

YI YONG FEN ZI XI BAO SHENG WU XUE

医  
用  
分  
子  
细  
胞  
生  
物  
学

主  
编  
牛  
富  
文

河 南 医 科 大 学 出 版 社

## 前 言

分子细胞生物学是年轻的分子生物学与细胞生物学的交叉学科,其基本内容是应用分子生物学原理和技术研究细胞的结构与功能。随着分子生物学迅速拓展,分子细胞生物学已成为现代医学教育必不可少的医学基础课程,为满足医学院校研究生教学的需要,我们根据多年的教学经验,结合有关领域的新进展,编写这本医用分子细胞生物学。

本书内容既注意到学科的系统性,又突出了医学实用性,各章节常以临床医学和基础医学的基本问题为出发点,阐述中也多取有关医学实践为例证。书中既有分子细胞生物学的基本原理和基本知识,也涉及不少实用的实验方法和技术。全书共分十三章,包括:绪论、细胞的分子基础、研究工具和技术、膜与受体、核与染色体、基因表达调控、基因工程、细胞周期、细胞分化、细胞凋亡、癌基因、细胞因子、抑癌基因与基因治疗,配有 200 多幅插图,有助于理解,适合作为高等医学院校研究生和本科生教材,也适于临床医学和基础医学领域从事医疗、教学、科研工作者参考。

本书的编写出版得到河南医科大学出版社和研究生处大力支持和帮助,陈建章教授还对放射性核素一节作了精心校正与修改,在此我们表示感谢。编者水平有限,时间仓促,本书涉及领域多,错误与不妥之处在所难免,诚请广大读者毋吝赐教。

编者 1996 年 8 月

# 目 录

1 绪论 .....	(1)
1.1 分子细胞生物学的定义和研究范围 .....	(1)
1.2 分子细胞生物学发展简史 .....	(1)
1.2.1 细胞学的创立 .....	(1)
1.2.2 细胞生物学的诞生 .....	(2)
1.2.3 分子细胞生物学的发展 .....	(2)
1.3 分子细胞生物学与医学的关系 .....	(2)
1.3.1 病因与发病机理的研究 .....	(3)
1.3.2 疾病诊断方面的应用 .....	(3)
1.3.3 治疗学的进展 .....	(3)
2 细胞的分子基础 .....	(4)
2.1 核酸 .....	(4)
2.1.1 DNA .....	(4)
2.1.1.1 DNA 的一级结构 .....	(4)
2.1.1.2 DNA 的二级结构 .....	(9)
2.1.1.3 DNA 的三级结构 .....	(25)
2.1.1.4 DNA-蛋白质超分子复合体 .....	(26)
2.1.2 RNA .....	(28)
2.1.2.1 RNA 的分子组成与结构特点 .....	(28)
2.1.2.2 mRNA .....	(29)
2.1.2.3 tRNA .....	(30)
2.1.2.4 rRNA .....	(33)
2.1.2.5 ribozyme .....	(36)
2.1.3 反义分子 .....	(38)
2.1.3.1 反义 RNA .....	(39)
2.1.3.2 反义基因 .....	(40)
2.1.3.3 反义肽 .....	(40)
2.1.3.4 反义分子体系 .....	(40)
2.1.3.5 反义分子的应用 .....	(41)
2.1.4 核酸的理化性质 .....	(41)
2.1.4.1 DNA 分子的大小与脆性 .....	(41)
2.1.4.2 DNA 分子的呼吸运动 .....	(42)
2.1.4.3 核酸对紫外光的吸收与定量 .....	(42)
2.1.4.4 核酸的变性 .....	(43)

