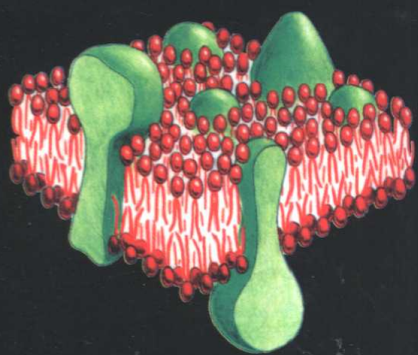
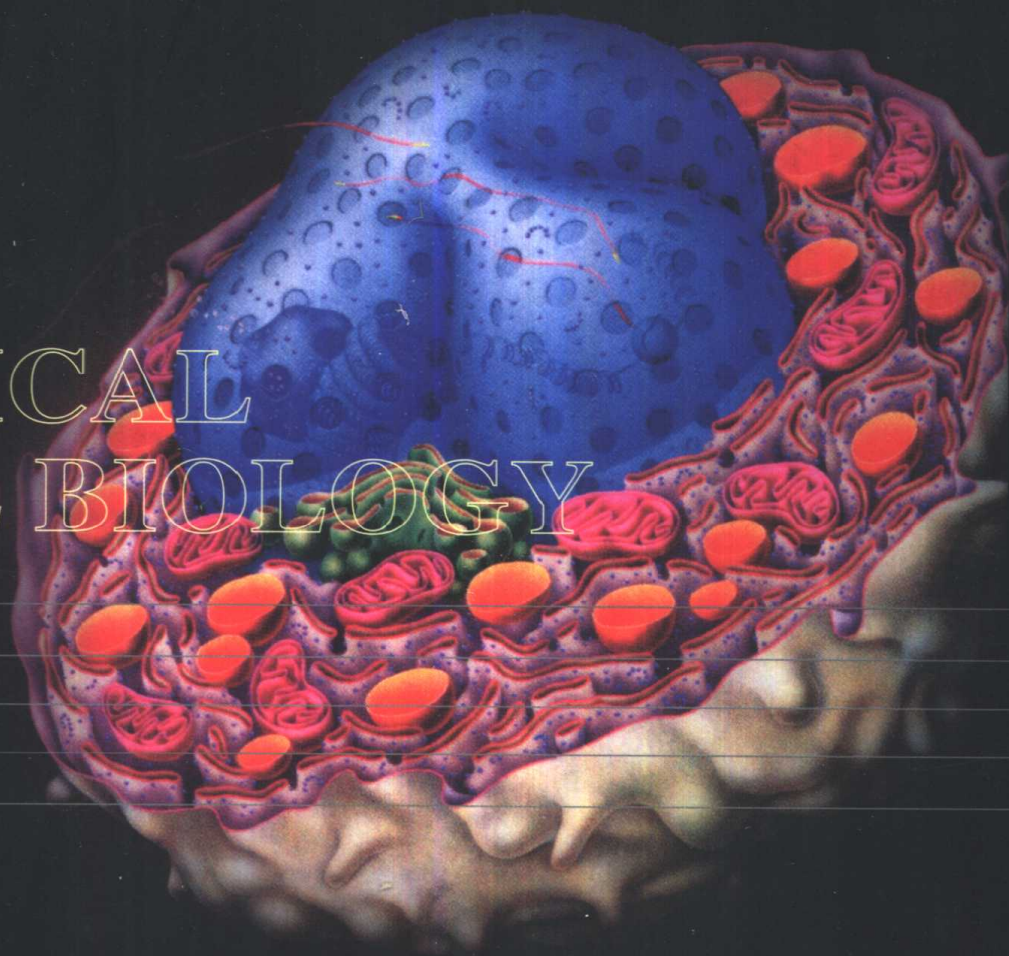




医学 细胞生物学

高文和 主编

MEDICAL
CELL BIOLOGY



天津大学出版社

内 容 简 介

本书从基础理论知识和人类疾病的角度介绍了医学细胞生物学。全书共分 15 章,即绪论、细胞生物学的研究方法、细胞概述、细胞膜、细胞连接和细胞外基质、核糖核蛋白体、细胞的内膜系统、线粒体、细胞核、细胞的遗传、细胞骨架、细胞的增殖、细胞分化、细胞的衰老和死亡、细胞工程。

本书适宜作医学高等院校各专业本科生和研究生的教材,也可作为临床医生和从事生命科学工作的教师、科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/高文和主编;李光等编. —天津:天津大学出版社,2000.9
ISBN 7-5618-1353-8

I. 医... II. ①高... ②李... III. 人体细胞学:生物学 IV. R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 70044 号

出 版 天津大学出版社
出版人 杨风和
地 址 天津市卫津路 92 号天津大学内(邮编:300072)
电 话 发行部:022—27403647 邮购部:022—27402742
印 刷 天津宝坻第二印刷厂
发 行 新华书店天津发行所
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 13.25
字 数 328 千
版 次 2000 年 9 月第 1 版
印 次 2000 年 9 月第 1 次
印 数 1—5000
定 价 20.80 元

