



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

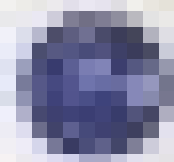
医学细胞生物学

(第六版)

主编 杨抚华



科学出版社



ISSN 1000-4412 (print) | ISSN 1673-8258 (online)

医学细胞生物学

1982年创刊

第33卷第1期



中国生物化学与生物物理学会

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

医学细胞生物学

Medical Cell Biology

(第六版)

主 编 杨抚华

副主编 胡火珍 胡以平

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是在第五版的基础上进行修改、编写的,在新版中处处体现了与生命科学各分支学科的交叉与整合。本书根据当前细胞生物学发展的特点和趋势,从细胞、亚细胞和分子三个层次阐述了细胞的生命活动及其规律,特别注重医学各专业的特点,着重介绍与医学实践有关的一些细胞生命活动和细胞生物学学科研究热点,以有别于普通细胞生物学。

全书主要包括7部分,分别介绍了细胞生物学的基本概念、细胞膜及其表面、细胞质和细胞器、细胞核、细胞分裂繁殖与生长发育、细胞工程、细胞生物学的现状和前瞻等方面的内容。

本书可作为医学院校各专业本科学生的基础课教材,同时也是医学院校各专业研究生、教师及临床医师、药师获得这方面系统知识的一本有益读物。

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/杨抚华主编. —6版. —北京:科学出版社,2011.1
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-03-029672-6

I. ①医… II. ①杨… III. ①人体细胞学:细胞生物学-高等学校-教材
IV. ①R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第004071号

责任编辑:王国栋 刘 晶 / 责任校对:张凤琴
责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京天时彩色印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年1月第 六 版 开本:A4(890×1240)

2011年1月第一次印刷 印张:18

印数:1—15 000 字数:600 000

定价:45.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《医学细胞生物学》(第六版)

编写委员会

主 编 杨抚华

副主编 胡火珍 胡以平

编 者(按篇章顺序)

杨抚华	陶大昌	陈誉华	梁素华	李 虹
杨春蕾	朱海英	税青林	田 强	胡火珍
罗素元	李学英	何永蜀	王大忠	宋土生
郑 红	李晓文	张 闻	魏会平	潘克俭
胡以平	訾晓渊	陈俊霞		



为了全面提高本书质量,此次修订的重点是全部选用彩色插图,增强直观性和形象性,使全书的质量得以提高。另外,在此次修订的同时,对教学课件及教辅资料《医学细胞生物学学习指导》也进行了修订,以便更好地为教师的“教”与学生的“学”提供参考。

在修订过程中,得到各作者单位的大力支持,审定稿时得到贵州铜仁学院王大忠院长和该院生化系领导及同志们热情关心和大力协助。科学出版社对此次修订给予了极大的关注,并提出了宝贵意见。在此对以上各单位及同志们所付出的劳动表示诚挚的感谢。

此次修订中,特别得到胡火珍教授自始至终的关心和帮助。另外,杨春蕾教授和陶大昌老师及田强老师在修订的整个过程中,对一些具体工作花费了不少精力和时间,本书修订的完成,也凝聚了他们四位同志的心血,在此向他们表示衷心的感谢。

本书虽已多次修订,但还是赶不上这门新兴学科的进展。尽管各位编者根据学科发展及教学实践做了极大的努力,但由于受知识水平的限制,本书仍不可避免地存在某些缺点和不足。我们热忱欢迎来自老师和同学们的批评意见,使本书再版时更臻完善,更好地适应我国医学教育迅猛发展的需要。

杨抚华

2010年9月于四川大学华西医学中心

第六版前言

第一篇 概 论

第一章 细胞生物学概述	3
第一节 细胞生物学及其研究对象与目的	3
第二节 细胞生物学的发展历史	4
第三节 细胞生物学与医学	6
复习思考题	7
第二章 细胞生物学的研究技术和方法	8
第一节 细胞形态结构研究技术	8
第二节 细胞的分离和培养	12
第三节 细胞组分的分离和纯化技术	14
第四节 细胞和亚细胞组分的测定	16
第五节 基因与蛋白质研究技术	18
复习思考题	22
第三章 细胞的分子基础	23
第一节 细胞的小分子物质	23
第二节 细胞的大分子物质	24
第三节 细胞结构的组装	29
复习思考题	30
第四章 细胞的起源与其基本结构	31
第一节 细胞的起源	31
第二节 细胞的一般特征	32
第三节 原核细胞和真核细胞	33
复习思考题	34
小结	35

