 用紫外光显微分光光度计测定细胞中 DNA 含量,并提出物种中细胞核 DNA 含量恒定和蛋白质合成可能与 RNA 有关的理论。这一时期开始使用高速离心机等物理学技术分离活细胞中细胞器各种组分,进行细胞器生理功能、酶蛋白分布及胞质化学组成的研究。实验细胞学的成就和实验技术方法的创建为生物科学研究开拓了新途径。

三、超(亚)显微细胞学时期

20世纪30年代,德国 E. Ruska 与西门子公司研制出的电子显微镜(电镜)和超薄切片技术是结合当时分子生物学萌芽期开创亚微结构分子水平细胞生物学时期的象征。该电镜可放大12 000倍,可显示细胞质中多种细胞器和膜系统的超微结构;并发现了由内质网(Porter 1945),胞质膜(Robertson 1958)与核膜(Callon 1945)等形成细胞内连续的膜系统。明确了叶绿体(Granick, Porter 1947)、高尔基器(Dalton 等 1953)、线粒体(Palade 1953)、核糖体(Palade

1953) 和溶酶体 (De duve 1956) 等细胞器的亚显微结构及其功能和相关组分。Brachet (1961) 绘制了那时的细胞电镜图, 除显示细胞的超微结构外, 还可看到细胞内分泌与外排的管道、吞饮质膜内陷等结构与功能相关的图像。此时, 细胞质和细胞核内骨架的超微结构仍不清楚。直到 20 世纪 70 年代, 随着高压电镜的出现和标本固定技术的改进, 细胞质中的骨架体系才得以被发现。1976 年 Porter 描绘了微管、微丝和中间纤维组成的细胞骨架系统 (cytoskeleton system), 与纵横交错的网状结构及细胞器形成了骨架网络的细胞立体结构图。1984 年 E. G. Fey 应用选择性系列抽提方法结合电镜技术, 观察到真核细胞核内存在的核骨架网状体系, 并提出广义的核骨架包括核基质骨架、核纤层和核孔复合体。狭义的核骨架是以纤维蛋白为主体和由少量 RNA 三维网络和多种蛋白质所组成, 其功能可能与细胞生命活动中的 DNA 复制、RNA 的转录、加工、转运、基因表达调控和组构染色体等有关。

四、分子细胞生物学时期

20 世纪中叶, 分子生物学得到蓬勃发展。J. D. Watson 和 H. C. Crick (1953) 等用 X 射线衍射技术解读了生命遗传物质 DNA 分子的三维结构 (双螺旋结构模型), 阐述了生物遗传的分子基础。Crick (1958) 在这基础上总结出分子生物学的中心法则, 揭开生命遗传信息传递的方向和途径。

20 世纪 90 年代, 人们相继以限制性片段长度多态性 (RFLPs)、微卫星序列 (STR) 和表达序列标记 (EST) 等为遗传标志, 以及人工构建酵母染色体 (YAC) 和细菌人工染色体 (BAC) 等方法绘制人类基因组图, 并于 1992 年研制出自动测序仪。国际人类基因组计划 (HGP) 测定了 23 条人类染色体的碱基对基因组, 绘制了 4 张基因组图 (遗传连锁图、物理图、序列图和转录图)。由美、英、法、德、日、中六国分别承担的人类基因组草图已于 2003 年完成。表明人类含有 3 万多基因 (31 647 亿碱基对)。近年来蛋白质组学的研究不断推动细胞生物学的进展。

细胞超微结构的发现, 结合细胞大分子水平与分子生物学的发展, 使细胞生物学与分子生物学、生理学、病理学、遗传学以及胚胎发育学等研究领域相互渗透, 形成了研究与疾病相关的现代细胞生物学。20 世纪 90 年代, 原子直观电镜和扫描隧道显微镜可分别分辨原子和 DNA 双螺旋结构。在细胞生物学方面, 将分子杂交、同位素放射自显影、组织化学技术或免疫组织化学技术相结合的原位杂交方法, 利用标记的 DNA、RNA 探针或抗体可在组织或细胞中原位检测特定靶基因及其表达的基因产物; 还可结合聚合酶链反应 (PCR) 技术, 在组织或细胞原位通过引物、聚合酶及三磷酸腺苷等的作用, 通过以细胞本身 DNA 或 RNA 为模板所进行的细胞内扩增反应原位检测细胞内单拷贝基因, 称为原位 PCR 技术。目前将细胞结构与基因的复制转录与表达、细胞骨架的组装与去组装、膜分子结构与功能、细胞器功能、蛋白质合成、细胞的代谢、细胞周期调控、细胞通讯、细胞信号传导、离子通道的调节、抗原抗体免疫反应、基因芯片微阵列、蛋白质芯片和 RNA 测序等技术的结合, 表明细胞生物学已全面发展到分子细胞生物学时代。

