

医学细胞与分子生物学

Medical Cell and Molecular Biology

陈诗书 汤雪明 主编

上海医科大学出版社

1
Q28
CSS

医学细胞与分子生物学

主 编 陈诗书 汤雪明

编 委 (按姓氏笔画排列)

王一飞 孔良曼 汤雪明

陈诗书 章有章

编 者 (按姓氏笔画排列)

王 敏 王一飞 王亚新

孔良曼 刘炳荣 朱云凤

朱继业 任兆瑞 汤雪明

何尧祥 陈诗书 邵国英

易 静 胡庆沈 徐 晨

钱关祥 章有章 曾溢滔

韩玉升

上海医科大学出版社

(沪)新登字 207 号

责任编辑 于伟英
封面设计 严智敏
插图 陈丁惠

医学细胞与分子生物学

主 编 陈诗书 汤雪明

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容县排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 37.5 字数 912 000

1995年2月第1版 1995年2月第1次印刷

印数 1—5 000册

ISBN 7-5627-0244-6/R·228

定价: 39.50元

前 言

自 1966 年停止招收研究生到 1978 年恢复正规研究生制度,整整有 12 年的间隔,这段时间国际上生物化学、细胞生物学以及分子生物学正好是以十分迅猛的速度发展着的,因此,恢复研究生课后首先的大事是要补这巨大的空缺。作为教师,我们如饥似渴地学习生物学领域中的新知识、新概念、新理论和新技术,当时我们对研究生开设的课程有点像补课的性质,以高级生物化学及细胞生物学内容为主,分别开设理论及实验课程。经过四五年的补缺之后,大学的普通生物化学的内容有了大幅度的更新和补充。我们对研究生开设的课程便逐步以分子生物学及现代细胞生物学的内容为主。近 10 年来的实践证明,细胞生物学和分子生物学这两门课是研究生的重点课程,选修的学生数最多,并常作为必修的学位课程,对研究生的课题研究和日后的工作也有很大的帮助。

细胞生物学和分子生物学虽分别由不同的教研室承担,但是在教学过程中,我们相互间不断对这两门课的有关内容进行调整,以求内容能有机联系,加强其整体性。我们深深体会到,要学好分子生物学,必须有良好的细胞生物学基础,而细胞生物学的进一步深化必是分子生物学。因此,我们设想若能在教材上联贯统一起来,一定会取得更好的效果。经过反复酝酿,我们决定合编一本教材,以十几年修改多次的教材为基础,在内容的组织安排上努力将细胞生物学和分子生物学联贯统一起来。同时考虑到授课的方便,将细胞生物学和分子生物学中相对独立的内容,分别集中成章编写。本书的第一部分中“从分子、细胞到人体”这一章作为本书的绪论,然后着重介绍当代研究细胞生物学和分子生物学的基本技术方法,重点为原理方面的介绍。第二部分论述组成细胞的大分子物质,以蛋白质和核酸的结构和功能为中心。第三部分论述细胞的各种亚细胞结构及其功能以及细胞的生长与分裂、联系与识别的分子生物学基础。第四部分则以分子遗传学为中心论述基因的组织结构、复制、转录和翻译以及基因表达的调控等问题。第五部分介绍若干细胞分子生物学专题。在过去几年中,这最后一部分内容经常有变动,因为是以讲座(seminar)形式进行的,它反映的是细胞生物学和分子生物学发展的前沿及研究热点,部分课又是邀请国内外的专家来讲授,因此,每学年的专题不完全相同,本书只编入几个相对稳定的专题,如受精、AIDS 的分子生物学、分子免疫学、肿瘤分子基础、基因诊断学及基因治疗的基础等。

两年多来,在全体编写者的努力及上海医科大学出版社的热情支持下,书终于出版了。当然,有许多不足甚至错误之处,今后将吸收各方面的意见,不断修改补充,希望能成为一本对基础医学和医学研究生、进修生有用的教材,也能作为广大医药卫生科技工作者的参考书。

在编写过程中,我们以历年来自编的教材为基础,同时参考了一些有关教科书及专著,下面所列是各章共用的部分主要参考书,而各章后也列出了专用的参考文献。

- 1 Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 2nd ed. New York: Garland Publishing Inc, 1985
- 2 Darnell J, Lodish H, Baltimore D. Molecular cell biology. 2nd ed. Scientific American Books. New York: WH Freeman, 1990
- 3 Lewin B. Gene V. Oxford: Oxford University Press, 1990
- 4 Singer M, Berg P. Genes and genomes. California: University Science Books, Mill Valley, 1991
- 5 Stryer L. Biochemistry. 3rd ed. New York: WH Freenman, 1988
- 6 Watson JD, Gilman M, Witkowsk J, et al. Recombinant DNA. 2nd ed. New York: Scientific American Books, WH Freeman, 1992
- 7 Voet D, Voet JG. Biochemistry. New York: John Wiley and Sons Inc, 1990