第二篇 细胞膜及其表面

第五章 细胞膜的分子结构和特性	39
第一节 膜的化学组成	39
第二节 膜的分子结构	43
第三节 膜的特性	46

复习思考题	49
第六章 细胞表面及其特化	50
第一节 细胞外被与胞质溶胶	50
第二节 细胞表面的特化结构	51
第三节 细胞间的连接	52
第四节 细胞外基质	56
复习思考题	58
第七章 细胞膜与物质转运	59
第一节 穿膜运输	59
第二节 膜泡运输	64
复习思考题	67
第八章 细胞膜与细胞的信号转导	68
第一节 细胞的化学信号分子及其受体	68
第二节 G 蛋白偶联受体信号传递途径	71
第三节 酶联受体信号传递途径	74
复习思考题	76
第九章 细胞膜与细胞识别	77
第一节 细胞识别的现象	77
第二节 细胞识别的分子基础	78
第三节 细胞识别所引起的反应	79
复习思考题	80
第十章 细胞膜与医药学	81
第一节 膜转运系统异常与疾病	81
第二节 膜受体异常与疾病	81
第三节 细胞膜与肿瘤	82
第四节 膜生物工程与医药学	84
复习思考题	84
小结	85

第三篇 细胞质和细胞器

第十一章 细胞质基质	89
第一节 细胞质基质的化学组成及某些物理特性	89

第二节 细胞质基质的生物学特性	90	第三节 核膜的主要功能	144
第三节 细胞质基质的功能	90	复习思考题	145
复习思考题	90	第十七章 核纤层和核骨架	146
第十二章 内膜系统	91	第一节 核纤层	146
第一节 内质网	91	第二节 核骨架	147
第二节 高尔基复合体	96	复习思考题	148
第三节 溶酶体	99	第十八章 染色质和染色体	149
第四节 过氧化物酶体	103	第一节 染色质和染色体的化学组成成分	149
第五节 内膜系统与细胞内蛋白质的分选	104	第二节 染色质和染色体的亚微结构	150
第六节 内膜系统与膜流	105	第三节 异染色质与常染色质	152
第七节 内膜系统的起源	106	第四节 染色体	153
复习思考题	107	复习思考题	155
第十三章 线粒体	108	第十九章 核仁	156
第一节 线粒体的结构	108	第一节 核仁的组成与结构	156
第二节 线粒体的化学组成及酶定位	109	第二节 核仁的功能	157
第三节 线粒体的功能	110	复习思考题	158
第四节 线粒体的半自主性	114	第二十章 细胞核的功能	159
第五节 线粒体的生物发生	116	第一节 遗传信息的储存	159
第六节 线粒体与医学	117	第二节 遗传信息的复制	159
复习思考题	118	第三节 细胞核内遗传信息的传递	160
第十四章 核糖体	119	复习思考题	163
第一节 核糖体的形态结构与存在形式	119	小结	164
第二节 核糖体的基本类型与化学成分	120		
第三节 核糖体的生物发生与自组装	120	第五篇 细胞分裂繁殖与生长发育	
第四节 核糖体的功能	121		
第五节 核糖体与医学	124	第二十一章 细胞的分裂	167
复习思考题	125	第一节 无丝分裂	167
第十五章 细胞骨架	126	第二节 有丝分裂	167
第一节 微管	126	第三节 减数分裂	170
第二节 微丝	130	第四节 有丝分裂和减数分裂的比较	174
第三节 中间纤维	133	复习思考题	175
第四节 中心体和中心粒	136	第二十二章 细胞周期	176
第五节 鞭毛与纤毛及其运动	137	第一节 细胞周期的基本概念	176
复习思考题	138	第二节 细胞周期的主要事件	176
小结	139	第三节 细胞周期的运行机制	177
		第四节 细胞周期与发育	181
		第五节 细胞周期的研究方法	183
		复习思考题	184
第四篇 细胞核		第二十三章 细胞分化	185
第十六章 核膜	143	第一节 细胞分化的概念及规律	185
第一节 核膜的主要化学成分	143	第二节 细胞决定与细胞分化	186
第二节 核膜的亚微结构	143		

第三节	细胞分化潜能	188
第四节	基因与细胞分化	189
第五节	影响细胞分化的因素	191
第六节	细胞分化与肿瘤细胞	193
	复习思考题	195
第二十四章	细胞衰老和死亡	196
第一节	细胞的衰老	196
第二节	细胞死亡	200
	复习思考题	208
第二十五章	干细胞及其应用	209
第一节	干细胞概述	209
第二节	胚胎干细胞	211
第三节	成体干细胞	214
第四节	肿瘤干细胞	217
	复习思考题	219
小结		220

第六篇 细胞工程

第二十六章	动物细胞工程所涉及的主要技术领域	223
第一节	大规模细胞培养	223
第二节	细胞核移植	227
第三节	基因转移技术	229
	复习思考题	230
第二十七章	动物细胞工程的应用	231
第一节	医用蛋白质的生产	231
第二节	基因工程动物的制备	231
第三节	组织工程	233
第四节	细胞治疗	235
	复习思考题	236