2.1.4.5	核酸的复性与杂交	(43)
2.2	蛋白质	(45)
2.2.1	蛋白质的结构	(45)
2.2.1.1	蛋白质的构件分子	(45)
2.2.1.2	蛋白质的分子结构	(45)
2.2.1.3	蛋白质的构象运动	(49)
2.3	蛋白质与核酸的相互识别	(51)
2.3.1	调节蛋白的 DNA 结合结构域	(52)
2.3.1.1	螺旋 - 转折 - 螺旋	(52)
2.3.1.2	亮氨酸拉链	(52)
2.3.1.3	含锌结构域	(54)
2.3.1.4	同源结构域	(54)
2.3.1.5	碱性 $\alpha$ -螺旋	(55)
2.3.2	蛋白质与 DNA 的识别	(55)
2.3.2.1	蛋白质与 dsDNA 的一般识别	(55)
2.3.2.2	蛋白质与 dsDNA 的特异性识别	(57)
2.3.2.3	空间编码——“识别词典”	(60)
3	分子细胞生物学中常用的材料和方法	(62)
3.1	细胞生物学方面	(62)
3.1.1	病毒	(62)
3.1.1.1	病毒的结构与化学组成	(62)
3.1.1.2	病毒的生活周期	(63)
3.1.1.3	病毒感染的噬菌斑测定	(64)
3.1.1.4	病毒的分类	(67)
3.1.1.5	病毒在分子细胞生物学中的应用	(69)
3.1.2	细菌	(70)
3.1.2.1	大肠杆菌是分子生物学家一种特别喜爱的生物	(70)
3.1.2.2	基因可在细胞之间转移	(71)
3.1.3	真核细胞	(72)
3.1.3.1	真核细胞的培养条件	(72)
3.1.3.2	原代培养和转化培养	(73)
3.1.3.3	细胞融合是研究体细胞遗传的一种重要技术	(75)
3.1.3.4	嘌呤和嘧啶合成的补救途径突变体是良好的选择标志	(75)
3.1.3.5	杂交瘤是能产生单克隆抗体的融合细胞	(76)
3.1.3.6	真核细胞的转化	(78)
3.1.3.7	外来 DNA 也可以导入到动物生殖细胞中	(78)
3.2	分子生物学方面	(78)
3.2.1	放射性核素	(79)

3.2.1.1	放射自显影	(79)
3.2.1.2	放射性核素标记化合物	(82)
3.2.1.3	放射性测量样品的制备	(83)
3.2.1.4	液体闪烁计数	(83)
3.2.1.5	淬灭及淬灭校正	(84)
3.2.2	离心	(85)
3.2.2.1	速度区带离心	(85)
3.2.2.2	平衡密度梯度离心	(85)
3.2.3	电泳	(88)
3.2.3.1	蛋白质和核酸电泳分析原理	(88)
3.2.3.2	一维和二维凝胶电泳	(89)
3.2.4	层析	(91)
3.2.4.1	纸层析	(91)
3.2.4.2	柱层析	(91)
3.2.5	研究核酸的工具酶和几种常用技术方法	(93)
3.2.5.1	限制性核酸内切酶	(93)
3.2.5.2	S1 核酸酶消化带的分析	(96)
3.2.5.3	Southern Blot	(97)
3.2.5.4	Northern Blot	(97)
3.2.5.5	DNA 指纹分析法	(98)
3.2.5.6	DNA 的测序	(98)
3.2.5.7	PCR(聚合酶链反应)	(101)
3.2.5.8	重组 DNA	(102)
3.2.5.9	DNA 可控和定点突变	(107)
3.2.5.10	特定序列多肽和核苷酸的合成	(107)
4	细胞膜与受体	(112)
4.1	细胞膜的结构和特性	(112)
4.1.1	细胞膜的化学组成	(112)
4.1.1.1	脂类	(115)
4.1.1.2	蛋白质	(115)
4.1.1.3	糖类	(115)
4.1.2	细胞膜的分子结构	(116)
4.1.2.1	片层结构模型	(116)
4.1.2.2	单位膜模型	(116)
4.1.2.3	液态镶嵌模型	(116)
4.1.2.4	晶格镶嵌模型	(118)
4.1.2.5	板块镶嵌模型	(118)
4.1.3	细胞膜的特性	(118)

4.1.3.1	膜的不对称性	(118)
4.1.3.2	膜的流动性	(119)
4.2	细胞膜的功能	(122)
4.2.1	物质运输	(122)
4.2.1.1	被动运输	(123)
4.2.1.2	主动运输	(124)
4.2.1.3	膜泡运输	(126)
4.2.2	细胞识别	(130)
4.2.2.1	细胞识别的分子基础	(130)
4.2.2.2	细胞识别反应类型	(130)
4.2.3	信息传递	(130)
4.3	受体	(131)
4.3.1	受体的一般概念	(131)
4.3.1.1	受体的命名及受体学说的发展	(131)
4.3.1.2	受体的定义	(133)
4.3.1.3	受体的进化	(133)
4.3.1.4	受体鉴定的标准	(133)
4.3.2	受体的分类及特性	(135)
4.3.2.1	受体的分类	(135)
4.3.2.2	受体的化学性质	(136)
4.3.2.3	受体的结构	(136)
4.3.3	受体的作用机理	(142)
4.3.3.1	受体的作用	(142)
4.3.3.2	受体与配体的结合方式	(142)
4.3.3.3	受体与配体的结合过程	(143)
4.3.3.4	膜受体的作用机理	(143)
4.3.3.5	细胞内受体的作用机理	(157)
4.3.4	受体调节	(161)
4.3.4.1	受体的生理调节	(162)
4.3.4.2	细胞膜受体的再循环	(162)
4.3.4.3	受体调节的分类	(162)
4.3.4.4	受体调节的机制	(163)
4.3.4.5	受体调节的复杂性	(165)
4.3.5	受体的异常	(165)
4.3.5.1	遗传性受体病	(167)
4.3.5.2	自身免疫性受体病	(168)
4.3.5.3	继发性受体病	(170)
5	细胞核与染色体	(171)

