



研究生规划教材

全国高等医药院校教材 · 全国高等医药教材建设研究会规划教材

医学细胞分子生物学

供 研 究 生 用



主 编 宋今丹
副主编 章静波
陈誉华



人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供研究生用

医学细胞分子生物学

主 编 宋今丹

副主编 章静波 陈誉华

编 者 (以姓氏笔画排序)

马文丽 (第一军医大学)	杨佩满 (大连医科大学)
左 伋 (复旦大学上海医学院)	杨 恬 (第三军医大学)
朱振宇 (中山大学中山医学院)	张世馥 (中国协和医科大学)
安 威 (首都医科大学)	张贵寅 (哈尔滨医科大学)
宋今丹 (中国医科大学)	林仲翔 (北京大学医学部)
李继承 (浙江大学医学院)	周柔丽 (北京大学医学部)
陈誉华 (中国医科大学)	章静波 (中国协和医科大学)
杨抚华 (四川大学华西医学中心)	

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞分子生物学/宋今丹主编. —北京:
人民卫生出版社, 2003

ISBN 7-117-04833-6

I. 医… II. 宋… III. 人体细胞学: 分子生物学
—研究生—教材 IV. R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 071033 号

医学细胞分子生物学

主 编: 宋 今 丹

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 32 插页: 2

字 数: 775 千字

版 次: 2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04833-6/R·4834

定 价: 48.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校研究生规划教材出版说明

《中国医学教育改革和发展纲要》明确指出，在今后的5~15年我国医学教育要加速发展研究生教育，到2005年，本专科教育（含高等职业技术教育）和研究生教育年招生总量占总体的比例要达到60%以上，到2015年增长到70%以上。为适应这一要求，经全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室研究决定，自2001年8月起组织编写一套供研究生使用的规划教材。此套教材较五年制和七年制教材要体现“更高”、“更新”、“更深”的特点；在教材的“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）方面要更强调启发性，以培养善于思考、勇于探索、敢于创新的临床型和科研型人才。与以课程教育为主的本科学历教育不同，研究生学历教育是课题教育，研究生可根据自己的课题方向选择性地研修相关课程。这就要求我们除了考虑整套教材的一定系统性和交叉内容外，还要指出每种课题中有争论的问题，以及其前沿和发展的方向，以启发研究生在学习中的兴趣，甚至产生科学灵感。

这次编写的19种为第一批研究生规划教材，今后将陆续编辑出版，以供广大读者使用。

前 言

在 20 世纪,生命科学取得了令人瞩目的进展,人们把 21 世纪称为生命科学的世纪。细胞生物学作为生命科学的重要学科之一,近些年来也在迅速发展。

细胞生物学作为医学科学的主要基础学科,在教学和科研中具有重要的地位。目前国内的医药院校已把细胞生物学列为本科生的必修或选修科目。同时,许多医药院校也为研究生开设了细胞生物学课程。为了给全国高等医药院校研究生提供一本适用的细胞生物学教学用书,在卫生部教材办和人民卫生出版社的组织和支持下,编写了这本全国高等医药院校研究生规划教材“医学细胞分子生物学”。

该书由国内 12 所医学院校的多年指导研究生科研和讲授研究生细胞生物学课程的老师共同编写。由于该书是为医药院校的研究生编写的,因此,编写内容除细胞生物学基本知识之外,还着重近年来重要分子水平研究成果的介绍和强调与医学实际的联系。