小结	237
----	-----

第七篇 细胞生物学的现状和前瞻

第二十八章	现代生命科学发展的主要特点和趋势	241
第一节	生命科学研究的多层次体系	241
第二节	生命科学研究向微观世界的深入	241
第三节	生命科学研究向宏观领域的扩展	241
第四节	自然科学各学科间的相互渗透和彼此促进	242
第五节	生命科学实验手段的日益现代化	242
第六节	人工改造生命物质体系愈趋工程化	243
第七节	生命科学研究导致思维模式的变化	243
第二十九章	细胞生物学的研究动态和发展趋势	244
第一节	基因组与蛋白质组	244
第二节	细胞信号转导	245
第三节	细胞增殖周期及其调控	246
第四节	干细胞研究及应用前景	246
第五节	细胞分化、细胞衰老与细胞死亡	248
第六节	细胞工程	251
小结		253
常用汉英名词对照		254
常用英汉名词对照		264
主要参考文献		273

第一篇 概 论



细胞 (cell) 是有机体形态、结构的基本单位。恩格斯说：“在整个有机界里，所看到的最简单的类型，是细胞；

它确实是高级有机体的基础”^①。因此，要了解有机体生命活动的规律，就必须从它的基础——细胞入手。

第一节 细胞生物学及其研究对象与目的

细胞学 (cytology) 是研究细胞生命现象的科学。其研究范围包括：细胞的形态结构和功能、分裂和分化、遗传和变异以及衰老和病变等。

但是，现代细胞学的研究，在形态方面，已经远远超出了光学显微镜下可见结构的范围；在功能方面，已经大大超越了对细胞生理变化的纯粹描述。20世纪50年代以来，随着**分子生物学 (molecular biology)** 的发展，生命科学中新理论、新方法和新技术不断涌现，对细胞的研究，已从细胞的整体层次和亚细胞层次深入到分子层次，从三个层次来研究细胞的结构和功能，并将三个层次有机地结合起来，以动态的观点考察细胞的结构和功能，并探索细胞的基本生命活动。例如，细胞的代谢、繁殖、生长、发育、遗传和变异、分化、运动以及衰老和死亡等一系列生命现象。细胞学已经不仅仅是孤立地研究一个个细胞、细胞器和生物大分子或一个个生命活动的现象，而是研究它们的变化发展过程、它们之间的相互关系，以及它们与环境之间的相互关系。其研究范围已经大大超出了过去的细胞学范畴，所以称为**细胞生物学 (cell biology)**。概括说来，细胞生物学是运用近代物理、化学技术和分子生物学方法，从不同层次研究细胞生命活动规律的学科，是20世纪以来实验细胞学发展的新阶段。它研究细胞各种组成部分（细胞膜、细胞质、细胞器和细胞核）的结构、功能及其相互关系；研究细胞总体的和动态的功能活动，包括以上提到的细胞生长分裂、发育分化、遗传变异和演化；以及研究这些相互关系和功能活动的分子基础。因此，现代细胞生物学实际上是分子生物学与细胞生物学的结合，即**细胞分子生物学 (molecular biology of the cell)**。

细胞生物学的研究范围极其广泛，但其核心问题是发育与遗传的关系。遗传是在发育过程中实现的，而发育又要以遗传为基础。在分子层次上这两个方面的问题是交织在一起的，所以，**分子遗传学 (molecular genetics)** 的成就对细胞生物学的形成和发展起了关键作用。

细胞生物学的兴起与分子生物学的发展不可分割。分子生物学特别是分子遗传学的突出成就之一，是在微生物上阐明了蛋白质合成遗传控制的信息传递途径，以及基因作用的操纵子学说。然而，这些在原核细胞研究上取得的成果，并不能完全代表真核细胞，更不能解释真核细胞的遗传和发育现象。真核细胞遗传物质的组成和结构，核质之间、细胞之间、细胞与环境之间的关系是极其错综复杂的，由此调节和控制着基因的作用系统，使其按一定的时空秩序表达，从而实现细胞的分化和个体的发育，并在成体细胞中表现出种种特殊的功能活动。因此，分子生物学已不能停留在以微生物为材料的分子遗传学的研究上。从20世纪70年代开始，一些研究微生物的分子遗传学家，如曾获诺贝尔奖的 Brenner、Benzer 等，纷纷转向利用线虫、蚜蠹、果蝇及小鼠等模式生物体来研究真核生物的发育和遗传，反映了这一主要的发展趋向。

从生命结构层次来看，细胞生物学介于分子生物学和个体生物学之间，与它们相互衔接、相互渗透。因此，细胞生物学是一门承上启下的学科，和分子生物学一起共同成为现代生命科学的基础，广泛渗透到遗传学、发育生物学、生殖生物学、神经生物学和免疫生物学等的研究中，并与医学和生物高技术发展有着极其密切的关系。

许多著名的科学家认为，21世纪是生命科学的世纪，生命科学将成为整个自然科学中的带头学科，从分子层次研究细胞生命活动的细胞分子生物学，无疑将在其中发挥很大的作用。似乎可以认为，细胞生物学和分子生物学是现代生命科学新的生长点，也是现代生命科学的重要基础。因此，将其视为当今生命科学中的前沿学科之一。

细胞生物学的主要分支学科如下。

细胞形态学 (cytomorphology)：研究细胞形态和结构及其在生命过程中变化的科学。

细胞化学 (cytochemistry)：研究细胞结构的化学成分（主要是生物大分子成分）的定位、分布及生理功能。

① 恩格斯. 反杜林论. 吴黎平译. 北京: 人民出版社, 1974.