前言

20 世纪科学的发展,使人们深信 21 世纪是生命科学的世纪。人类基因组计划的实施、脑功能的分子机制及其定位的探索、克隆技术的发展及应用、生物制品的研制与开发、生殖机制的研究,以及离体受精技术的日趋成熟、组织器官培养技术的发展与应用等,都对医学科学产生了巨大的,甚至是令人难以置信的影响。

医学细胞生物学是一门从细胞、亚细胞及分子水平上研究细胞生命活动的科学,它不仅丰富了生命科学,而且成为医学、分子生物学、免疫学、神经生物学及生物工程的基础。医学细胞生物学的研究重点侧重于人体的生命活动规律,疾病发生、发展规律,以及与疾病诊断、防治有关的理论和技术方法,而成为现代医学教育中一门重要的基础课程之一。医学细胞生物学不仅能使学生掌握细胞生命活动的基本理论及其与人体疾病的联系,而且还能为后续课程奠定坚实的基础。鉴于此,我们在多年教学实践基础上,结合医学院学生特点编写了本教材。

本教材具有以下特点:

- (1)以医学细胞生物学的基本知识和基本理论为主,并反映本学科的新进展。
- (2)编写手法深入浅出,既便于教学,又便于自学。
- (3)基础理论知识密切与医学科学和临床医学相联系。

本教材共分十五章。第一章,绪论;第二章,细胞生物学的研究方法;第三章,细胞概述(高文和编写);第四章,细胞膜;第五章,细胞连接和细胞外基质(李光编写);第六章,核糖核蛋白体;第七章,细胞的内膜系统(刘云霞编写);第八章,线粒体(李光编写);第九章,细胞核;第十章,细胞的遗传(李凤荣编写);第十一章,细胞骨架(高文和编写);第十二章,细胞的增殖(刘淑娟编写);第十三章,细胞分化;第十四章,细胞的衰老与死亡;第十五章,细胞工程(苗绪红编写)。

本教材编写过程中得到校领导的大力支持和编写人员的通力合作,教材的录入工作得到王洋同志的协助,天津大学出版社的领导和编辑给予我们大力支持和协作,在此一并致以衷心感谢。

由于水平、经验及时间所限,错误和疏漏在所难免,诚恳希望各位同行和读者予以指正,以便再版修订。

高文和
于天津医科大学

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 细胞生物学的研究对象和任务	(1)
一、细胞生物学的研究对象	(1)
二、细胞生物学的研究任务	(1)
第二节 细胞生物学与医学	(2)
一、细胞生物学是现代医学的重要基础理论	(2)
二、现代医学重要课题的研究将依赖于细胞生物学的更深入发展	(2)
三、细胞生物学技术广泛应用于医学研究	(3)
第三节 细胞生物学发展简史	(3)
一、细胞学说的创立	(3)
二、细胞学的经典时期	(4)
三、实验细胞学的发展	(4)
四、细胞生物学的兴起和发展	(5)
第四节 细胞生物学的研究动态	(5)
复习思考题	(7)
第二章 细胞生物学的研究方法	(8)
第一节 显微镜技术	(8)
一、光学显微镜	(8)
二、电子显微镜	(10)
第二节 细胞组分的分级分离	(12)
一、差速离心法	(12)
二、密度梯度离心法	(12)
第三节 放射自显影术	(13)
第四节 细胞培养与细胞融合	(14)
一、细胞培养	(14)
二、细胞融合	(15)
第五节 单克隆抗体技术	(16)
第六节 核酸分子杂交技术	(16)
复习思考题	(17)
第三章 细胞概述	(19)
第一节 生物大分子	(19)
一、核酸	(19)
二、蛋白质	(24)
三、酶	(27)
第二节 细胞的形态和大小	(28)

一、细胞的形态·····	(28)
二、细胞的大小·····	(28)
第三节 原核细胞与真核细胞·····	(29)
一、原核细胞·····	(29)
二、真核细胞·····	(30)
三、原核细胞与真核细胞的比较·····	(32)
复习思考题·····	(32)
第四章 细胞膜·····	(33)
第一节 细胞膜的化学组成·····	(33)
一、膜脂·····	(33)
二、膜蛋白·····	(35)
三、膜糖类·····	(38)
第二节 细胞膜的分子结构·····	(38)
一、单位膜模型·····	(38)
二、液态镶嵌模型·····	(39)
第三节 细胞膜的特性·····	(40)
一、流动性·····	(40)
二、不对称性·····	(41)
第四节 细胞膜的功能·····	(43)
一、细胞膜与物质运输·····	(43)
二、细胞膜受体·····	(50)
三、膜抗原·····	(56)
第五节 细胞膜与疾病·····	(57)
一、膜转运蛋白异常与疾病·····	(57)
二、膜受体异常与疾病·····	(57)
三、细胞膜与癌·····	(57)
四、细胞膜与衰老·····	(58)
五、细胞膜与毒物·····	(58)
复习思考题·····	(59)
第五章 细胞连接和细胞外基质·····	(60)
第一节 细胞连接·····	(60)
一、紧密连接·····	(60)
二、锚定连接·····	(60)
三、通讯连接·····	(62)
第二节 细胞外基质·····	(63)
一、氨基聚糖与蛋白聚糖·····	(64)
二、胶原和弹性蛋白·····	(65)
三、纤连蛋白和层粘连蛋白·····	(66)
复习思考题·····	(67)