编者

1994年4月

目 录

第一部分 总论

第一章 从分子、细胞到人体.....1

- 第一节 在细胞与分子水平上阐明生命现象.....1
- 第二节 细胞的进化.....2
- 第三节 细胞分子生物学与现代医学.....6

第二章 细胞生物学技术12

- 第一节 显微镜技术12
- 第二节 细胞化学技术17
- 第三节 分析细胞学技术31
- 第四节 细胞培养及细胞融合41

第三章 分子生物学技术47

- 第一节 常用的工具酶47
- 第二节 常用的载体及宿主细胞52
- 第三节 重组 DNA 技术59
- 第四节 其他常用的分子生物学技术64

第二部分 生物大分子

第四章 蛋白质79

- 第一节 蛋白质的构件分子——氨基酸81
- 第二节 蛋白质分子的基本结构及其与功能的关系83
- 第三节 蛋白质分子的空间结构及其与功能的关系89
- 第四节 蛋白质的单体缔合和超分子装配.....102
- 第五节 蛋白质的分类.....103

第五章 酶.....105

- 第一节 酶与ribozymes在催化作用上的比较.....105

第二节 酶在细胞内外的分布.....105

第三节 酶的结构与功能.....106

第四节 酶的作用机理.....110

第五节 酶作用的基本动力学.....115

第六节 酶活力的调节.....124

第六章 核酸.....132

- 第一节 核酸的化学组成.....132
- 第二节 DNA 的结构135
- 第三节 RNA 的结构140
- 第四节 核酸的变性、复性与杂交.....146

第七章 糖蛋白和糖脂.....150

- 第一节 概述.....150
- 第二节 糖蛋白.....153
- 第三节 蛋白聚糖.....166
- 第四节 糖脂.....173

第三部分 细胞的结构与功能

第八章 细胞膜.....185

- 第一节 生物膜的化学组成和结构.....186
- 第二节 生物膜对小分子物质的运输.....198
- 第三节 生物膜对大分子和颗粒物质的运输.....207
- 第四节 细胞连接.....218

第九章 细胞器.....225

- 第一节 细胞质的组成和细胞内物质运输.....225
- 第二节 内质网.....232
- 第三节 高尔基体.....242
- 第四节 溶酶体.....255
- 第五节 过氧化物酶体.....263
- 第六节 线粒体.....266

第十章 细胞骨架278	第一节 基因转录的基本性质.....379
第一节 微丝.....278	第二节 DNA 指导的RNA聚合酶.....380
第二节 微管.....285	第三节 与转录起始有关的 DNA 结构...382
第三节 中间丝.....291	第四节 与转录终止有关的 DNA 结构...383
第十一章 细胞核294	第五节 转录的过程.....384
第一节 核被膜.....294	第六节 原核生物 RNA 合成后的加工...387
第二节 核骨架.....298	第七节 真核细胞 RNA 的合成与加工...389
第三节 染色质和染色体.....300	第八节 逆转录.....401
第四节 核仁.....309	第十七章 蛋白质的生物合成——
第十二章 细胞生长与细胞分裂313	翻译405
第一节 细胞周期.....313	第一节 蛋白质合成中三类RNA的作
第二节 有丝分裂过程的分析.....315	用.....405
第三节 细胞增殖的调节.....320	第二节 蛋白质合成的过程.....414
第四节 细胞增殖研究与医学.....328	第三节 翻译后加工.....423
第十三章 细胞联络与识别331	第四节 翻译的调控.....425
第一节 化学信使.....331	第十八章 基因表达的调控429
第二节 胞内受体介导的信使作用.....332	第一节 原核生物基因表达的调控.....429
第三节 膜受体介导的信使作用.....333	第二节 真核生物基因表达的调控.....436
第四节 信使浓度与细胞反应.....338	第五部分 若干与细胞分子生物学有
第五节 细胞适应.....339	关的专题
第六节 细胞识别与识别病.....340	第十九章 生殖细胞与受精453
第四部分 基因的结构、复制、表达与	第一节 有性生殖的生物学意义.....453
调控	第二节 减数分裂.....455
第十四章 基因的组织结构343	第三节 两性配子在受精前的准备.....459
第一节 基因的概念.....343	第四节 受精的细胞与分子机制.....463
第二节 原核生物基因组织的特点.....345	第五节 受精卵的分化发育.....468
第三节 真核生物基因组织的特点.....347	第六节 受精与人类的不育、节育与优
第十五章 DNA的复制、修复与重	生.....472
组359	第二十章 免疫球蛋白、T细胞抗原
第一节 DNA 的复制.....359	受体和主要组织相容性
第二节 DNA 的损伤与修复.....368	复合体的分子生物学475
第三节 DNA 的重组.....375	第一节 免疫球蛋白.....475
第十六章 基因的转录和转录后加	第二节 T细胞抗原受体.....485
工及逆转录379	第三节 主要组织相容性复合体.....490
	第四节 免疫球蛋白超基因家族.....494