用切片或分离细胞成分,对单个细胞或细胞各个部分进行定性和定量的化学分析。

细胞生理学 (cytophysiology): 研究细胞的生命活动规律,包括细胞如何从环境中摄取营养,经代谢而获得能量,进行生长、分裂或其他功能活动,以及细胞如何对各种环境因素产生反应,从而表现感应性和运动性活动(如神经细胞传导、肌肉细胞收缩、腺细胞分泌)等。晚近特别着重于从分子和胶体水平去阐明细胞生理活动过程的物理化学基础。

细胞遗传学 (cytogenetics): 是根据染色体遗传学说发展起来的一门属于细胞学与遗传学之间的边缘学科。它主要是从细胞学的角度,特别是从染色体的结构和行为以及染色体和其他细胞器的关系来研究遗传现象,对遗传和变异机制的阐明、动植物育种理论的建立、人类遗传的有关问题以及生物进化学说的发展都有一定的意义。其与医学结合,对人类染色体病的诊断、治疗和预防具有极其现实的意义。

其他分支学科还有**细胞生态学 (cytoecology)**、**细胞能力学 (cytoenergetics)**、**细胞动力学 (cytodynamics)**等。

细胞生物学是生命科学研究的基础,因此,生命科学中的许多基本问题必须在细胞中谋求解决。所以细胞生物学的研究目的,不仅在于阐明各种生命活动的现象和

本质,还必须进一步对这些现象的发展规律加以控制和利用,以达到为生产实践服务、造福人类的目的。

细胞生物学的任务是多方面的,应采取分析与综合的方法,在三个不同层次上将结构与功能统一起来,加以考察和探讨。细胞生物学不仅要研究理论问题,也要解决实际问题。与其他学科一样,细胞生物学强调理论与实践结合,以正确揭露自然规律,并不断地提出新任务,来寻找控制这些规律的途径。这样,就能使这门学科无止境地揭开细胞的奥秘,为解决实际问题作出贡献。

细胞生物学研究的问题很多,任务也很繁重,要正确对待和解决这些问题,就必须有一个正确的世界观,才能确定正确的研究方向、树立科学的研究方法,这就是辩证唯物主义的世界观。如不这样,就可能谬误百出,陷入到唯心主义“形而上学”的“泥坑”中去。例如,著名的瑞典生物学家、分类学的奠基者林奈(Linnaeus C, 1707~1778)曾进行了不少出色的工作,但限于他的世界观,认为物种是不变的,因而陷入谬误而不能自拔。因此,“自然科学家就应该做一个现代的唯物主义者,做一个以马克思为代表的唯物主义的自觉的拥护者,也就是说应当做一个辩证唯物主义者”^①。细胞生物学的研究也必须以辩证唯物主义的哲学为指导,紧密联系实际,才能使细胞生物学获得更大的成就和发展。

第二节 细胞生物学的发展历史

细胞生物学是生命科学中一门前沿学科,其历史发展过程中的一些新成就对整个生命科学起了巨大的推动作用,为了认识细胞生物学的现状及其发展,有必要对其历史作简要的回顾。

一、细胞生物学发展的萌芽阶段

这一阶段大致是从**显微镜 (microscope)**的发明到19世纪初叶,开始了细胞学的研究。

科学的发展总是与装备水平相适应的,细胞学的兴起也不例外,细胞的发现是与显微镜的发明分不开的。1590年,荷兰眼镜制造商Janssen Z兄弟试制成功了第一台复式显微镜。半个多世纪以后,英国科学家Hooke R用自制的显微镜观察了软木及其他植物组织。1665年,他发表了《显微图谱》(Micrographia),其中关于软木的描述是最值得称道的,他将在软木中看到的许多小室称为“细胞”(cell,原意为小室),实际上他所见到的仅仅是植物死细胞的细胞壁,因为他首先描述了这一结构,所以,细胞一词也就沿用至今。

与此同时,值得一提的是荷兰科学家Leeuwenhoek A V(1632~1723),他于1677年用自制的显微镜观察了池塘中的纤毛虫类、人和哺乳动物的精子以及细菌等,后

来他又见到了鲑鱼的红细胞及其核。由于他的卓越贡献,从而当选为英国皇家学会会员,并被授予“巴黎科学院通讯院士”的荣誉称号。

二、细胞学说的创立阶段

这一阶段大致从19世纪初叶到中叶。这一时期的突出成就是创立了细胞学说。

在Hooke R发现细胞后的近200年中,由于显微技术未得到成功的改进,所以,对细胞的研究没有任何突破性进展。1827年,Bear K E V在蛙卵和几种无脊椎动物的卵中看到了细胞核。1831年,Brown R也见到兰科和其他几种植物表皮细胞中的细胞核。1835年,Dujardin E将根足虫和多孔虫细胞内的黏稠物质称为肉样质(sarcodite)。1839年,捷克学者Purkinje首先提出原生质(protoplasm)的概念,后来被Mohl H V应用到植物细胞。虽然当时细胞的一些主要结构都见到了,但一直没有从理论上加以概括。