第六章 核糖核蛋白体	(68)
第一节 核糖核蛋白体的理化性质	(68)
一、核糖体的种类、形态和大小	(68)
二、核糖体的化学组成	(69)
第二节 细胞内的蛋白质合成	(71)
一、mRNA 中的核苷酸顺序与遗传密码	(71)
二、蛋白质合成的氨基酸运载工具—tRNA	(72)
三、蛋白质的生物合成过程	(73)
四、抗生素及毒素对蛋白质合成的影响	(75)
第三节 核糖核蛋白体的发生	(76)
复习思考题	(76)
第七章 细胞的内膜系统	(77)
第一节 内质网	(77)
一、内质网的形态结构	(77)
二、内质网的类型	(78)
三、内质网膜的组成成分	(79)
四、内质网的功能	(79)
五、内质网的来源	(82)
第二节 高尔基复合体	(83)
一、高尔基复合体的结构	(83)
二、高尔基复合体的化学组成	(85)
三、高尔基复合体的功能	(85)
第三节 溶酶体	(88)
一、溶酶体的一般特征	(88)
二、溶酶体的类型	(88)
三、溶酶体的功能	(90)
四、溶酶体与疾病	(91)
第四节 过氧化物酶体	(92)
一、过氧化物酶体的结构	(92)
二、过氧化物酶体的功能	(92)
三、过氧化物酶体的来源	(93)
四、过氧化物酶体与细胞病变	(93)
复习思考题	(93)
第八章 线粒体	(94)
第一节 线粒体的形态结构	(94)
一、线粒体的形态、大小、数目和分布	(94)
二、线粒体的超微结构	(95)
第二节 线粒体的化学组成和酶的分布	(97)
一、线粒体的化学组成	(97)

二、线粒体中酶的分布·····	(98)
第三节 线粒体的功能·····	(99)
一、三羧酸循环·····	(99)
二、电子传递和氧化磷酸化·····	(100)
第四节 线粒体的半自主性·····	(101)
一、线粒体 DNA·····	(101)
二、线粒体蛋白质合成·····	(102)
第五节 线粒体的增殖和起源·····	(103)
一、线粒体的增殖·····	(103)
二、线粒体的起源·····	(103)
第六节 线粒体与疾病·····	(104)
复习思考题·····	(105)
第九章 细胞核·····	(106)
第一节 核被膜和核孔复合体·····	(107)
一、核被膜·····	(107)
二、核膜孔与核孔复合体·····	(107)
三、核纤层·····	(109)
四、核膜的主要功能·····	(109)
第二节 染色质与染色体·····	(110)
一、染色质的化学组成·····	(110)
二、染色质的结构·····	(111)
三、常染色质与异染色质·····	(115)
四、染色质是遗传信息的载体·····	(117)
五、人类染色体·····	(117)
六、X 染色质和 Y 染色质·····	(119)
第三节 核仁·····	(120)
一、核仁的结构·····	(121)
二、核仁的主要成分·····	(121)
三、核仁组织区和分裂后核仁的重新装配·····	(121)
四、核仁的功能·····	(122)
第四节 核基质·····	(123)
一、核基质的概念·····	(123)
二、核骨架的形态结构和化学组成·····	(124)
三、核基质的功能·····	(124)
第五节 细胞核的功能·····	(125)
第六节 细胞核与疾病·····	(125)
一、细胞核形态结构和功能的异常与细胞病变·····	(125)
二、染色体异常与疾病·····	(126)
复习思考题·····	(128)

第十章 细胞的遗传	(129)
第一节 基因概述	(129)
一、基因概念的发展	(129)
二、基因的化学本质	(129)
三、细胞内基因的种类和含量	(131)
第二节 基因的分子结构	(133)
一、重叠基因	(133)
二、跳跃基因	(133)
三、断裂基因	(134)
第三节 基因的复制	(136)
一、DNA 基因的复制	(136)
二、RNA 基因的复制	(139)
第四节 基因的表达与调控	(139)
一、基因的转录	(140)
二、翻译	(144)
三、基因表达的调控	(145)
第五节 基因突变	(148)
一、突变的类型	(148)
二、基因突变的一般特性	(149)
三、基因突变的分子机理	(149)
四、基因突变和人类遗传病	(150)
复习思考题	(152)
第十一章 细胞骨架	(154)
第一节 微管	(154)
一、微管的形态结构和化学组成	(154)
二、微管的类型	(155)
三、微管的组装	(156)
四、微管的功能	(156)
五、微管与其他细胞结构的关系	(158)
六、微管与细胞病理	(159)
第二节 微丝	(159)
一、微丝的形态结构和化学组成	(159)
二、微丝的组装	(160)
三、微丝的功能	(161)
第三节 中间纤维	(163)
一、中间纤维蛋白的类型	(163)
二、中间纤维的分子结构	(163)
三、中间纤维的组装	(164)
四、中间纤维的功能	(164)