该书编写分工:第一章绪论和第九章细胞的内膜系统(中国医科大学 宋今丹)、第二章细胞的起源与进化和第三章细胞的分子基础(第一军医大学 马文丽)、第四章细胞生物学研究方法(中国协和医科大学 章静波、张世馥)、第五章细胞外基质及其与细胞的相互作用(北京大学医学部 周柔丽)、第六章细胞膜的结构和第七章物质的跨膜运输与信号转导(哈尔滨医科大学 张贵寅)、第八章细胞连接与细胞粘连和第十八章细胞的衰老与死亡(浙江大学医学院 李继承)、第十章囊泡转运(首都医科大学 安威)、第十一章线粒体(复旦大学医学院左伋)、第十二章细胞骨架(北京大学医学部 林仲翔)、第十三章细胞核(四川大学华西医学中心 杨抚华)、第十四章蛋白质的生物合成与调控(中山大学中山医学院 朱振宇)、第十五章细胞的信号转导(第三军医大学 杨恬)、第十六章细胞增殖和细胞周期(大连医科大学杨佩满)、第十七章细胞分化(中国医科大学 陈誉华)。

在该书的编写过程中,中国医科大学细胞生物学教研室方瑾、尚德淑、苏荣健、张海心、中国协和医科大学细胞生物学研究室李志琴、哈尔滨医科大学生物学教研室杨焕杰、浙江大学医学院隋梅花、四川大学华西医学中心医学生物学与细胞生物学教研室李虹、第三军医大学细胞生物学教研室连小华、第一军医大学细胞生物学教研室朱利娜老师进行了大量的协助工作。中国医科大学医学美术室徐国成、刘枫、姚丽萱、王凤珍、李虹、董迈、吴宝至、张丹怡老师绘制了该书的插图。在此一并表示谢意。

由于我们的知识水平和编写能力有限,该书难免存在缺点和错误,祈望读者给予批评和指正。

宋今丹

于中国医科大学 2002 年 6 月

第一批研究生教材目录

1. 医学科学技术哲学	主 编	冯显威	
2. 医学计算机实用教程	主 审	王行言	
	主 编	童隆正	
3. 医学统计学	主 编	孙振球	
4. 临床流行病学	主 审	李立明	
	主 编	黄悦勤	
5. 医学科研方法学	主 编	梁万年	
6. 医学分子生物学	主 审	刘德培	
	主 编	查锡良	
7. 医学分子生物学实验技术	主 编	药立波	
8. 医学细胞分子生物学	主 编	宋今丹	
9. 组织和细胞培养技术	主 编	章静波	
10. 分子病理学	主 编	李玉林	
11. 组织病理技术	主 审	王伯沅	
	主 编	李甘地	
12. 医学遗传学	主 编	夏家辉	
13. 神经生物学	主 编	鞠 躬	
14. 分子病毒学	主 编	黄文林	
15. 基础与临床药理学	主 编	姚明辉	
16. 实验核医学	主 编	张永学	
17. 肿瘤学 (第二版)	主 编	曾益新	
18. 外科学——前沿与争论	主 编	邹声泉	龚建平
19. 外科常用实验方法及动物模型的建立	主 编	陈孝平	

目 录

第一章 绪论	1
第一节 细胞生物学	1
第二节 细胞生物学是医学科学的重要基础	2
第三节 细胞生物学发展的几个主要阶段	3
一、细胞学说的建立	3
二、细胞学的经典时期	4
三、实验细胞学阶段	4
四、细胞学的超微结构年代	5
五、细胞分子生物学的形成	6
第二章 细胞的起源与进化	8
第一节 从分子到细胞	8
一、简单有机小分子的形成	8
二、生物大分子的产生	9
三、细胞的出现	10
第二节 从原核细胞到真核细胞	11
一、具备核酸并能合成蛋白质的原核细胞	11
二、细胞质内分布各种细胞器的真核细胞	12
第三节 从单细胞生物到多细胞生物	14
一、单细胞真核生物	14
二、多细胞生物的发育	14
第三章 细胞的分子基础	16
第一节 生物小分子	16
一、无机化合物	16
二、有机化合物	17
第二节 生物大分子的结构	21
一、携带细胞遗传信息的核酸	21
二、表达遗传信息的蛋白质	23
第三节 生物大分子的生物合成	30
一、蛋白质的合成	30
二、核酸的生物合成	31