5.1 细胞核和染色体的结构 .....	(171)
5.1.1 核膜 .....	(171)
5.1.2 染色质和染色体的分子结构 .....	(171)
5.1.3 核仁 .....	(171)
5.1.4 核基质 .....	(172)
5.1.5 核纤层 .....	(173)
5.6 核膜的功能 .....	(173)
5.1.6.1 屏障作用 .....	(173)
5.1.6.2 物质交换作用 .....	(173)
5.1.6.3 支架作用 .....	(174)
5.1.6.4 基因表达调控的阀门作用 .....	(174)
5.2 DNA 的复制与修复 .....	(174)
5.1.2 DNA 的复制 .....	(174)
5.2.1.1 DNA 的半保留复制 .....	(174)
5.2.1.2 DNA 的不连续复制 .....	(175)
5.2.2 DNA 复制步骤 .....	(175)
5.2.2.1 预引发 .....	(175)
5.2.2.2 引发 .....	(176)
5.2.2.3 链的延伸 .....	(176)
5.2.2.4 链的终止 .....	(176)
5.2.3 DNA 的修复 .....	(176)
5.2.3.1 光复活修复 .....	(176)
5.2.3.2 切除修复 .....	(176)
5.2.3.3 重组修复 .....	(177)
5.2.3.4 诱导修复和应急反应 .....	(177)
5.3 RNA 的生物合成 .....	(177)
5.3.1 参与转录的酶 .....	(177)
5.3.2 转录过程 .....	(178)
5.3.2.1 转录的起始 .....	(178)
5.3.2.2 转录的延长 .....	(178)
5.3.2.3 转录的终止 .....	(179)
5.3.3 RNA 转录后的修饰 .....	(179)
5.3.3.1 rRNA 的修饰 .....	(180)
5.3.3.2 mRNA 的修饰 .....	(180)
5.3.4 反转录 .....	(181)
5.3.5 转录与复制的异同 .....	(182)
<b>6 真核基因表达调控 .....</b>	<b>(183)</b>
6.1 原核基因表达调控的特点 .....	(183)

6.2 真核基因的结构 .....	(184)
6.2.1 特点 .....	(184)
6.2.2 组蛋白 .....	(185)
6.2.3 非组蛋白 .....	(185)
6.2.3.1 NHP 的修饰作用 .....	(185)
6.2.3.2 NHP 的免疫原性 .....	(185)
6.2.3.3 NHP 的特异性 .....	(185)
6.2.3.4 NHP 对基因表达的调控 .....	(186)
6.2.3.5 NHP 与 DNA 的结合 .....	(186)
6.2.3.6 NHP 的亚细胞定位 .....	(186)
6.3 真核基因表达调控的特点 .....	(187)
6.3.1 DNA 及 DNA 结合蛋白 .....	(187)
6.3.2 非操纵子型 .....	(187)
6.3.3 与诱导信号和中介基因有关 .....	(187)
6.4 转录水平的调控 .....	(187)
6.4.1 顺式作用元件 .....	(187)
6.4.1.1 启动子 .....	(188)
6.4.1.2 增强子 .....	(188)
6.4.1.3 其他元件 .....	(188)
6.4.2 反式作用因子 .....	(189)
6.4.2.1 DNA 结合结构域 .....	(189)
6.4.2.2 转录活化结构域 .....	(190)
6.4.3 转录水平调控作用机制 .....	(190)
6.4.3.1 反式作用因子与 DNA 的相互作用 .....	(191)
6.4.3.2 反式作用因子对 RNA 聚合酶活性的影响 .....	(191)
6.4.3.3 反式作用因子之间的相互作用 .....	(191)
6.4.4 其他水平调控作用 .....	(191)
6.4.5 DNA 结合蛋白的研究进展 .....	(192)
6.4.5.1 关于癌基因与抗癌基因的研究 .....	(192)
6.4.5.2 关于诱导性反式作用因子的研究 .....	(192)
7 基因工程 .....	(194)
7.1 工具酶 .....	(194)
7.1.1 限制性核酸内切酶 .....	(194)
7.1.2 其他有关酶 .....	(195)
7.1.2.1 T <sub>4</sub> DNA 连接酶 .....	(195)
7.1.2.2 Klenow 片段 .....	(195)
7.1.2.3 牛小肠碱性磷酸酶 .....	(195)
7.2 载体 .....	(195)