第二十一章 癌基因与抗癌基因.....497

- 第一节 概论.....497
- 第二节 逆转录病毒及其致癌基因.....498
- 第三节 鉴定癌基因的方法.....502
- 第四节 癌基因产物及其作用.....504
- 第五节 探索抗癌基因的方法.....510
- 第六节 抗癌基因的产物及其作用.....512

第二十二章 基因诊断.....517

- 第一节 逆向遗传学和基因诊断.....517
- 第二节 基因诊断的原理和方法.....518
- 第三节 基因诊断技术在遗传病中的应用.....523
- 第四节 未来的基因诊断学.....535
- 第五节 我国的基因诊断现状和任务.....536

第二十三章 艾滋病的分子生物学基础.....539

- 第一节 艾滋病病毒的分子结构.....539
- 第二节 HIV 感染细胞的分子机制.....545
- 第三节 HIV 在宿主细胞内的繁殖、复制和装配.....547
- 第四节 HIV 感染的血清学检查.....548
- 第五节 艾滋病的药物治疗.....550

第二十四章 人类基因治疗研究的进展.....555

- 第一节 基因治疗的概念.....555
- 第二节 基因导入的方法.....556
- 第三节 逆转录病毒载体作为基因转移的工具.....557
- 第四节 靶向问题.....561
- 第五节 应用.....563
- 第六节 前景及问题.....568

索引.....571

第一部分 总 论

第一章 从分子、细胞到人体

第一节 在细胞与分子水平上阐明生命现象

今天的地球是个瑰丽多彩的生物世界。生物多样性是指地球上所有生命形式的总和,包括数以百万计的动物、植物和微生物品种,它们所拥有的基因,以及它们与生存环境所组成的复杂的生态系统。但是大约在30多亿年以前,我们这个星球上却是一片死寂荒凉。生命,只是原始地球发展到一定时期的产物。直到大约35亿年前,我们这个星球上才有了最原始的细胞。细胞的出现,标志着生物发展史上的一次大飞跃。恩格斯说:“随着第一个细胞的产生,整个有机界的形态形成的基础也就随之而产生了。”细胞是所有生物体的基本单位。无论人类、动植物或单细胞的生物(如细菌)都由细胞组成。细胞不仅仅是单细胞生物的基本单位,也是多细胞生物的基本单位。事实上,多细胞生物的生命也是以单细胞形式开始的。以人类为例,当卵子与精子融合为受精卵时便是人的生命的起始。受精卵细胞一分为二,然后不断分裂与分化成为由多达一百万亿个细胞组成的成人。人体的每个细胞在某些功能上既是独立的又是相互依赖的。正由于一切生物都无不由细胞所组成,这就使人们从无限多样的生物世界中看到了它的统一性。

细胞的形成与发展是进化的主支,但也有一条向非细胞形式发展的进化旁支,即类病毒(viroid)及病毒(virus)系统,它们均不能代谢,其繁殖必须依靠宿主。

不管是细胞还是病毒,生命现象的物质基础是生物大分子,所有的生物功能都依赖于分子水平上发生的事件,这些事件是由生物大分子控制的,这些大分子可以被视作为用来完成各种具体工作的机器。生物大分子中主要包括蛋白质、核酸、糖类、脂类以及它们的复合体。蛋白质和核酸是所有生命活动的主要物质基础,生物体的世代遗传是由核酸承担的,而生命活动则主要是蛋白质(包括酶)功能的体现。一个细胞可以被视作为精巧组装成的生物大分子复合机器:DNA与组蛋白构成了染色质,细胞核中的为数众多的非组蛋白又与染色质之间形成复杂的功能联系;细胞质内,mRNA、rRNA及tRNA相互配合进行着蛋白质合成,进而再给以加工、修饰、运输;由类脂及蛋白质共同组成的流动镶嵌的膜系,将细胞空间分割成许多功能区域;位于细胞边界的质膜,更承担着物质通透、内吞外吐及信息传递等重要任务。