这一时期最值得称颂的是细胞学说的建立。德国植物学家Schleiden(1838)和动物学家Schwann(1839)根据前人的研究成果结合自己的工作,首次提出了**细胞学说 (cell theory)**。其主要内容是:①系统地论证了细胞是

① 列宁. 论战斗唯物主义的意义.《列宁选集》第四卷,609页,北京:人民出版社,1972.

动、植物有机体的基本结构单位,也是有机体功能的基本单位;②论证了动、植物各种组织的细胞具有共同的基本结构、基本特性,并按共同规律发育,有共同的生命过程;③论证了细胞也有自己的生长发展过程。细胞学说的建立,明确了动、植物界的统一。恩格斯对此给予了极高的评价,认为细胞学说是19世纪自然科学的三大发现之一。

虽然细胞学说建立了,但对细胞的认识还是经过了一番周折。直到1861年,Schultze才给细胞下了一个定义:“细胞是赋有生命特征的一团原生质,其中有一个核。”

三、经典细胞学阶段

这一阶段大致从19世纪中叶到20世纪初叶。这一时期细胞学有了蓬勃的发展。

首先是实验技术的进步。1865年,Böhm首先使用苏木精对细胞进行了染色,而Corti(1851)和Hartig(1854)使用洋红对细胞进行了染色。Oschatz设计出第一台切片机,1878年,Abbe E设计出近代的复式显微镜,这种显微镜具有消色差物镜,并具有载物台下照明的聚光器。这些仪器和技术对细胞学的发展起了极大的推动作用。

19世纪70年代,有三位细胞学家(Stasburger、Bütschli和Hertwig O)几乎同时描述了细胞核分裂时的变化。其中Hertwig O曾用硼酸洋红染色,他看到在赤道板上有着色的线状或棒状物体。后来这种着色的线被Waldyer命名为染色体。Flemming将细胞分裂命名为有丝分裂(mitosis)。Strasburger根据染色体的行为将有丝分裂分为前期、中期、后期和末期。

1882年Strasburger首先发现一种百合科植物总是有12条染色体,一种石蒜科植物总是有8条染色体,随后Rabl(1885)在蛛螭中看到24条染色体。这些发现都说明了物种染色体数目的恒定性。

以上研究说明,当时对细胞核的观察已经相当深入,但相比之下,关于细胞质却了解得不够清楚。1875年Hertwig O和Bütschli在细胞分裂时看到了中心体。1898年Golgi发现高尔基体。同年,Benda发现了线粒体。

至于细胞质是什么结构,众说纷纭。对此,Altmann提出了颗粒学说,Bütschli提出了蜂房学说,显然两者都是错误的。这说明当时对细胞质的结构还没有一个正确的认识。

四、实验细胞学阶段

这一阶段大致从20世纪初叶到中叶。

这一时期的显著特点是:在相邻学科的渗透下,细胞学的研究应用了实验的方法,因而学科的研究内容更加广泛而深入。细胞遗传学、细胞生理学、生化细胞学、细胞化学、显微及亚显微形态学这样一些分支学科也逐渐形成。

继1907年Harrison用淋巴液成功地培养神经细胞之后,1912年Carrel A在此基础上发展了一整套包括严格消毒、应用鸡胚抽提液和一些专用器皿在体外培养动物组织的组织培养技术。这套技术到目前虽有所改进,但基本上还在应用。组织培养早期,主要是成功地培养各种组织,以后发展到用培养物做实验研究。这样,细胞学就增加了一个重要的研究手段。Brachet J用组织化学方法研究核酸在发育中的变化,最早提出核酸与细胞生命活动的关系。另外,Caspersson设计了十分精密的显微分光光度计,根据极小范围内的吸收光谱变化可以超微量地测定细胞中的核酸含量。这两个方面的成就,对细胞学均产生了重大影响。

主要由Claude A发展起来的组织匀浆的差速离心方法及以后出现的放射性同位素技术,均被应用到了细胞的研究中,这样就使人们对细胞的代谢以及某些细胞器的功能获得了新的认识。

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层次,不仅弄清了大部分细胞器的结构(如线粒体、叶绿体、高尔基复合体、中心体等),而且通过结合细胞生化的成果,逐渐把细胞的结构和功能统一起来,并对细胞质有了更为深入的了解。