7.2.1	质粒 .....	(196)
7.2.2	病毒 DNA 载体 .....	(197)
7.2.3	粘粒 .....	(197)
7.2.4	载体改建的进展 .....	(198)
7.2.5	YAC	
7.2.5.1	强启动子 .....	(199)
7.2.5.2	多克隆位点 .....	(199)
7.2.5.3	加筛选标记 .....	(199)
7.2.5.4	加其他调控序列 .....	(199)
7.2.6	丝状噬菌体载体 .....	(199)
7.2.7	真核细胞克隆载体 .....	(199)
7.3	基因工程技术路线 .....	(200)
7.3.1	体外连接 .....	(201)
7.3.1.1	粘性末端连接 .....	(201)
7.3.1.2	平末端连接 .....	(201)
7.3.1.3	定向连接 .....	(201)
7.3.1.4	加连接器 .....	(201)
7.3.1.5	加适配子 .....	(201)
7.3.2	转化 .....	(202)
7.3.3	筛选与鉴定 .....	(202)
7.3.4	重组子的扩增与表达 .....	(203)
7.3.4.1	外源基因在原核细胞中的表达 .....	(203)
7.3.4.2	外源基因在真核细胞中的表达 .....	(205)
8	细胞周期 .....	(207)
8.1	细胞周期的概念 .....	(207)
8.1.1	概念 .....	(207)
8.1.2	细胞增殖周期的特点 .....	(208)
8.1.2.1	G <sub>1</sub> 期 .....	(209)
8.1.2.2	S 期 .....	(209)
8.1.2.3	G <sub>2</sub> 期 .....	(209)
8.1.2.4	M 期 .....	(209)
8.1.3	细胞周期时间 .....	(209)
8.2	细胞周期的研究方法 .....	(212)
8.2.1	标记有丝分裂百分数法 .....	(212)
8.2.1.1	研究方法 .....	(212)
8.2.1.2	研究方法的原理 .....	(212)
8.2.2	流式细胞术 .....	(213)
8.2.2.1	概念 .....	(213)

8.2.2.2	仪器的基本结构及工作原理 .....	(214)
8.2.2.3	流式细胞术的特点 .....	(217)
8.2.2.4	流式细胞术所测细胞生物学性质的多参量性 .....	(217)
8.2.2.5	流式细胞术常用探针 .....	(217)
8.2.3	细胞同步法 .....	(219)
8.2.3.1	自然同步 .....	(219)
8.2.3.2	人工同步法 .....	(219)
8.2.4	细胞融合法 .....	(221)
8.3	细胞周期的调控 .....	(221)
8.3.1	细胞周期蛋白和依赖细胞周期蛋白的蛋白激酶 .....	(221)
8.3.1.1	细胞周期蛋白 .....	(221)
8.3.1.2	P34 <sup>cdc2/28</sup> 蛋白激酶 .....	(222)
8.3.2	细胞周期中的启动点 .....	(223)
8.3.2.1	DNA 合成基因的表达调控 .....	(223)
8.3.2.2	Rb .....	(223)
8.3.3	S 期 DNA 复制起始时的“开启”和“关闭”控制 .....	(224)
8.3.4	C <sub>2</sub> /M 期 cdc2 活性调节 .....	(224)
8.3.4.1	MPF .....	(224)
8.3.4.2	C <sub>2</sub> 和 M 期中 cdc2 活性的调节 .....	(225)
8.3.5	P53 蛋白与 DNA 损伤的检查 .....	(225)
8.3.6	细胞因子对细胞周期的作用 .....	(225)
8.3.6.1	生长因子 .....	(225)
8.3.6.2	抑制因子 .....	(226)
8.3.7	细胞周期自动调控机器 .....	(226)
8.3.7.1	调控中心 .....	(226)
8.3.7.2	检查机制 .....	(227)
8.4	细胞周期与肿瘤 .....	(227)
8.4.1	细胞周期与肿瘤增长 .....	(227)
8.4.2	癌前病变的细胞动力学监测 .....	(228)
8.4.2.1	增生病变 .....	(228)
8.4.2.2	DNA 非整倍体的出现 .....	(228)
8.4.3	细胞周期与癌变的分子机理 .....	(229)
8.4.3.1	抑癌基因突变 .....	(230)
8.4.3.2	cyclin 和 CDK 异常 .....	(230)
8.4.4	细胞周期与肿瘤诊断 .....	(230)
8.4.4.1	流式细胞术肿瘤诊断细胞学标准 .....	(230)
8.4.4.2	肿瘤恶性度的判定 .....	(230)
8.4.4.3	关于假阳性和假阴性 .....	(231)