研究细胞的形态结构、功能和起源的科学称为细胞生物学(cell biology),而分子生物学(molecular biology)则是一门从分子水平研究生命现象的科学。细胞生物学并不是一门全新的科学,早在1665年,英国人Hooke及1674年荷兰人Leeuwenhoek分别用简陋的显微

镜发现了细胞。到了 19 世纪 30 年代,德国科学家 Schleiden 及 Schwann 分别断定一切植物和动物都由细胞构成,提出了细胞学说(cell theory)。细胞学说的建立可以认为是细胞生物学的起点,它打开了进入生物微观世界的大门。恩格斯高度评价细胞学说在科学史上的作用,细胞学说与能量守恒定律以及生物进化论一起被誉为 19 世纪三个伟大发现。随后的 100 余年,细胞生物学的研究集中于对细胞形态结构的观察。由于技术的局限,不少研究仅停留于单纯的形态描述和孤立静止的观察。20 世纪 30 年代以后,由于大量采用了近代的物理化学技术,同时物理学家、生物化学家、遗传学家及微生物学家等一起闯入生命科学领域,一方面建立了分子生物学这一新兴学科,另一方面又使细胞生物学的研究不断深化。细胞生物学与分子生物学之间相互渗透、相得益彰,已成为生物学科中最有生气与活力的分支。有人把本世纪细胞与分子生物学的发展喻为生物学的第二次革命。细胞分子生物学的飞速发展,已使“生物学不再在荒野里徘徊,而已达到了它所向往的境地”(加拿大哲学家,迈克尔·鲁斯),生物学将成为整个自然科学的带头学科。综观细胞分子生物学的科学思维与研究路线,大致可以区分为下列 3 种类型:

(1) 结构学派 认为阐明细胞、亚细胞、分子乃至量子的结构,才能阐明生命现象的本质。结构生物学的主要任务是从细胞与分子的结构出发,预见它们的功能和行为。结构生物学的基础是严谨的物理学理论和强有力的实验技术。目前,结构生物学中心问题是确定组成生物大分子的每个原子的三维空间排列。一旦明确了核酸、抗体和酶等大分子的三维结构,必然导致对其功能认识的极大深化。

(2) 信息学派 认为生命现象的一个重要活动是信息流,因此生命现象的本质是信息的形成、传递与演化。如果说结构学派更多的是注意静态的描述与科学的推理的话,那么信息学派则主要着眼于动态的分析与过程的演绎。细胞内存在两个主要的信息流,一是基因表达的信息流(也即 DNA→RNA→蛋白质),另一是外界信息对细胞的影响(也即从质膜经胞浆以至细胞核的过程)。

(3) 层次学派 生命活动是有层次的,即大分子、细胞、细胞间直至人体这样几个不同的结构层次。诚然,各个层次的生命活动都建立在生物大分子的结构、运动及其相互作用的基础上。对于蛋白质、核酸结构功能研究的已有成果,正在将生命世界各个层次的活动以及生命的全过程(如细胞分化和发育、细胞间的信息传递、高级神经活动等)有机地联系起来,从而在新的高度上揭示生命的奥秘。但是必须指出的是,生命现象的各个层次有着不同的规律,把复杂的生命现象简单地、不分层次地分解成细胞与分子机制,是一种还原论(reductionism)。毫无疑问,拘囿于纯粹的还原论分析有其固有的局限性,任何生命现象都不可能单纯地归结为物理、化学的变化,也不可能简单地从一个复杂系统的基本组分的性质来外推这个系统是如何工作的。因此,细胞分子生物学的研究一方面要深入地进行结构与信息交流的分析,另一方面要十分注意不同结构层次的特有的生命现象的规律。

第二节 细胞的进化

从某种意义上来说,细胞是由分子进化到人类之间的中间阶段。进化是生物学的中心法则。从分子生物学的角度来看,进化包含着遗传信息的形成、传递与选择 3 个要素。

一、从分子到原始细胞

生命的进化是通过化学的进化而实现的。在生命出现以前的远古时代，经历了元素形成(C、H、O、N、P、S、卤素及金属)及简单化合物(CH₄、CO₂、CO、H₂O、H₂S、H₃PO₄、胺等)两个阶段，形成了四大类有机物，即氨基酸、核苷酸、糖类与脂肪酸。在此基础上，就有可能进一步聚合演变为多肽、多核苷酸、多糖及脂类。