五、中间纤维与医学	(165)
复习思考题	(166)
第十二章 细胞的增殖	(167)
第一节 细胞增殖方式	(167)
一、无丝分裂	(167)
二、有丝分裂	(168)
三、减数分裂	(172)
四、有丝分裂与减数分裂的比较	(176)
第二节 细胞周期	(176)
一、细胞周期的概念	(176)
二、细胞周期时间	(177)
三、细胞周期各时期的动态	(178)
第三节 细胞增殖的调控	(179)
一、细胞周期基因	(179)
二、生长因子	(180)
三、有丝分裂因子和有丝分裂因子抑制物	(180)
四、cAMP 和 cGMP	(182)
五、抑素	(182)
第四节 细胞增殖与医学	(182)
一、细胞增殖与组织的再生	(182)
二、细胞增殖与肿瘤	(183)
复习思考题	(184)
第十三章 细胞分化	(185)
第一节 细胞分化概述	(185)
一、细胞分化的概念	(185)
二、细胞分化的特点	(185)
第二节 细胞分化与基因表达	(186)
一、分化细胞具有全能性	(186)
二、与细胞分化有关的基因	(186)
三、细胞分化的基因表达特点	(186)
四、细胞分化基因表达的调控	(187)
第三节 细胞分化与癌变	(187)
复习思考题	(188)
第十四章 细胞的衰老与死亡	(189)
第一节 细胞的衰老	(189)
一、细胞的寿命	(189)
二、细胞衰老的表现	(189)
三、细胞衰老机制的研究	(190)
第二节 细胞的死亡	(190)

一、细胞死亡的概念与特征	(190)
二、细胞死亡的形式	(190)
第三节 细胞凋亡	(190)
一、细胞凋亡是一种主动的细胞代谢过程	(190)
二、细胞凋亡是受基因制约的有规律的过程	(191)
复习思考题	(191)
第十五章 细胞工程	(192)
第一节 基因工程	(192)
一、基因的分离与合成	(192)
二、目的基因与载体质粒结合	(193)
三、DNA 的重组与克隆化	(194)
四、重组 DNA 的表达	(194)
五、基因工程的基本过程	(194)
第二节 染色体和染色体组工程	(195)
一、染色体工程	(195)
二、染色体组工程	(195)
第三节 细胞融合和细胞质工程	(195)
一、细胞融合	(195)
二、细胞质工程	(196)
复习思考题	(196)
主要参考书	(197)

第一章 绪 论

第一节 细胞生物学的研究对象和任务

一、细胞生物学的研究对象

细胞(cell)是生物体形态结构和生命活动的基本单位。细胞学(cytology)是研究细胞的结构、功能及其生活史的科学。研究的方法主要是对光学显微镜下细胞形态结构的简单描述。随着研究技术和分析手段的不断发展,特别是分子生物学(molecular biology)的兴起,使原来以研究形态结构为主的细胞学转变到以研究功能为主、将功能与结构紧密结合起来细胞生物学(cell biology)。由于现代科学技术和实验手段向细胞生物学不断渗透,使细胞生物学研究的广度和深度也都有新的发展,从细胞、亚细胞、分子三个水平上,以动态的观点来探索细胞的各种生命活动。此外,细胞生物学还要研究细胞与细胞之间的相互关系、细胞的变化发展过程及细胞与环境之间的相互关系。近年来,由于细胞生物学在分子水平上的研究工作取得了深入的进展,因此,细胞生物学又称为细胞分子生物学(cell and molecular biology)。

概括起来,细胞生物学是以细胞为研究对象,应用近代物理学、化学、实验生物学、生物化学及分子生物学的技术和方法,从细胞整体水平、亚显微结构水平和分子水平三个层次来研究细胞的结构及其生命活动规律的科学。

二、细胞生物学的研究任务

细胞生物学是生命科学和分子生物学的研究基础。它不仅解决生命科学的许多基本问题,如医学中的病因与发病机理、某些诊断和治疗原理等,而且要阐明细胞各种生命活动的本质和规律。

细胞生物学的任务是多方面的,既要重视基本理论问题的研究,又要重视实际问题的研究。当前蓬勃发展的生物技术(biotechnology)就是以细胞生物学为基础的。生物技术主要包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等。例如,细胞工程就是利用分子细胞生物学的技术,按照人们预先的设计,改变细胞的遗传特性,使之获得新的遗传特性,通过体外培养,提供细胞产品,或培养新的品种,甚至新的物种。还可以利用细胞工程生产从简单分子到复杂蛋白质等一系列产品,如胰岛素、生长素、干扰素等。利用细胞融合或细胞杂交技术可产生某种单克隆抗体或因子,可用于某种疾病的早期诊断和治疗。肿瘤是医学上的重大问题,也是细胞生物学中的重要研究课题。近年来对细胞癌变的研究,推动了对正常细胞基因的调控机理的阐明,从而加速了对癌细胞本质的认识,为进一步控制癌细胞的恶性生长,提供了根本性的防治措施。

第二节 细胞生物学与医学

细胞生物学是一门综合性的新兴基础理论学科,同时又是与生产实践密切相关的一门学科。细胞生物学探讨细胞的生命活动规律,对研究人体的结构与功能、正常与病变都有着理论与实际的意义。所以,细胞生物学与医学的关系非常密切,是现代医学的重要基础理论之一,在医学教育中的地位越来越明显,其作用越来越受到医学工作者的重视。