8.4.5	肿瘤预后的预测	(231)
8.4.6	细胞周期与肿瘤化疗	(231)
8.4.6.1	细胞周期与抗癌药物的分类	(231)
8.4.6.2	肿瘤细胞的同步化、周期化治疗	(232)
9	细胞分化	(234)
9.1	细胞分化的概念	(234)
9.2	胚胎细胞的分化	(234)
9.2.1	胚胎细胞的分化潜能	(234)
9.2.2	细胞核与细胞质的相互作用	(235)
9.2.2.1	细胞核对细胞质的作用	(235)
9.2.2.2	细胞质对核内基因活性的影响	(235)
9.2.3	细胞间的相互作用	(235)
9.2.3.1	胚胎诱导	(236)
9.2.3.2	分化抑制	(236)
9.2.3.3	细胞外物质对细胞分化的作用	(236)
9.3	成体中的细胞分化	(239)
9.3.1	干细胞的增殖与分化	(239)
9.3.2	多能干细胞与定向干细胞	(239)
9.4	细胞分化的分子机制	(241)
9.4.1	转录水平的调控	(242)
9.4.2	翻译水平的调控	(242)
9.5	细胞分化与肿瘤	(242)
9.5.1	癌细胞是异常分化的细胞	(242)
9.5.2	癌基因与细胞分化	(243)
9.5.3	肿瘤细胞的分化	(243)
10	细胞衰老与细胞死亡	(246)
10.1	机体衰老与细胞衰老	(246)
10.1.1	人体组织细胞的动态分类	(246)
10.1.1.1	更新组织	(246)
10.1.1.2	稳定组织	(246)
10.1.1.3	恒久组织	(247)
10.1.1.4	可耗尽组织	(247)
10.1.2	细胞分化与机体衰老	(247)
10.1.2.1	体细胞支配理论	(247)
10.1.2.2	调控系统主导衰老学说	(247)
10.1.2.3	生殖与衰老相关学说	(248)
10.2	细胞衰老	(248)
10.2.1	细胞衰老的研究方法	(249)

10.2.1.1	活体内细胞衰老研究 .....	(249)
10.2.1.2	体外细胞培养方法 .....	(249)
10.2.1.3	组织移植方法 .....	(249)
10.2.1.4	细胞组合实验 .....	(249)
10.2.1.5	分子生物学技术 .....	(249)
10.2.2	细胞衰老的表现 .....	(250)
10.2.2.1	细胞衰老的形态学改变 .....	(250)
10.2.2.2	细胞衰老的生化改变 .....	(251)
10.3	细胞衰老的分子机理 .....	(251)
10.3.1	差错论学派 .....	(251)
10.3.1.1	代谢废物积累学说 .....	(252)
10.3.1.2	错误蛋白学说 .....	(252)
10.3.1.3	大分子交联学说 .....	(252)
10.3.1.4	自由基学说 .....	(253)
10.3.1.5	体细胞突变学说 .....	(255)
10.3.1.6	DNA 损伤修复学说 .....	(255)
10.3.2	遗传论学派 .....	(256)
10.3.2.1	密码限制学说 .....	(256)
10.3.2.2	细胞有限分裂学说 .....	(257)
10.3.2.3	重复基因失活学说 .....	(257)
10.3.2.4	衰老基因学说 .....	(257)
10.3.2.5	基因程控学说 .....	(258)
10.4	细胞死亡 .....	(260)
10.4.1	细胞死亡的方式 .....	(260)
10.4.1.1	细胞坏死 .....	(260)
10.4.1.2	细胞凋谢 .....	(261)
10.4.1.3	细胞程控性死亡 .....	(261)
10.4.2	细胞凋谢的生化改变 .....	(261)
10.4.3	细胞凋谢的有关基因 .....	(262)
10.4.3.1	bcl-2 基因 .....	(262)
10.4.3.2	c-myc 基因 .....	(263)
10.4.3.3	p53 基因 .....	(264)
10.4.4	PCD 的调控 .....	(265)
10.4.4.1	PCD 诱导和抑制因素 .....	(265)
10.4.4.2	去存活因子 PCD 的机制 .....	(265)
10.4.4.3	影响 PCD 的其他细胞因子 .....	(266)
10.4.5	细胞凋谢与免疫 .....	(266)
10.4.5.1	细胞凋谢与淋巴细胞发育 .....	(267)