生命进化中的一个转折点是遗传信息的形成。蕴藏在多核苷酸链中的碱基序列信息即为遗传信息的结构基础。例如，由A、G、U、C 4种单核苷酸经过一定的排列组合，形成了一条多核苷酸链，其碱基序列假设为GGAUCAC，其中碱基序列就是新出现的一个结构信息。生命进化的关键是遗传信息能够准确无误地传递，从一个分子传递给另一个分子，从这一代传递给下一代。在遗传信息传递过程中，碱基的互补配对机制起着决定性的作用。由于A—U与C—G的互补配对，可将GGAUCAC的信息传递给互补的CCUAGUG，然后再一次通过互补配对恢复为GGAUCAC。在配对过程中，必须有催化剂，否则互补的配对过程十分缓慢且效率很低。在无生命的远古时代，还未出现酶这样的催化剂，那时候RNA分子本身以及泥土中的金属离子可能起催化作用。近年又证明了某些RNA具有催化活性，称之为ribozymes，此发现表明RNA是一种既能携带遗传信息，又具有催化功能的生物大分子，因此很可能RNA是生命的起源。优胜劣汰是进化的准则，在RNA复制的过程中会产生各种各样的拷贝。那些过长的、过紧的或不稳定的RNA结构迟早都将被淘汰；只有那些能精确自我复制而稳定的三维RNA结构才能被保存下来并最终占优势。RNA分子有两个特点：一是作为配对复制的模板，二是催化共价键的断裂或形成。约在40亿年之前，一些RNA分子开始发挥各种不同的功能，有的可催化其本身的复制，有的还可催化其他RNA构型的复制，更有些RNA形成了mRNA及tRNA的雏型。由于tRNA与氨基酸之间的对应关系，以及tRNA与mRNA之间的配对关系，遗传信息就由多核苷酸链流向多肽链。这样一来，最原始的RNA指导蛋白质合成的框架已经形成，在遗传密码这本“辞典”中，每三个核苷酸作为一个单词，即三联体(triplet)，与之相应的为一特定的氨基酸。迄今为止，所有的生物体中都采取这种方式，这也从另一方面提示世界上现存的各种细胞均来自于同一个祖先——原始细胞。

膜的形成是原始细胞形成的重要标志。

原始生命在海洋中形成。有复制能力的RNA

及其指导下合成的蛋白质只有被磷脂构成的膜包围以后才能形成一个独立的单位，这就是

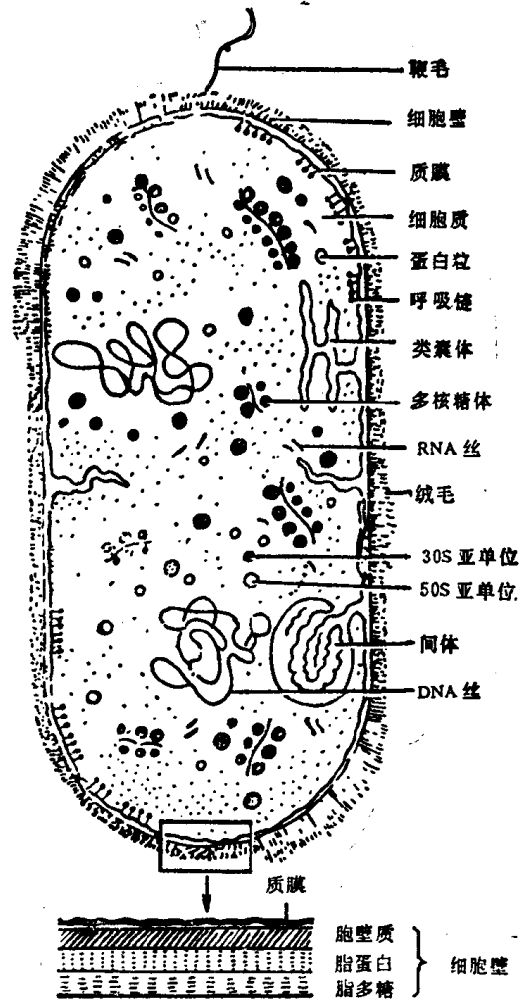


图 1-1 原核细胞模式图

原始细胞。最原始的细胞约在 35 亿年之前诞生。原始细胞分裂很慢，遗传信息量也不多，细胞内只有有限的蛋白质种类及数量。原始细胞进一步进化的里程碑是 DNA 的出现，DNA 取代了 RNA 成为遗传信息的贮库。由于 DNA 双螺旋结构的特点，DNA 结构更稳定，遗传信息的贮量更为丰富，DNA 可以精确复制，在复制错误时还能加以修正。此时，RNA 已成为 DNA 与蛋白质之间的联系纽带。