五、细胞生物学阶段

这一阶段始自20世纪60年代。

这一时期对细胞的研究从各个方面深入和扩展。形态方面,从显微层次深入到亚显微层次,甚至分子层次,进而扩展到对活细胞的观察和实验研究;从单纯的形态描述,进入到形态与功能和生化研究的结合。生命科学各分支学科——遗传学、胚胎学、生理学以及进化的研究,都力求深入到细胞层次和亚细胞层次来解释各种生命现象。细胞学的发展已经超出原有的范围,并向细胞生物学转变。可以说,细胞生物学是在分子遗传学和分子生物学取得巨大成就、在亚显微层次的研究获得重大进展的共同推动下发展起来的。

目前,细胞生物学就是用分子生物学及物理、化学方法,进行各个领域的深入研究,以期从根本上解决本学科的一些重大问题。

六、我国细胞生物学的发展概况

中华人民共和国成立之前,我国细胞学研究的基础十分薄弱,在十分艰苦的条件下,为数不多的老一辈留学归国科学家坚持在教学和科研第一线开展工作,并取得了一定成绩,主要在胚胎发育、原生动物以及植物细胞的核穿壁和核更新等方面打下了比较好的基础。此外,在亚显微形态学、细胞化学、组织化学、细胞生理、细胞遗传等方面也进行过一些工作。尽管这些工作还不是很全面和系统,但是,老一辈科学家的刻苦钻研、勤奋工作,的确为我国细胞学的发展奠定了坚实的基础。

“文化大革命”期间,我国细胞学的研究正如其他科

学研究一样,几乎完全中断。但是,在此期间仍然有部分细胞学工作者在极其困难的条件下坚持研究,并在细胞核移植、癌细胞培养、细胞融合、花药培养、单倍体育种等若干领域取得了一定的进展。但从当时国际上细胞学研究的发展来看,不论研究水平、研究规模,还是研究队伍以及装备条件,我国与国际先进水平的差距越来越大,这一时期正是国际上生命科学发展突飞猛进的时候,而我国细胞学的许多重要领域几乎是空白。

1977年全国自然科学规划会议制订了我国第一个细胞生物学发展规划,对细胞生物学的研究机构进行了充实和调整,如将原中国科学院实验生物研究所改建为细胞生物学研究所,新建了中国科学院发育生物学研究所。有条件的高等院校纷纷建立了细胞生物学研究所、研究室和教研室;开设了细胞生物学课程。在高等院校及科研院所建立了学位制度,开始培养细胞生物专业的硕士、博士研究生,从而形成了一支从事细胞生物学的研究队伍。

全国细胞生物学发展规划制订以后,除继续开展原来较有基础的工作外,一些细胞生物学中的重要领域,如

细胞毒作用、细胞骨架、核骨架、细胞免疫、染色体分子生物学、细胞周期及其调控等也开始进行研究。在实验装备方面也有一些改善,一些重要的新技术、新方法被陆续引进,如重组DNA技术、杂交瘤技术、免疫荧光技术、流式细胞光度术、PCR技术、原位分子杂交及转基因技术等,并在研究工作中加以应用,从而为缩短研究周期、提高研究质量创造了条件。

特别是植物细胞工程研究方面的进展尤为突出,并取得显著的成果。如花药培养和单倍体育种在国际上已进入先进行列,并培育成功20多种农作物、林木、蔬菜等,其中小麦、玉米、橡胶、柑橘等10多种花粉植株是在我国首先培育成功的。

1986年我国设立了国家自然科学基金,对我国自然科学的基础研究提供了巨大的经济支持,加上其他的攻关项目,如攀登计划、“863”计划及“973”计划等基金制的建立,以及一系列国家及部门重点实验室的建立(包括细胞生物学及相关学科的重点实验室),均有力地推动了我国细胞生物学研究的迅猛发展,开创了前所未有的美好前景。

第三节 细胞生物学与医学

当前,人类正面临着环境污染、自然资源破坏、粮食匮乏、能源枯竭以及人口爆炸等重大社会问题的挑战。人类将解决这些问题的希望寄托于生命科学的发展,而细胞生物学是生命科学发展的重要支柱之一。细胞既是人体正常结构和功能的基本单位,也是病理发生的基本单位,细胞结构与功能的异常是疾病发生的基本原因或结构基础。例如,溶酶体的研究对了解细胞的变性坏死,特别是风湿性关节炎、痛风的发生有所帮助,为治疗药物的设计提供了理论依据。细胞的衰老和死亡均与基因活动的调控有密切关系。单克隆抗体的研究使多种疾病快速明确诊断成为可能,也为“导弹药物”治疗癌症带来了希望。这表明细胞生物学与现代医学的关系越来越密切,它正成为现代医学的一门重要的基础学科,受到现代医学有关领域专家学者的广泛关注和重视。