10.4.5.2	细胞凋谢与细胞免疫效应	(267)
10.4.6	细胞凋谢与肿瘤	(267)
10.4.6.1	肿瘤细胞凋谢及其调控	(267)
10.4.6.2	细胞凋谢与肿瘤治疗新战略	(268)
11	<b>癌基因</b>	(269)
11.1	癌基因研究的由来	(269)
11.2	癌基因激活机制与肿瘤发生	(272)
11.2.1	点突变	(272)
11.2.2	基因扩增	(274)
11.2.2.1	恶性肿瘤中癌基因的扩增	(274)
11.2.2.2	癌基因扩增的染色体结构	(276)
11.2.2.3	癌基因扩增的特点	(277)
11.2.3	染色体易位	(278)
11.2.4	促进子插入	(282)
11.2.5	原癌基因甲基化水平降低	(282)
11.2.5.1	癌基因的正常表达与低甲基化	(282)
11.2.5.2	癌基因的转化能力与低甲基化	(283)
11.2.5.3	染色体异常与低甲基化	(283)
11.2.5.4	癌基因低甲基化参与肿瘤发生	(283)
11.3	癌基因的分类	(284)
11.3.1	酪氨酸激酶类	(284)
11.3.2	ras 家族	(384)
11.3.3	生长因子类	(285)
11.3.4	核内蛋白类	(285)
11.4	原癌基因在染色体上的定位	(285)
11.5	癌基因克隆及序列分析	(285)
11.5.1	基因转移	(287)
11.5.2	癌基因分离	(289)
11.5.2.1	基因组文库的构建原理	(289)
11.5.2.2	构建步骤	(289)
11.5.2.3	基因组文库的完整性	(291)
11.5.2.4	含有癌基因克隆的筛选	(292)
11.5.3	癌基因分析	(296)
11.6	癌基因的致病途径	(296)
11.7	原癌基因在正常细胞中的作用	(299)
11.7.1	进化上高度保守	(300)
11.7.2	调节细胞生长	(300)
11.7.3	参与细胞的分化和发育	(302)

11.8	癌基因的表达与细胞周期	(302)
11.8.1	“生长限制点”理论与“获能——前进”模型	(302)
11.8.2	恶性细胞中癌基因表达与细胞周期	(304)
11.8.3	癌基因产物与细胞周期	(305)
11.9	转基因动物在癌基因研究中的应用	(306)
11.9.1	转基因动物产生的基本过程	(306)
11.9.2	癌基因在转基因动物发育过程中的表达与肿瘤发生	(307)
11.10	癌基因的研究动向	(308)
11.10.1	改进基因转移的受体细胞和筛选方法	(309)
11.10.2	克隆各种与癌变有关的基因	(309)
11.10.3	癌基因和抗癌基因的联姻	(310)
11.10.4	探讨癌基因在临床诊断和预后方面的应用	(311)
11.10.4.1	乳腺癌	(311)
11.10.4.2	神经母细胞瘤	(311)
11.10.4.3	肺癌	(312)
11.10.4.4	其他肿瘤	(312)
11.10.5	细胞逆转研究与基因治疗	(312)
12	生长因子及其受体与癌	(314)
12.1	生长因子	(314)
12.1.1	表皮生长因子	(314)
12.1.2	成纤维细胞生长因子	(315)
12.1.3	血小板生长因子	(315)
12.1.4	转化生长因子	(316)
12.2	生长因子受体	(317)
12.2.1	生长因子受体的分类	(317)
12.2.2	生长因子受体结构域的功能	(317)
12.2.3	生长因子在细胞核上受体的问题	(318)
12.2.4	受体介导的细胞内信号系统	(318)
12.3	生长因子与细胞周期的调控	(319)
12.4	生长因子的多功能效应	(320)
12.4.1	生长因子作用的细胞种类	(320)
12.4.2	生长因子之间的相互作用	(321)
12.4.3	受体之间的相互作用	(321)
12.4.4	细胞的信号语言	(322)
12.5	生长因子与癌基因	(322)
12.5.1	生长因子与癌基因的关系	(322)
12.5.1.1	某些癌基因蛋白是某种生长因子类似物	(322)
12.5.1.2	某些癌基因蛋白是某种生长因子受体的类似物	(322)