第四章 细胞生物学研究方法	35
第一节 显微镜技术	35
一、分辨率可达 $0.2\mu\text{m}$ 的光学显微镜技术	35
二、可直接观察活细胞的相差显微镜技术	36
三、应用荧光显微镜技术可揭示细胞或间质中的大分子	37
四、在共聚焦扫描荧光显微镜下可获得细胞结构的三维图像	38
五、电子显微镜技术可观察细胞的亚显微结构	39
六、生物大分子的结构测定	45
第二节 细胞的分离和培养	46
一、根据细胞的特征分离不同类型细胞	46
二、组织、细胞可以在体外条件下进行培养	52
第三节 细胞及其亚组分的分离	53
第四节 DNA 顺序测定与核酸杂交	54
一、DNA 序列分析	54
二、Southern 印迹分析基因组 DNA	55
三、Northern 印迹检测特定基因的表达	56
四、聚合酶链反应(PCR)分析特定 DNA 序列	56
五、聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)	57
六、利用原位杂交及原位 PCR 对染色体进行定位和分析细胞中特殊的核苷酸序列	58
七、细胞内核酸合成(^3H -TdR 和 ^3H -UR)的掺入实验	59
第五节 生物芯片	59
一、基因芯片	59
二、蛋白质芯片	60
第五章 细胞外基质及其与细胞的相互作用	62
第一节 细胞外基质是由不溶性大分子构成的精密结构	63
一、胶原(collagen)是细胞外基质中的骨架结构	63
二、非胶原糖蛋白是细胞外基质中的重要功能性成分	68
三、氨基聚糖及蛋白聚糖	71
四、弹性蛋白	74
第二节 基膜是特化的细胞外基质	75
第三节 细胞与细胞外基质的相互作用	75
一、细胞外基质具有复杂、多样的生物学作用	76
二、在细胞表面存在各种细胞外基质成分的特异性受体	78
三、胞外基质成分通过与细胞表面特异性受体相结合而启动一定的信号转导途径	79
四、细胞对细胞外基质具有控制作用	83
第六章 细胞膜的结构	87
第一节 细胞膜主要由脂类和蛋白质组成	87
一、膜脂形成生物膜的基本骨架	88
二、膜蛋白镶嵌在脂双分子层中	90
三、糖脂和糖蛋白存在于质膜表面	93

第二节 细胞膜的特性	94
一、细胞膜具有流动性	94
二、细胞膜具有不对称性	96
第三节 细胞膜的分子结构模型	97
一、片层结构模型	97
二、单位膜模型	98
三、液态镶嵌模型	98
四、脂筏模型	99
第四节 肿瘤细胞膜成分发生的变化	99
第七章 物质的跨膜运输与信号转导	101
第一节 小分子物质进行跨膜转运	101
一、细胞膜是选择性半透膜	101
二、被动扩散是小分子物质跨细胞膜转运的最简单的方式	102
三、膜转运蛋白作为小分子物质跨膜运输的通道或载体	102
四、载体蛋白介导的易化扩散	103
五、载体蛋白介导的主动运输	105
六、膜电位的产生依赖于离子通道的选择性通透	108
第二节 大分子物质和颗粒物质的膜泡转运	112
一、胞吞作用	112
二、胞吐作用	115
第三节 细胞表面受体与信号转导	115
一、信号转导的基础是受体与配体的相互识别	115
二、细胞表面受体具有三种类型	117
三、G 蛋白偶联受体介导信号转导	118
第八章 细胞连接与细胞粘连	127
第一节 细胞连接是细胞间相对稳定的结构联系	127
一、在结构上表现为紧密连接的封闭连接	127
二、锚定连接由相邻细胞的骨架成分或细胞外基质相通而成	129
三、保持细胞间信号联系的通讯连接	132
四、胞间连丝为植物细胞间的胞膜间联系	135
第二节 执行通讯过程和识别反应的细胞识别和细胞粘连	135
一、通过受体与胞外分子相互作用的细胞识别	136
二、由特定的细胞粘附因子介导的细胞粘连	137
第九章 细胞的内膜系统	141
第一节 细胞质基质	141
一、细胞质基质为有序的复杂结构体系	142
二、在细胞质基质中进行的蛋白质修饰和降解	142
第二节 内质网	142