就当前严重威胁人类健康的癌症来看,即可说明细胞生物学与医学的密切关系。癌细胞恶性生长和无休止分裂是其主要特征之一。同时,在性质上又转变成类似于未分化的原始细胞,失去了专一的功能,这种现象叫做细胞的去分化(dedifferentiation)。癌细胞不仅失去了原有细胞所具有的正常功能,而且还获得了原始的未分化细胞也没有的破坏能力。它脱离了细胞间接触抑制的控制,不停地分裂,四处扩散,并在这种无法控制的恶性生长中夺取机体营养、释放毒素和严重侵袭其他组织,最后使机体消耗殆尽,枯竭而死亡。假如人们对正常细胞的分化和对癌细胞的去分化机制有所了解,并能在分子层次上弄清其变化,就有可能找到使癌细胞逆转、恢复为正常分化细胞的方法。总之,研究细胞的生长、分裂和分

化,也是与癌症防治密切相关的重大的细胞学问题。

动物的大量细胞在一定发育时期出现的正常死亡,称为程序性细胞死亡(programmed cell death),也称为细胞凋亡(apoptosis)。细胞凋亡与医学的关系极为密切。据研究,细胞程序性死亡是引起一些疾病的病因。人类的免疫系统是最有代表性的例子,在T、B细胞分化成熟过程中,由于免疫系统的选择作用,95%的前T、前B细胞均要死亡,而成熟的白细胞寿命也只有一天,这样死一批,再生一批,互相交替,非常严格有序,若程序性细胞死亡发生障碍,只生不死,就会出现白细胞堆积,发生白血病;或者该死的不死,还会发生自身免疫病。可见这一程序失常可能是引发血癌和自身免疫疾病的原因之一。在对肿瘤的研究中,人们发现,肿瘤的发生不仅与肿瘤细胞的生长速度有关,而且与肿瘤细胞的死亡速度有关。程序性细胞死亡的规律失常是肿瘤发生与发展的一个重要因素。在人类神经系统中,神经元细胞的程序性死亡规律异常是中风和其他神经损伤性疾病的直接原因。哺乳动物中,癌基因和抑癌基因也可能参与细胞程序性死亡的调控。*c-myc*原癌基因的过表达可以导致细胞的程序性死亡;而*bcl-2*原癌基因的过表达却可以阻止*c-myc*诱导的细胞死亡。抑癌基因*p53*在诱发细胞程序性死亡中起着重要作用。淋巴细胞经辐射或化疗引起DNA损伤时,P53蛋白大量增加,同时出现细胞程序性死亡,进一步分析还发现,DNA损伤引起的细胞程序性死亡绝对需要*p53*基因产物的存在;而糖皮质激素、 Ca^{2+} 载体和衰老引起的程序性细胞死亡,则无需P53蛋白的存在。*p53*基因产物诱发细胞程序性死亡可提供一

种防御机制,使 DNA 损伤的突变细胞不能存活,不能演变成癌细胞。当 p53 基因失活或 P53 蛋白被其他癌基因产物抑制时(如 MDM α 癌蛋白能掩盖 P53 蛋白的活化结构域而使其失活),突变细胞便得到继续存活的机会,并发展成癌细胞。

近年来,一些新的细胞生物学实验技术被运用到医学研究中,引起了广大学者的普遍关注。例如,用病毒将动物的正常细胞和癌细胞融合,或用癌细胞的细胞核移植到去掉核的卵细胞内,让它发育一段时间,以减轻毒性,然后再将它们制成疫苗,注入患有癌症的动物体内,发现有抑制癌发生的作用,这就有可能为治疗人的癌症提供新的途径。

目前,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,去解析癌基因发生的机制,为癌症的防治提供依据。

最近,人工细胞的提出和应用,对某些疾病的治疗起到很好的作用。人工细胞是为了防止有机体的排他性而设计达到细胞功能的一种结构。例如,利用微囊包封的过氧化氢酶治疗小鼠的遗传性过氧化氢酶缺乏症;用微囊封入大鼠胰岛细胞,移植大鼠腹腔以治疗大鼠的糖尿病;用含有吸附剂和解毒剂的人工细胞作为血液解毒剂形成人工肝以解除肝昏迷,等等。此外,还可采用易生物降解合成聚合物,聚乳酸微囊封入激素、疫苗等其他药物,起到缓解释放的作用。

近年来,甚至在古老的中医领域,国内外也有不少人试图从分子层次寻求中西医理论的基本点。研究中医药

对环磷酸腺苷(cAMP)作用的影响,即为一突出的例证。1973年 Goldberg N 提出生物控制的阴阳学说(The Yin Yan hypothesis),认为 cAMP 与 cGMP 是人体内两种对立的调节系统,可能是中医阴阳理论的物质基础,提出 cAMP 为阴、cGMP 为阳(用放射免疫法测出)。对 cAMP 和 cGMP 的研究,不仅对生命现象本质的阐明有着重要的意义,而且为探索中医阴阳理论的物质基础提供了线索。阴阳学说表明,cAMP 和 cGMP 相互拮抗、相互制约,共同调节着细胞的正常生理功能,两者必须维持一定的比例,若比例发生改变(偏高或偏低),就会引起机体功能失调而导致疾病。

细胞生物学是一门极为重要的基础学科,它不仅与基础医学的组织胚胎学、生物化学、生理学、微生物学、免疫学、药理学、病理解剖学和病理生理学等有极为密切的关系,而且也是临床医学有关学科的重要基础之一。要能正确认识某些疾病,达到预防和治疗的目的,很显然细胞生物学的基础理论和基本知识是不可缺少的。

综上所述,细胞生物学对医学科学的发展极其重要,研究现代医学不但应该而且必须具备细胞生物学的基础理论、基本知识和基本技能。

复习思考题

1. 什么是细胞生物学?它与医学科学的关系如何?
2. 细胞生物学的历史发展对我们有何启示?