12.5.1.3	某些癌基因蛋白是生长因子信号通路中某一成份的类似物	(323)
12.5.1.4	生长因子可刺激某些原癌基因的转录和表达	(323)
12.5.2	生长因子、癌基因与细胞转化	(323)
13	<b>肿瘤抑制基因和肿瘤的基因治疗</b>	(325)
13.1	<b>肿瘤抑制基因</b>	(325)
13.1.1	<b>肿瘤抑制基因的作用</b>	(325)
13.1.1.1	稳定染色体	(325)
13.1.1.2	参与细胞的分化与衰老	(325)
13.1.1.3	细胞增殖的调节	(325)
13.1.2	<b>常见的肿瘤抑制基因</b>	(326)
13.1.2.1	Rb 基因	(326)
13.1.2.2	p53 基因	(326)
13.1.2.3	WT <sub>1</sub> 基因	(327)
13.1.2.4	NF <sub>1</sub> 基因	(327)
13.1.2.5	FAP 基因	(328)
13.1.2.6	DCC 基因	(328)
13.1.2.7	MTS <sub>1</sub> 基因	(328)
13.1.2.8	WAF <sub>1</sub> 基因	(329)
13.1.2.9	BRCA 基因	(329)
13.1.3	<b>研究肿瘤抑制基因的意义</b>	(329)
13.2	<b>肿瘤的基因治疗</b>	(329)
13.2.1	定义	(329)
13.2.2	<b>目的基因的选择</b>	(330)
13.2.2.1	抑癌基因	(330)
13.2.2.2	反义寡核苷酸	(330)
13.2.2.3	细胞因子基因	(330)
13.2.2.4	提高肿瘤细胞免疫原性的基因治疗	(331)
13.2.2.5	肿瘤药物基因治疗	(332)
13.2.3	<b>基因导入方法</b>	(334)
13.2.3.1	化学法	(334)
13.2.3.2	物理法	(334)
13.2.3.3	体内直接注射法	(334)
13.2.3.4	定向导入法	(334)
13.2.4	<b>基因治疗的问题</b>	(335)
13.2.4.1	感染率低	(335)
13.2.4.2	表达水平低	(335)
13.2.4.3	长期表达效果难	(335)
13.2.4.4	整合随机性带来的危害性	(335)

# 1 绪论

## 1.1 分子细胞生物学的定义和研究范围

分子细胞生物学是从分子水平上研究细胞的结构、功能、代谢及其生长、发育和分化等生命活动的一门科学。

细胞是许多生物体的结构和功能的基本单位。活细胞具有生长、繁殖、分化、遗传、变异、衰老等基本特征。这些特征实质上是一系列复杂而有序的化学反应,参与反应的各种物质是细胞本身所制造,在细胞内这些物质的产生及其化学反应的进行都是受基因所控制。所谓基因就是携带遗传信息的 DNA 片段。20 世纪 50 年代 J. D. Watson 和 F. Crick 提出 DNA 双股螺旋模板学说,60 年代 J. Monod 和 F. Jacob 提出基因调控的操纵子学说以及 70 年代初期限制性核酸内切酶的发现、DNA 体外重组技术,即基因工程技术的发展,都使分子生物学得以迅速发展。同时,也推动了细胞生物学、生物化学、遗传学等学科的进展。使这些学科之间的传统界限被打破,而在分子水平上确立了共同探索的目标,使人类对遗传、变异、增殖、分化等各种生命的特征有了更深入的了解。因此分子细胞生物学的兴起,反映了从分子水平上对细胞的结构和生命活动有了更进一步的认识。

分子细胞生物学的研究对象是细胞,生命寓于细胞之中。分子细胞生物学的任务就是在细胞这个范围内探索生命的规律性,并通过细胞来认识生命的共同本质。由于分子细胞生物学是将生物学各个分支学科所研究的生命活动规律在细胞水平上及分子水平上统一起来,故分子细胞生物学的进展必然会促进生命学科的飞跃。