一、内质网是细胞质内的连续网状膜系统	143
二、内质网分为粗面内质网和滑面内质网两种类型	144
三、内质网膜由脂类和蛋白质组成	147
四、内质网的蛋白质、脂类合成以及糖代谢和解毒作用	148
五、内质网的病理改变	160
第三节 高尔基体	162
一、高尔基体的形态结构及其化学组成	162
二、高尔基体的主要功能	165
三、不同病变下的高尔基体的异常改变	170
第四节 溶酶体	171
一、溶酶体的形态结构及含有的水解酶	171
二、溶酶体的类型	172
三、溶酶体具备的主要功能	176
四、溶酶体与某些人类疾病	177
第五节 过氧化物酶体	179
一、过氧化物酶体常含有结晶状核	180
二、过氧化物酶体中主要含有氧化酶和过氧化氢酶	180
三、过氧化物酶体能消除对细胞有害的 H_2O_2	181
四、过氧化物酶体由滑面内质网出芽形成	181
五、病变细胞中的过氧化物酶体	182
第十章 囊泡转运	184
第一节 囊泡由细胞质膜芽生而成	184
第二节 囊泡转运的分子基础	185
一、网格蛋白包被囊泡的转运在多种分子参与下进行	186
二、COP I 包被囊泡	187
三、COP II 包被囊泡	189
第三节 囊泡的特异性锚定与融合	189
一、囊泡需与靶细胞器发生特异性锚定	189
二、转运囊泡的融合涉及至少三种蛋白质	190
第四节 胞吐作用	192
一、多数蛋白在内质网中被共价修饰	192
二、内质网外运的蛋白质质量受到严格调控	194
三、蛋白质在高尔基体进一步修饰和分选	194
四、胞吐方式分泌蛋白有固有式和调节式两种途径	196
第五节 胞吞作用	197
一、吞噬细胞的消化作用	198
二、胞饮作用摄取液体和大分子	198
三、受体介导的胞吞作用	198
四、胞吞大分子在内体进行分选	200
五、溶酶体是细胞内消化的主要部位	200

第十一章 线粒体	203
第一节 线粒体的生物学特征	203
一、线粒体的结构	203
二、线粒体的化学组成	205
三、线粒体基因组	205
四、核编码蛋白的线粒体转运	210
五、线粒体蛋白质组	213
六、线粒体以分裂方式进行增殖	213
第二节 细胞呼吸与能量分子	213
一、细胞呼吸也是吸取 O_2 和排出 CO_2	213
二、细胞呼吸产生的能量储存于能量转换分子 ATP 中	214
第三节 细胞的能量转换	214
一、葡萄糖经糖酵解途径能生成 ATP	214
二、促成 ATP 合成的三羧酸循环	216
三、氧化磷酸化为释放代谢能量的主要环节	217
四、ADP 和 P_i 在 ATP 合成酶催化下合成 ATP	221
第四节 线粒体和细胞凋亡	222
一、线粒体控制细胞死亡的证据	222
二、与细胞死亡有关的线粒体机制	222
三、线粒体控制细胞死亡的假说	225
第五节 线粒体医学	226
一、疾病过程中的线粒体变化	226
二、mtDNA 突变导致疾病	227
三、主要的线粒体基因病	229
第十二章 细胞骨架	235
第一节 微管	237
一、微管是由微管蛋白组成的中空小管	237
二、微管结构具备多变性	238
三、微管组织的动力学不稳定性——不停地解聚和重聚合	238
四、管蛋白转译后的修饰标志微管的“分子钟”	241
五、微管-依赖性动力蛋白、驱动蛋白、动力蛋白及其功能	242
六、微管-组织中心	243
七、纤毛和鞭毛运动	243
第二节 肌动蛋白微丝	246
一、微丝细而柔顺	246
二、肌动蛋白微丝的装配机制和微管相似	247
三、微丝结合蛋白	251
四、细胞内微丝收缩结构	254
五、微丝的相关结构及功能	255
六、肌肉是以肌动蛋白为基础的运动器	257
第三节 中间丝	260