二、从原核细胞到真核细胞

约在 35 亿年之前，由原始细胞的分裂与进化形成了原核细胞(procaryocyte)(图 1-1)，然后又经过漫长的年代，约在 15 亿年之前，原核细胞发展到一个更高级的阶段，也即真核细胞(eucaryocyte)(图 1-2)。高等动物、植物以及人类均由真核细胞构成。当今世界上生存着的细菌、立克次氏体及支原体等微生物仍属原核细胞。表 1-1 列举了原核细胞与真核细胞的主要区别。

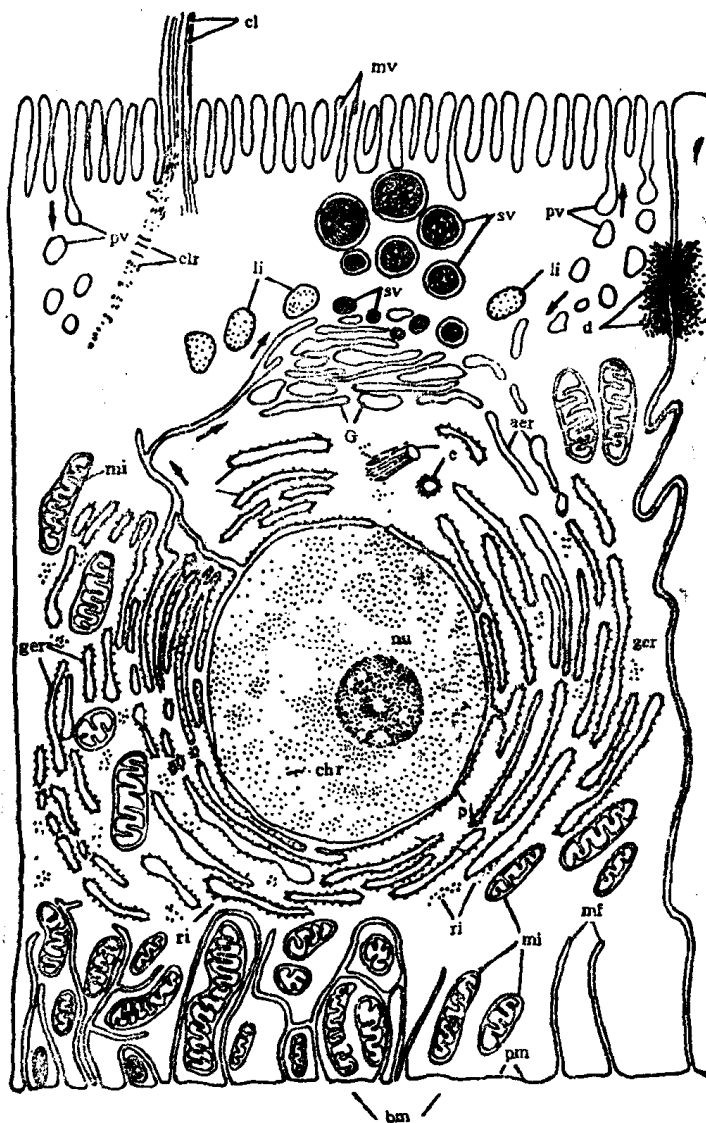


图 1-2 真核细胞模式图

aer: 光滑面内质网, clr: 纤毛根, mf: 膜皱折, pm: 质膜,
 bm: 基底膜, d: 桥粒, mi: 线粒体, pv: 吞饮泡, e: 中
 中心体, G: 高尔基体, mv: 微绒毛, ri: 核糖体, chr: 染色
 体, ger: 糙面内质网, nu: 核仁, sv: 分泌小泡, cl: 纤毛;
 li: 溶酶体, p: 核孔

表 1-1 原核细胞与真核细胞的区别

区别点	原核细胞	真核细胞
分布	细菌、支原体、立克次氏体	原虫、真菌、植物、动物、人类
大小	1~10 μm	10~100 μm
代谢	厌氧或需氧	需氧
细胞器	无或极少	丰富而发达
DNA	环状DNA, 位于胞质中	极长的 DNA 链, 内含许多不表达的区域; 被核膜包裹
RNA及蛋白质	RNA与蛋白质的合成在同时同地进行	RNA合成与加工在核内; 蛋白质合成在胞质中进行
细胞质	无细胞骨架; 细胞质流、内吞与外吐均缺如	有细胞骨架, 并有细胞质流、内吞与外吐
细胞分裂	出芽或两分方式	有丝分裂
细胞结构	大部分为单细胞	大部分为复细胞, 有诸多不同分化类型

与原核细胞相比, 真核细胞有如下特点:

(1) 真核细胞的细胞内 DNA 集中于核内, 核与细胞质之间以双层核膜相界; 细胞质内有各种细胞器; 细胞膜不再具有能量代谢的机能(如原核细胞中者), 而分工负责细胞与外界的信息交流。

(2) 真核细胞依靠线粒体进行氧化代谢。细胞进化过程中, 当大气中的氧成分越来越多时, 一部分原核细胞不能生存而死亡, 一部分原核细胞就迁移到缺氧的环境中继续生存(如动物的肠道中), 也有一部分原核细胞适应周围环境进行氧化代谢。现在认为, 在远古时代, 厌氧的原核细胞中摄入一些需氧的细菌生存下来, 逐步发育为真核细胞。这些被摄入的需氧菌就逐步演化为现在真核细胞中的线粒体, 这就是线粒体来源的共生学说。事实上, 线粒体的大小、繁殖方式及其 DNA、RNA 与蛋白质代谢特征均与细菌十分相似。

(3) 真核细胞内有丰富的胞内膜系。真核细胞的体积要比原核细胞大得多, 其内容物也多得多。例如, 一个人体细胞中 DNA 含量为普通细菌中的 1 000 倍, 与此相适应就需要更大的细胞膜界面及细胞质内分区规划。因此, 真核细胞的胞质内有丰富的胞内膜系, 除核膜、线粒体膜外, 还有内质网、高尔基体、溶酶体及过氧化小体等。这些膜系在结构与功能上均高度特化, 分别承担分泌、吸收及生物合成等机能。真核细胞有内吞及外吐现象, 将胞内膜系与质膜相关连。

(4) 真核细胞内有细胞骨架。细胞越大, 就越需要将细胞内结构安排有序, 并能控制细胞本身或细胞内的运动。所有真核细胞内均存在细胞骨架, 即肌动蛋白细丝及微管系统, 真核细胞内各种细胞器均直接或间接附着于细胞骨架上, 当细胞运动时, 细胞器可在细胞骨架的轨道上被驱使。细胞分裂时, 染色体向两极移动也依靠微管的收缩。

(5) 真核细胞中的 DNA 含量大大超过真核细胞蛋白质密码所需要的量。原核细胞及真核细胞中的基因是可以开启或关闭的, 真核细胞基因表达调控机制与原核细胞不同。真核细胞中 DNA 量极多, 大约只有 1% 的 DNA 是用于蛋白质合成所需的基因表达, 其余 99% 的 DNA 有些起“结构”作用, 有些起“调节”作用, 这些起调节作用的 DNA 控制基因的开启与关闭, 在真核细胞的基因表达调控机制中起着重要作用。

三、从单细胞生物到多细胞机体

像细菌及原虫这些单细胞生物至今还生活在地球上，这些单细胞生物能利用环境中少数几种简单的原料合成所有必须的物质，这些单细胞生物分裂繁殖迅速，有些几乎每一小时分裂一次，但毕竟单细胞生物在进化上是最原始的。随着生物的进化就出现了细胞集合体，直至像人类这样复杂的多细胞机体。

在向多细胞机体进化的过程中最重要的特点是出现细胞的分化，也即在多细胞机体内，各种细胞向不同方向分化，各司其职，但又都分工合作，成为一个协调的整体。在人体中，至少有几百种不同分化类型的细胞，依靠细胞之间的通讯联络以及细胞外基质的粘合调节，使多细胞机体能在复杂的环境中得以生存和发展。

在许多多细胞机体内，有一部分细胞高度特化，成为下一代机体的起源，这些细胞称为生殖细胞(germ cell)，以别于机体内其他细胞，即体细胞(somatic cell)。生殖细胞有两类，即雄性的精子和雌性的卵子，两者融合以后称为合子(zygote)，此即为新个体的始基。

在高度进化的复杂机体(尤其是人体)内，细胞之间的协调、整合与分工合作至关重要。在进化过程中不断发育完善的免疫系统及神经系统是多细胞机体高度复杂性的两个顶峰。

免疫系统是脊椎动物为对抗病原微生物、恶性肿瘤细胞以及外来的大分子的侵入而发展起来的防御系统，免疫系统最重要的特性是抗体和T细胞受体对抗原识别的高度特异性。免疫系统也是维持机体内环境稳定，及时清除衰老细胞与分子的重要机制。

神经系统由巨大的神经细胞网络构成，神经网络的基本功能是信息的接收、加工、贮存和利用。外界刺激神经细胞一端时，可引起神经细胞的电兴奋，然后迅速使神经细胞另一端释放神经递质(neurotransmitter)。通过这种迅速、精确而又复杂的联络信号传递机制，使机体各部分协调合作，并能对外界刺激发生灵敏的反应。人类的感觉、思维、情感和行为都以神经系统的活动为基础。