## 1.2 分子细胞生物学发展简史

### 1.2.1 细胞学的创立

人类对细胞的认识至今已有 300 多年的历史。1665 年英国物理学家 R. Hooke 制成第一架有科学研究价值的显微镜,并用其观察到软木塞的蜂巢状小室结构,提出了“cell”一词。以后 cell 即用来指生物体的基本结构和功能单位——细胞。荷兰科学家 Antony van Leeuwenhoek 于 1677 年首次观察到活细胞,直至 19 世纪 30 年代由于显微镜制造技术的进步,R. Brown 于 1831 年发现了细胞核,继而发现核仁。1839 年确立了动植物细胞共同具有的最基本的共性成分——原生质,位于核内的原生质称核质,位于核周的原生质称细胞质。在前人研究的基础上,德国学者 T. Schwann 和 M. Schleiden 创立了细胞学说,认为一切生物体都是由细胞组成。19 世纪末叶,对细胞质形态的深入观察,相继发现了许多细胞器,如:中心体、线粒体、内质网等,并在遗传学、细胞化学方面进行了大量的工作,发现细胞核内含有控制遗传的因子,染色体是遗传单位的携带者,并测出核酸是由特定的糖和含氮碱基构成的



大分子,从而奠定了细胞学(cytology)作为一门独立的生物学科的基础。

### 1.2.2 细胞生物学的诞生

电子显微镜的发明促进了细胞学的迅速发展。超速离心、X光衍射等新技术的应用,使人类对细胞结构的认识更加深入,达到了超微结构和分子结构水平。这就是说细胞的一切功能和物理化学变化均与发生在超微结构和分子结构水平上的变化有关。如DNA双股螺旋结构就是从分子水平上揭示结构和功能关系的一个良好例证。故对亚细胞成份的分子结构的研究进展,使人们对细胞的认识又进入了一个新的境界,于是就产生了细胞生物学。

细胞生物学将生命活动同细胞的超微结构和分子结构联系起来,将生理学、遗传学、生物化学等学科的研究内容融合在一起。因此我们说,光学显微镜的使用为细胞学的产生和发展开辟了道路,而电子显微镜和其它先进技术的应用则促进了细胞生物学的诞生。

### 1.2.3 分子细胞生物学的发展

近几十年来,随着复杂生物大分子空间结构、蛋白质分子活性的定位、RNA晶体结构、蛋白质提纯分析、基因重组、单克隆抗体等先进技术的不断涌现,促进了生物化学和分子生物学的发展,也使得细胞生物学又迈向了一个新的阶段。在分子结构水平上揭示细胞生命活动的机理愈来愈受到人们的重视,把细胞的生命活动同亚细胞成份的分子结构改变联系起来成为分子细胞生物学的基本特点。

科学家们预言,21世纪将是生命科学的世纪,生物技术引起了科学革命。以分子生物学为理论基础,以基因工程为主导的生物技术,将在农、林、牧、副、渔、医药、环境净化、食品、化工等领域给人类社会带来无法估量的社会效益和经济效益。将计算机技术和基因工程技术相结合,分析基因内部一个或数个碱基结构改变与功能的关系,进而有目的地进行不同来源的基因片段拼接,或点突变,即对基因内部区段结构及功能加以改造,这就是蛋白质工程。蛋白质工程的诞生,从理论上和原则上实现了科学家长久以来梦寐以求的愿望,即按照人类的意志创造出适合人类需要的不同功能的蛋白质,使人类文明历史性地登上一个新的高峰。

## 1.3 分子细胞生物学与医学的关系

分子细胞生物学是医学科学的基础理论之一。它阐明的细胞生命活动规律对了解人体结构、功能都有极其重要的意义。许多疾病的病因、诊断和治疗的进展皆依赖于分子细胞生物学研究的进展。

### 1.3.1 病因与发病机理的研究

已知动脉粥样硬化的发生与血浆脂蛋白代谢障碍密切相关。对血浆载脂蛋白DNA一级结构的分析证明:Ⅲ型高脂蛋白血症的形成,主要是载脂蛋白E肽链的DNA中第112和158位三联密码发生点突变的结果,致使蛋白质肽链中的精氨酸变成半胱氨酸。从而引起其功能改变,即结合载脂蛋白E受体的能力下降,血脂升高,形成动脉粥样硬化。

癌细胞具有无休止分裂的恶性生长能力,酷似未分化的原始细胞。故认为癌变是细胞