第二节 医学细胞生物学的研究内容和意义

一、医学细胞生物学的研究内容

医学细胞生物学是从医学角度研究人体细胞的形态结构与生命活动的规律, 并探讨疾病发生、发展的细胞与分子机制, 为增进健康、预防与诊疗疾病奠定基础。其研究内容包括:

1. 细胞的结构与功能 以动态的观点研究整个细胞及其各亚细胞结构, 包括质膜、细胞质基质、内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体、过氧化物酶体、蛋白酶体、核糖核蛋白体、细胞骨

架、线粒体以及细胞核与染色体等的结构与功能。

2. 细胞的生命活动 研究细胞本身的基本生命活动包括增殖、分化、衰老、凋亡、运动及信号转导、内吞、外吐和细胞内的运输等的规律及其分子基础与调控。

3. 细胞的社会性 研究细胞与细胞之间以及细胞与其微环境（包括可溶性生物活性分子和不溶性细胞外基质）和整个机体之间的相互作用及其物质基础，包括细胞表面的结构与功能，细胞黏附分子、细胞外基质、细胞通讯与信号转导以及细胞网络系统。

二、细胞生物学与医学的关系

现代医学已发展到从细胞与分子水平来认识、预防及诊治疾病。细胞生物学在阐明发病机制及发展新的诊疗手段中具有非常重要的作用，是医学的前沿学科之一；临床诊断疾病和治疗疾病的手段也越来越多地应用细胞生物学的理论、技术与方法。

（一）细胞生物学在认识疾病的病因及发病机制中的作用

1. 传染病与感染性疾病 传染病与感染性疾病一直是严重危害人类健康的疾病。致病微生物和各种病原体感染宿主首先需要识别宿主机体中的敏感细胞，病原体在识别敏感细胞后黏附于后者产生感染。因此防止病原体与敏感细胞的黏附是抗感染的重要策略之一。比如：艾滋病是一种侵犯人 T 淋巴细胞进而引起的继发性或者是获得性免疫缺陷综合征（acquired immunity deficiency syndrome, AIDS），是由人类免疫缺陷病毒（human immune deficiency virus, HIV）感染所引起的以全身性严重免疫缺陷为主要特征的致命性传染病。科学研究发现：HIV 病毒感染 T 淋巴细胞时需要 T 淋巴细胞上的 HIV 病毒受体 CCR5，如果 T 淋巴细胞上不存在该受体则不会被 HIV 病毒感染，因此，为 AIDS 的治疗提供了重要的靶点。对病原体细胞与敏感细胞之间的识别与黏附的研究在感染性疾病的预防和治疗中发挥重要作用。

2. 外伤和感染 外伤和感染多会引起炎症反应。炎症反应涉及白细胞和内皮细胞的相互作用、巨噬细胞与死亡的炎症细胞以及巨噬细胞和病原体细胞或其碎片之间的相互作用，并有很多炎症分子参与其中。炎症不仅会造成致命的急性损伤，也会与细胞的衰老和恶性转化等慢性过程相关。对炎症的细胞生物学研究为研发抗炎药物提供了科学根据。

3. 遗传病 遗传病是由于基因及染色体的异常、缺失所导致的细胞结构和（或）生命活动的异常。从引起细胞结构与功能改变的角度对遗传病的发病机制进行研究大大推动了医学遗传学的发展，也使遗传病的诊断与治疗提高到一个新的水平。

4. 心、脑血管疾病 心、脑血管疾病是现今危害人类最严重的疾病，是由细胞水平的病变最后引起心肌细胞和脑组织的缺血或由脑血管出血导致严重的心脑血管疾病。这些细胞水平的病变主要是由于胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）及其受体、高密度脂蛋白（HDL）等的生成、转运及定位障碍导致脉管内皮细胞、平滑肌细胞和细胞外基质的异常，以及血小板与内皮细胞的黏附异常引起的改变。

5. 恶性肿瘤 恶性肿瘤的发病率逐年增加，是威胁人类健康的重要疾病。肿瘤的发生从根本上是细胞的染色体、基因等的异常改变包括突变、缺失、易位、扩增及修饰异常等，引起细胞增殖、凋亡、分化、迁移等活动及其调控发生紊乱，使细胞发生恶性转化。

（二）细胞生物学在疾病诊断中的作用

现代科学的发展为疾病的诊断提供了新的手段。无论经典的诊断方法或新的诊断技术的应用都是以细胞生物学的知识为基础。举例说明如下：

1. 病理诊断 细胞病理学是通过细胞结构对疾病进行诊断，细胞化学染色和免疫组织化学染色等是以细胞的结构和分子标志物为基础对疾病相关的分子标志物在组织中的表达进行分析。