一、细胞生物学是现代医学的重要基础理论

首先,基础医学各学科,如解剖学、组织胚胎学、生物化学、生理学、寄生虫学、微生物学、免疫学、药理学、病理学等,都是以细胞为研究基础,以细胞生物学为理论指导。随着科学技术的高度发展,各学科之间的相互渗透、相互促进,细胞生物学的有关研究内容与成果必然渗透到这些医学基础学科领域中去,细胞生物学的发展也就成为这些学科进一步发展的基础。学习掌握与医学有关的细胞生物学的基础理论和基本知识,将为医学院学生学习基础医学打下重要的基础。

其次,细胞生物学也是临床医学相关学科的重要基础之一。要能正确认识某些疾病,达到预防治疗的目的,显然细胞生物学的基本理论和基本知识也是不可缺少的。例如对生物膜结构和功能的深入研究,已表明生物膜是进行物质运输、能量转换、信息传递的重要场所,并在整个细胞生命活动中起着极为重要的作用。而这些研究理论与成果,已被临床医学领域广泛应用,在疾病的病因分析、诊断与治疗中起了很大作用。如膜受体数量增减和结构上的缺陷以及特异性结合力的异常改变,都会引起疾病(称为受体病)。如常见的家族性高胆固醇血症,是由于患者的某些低密度脂蛋白(LDL)受体蛋白基因缺陷,引起细胞膜上 LDL 受体先天性缺损所致。这样可寻找其发病机理、药物作用途径。又如膜抗原的研究,促使了免疫机理、免疫性疾病及器官移植等临床医学的发展。现已发现不少疾病的发生都与生物膜的特异变化相关。再如,缺血性心脏病和脑血管病可能是由于动脉内皮细胞的变化而引起的动脉粥样硬化所致。对这些疾病的认识,就必须从细胞生物学入手,深入探索动脉内皮细胞的结构和功能变化。由此可见,细胞生物学在现代医学教育中占有重要地位。

二、现代医学重要课题的研究将依赖于细胞生物学的更深入发展

癌症是严重危害人类健康的疾病之一,对癌症防治机理的研究,是现代医学特别是临床医学中非常重要的研究课题。癌细胞是机体内一类非正常增殖的细胞,它脱离了细胞增殖的接触抑制,无休止地进行分裂和恶性生长,失去了原来正常细胞的功能,而出现去分化的现象;它们失去细胞间接触抑制的调控,到处转移和扩散,并浸润周围组织,形成恶性肿瘤。因此对恶性肿瘤的防治,需依赖于细胞生物学对细胞的生长、分裂、分化、遗传与变异等重要理论问题的研究和解决。如果我们将正常细胞的生长、分裂、分化和癌细胞的去分化机理从分子水平上阐明,那么就有可能找到癌细胞逆转为正常分化细胞的方法。现通过大量实验研究,细胞恶性表现亦可通过细胞杂交,根据杂交细胞的基因活性及表达的调控机制来完成逆转。如果进一步弄清癌细胞的逆转机理,并加以运用,预期癌逆转将成为目前除手术、放疗、化疗、免疫疗法之外的第五种手段,前景是光明而广阔的。癌的治疗目前也有新克隆的天然抗癌药物,如淋巴毒素(lymphotoxin, LT)和肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF),可以杀伤癌细胞而对正常细胞无害。

遗传病是现代医学中又一个重要研究课题。就人类单基因遗传病而言,现已认识近 5 000 种,其发病机理、诊断、治疗等都依赖于细胞生物学的更深入发展。基因突变可以产生单基因遗传病,现在可用克隆的基因片段标以放射性同位素,借助于同源 DNA 片断的互补特性,找到有缺陷的基因(即基因探针的方法)进行诊断。染色体数目与结构异常引起的染色体病,可用核型分析的方法加以诊断。对于病因不明的遗传病,在其 DNA 序列的某些突变点上,可用切割 DNA 的限制性内切酶进行检测。通过这种方法诊断出 Huntington 舞蹈症为第 4 号染色体的短臂上有缺陷;阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)诊断为第 21 号染色体短臂上有缺陷。可见细胞生物学与遗传学结合而发展的细胞遗传学,将大力推动现代医学特别是临床医学的发展。

三、细胞生物学技术广泛应用于医学研究

细胞生物学实验技术运用于医学研究,已引起医学工作者的普遍重视。近 20 年来,在细胞生物学和分子生物学基础上发展起来的生物技术——生物工程,其中的细胞工程就是利用细胞生物学技术和方法,按照预定的设计,改变或创造细胞的遗传物质,不仅可能对癌症、遗传病进行诊断和治疗,而且可为人类生产高效的生物医学制品,如胰岛素、生长素、干扰素等,从而产生巨大的社会效益与经济效益。细胞融合方面,如用病毒将动物的正常细胞和癌细胞融合在一起,或将癌细胞的细胞核移植到去核的卵细胞内,让其发育一段时间,以减轻毒性,再制成疫苗,注入患有癌症的动物体内,发现有抑制癌症的作用,这有可能成为治疗人的癌症的新途径。应用细胞杂交瘤技术生产各种特异性很强的单克隆抗体,既可作为有力的研究工具和免疫诊断试剂,又可作为载体,运载抗癌药物、放射性核素或毒素,做成“生物导弹”,为治疗肿瘤提供了一条新途径。应用转基因技术,可以检测同样的癌基因在不同细胞环境中的活动,或在同一种细胞环境中不同癌基因的活动,因此转基因系统将提供一个独特的方法去剖析癌基因的机理,为癌症防治提供依据。