一、中间丝是丝状蛋白多聚体	261
二、上皮细胞含高度多变的角蛋白纤维家族	262
三、非上皮细胞具有特殊的胞质中间丝	263
四、核板(核纤层)由特级中间丝蛋白-板蛋白(纤层蛋白)构建	264
五、中间丝保持动物细胞的物理稳定性	264
第四节 细胞骨架与疾病	265
一、肿瘤细胞中的微管微丝破坏	265
二、经系统退行性变疾病被称为“细胞骨架病”	266
三、肌肉病与微丝骨架异常	267
第十三章 细胞核	269
第一节 核被膜	270
一、核被膜的主要化学成分	270
二、核被膜的亚微结构	270
三、核被膜的主要功能	272
第二节 染色质和染色体	275
一、染色质和染色体的主要化学组成	275
二、染色体的亚微结构	278
三、染色体的构建	281
四、染色体的数目、核型和带型	285
五、常染色质与异染色质	289
第三节 核纤层和核骨架	290
一、核纤层	290
二、核骨架	294
第四节 核仁	298
一、核仁的亚微结构	298
二、核仁是由核仁组织区延伸的 DNA 环形成	300
三、核仁是 rRNA 合成、加工和装配核糖体亚基的重要场所	301
四、核仁在细胞周期出现结构和功能的周期性变化	304
第五节 细胞核的功能	305
第十四章 蛋白质的生物合成与调控	308
第一节 DNA 的结构与基因家族	308
一、携带遗传信息的 DNA 结构	308
二、基因家族	310
第二节 DNA 的复制	315
一、参与复制的酶和蛋白质	315
二、DNA 复制的过程	317
第三节 基因的转录	320
一、RNA 转录的基本过程	320
二、转录后加工	322
第四节 蛋白质生物合成	325

一、mRNA 为蛋白质合成的模板	325
二、能与专一的氨基酸结合的 tRNA	326
三、核糖体为蛋白质生物合成的场所	326
四、蛋白质生物合成过程	327
五、翻译后的加工、修饰	330
第五节 蛋白质生物合成的调控	331
一、原核生物基因表达的调控	331
二、真核生物基因表达的调控	333
第十五章 细胞的信号转导	339
第一节 细胞分泌的生理活性物质是重要的胞外信号	339
一、内分泌系统的激素	339
二、神经系统的神经递质	340
三、局部化学介质	340
第二节 受体与胞外信号分子结合、启动信号转导	340
一、受体可分为膜受体与胞内受体两类	340
二、受体的功能	346
三、受体作用的特点	346
第三节 受体激活后细胞产生介导信号传递的胞内信使	346
一、cAMP 信使体系	347
二、钙离子/钙调蛋白信使体系	349
三、钙离子/二酯酰甘油/三磷酸肌醇信使体系	351
四、cGMP 信使体系	352
第四节 蛋白激酶经胞内信使活化后,将其底物磷酸化引起细胞效应	353
一、催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酪氨酸激酶	354
二、催化蛋白质的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶	355
第五节 不同的信号转导途径具有其共同的特点	356
一、蛋白质的磷酸化和去磷酸化是信号转导分子激活的共同机制	356
二、信号转导过程中的各个反应相互衔接而形成级联式反应	357
三、二聚作用是调节信号转导的一种常见形式	357
四、信号转导途径具有通用性与特异性	358
五、胞内信号转导途径的相互交叉	358
第六节 信号转导引起的生物学效应	358
一、细胞粘附可激活细胞内的信号转导	359
二、胞外信号分子可引起细胞的运动变化	359
三、胞外信号能刺激增殖细胞合成新的蛋白质	359
四、信号转导可参与细胞物质代谢的调节	360
五、信号转导的途径可决定细胞分化的方向	361
六、细胞内信号转导激发细胞凋亡	362
第七节 信号转导异常可导致疾病的发生	363
一、受体异常病	363
二、G 蛋白异常与疾病	363