2. 血清学诊断 通过一些肿瘤标志物在血清中的水平对肿瘤进行早期筛查和复发监测。血清学检查的靶标是特定细胞的产物或标志物。



3. 基因诊断及染色体诊断 染色体核型分析、原位杂交、荧光原位杂交等都属于广义的细胞生物学技术与方法,在临床诊断中得到广泛应用。

4. 放射诊断 比如,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)根据肿瘤细胞的代谢(主要靠葡萄糖酵解)的现象,给患者注射 2-[^{18}F]-2-脱氧-D-葡萄糖(^{18}F -FDG)后通过 PET/CT 检查可检测到一般 CT 影像不易发现的肿瘤病灶。因此,在肿瘤的放射诊断中广泛应用。

(三) 细胞生物学在疾病治疗中的作用

细胞生物学的知识、理论以及技术、方法正在越来越多地应用在疾病的治疗上。

1. 基因治疗 鉴于多种疾病源自基因结构与功能的异常,通过导入正常的基因和(或)沉默(敲除/敲低)疾病相关的基因来治疗疾病称为基因治疗。基因导入治疗最适用于单基因遗传病。例如,囊性纤维化(cystic fibrosis)和肌营养不良(muscular dystrophy)以及由于某种酶基因缺失而导致代谢异常的疾病,通过导入患者所缺失或有缺陷的正常基因,可以得到明显的改善或治愈。临床试验表明,导入抑癌基因 p53,联合化疗或生物治疗,可使多数头颈部的鳞状细胞癌肿瘤缩小。目前基因治疗存在的问题主要是安全性问题和特异地导入靶细胞等技术问题。此外,试图通过细胞分子生物学技术来敲除/敲低癌基因的表达也是肿瘤基因治疗的研究热点。

2. 细胞治疗与细胞移植 近年细胞治疗与细胞移植发展很快,对通过细胞移植来治疗疾病进行了多方面的尝试,例如,通过移植胰岛 β 细胞治疗糖尿病、通过脑细胞移植治疗老年性痴呆等。干细胞由于具有自我更新和多潜能分化的特性为细胞移植开拓了广泛的前景。2009 年德国科学家在给一位患有艾滋病的急性白血病患者进行骨髓干细胞移植时,选取了 HIV 病毒受体(CCR5)阴性供者的骨髓,成功地治愈了白血病的同时,还治愈了患者的艾滋病。干细胞移植已在角膜移植、心肌梗死后的修复、骨损伤修复、急性肝衰竭以及糖尿病的治疗等方面取得一定成效。

3. 肿瘤细胞的靶向治疗 理想的肿瘤细胞靶向治疗是利用肿瘤细胞表面特异性抗原或受体作为靶向,或者以控制肿瘤细胞生长的基因为靶向,与对肿瘤细胞具有杀伤性的物质偶联在一起,设计相应的治疗药物,药物进入体内通过识别表达特异性抗原或受体的肿瘤细胞发挥治疗作用,而不会影响正常组织细胞。比如,已经有识别 KRAS、表皮生长因子受体(EGFR)、EML4-ALK 等的靶向药物应用于临床。然而由于目前所用的肿瘤细胞表面抗原并非肿瘤细胞所特有,这些抗原在正常细胞也存在,只是表达量的不同,因而在实际应用中寻找肿瘤细胞特异表面抗原和受体非常重要。

4. 肿瘤的免疫治疗 增强免疫效应细胞杀灭肿瘤细胞的免疫机制是肿瘤治疗的一个重要策略。目前临床应用的抗肿瘤细胞免疫治疗需要在体外对免疫细胞进行修饰,然后输回到患者体内,增强免疫细胞对肿瘤的特异杀伤。比如嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗是将能识别某种肿瘤抗原的抗体的抗原结合部与胞内部分在体外偶联为一个嵌合蛋白,通过基因转导的方法转到患者的 T 细胞内,使 T 细胞表面表达嵌合抗原受体(CAR)。患者的 T 细胞被激活后,生成大量能杀伤肿瘤细胞的特异性 CAR-T 细胞。另外,由于淋巴细胞表面存在对 T 细胞起到负性调节作用的检测点受体,该受体的激活会抑制 T 细胞的免疫应答,采取阻断该检测点受体激活 T 细胞(checkpoint blockade)的目前在临床上对肿瘤的治疗取得一定的疗效。比如针对程序性细胞死亡受体(processed death-1, PD-1)及其配体 PD-L1 的抗体,有望成为肿瘤免疫治疗的新策略。

5. 生物制药 很多生物药品,如治疗糖尿病的胰岛素、治疗肾性贫血的红细胞生成素、治疗病毒感染和抗肿瘤的干扰素和各种白细胞介素,以及补充血浆蛋白质的人白蛋白等等,若从天然生物材料来提取、纯化常常遇到来源不足或成本过高的问题,而通过基因工程让体外培养的细胞大量表达或通过转基因使植物果实或动物乳汁含有目的基因产物,则可大量、低成本获得生物药品。生物制药已成为一个庞大的产业,对于疾病的治疗发挥着不可或缺的作用。