总之,细胞生物学与医学的关系非常密切,它是现代医学的重要基础理论,它的理论与实践将大力促进基础医学和临床医学的深入发展,因此,研究现代医学就必须学习与掌握细胞生物学的基本理论、基本知识和实验方法,以便深入探索医学科学中的许多疑难问题。

第三节 细胞生物学发展简史

细胞生物学的形成和发展经历了一个相当长的过程,从人类第一次发现细胞到现在,已有 300 多年的历史。随着科学技术和实验手段的进步,细胞生物学逐渐形成和发展起来。根据其发展过程,可分为以下几个阶段。

一、细胞学说的创立

1665 年英国的物理学家胡克(Robert Hooke)用自制的显微镜观察软木(栎树皮)薄片时,发现了许多蜂窝状的小室,称之为“细胞”(cell 原意为小室)。这是人类第一次看到细胞轮廓,人们对生物体形态的认识首次进入了细胞这个微观世界,揭开了对细胞研究的新纪元。

继胡克之后,许多学者都着眼于细胞的研究,主要从事于形态上的描述,而对各种有机体中出现细胞的意义,均未作出理论上的阐述和概括。在 1838 年~1839 年德国植物学家施莱登(M. J. Schleiden)和动物学家施旺(T. Schwann)根据自己的研究和总结前人的工作,首次提出了细胞学说(cell theory)。他们认为“一切生物从单细胞到高等动、植物都是由细胞组成的;

细胞是生物形态结构和功能活动的基本单位”。由此论证了生物界的统一和共同起源。细胞学说的创立是细胞学发展史上的一个重要里程碑,并成为细胞生物学发展的起点。1855年,德国病理学家魏尔啸(R. Virchow)提出“一切细胞只能来自原来的细胞”的论点。此外,他还提出机体的一切病理现象都是基于细胞的损伤,他的这些观点支持和丰富了细胞学说。

二、细胞学的经典时期

从19世纪中叶到20世纪初,这一时期细胞学得到了蓬勃发展,研究方法主要是显微镜下的形态描述,称为细胞学的经典时期。

这一时期,研究的主要特点是应用固定和染色技术,在光学显微镜下观察细胞的形态结构和细胞的分裂活动。

1841年雷马克(Remak)在观察鸡胚的血细胞时,发现了细胞的直接分裂。其后费勒明(Flemming)在动物细胞中以及施特拉斯布格(Strasburger)在植物细胞中发现了间接分裂。1882年费勒明又把直接分裂称为无丝分裂,间接分裂称为有丝分裂。1883年范·贝内登(Van Beneden)、1886年施特拉斯布格又分别在动、植物细胞中发现了减数分裂。此外,赫特维希(O. Hertwig)发现卵的受精和精卵两亲本核的融合。1888年沃尔德耶(Waldeyer)把分裂细胞核内的染色小体命名为染色体(chromosome)。

19世纪末,人们也较注意对细胞质的形态观察,相继观察到几种重要的细胞器。1883年范·贝内登和博费里(Boveri)发现了中心体,1897年班达(Banda)发现了线粒体,1898年高尔基(Golgi)发现了高尔基体。由于诸多发现,使人们对细胞结构的复杂性有了较为深入的理解。

三、实验细胞学的发展

从20世纪初到中叶,为实验细胞学的发展时期。这一时期细胞学的研究从形态结构的观察深入到生理功能、生物化学、遗传发育机理的研究。利用20世纪的新技术、新方法,在相邻学科的渗透下采用了实验手段,使细胞学与相关学科相互渗透,从而逐渐形成一些分支学科。特别是这一阶段后期,由于体外培养技术的应用,使实验细胞学得到迅速发展。

1887年赫特维希兄弟(O. Hertwig 和 R. Hertwig)用实验方法研究海胆卵的受精作用和蛔虫卵发育中的核质关系,将细胞学与实验胚胎学紧密结合起来,发展了实验细胞学。此后,人们广泛应用实验手段与分析的方法来研究细胞学中的一些基本问题,为细胞学的研究开拓了一条新途径。从1900年孟德尔(Mendel)遗传法则被重新发现,1902年博弗里(T. Boveri)和萨顿(W. S. Sutton)提出“染色体遗传理论”,到1926年摩尔根(Morgan)的《基因论》一书的出版,使细胞学与遗传学相结合,形成了细胞遗传学。1943年Cloude应用高速离心机从活细胞中将细胞核和各种细胞器(如线粒体、叶绿体、微粒体等)分离出来,分别研究它们的生理活性,这了解各种细胞器的生理功能和酶的分布,起了很大的作用。在细胞化学方面,1924年孚尔根(Feulgen)首创核染色反应,即Feulgen染色法,测定了细胞核内的DNA。其后,1940年布勒歇(Brachet)应用昂纳(Unna)染液染色,测定了细胞中的RNA。与此同时,卡斯珀尔森(Casperson)用紫外光显微分光光度法测定细胞中DNA的含量。还有实验说明,蛋白质的合成可能与RNA有关。