三、蛋白激酶异常与疾病	364
第十六章 细胞增殖和细胞周期	365
第一节 细胞分裂	365
一、有丝分裂	366
二、减数分裂	376
三、无丝分裂是细胞增殖的特殊方式	380
第二节 细胞周期	380
一、细胞周期的概念	380
二、细胞周期各时相的主要形态和生物化学特点	382
三、细胞周期的研究方法	385
第三节 细胞周期的调控	389
一、细胞周期基因是细胞周期调控的中心环节	389
二、细胞信号系统对细胞周期的调控	399
三、限制点在细胞周期调控中的作用	400
第四节 细胞增殖和医学	401
一、细胞增殖与肿瘤	402
二、细胞增殖与再生医学	405
第十七章 细胞分化	408
第一节 细胞分化的基本概念	408
一、多细胞生物个体发育的一般过程与细胞分化潜能	408
二、细胞决定与细胞分化	409
三、细胞的转分化和去分化	410
四、细胞分化的时空性	411
五、细胞分裂与细胞分化	411
第二节 细胞分化的分子基础	411
一、基因组与细胞分化	411
二、细胞分化基因的表达调控	415
第三节 细胞分化的影响因素	421
一、细胞质在细胞分化中的作用	421
二、细胞间相互作用对细胞分化的影响	421
三、激素对细胞分化的影响	427
第四节 细胞分化与肿瘤细胞	428
一、肿瘤细胞的分化特征	428
二、肿瘤细胞的诱导分化	430
第五节 干细胞及诱导分化	431
一、干细胞	431
二、干细胞的诱导分化	440
第十八章 细胞的衰老与死亡	448
第一节 细胞衰老为细胞增殖能力的减少现象	448

一、细胞衰老的早期研究	448
二、细胞的寿命依细胞类型不同而不一样	448
三、形态和生化改变为细胞衰老的基础	449
第二节 细胞衰老的学说与机制	450
一、遗传决定学说认为衰老是遗传上的程序化过程	451
二、氧化损伤学说认为活性氧基团导致细胞损伤和衰老	451
三、端粒钟学说认为端粒随细胞分裂不断缩短为衰老的主要原因	451
四、染色体外 rDNA 环的积累影响细胞衰老与寿命	452
五、发育程序影响细胞衰老	452
六、基因转录或翻译差错及代谢废物累积引起细胞衰老	452
七、其他可能的分子机制	453
第三节 细胞死亡是指细胞生命的终结	453
第四节 细胞凋亡是一个主动的由基因决定的细胞自杀过程	454
第五节 细胞凋亡是维持机体环境稳定的重要因素	455
第六节 细胞凋亡的形态学和生物化学特征	456
一、细胞凋亡的形态学特征	457
二、细胞凋亡的生物化学特征	458
第七节 细胞凋亡的检测方法	459
一、形态学检测	459
二、生化特征检测	459
三、流式细胞仪检测	459
第八节 许多细胞因子可诱导细胞凋亡	460
一、凋亡抑制因子	460
二、凋亡诱导因子	460
第九节 细胞凋亡的分子机制	461
一、调控细胞凋亡的 ced 基因家族	461
二、既能抑制又能促进细胞凋亡的 bcl-2 基因家族	461
三、可促进细胞凋亡的 ice 基因	462
四、参与调节细胞凋亡的 p53 基因	462
五、可触发细胞凋亡的 Fas 和 FasL	463
六、c-myc 基因既是凋亡的激活因子又是抑制因素	463
第十节 细胞凋亡的信号转导途径	463
一、基本的转导通路	464
二、非专一性转导通路	465
第十一节 细胞凋亡的研究和应用远景	467
主要中文参考书	469
主要英文参考书	470
SCI 收录的细胞生物学相关期刊及影响因子 (2002)	471
国内出版的有关细胞生物学期刊	473
索引	475