(四川大学 杨抚华)



细胞生物学的发展,在很大程度上依赖于研究技术的进步与仪器设备的改进。一种新技术或新方法的创立与应用,常常会给学科开辟一个新的领域,或带来革命性的变化。当今许多细胞生物学方面的新成就,都是与物理学、化学和数学的新理论、新方法及新技术的应用息息相关的。细胞生物学的研究方法很多,原理和操作步骤

各不相同。本章从形态观察研究、细胞的分离和培养、细胞组分的分离纯化和测定,以及基因与蛋白质组的研究技术等方面,对一些常用技术的原理、方法和应用作一简要介绍,以期同学们能对细胞生物学研究方法有个概貌的了解。在实际工作中可根据需要,有选择地掌握某些特定的方法,以达到自己的研究目的。

第一节 细胞形态结构研究技术

光学显微镜和电子显微镜是进行细胞形态结构观察研究的主要工具,它们分别用于细胞显微和亚显微结构层次的研究。

一、细胞的显微结构观察

(一) 普通光学显微镜

光学显微镜(light microscope)主要由聚光镜、物镜和目镜三部分组成。影响显微镜成像清晰度最关键的因素是显微镜的分辨力(resolution)。分辨力是指能够区分相近两点的最小距离。能够区分的两点距离越小,表示显微镜的分辨力越高。显微镜的分辨力是由物镜决定的,它和物镜的镜口率(数值孔径)、照明光线的波长有直接关系。可按下式计算:

$$R = 0.61\lambda / N.A.$$

$$(N.A. = n \cdot \sin\alpha / 2)$$

式中, R 为分辨力; $N.A.$ 为镜口率,亦称数值孔径(numerical aperture); λ 为波长; n 为介质的折射率; α 为物镜的镜口角。

从公式可以看出,为提高分辨力,光源波长 λ 越小越好,而物镜的镜口率越大越好。要增大镜口率必须提高物镜与标本间介质的折射率。空气的折射率为1,香柏油的折射率为1.515。因此要增大镜口率需用油浸物镜。

一般光学显微镜最大的分辨力约为 $0.2\mu\text{m}$,最大放大倍数为1000~1500倍,细胞内结构,如线粒体、中心体、核仁、高尔基复合体、染色体等都大于 $0.2\mu\text{m}$,只要用染料分别对细胞的不同组分进行选择染色,就能在光学显微镜下观察到。在光学显微镜下所见细胞结构称为显微结构(microscopic structure)。

(二) 相差显微镜

利用普通显微镜观察标本时,往往需用染色法将标本切片染色,依靠颜色(光的波长)和亮度(光波的振幅)

的差别看到被检物的结构。活细胞近于无色透明,当光波通过时,波长和振幅变化不大,因此,在普通显微镜下细致观察活细胞的结构是困难的。

观察活细胞的微细结构和变化,一般要使用相差显微镜(phase contrast microscope)(图2-1)。其原理是利用光的衍射和干涉特性,通过在物镜后焦面上添加一个相板和聚光镜上增加的环状光阑的作用,把透过标本不同区域的光波的光程差(相位差)转变成振幅差(明暗差),从而提高细胞内各结构之间的对比度,使生活着的未经染色的细胞内各种结构变得清晰可见。

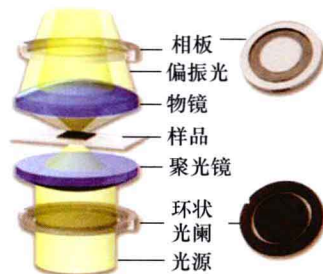


图2-1 相差显微镜照明原理(引自 www.cnopt.com)

倒置相差显微镜(inverted phase contrast microscope)是为了适应生物学、医学等领域中的组织培养、细胞离体培养、浮游生物、环境保护、食品检验等显微观察而发展起来的。

由于上述样品特点的限制,被检物体均放置在培养皿(或培养瓶)中,这就要求倒置显微镜的物镜和聚光镜的工作距离很长,能直接对培养皿中的被检物体进行显微观察和研究。因此,物镜、聚光镜和光源的位置都颠倒过来,故称为“倒置显微镜”。

倒置相差显微镜一般用于观察培养的活细胞,其光源在载物台上方,物镜在下方,这样特别适用于观察研究体外培养的活细胞的结构和活动,如再装配上显微定格