从20世纪40年代开始,电子显微镜的应用,使细胞形态学的研究深入到亚显微水平。1933年Ruska设计制造了第一台电子显微镜,其性能远远超过了光学显微镜。电子显微镜的分辨率由最初的500nm改进到现在的0.1nm,放大倍率已达到几十万倍以上。从50年代开

始,许多学者应用电子显微镜观察了细胞内各种细胞器的微细结构(亚微结构),如内质网(Potter, 1950)、溶酶体(De Duve, 1952)、线粒体(Palade, 1952)和质膜(Robertson, 1958)等。这些结构的发现,使细胞学的研究得到全面的发展。

四、细胞生物学的兴起和发展

从20世纪50年代开始,人们逐步从分子水平上研究细胞的结构与功能,这方面的研究成果以及分子生物学取得的巨大成就,大大促进了细胞生物学的兴起和发展。

本世纪40年代,随着生物化学、微生物学与遗传学的相互渗透和结合,分子生物学开始萌芽。1941年比德尔(Beadle)和塔特姆(Tatum)提出了“一个基因一个酶”的理论。1944年艾弗里(Avery)等在微生物的转化实验中证明了DNA是遗传物质,1948年博伊文(Boivin)等根据测定生殖细胞和各种体细胞中DNA的含量,提出DNA含量恒定理论。1953年沃森(Watson)和克里克(Crick)用X射线衍射法提出了DNA双螺旋分子结构模型,奠定了分子生物学的基础。1956年科恩伯格(Kornberg)从大肠杆菌提取液中获得了DNA聚合酶,并以该菌的DNA单链片段为引物,在离体条件下第一次成功地合成了DNA片段的互补链。1958年梅塞尔森(Meselson)等利用放射性同位素与梯度离心法,分析了DNA的复制过程,证明了DNA的复制是“半保留复制”。同年,克里克又创立了“中心法则”。1961年尼伦堡(Nirenberg)和马泰(Matthaei)等通过对核糖核酸的研究,确定了每一种氨基酸的密码子。同年,雅各布(Jacob)和莫诺(Monod)又提出了操纵子学说。由于这些分子生物学的新成就、新概念、新技术方法不断涌现,并渗透到细胞学的各个领域,得以从分子水平、亚细胞水平和细胞整体水平来研究细胞的各种生命活动,形成了生物学的一门新的分支学科——细胞生物学。概括地说,这门学科是以细胞作为一切有机体进行生命活动的基本单位,在各个层次上(主要是分子水平)研究细胞生命活动的基本规律的学科,它是一切生命科学的基础学科。

80年代以来,细胞生物学的主要发展方向是细胞的分子生物学(或称细胞分子生物学),即在分子水平上探索细胞的基本生命规律,把细胞看成是物质、能量、信息过程的结合,并在分子水平上深入探索其生命活动的规律。

21世纪是生命科学的世纪,生命科学将推动整个自然界的发展。作为研究生命活动本质和规律的细胞生物学,无疑将在其中起着重大的作用。

第四节 细胞生物学的研究动态

细胞生物学的研究范围极为广泛,其根本问题是揭示遗传和发育的关系问题。当前细胞生物学的研究动态,主要集中在以下几个领域。

1. 生物膜的结构与功能

生物膜是当前十分活跃的一个研究领域,这是由于一系列生命活动均与生物膜密切相关,如细胞的物质运输、能量转换、细胞识别、细胞分化、细胞免疫、神经传递、代谢调控、激素与药物的作用以及肿瘤发生等。膜受体是细胞对激素、神经递质和生长因子等化学信号识别和起反应的关键分子。膜受体接受信号后如何通过跨膜机制调节细胞生长和其他功能活动,以及与疾病有关的受体,都是受到极大关注的课题。真核细胞合成的蛋白质如何运输、跨膜运转及膜蛋白定位,也是生物膜研究领域备受关注的课题。此外,膜在控制细胞增殖中的作用、细胞连接与细胞通讯、细胞与外界环境的相互作用、兴奋传导与胚胎发育中的作用等都是生物膜

研究领域中的重要课题。还有肿瘤细胞生物学中的许多问题,如癌细胞的分化和逆转、癌表面抗原以及肿瘤免疫等,都与膜的分子生物学有关。

2. 真核细胞基因组的结构及表达的调控

由于 DNA 重组和杂交瘤技术在真核细胞研究方面的广泛应用,现在可以对高等生物的纯基因和 DNA 片段进行分析,或在离体系统内研究基因结构和表达的关系。发现真核细胞的结构基因是不连续的,被内含子间隔成许多片段,即断裂基因。基因表达过程中,转录的 RNA 前体需要经过“剪接”加工,才能成为有功能的 mRNA 分子。基因组的结构是动态的,发育过程中基因和基因片段可能局部增加或移位。癌基因的发现,揭示 DNA 移位重排可能是癌变的原因。这一系列发现,说明移位因子在遗传变异、发育、进化与细胞癌变中都可起重要的作用。目前人们利用这些新发现和新方法推动细胞生物学向分子水平更深入的发展,以期揭示发育、遗传与进化的内在联系,寻求其发展规律,从而解决基因表达的调控问题。