第一章 绪 论

第一节 细胞生物学

细胞生物学是生命科学中发展迅速的重要基础学科之一。它是从细胞的显微、亚显微和分子三个水平对细胞的各种生命活动开展研究的学科。细胞生物学将细胞看做是生命活动的基本单位,在三个不同水平上把结构和功能结合起来,以动态的观点来探索细胞的各种生命活动的具体反应过程。根据细胞生物学的深入研究,可以更加精确地了解生物体的生长、发育、分化、繁殖、运动、遗传、变异、衰老和死亡等基本生命现象。

细胞生物学的细胞显微水平的研究主要利用光学显微镜技术来完成。在光镜下不但可以观察到细胞的大小、形状和运动过程,而且还可以看到细胞内的各种细胞器,如染色体、细胞核、中心粒、内质网、高尔基体和线粒体等。荧光染料处理的培养细胞在荧光显微镜下可见到活细胞内的内质网和线粒体等显微结构及其在细胞质内的分布状态。将荧光染料标记于抗体,使抗体与细胞表面或细胞内的抗原结合,不仅可以在荧光显微镜下对抗原大分子进行定位研究,还可监测其在活细胞中的浓度和分布的变化。以内质网的分子伴侣为探针,在共焦激光扫描显微镜下对细胞增殖过程中的内质网进行连续光学切片,可观察细胞周期过程中内质网面积的逐渐增加和内质网高分辨三维结构的重建,还能从任意角度予以显示。内质网在细胞核周围为复杂的立体构筑,延续地向细胞质中铺展,并伸入伪足中。

细胞生物学的细胞亚显微结构及其功能研究主要采用了电子显微镜技术。细胞经超薄切片后,在透射电镜下可观察到核膜孔、染色质和核仁等的亚显微结构。附有核糖体的粗面内质网和滑面内质网,由小泡、扁平囊和大泡构成的高尔基体,溶酶体及其形成的残余小体的超微结构,线粒体的内膜和外膜,由内膜陷入而形成的线粒体嵴,嵴上的由可溶性 ATP 酶构成的基粒和散布于细胞质内和附着于内质网上的由 mRNA 串连的核糖体等。

应用扫描电镜技术可以直接观察标本表面的三维结构。在扫描电镜下立体感强的心肌细胞呈分支片状结构,其肌质内具有大量肌丝束,肌丝束之间存在大量线粒体;眼晶体的毛细血管密集地包绕晶体,吻合支丰富,常可见到芽状突起;遗传性球形红细胞增多症的红细胞体积变小,轮廓基本变为球形,扁平状结构及圆盘形结构基本消失。经冷冻割断和冷冻蚀刻复型技术处理的细胞,由于断裂面经常通过脂质双层膜的中间疏水层,膜内部能被暴露出来,在电镜下可见到散布于膜断裂面上的大量小颗粒状的跨膜蛋白分子。

分子生物学技术和生物物理学方法常用于细胞生物学的分子水平研究。应用 X-射线衍射(X-ray diffraction)可间接测定蛋白质分子中几乎所有的非氢原子的方位,多种蛋白质和一些小分子 RNA 和 DNA 的分子结构以及蛋白质的三维结构。磁共振(magnetic resonance)技术能够直接研究活细胞中的小分子量蛋白质、核酸及其他分子的结构,而不损伤细胞。³¹P 的磁