3. 染色体的结构和功能

染色体是细胞的遗传信息贮存库,结构极为复杂。细胞生长、发育、分化和功能活动中,基因表达都要受到染色质水平的调控,而染色体结构在细胞不同发育时期也有很复杂的变化。基因的激活和转录只能在具有活性的染色质中进行。因此,在不同发育时期或病理状态下,从染色体结构的不同水平(DNA、核小体和染色质等)来研究染色体的结构与功能(遗传信息的贮存、复制、传递、利用和改造等),是细胞生物学和分子生物学极为关心的重要课题。另外,受到研究者重视的还有染色体的高分辨显带和基因定位,以及近年来在染色体发现的 Z-DNA,这些可能对染色体结构和基因表达调控的研究起到深远的影响。

4. 细胞骨架与核骨架

细胞骨架是真核细胞的细胞器,包括微丝、微管和中间纤维。细胞骨架的研究在细胞生物学中是一个比较新的发展中的研究领域。细胞骨架的研究越来越受到重视,因为细胞骨架在维持细胞形态与保持细胞内部结构合理布局方面起主要作用。近来发现细胞骨架与一系列重要生命活动,如细胞内大分子的运输与细胞器的运动、细胞信息的传递、基因表达与大分子加工等均有密切关系。现在可用多种技术进一步从形态观察、定位、定量到分子结构与功能调节及病理变化等方面研究细胞骨架。

近年来,人们发现在真核细胞的核内有一个以蛋白质成分为主的网架体系,称为核骨架(核基质)。核骨架的研究也是进展很快的领域之一。它和基因转录产物的加工、转运以及细胞周期中染色体的包装和行为有密切的关系。

5. 细胞增殖、分化与凋亡及其调控

细胞增殖、分化与凋亡是细胞最重要的生命活动现象,它们既是相互联系并受到一系列基因调控、又是相互制约的过程。一切生物体生长和发育是要依靠细胞增殖与分化来实现的。细胞癌变是由于细胞增殖失控所致。这个领域中的细胞增殖动力学是从定量角度来研究各种细胞群体的增殖、分化、迁移和死亡的过程及体内外因素对这些过程的影响,以揭示正常和异常细胞群体增殖的特点和规律,从而为疾病(尤其是肿瘤)的防治提供理论依据。

细胞凋亡的研究是近些年发展起来的热点课题。细胞凋亡是受内外环境多种信号刺激,在基因调控下的“主动自然”性死亡,在细胞增殖、分化及多种病理过程中具有重要的互补作用。细胞凋亡可能是发育进程的重要平衡因素。

关于细胞增殖调控的研究,人们普遍重视以下三个方面:一是从环境中寻找控制细胞增殖

的因素,如生长因子与受体及其作用机制;二是外界刺激信号作用于细胞,最终引起增殖效应的信息传递过程;三是研究基因及其基因产物对细胞增殖的调控。

6. 细胞社会学

细胞社会学是细胞生物学中的一个新的研究领域。它是以系统论的观点来研究细胞群中细胞间的相互关系,以及细胞群体的社会行为。细胞识别、通讯、相互作用;整体和细胞群对细胞的生长、分化等活动的调控;胚胎发育、胚层分化、形态发生、组织分化和器官形成等,都可以从细胞群体的特性、行为和相互作用等方面进行研究。另外,细胞外环境中可溶性和不可溶性分子对细胞的各种影响,也是细胞社会学研究的重要问题。细胞社会学的研究可视为从细胞过渡到整体研究的桥梁,将是有发展的研究领域。

7. 细胞免疫

细胞免疫主要研究免疫活性细胞表面分化的遗传控制,以及细胞间的识别和相互作用。也就是研究外界因素(信号)和质膜上特异性蛋白质(受体)以及基因间的关系。近年来,研究的中心内容是在分子水平和细胞水平研究淋巴细胞对抗原的识别、激活的机理,更为突出的是研究淋巴细胞分化和激活过程中,信号、受体与基因表达及调控等问题。

单克隆抗体技术的出现,使免疫学的研究有了新的突破。利用单克隆抗体,可以精确地分析、鉴定细胞表面结构、受体、标志等。应用单克隆抗体技术,不仅可为传染病、免疫性疾病及非免疫性疾病的诊断、预防、治疗提供精确有效的标准制剂,而且可为研究免疫机制提供新的手段。同时,单克隆抗体还是一种新的抗癌武器,是定向杀伤癌细胞的生物导弹。

综上所述,细胞生物学的各个领域发展迅速,研究内容极为丰富。细胞生物学发展的主要特点和趋势是多学科的相互渗透,新理论、新技术、新方法不断引入,实验手段的日益现代化。特别是与分子生物学紧密结合,使研究深入到分子水平乃至量子水平。一些重大基本问题可望在 21 世纪得到深入解决。

复习思考题

1. 何谓细胞生物学?
2. 细胞生物学与医学有哪些密切关系?
3. 细胞生物学的发展简史分哪几个时期,各时期有何特点?
4. 医学院学生为什么要学习细胞生物学?