共振可以检测肌肉细胞收缩过程中 ATP 和无机磷浓度的变化。细胞微电极 (intracellular micro-electrode) 比磁共振技术更为灵敏,以微电极为探针,穿过细胞膜,插入细胞质中可检测 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等的浓度。微电极也可用来研究细胞膜的特殊通道蛋白的离子运输,亦即探索单个蛋白质分子的功能。通过层析 (chromatography) 技术,可根据蛋白质的电荷、大小或者与特殊化学基团的结合力分离出具有生物活性的各种蛋白质。应用双向凝胶电泳可对千种以上的蛋白质进行分析。采用特殊方法,可开展对蛋白质特定多肽片段的裂解和多肽中氨基酸序列的测定。应用 DNA 重组、DNA 核苷酸顺序检测和核酸杂交反应等技术,可对核酸分子的结构和功能进行深入探索。以上大量实验成果均在不断地推进细胞生物学在分子水平上的研究。

第二节 细胞生物学是医学科学的重要基础

细胞生物学是生命科学中的前沿学科之一,发展比较迅速。细胞生物学是研究细胞的各种生命活动的学科,人体由细胞构成,因之,细胞生物学与医学关系密切。细胞生物学不但是基础医学而且也是临床医学的基础,因此在医学科学中占有重要地位。细胞生物学研究在不断地加深与医学科学的结合,期望能对人体各种疾病的发病机制予以深入而确切地探讨与分析,并试图在诊断和治疗上提出实用而有效的手段。

癌症是危害人类生命健康的严重疾病之一,是细胞性疾病。癌细胞的生物学特性及其发生机制是细胞生物学的重要探索领域,研究表明癌细胞的主要特性是细胞无休止和无序的分裂并形成肿块。正常细胞向癌细胞的转化是个多阶段过程,与正常细胞内癌基因的激活和抗癌基因的丢失有关。同时癌细胞也缺乏正常细胞的蛋白质合成能力,如大肠癌细胞不能合成粘蛋白、胰岛细胞瘤失去胰岛素合成功能等。癌细胞能分泌降解细胞基质中糖蛋白的 β -葡萄糖醛酸酶和金属蛋白酶等,以侵袭破坏周围正常组织,转移到机体其他部位。

心血管疾病是对人类健康构成很大威胁的一组疾患。从细胞生物学来看,其中动脉粥样硬化的发病机制可能与动脉壁内皮细胞的特性改变有关。内皮细胞的通透性升高和内皮细胞间的“间隙连接”变化能使脂质通过增多,其后发生的内皮细胞损伤死亡与脱落更加强了脂质的透入,大量透入的脂质经修饰后,可使局部出现脂质池和游离的胆固醇等,这些物质又与载脂蛋白形成粥样物,诱发炎症反应,促使毛细血管增生、淋巴细胞浸润及纤维化等。

药物对人体的作用机制也可从细胞生物学上予以探索,药物作为配体与细胞受体结合之后,会引起生物化学效应。多数受体属于 G 蛋白偶联受体,其分子结构为一条肽链,N 端在细胞外,含有与药物结合的结合域位于反复穿透细胞膜的链内,含有与 G 蛋白结合的结合域的 C 端则位于细胞内。受体被激活后能使细胞内的第二信使 cAMP 发生变化,或使磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP_2) 分解成第二信使三磷酸肌醇 (IP_3) 或甘油二酯 (DG),通过蛋白质磷酸化或钙动员而发生各种细胞反应。这一效应发生迅速,甚至可在几秒钟内完成。

作为细胞生物学研究内容的细胞凋亡 (apoptosis),对人体具有重要的生理和病理意义。细胞凋亡过程为凋亡基因被启动后,可合成酶类及相关物质;核酸内切酶切割 DNA,凋亡蛋白酶 (caspases) 破坏细胞结构;凋亡细胞由吞噬细胞或其他细胞吞噬。细胞凋亡时,细胞膜皱缩,细胞质密度增加,细胞器浓缩;染色质沿核膜排列,核质裂解成碎块。生化变化为 DNA 的特征性降解,钙离子浓度升高,蛋白激酶 C 和 caspases 被活化,c-myc、c-fos 和热休克蛋白 70 表