第三节 细胞分子生物学与现代医学

回顾医学发展史，可以看到，医学的发展和生物学的发展是相互依赖与相互丰富的。现代医学的每一项重大成就，其直接根源都来自对某个问题的生物学上的认识的深化。大量医学重大前沿课题的解决，如脑的奥秘、生育控制、肿瘤防治、脏器移植、免疫反应、新药研制、心脑血管疾病及艾滋病防治直至延年益寿与提高人类素质等都离不开细胞与分子生物学的研究，只有在诸如基因的表达，细胞的代谢、运动、通讯、识别、增殖以及分化等方面取得显著的突破性的研究进展，才有可能为上述医学重大课题研究带来根本性的变化。

一、当代细胞分子生物学的重大研究课题

(一) 生物大分子结构与功能的关系及分子间的相互作用

细胞的增殖、分化、生长、识别、遗传、突变……诸多的生命现象，都是由其组成的生物分子，特别是生物大分子蛋白质、核酸和糖复合物的功能及相互间的作用而表现的。因此，要揭露生命的秘密，要了解这些生物大分子的功能及它们之间的相互作用关系，首先要从其结构着手。

(1) 蛋白质一级结构的研究已有40多年的历史，当前正朝自动化及微量化发展，如肽链

如何折叠成为三级结构,以及蛋白质三维结构的确定,是揭示蛋白质多种多样生物功能的前提,是当前研究的一个重大问题。

核酸一级结构的分析虽然已普遍成为一般分子生物学实验室的常规方法,已有 15 000 多种核酸的序列被阐明,但核酸序列分析方法还在不断改进,如提高分辨率和检测的灵敏度,延长测序片断的续进性,采用新型的自动化测序仪(如带不同荧光染料的脱氧核糖核苷酸及激光扫描检测等)。美国于 80 年代开始,着手计划将人类全部基因组 23 条染色体约 2.9×10^9 bp 作图及序列分析,这是一个划时代的计划,预计在今后 10~15 年内完成,这将为揭开人类生命的秘密作出重要的贡献。

核酸构型的研究也是近年的重要课题。DNA 的精细结构是蛋白质和其他生物活性分子识别 DNA 的结构基础。80 年代以来, RNA 的研究有很大的发展,如具催化活性的 RNA——ribozymes 的发现、RNA 的编辑、mRNA 前体的剪接等。

(2) 生物大分子之间的相互作用,包括蛋白质与蛋白质、核酸与核酸、核酸与蛋白质,以及核酸与其他生物大分子之间等,可以说各种生物功能都是在这种相互作用中产生的。例如抗原抗体的相互作用,多肽、蛋白质、激素与受体的相互作用等都涉及到蛋白质与蛋白质之间的相互作用。Ribozymes 对自身或其他核酸的剪切、反义核酸的抑制基因表达等涉及到核酸与核酸之间的相互作用。蛋白质与核酸的相互作用则存在于基因表达的各个水平上,亦即基因的复制、转录和翻译,其分子机制的核心是蛋白质对核酸的专一识别和相互作用。这方面目前了解得最详细的是一系列基因转录调节蛋白,也称反式作用因子(trans-acting factors)及其与 DNA 的顺式作用元件(cis-acting elements)作用后形成的复合物,因而揭示了蛋白质与 DNA 识别和相互作用的一些规律,这是当前研究的重大热点课题。

(3) 以基因结构与功能、基因的复制与表达、基因分离、基因的克隆、基因的转移、基因产物的后加工等为基础研究的基因工程,在细胞分子生物学研究中得到广泛的应用,成为研究和揭示生命现象本质和规律的一种重要工具。另一方面,基因工程使生产人体内源的各类细胞因子、激素等活性多肽、蛋白质成为现实,基因工程产品已逐渐发展成为生物技术产业中一个重要的新兴产业,并衍生和发展了蛋白质工程、转基因动植物、基因治疗等新研究领域。

(二) 细胞质与细胞膜的结构与功能

(1) 蛋白质合成是细胞的主要生理活动之一,为细胞提供各种酶、细胞骨架的配件、细胞膜蛋白、核糖体、染色体及其他重要结构的配件。多细胞生物还要合成将分泌到细胞外的蛋白质、酶、激素、生长因子、抗体及细胞外基质等成分。蛋白质在胞质内的合成过程已基本阐明,目前的研究重点是在蛋白质合成、输送及分泌外吐过程中,信号与受体之间的分子识别机制。

(2) 线粒体从起源上可能是古代共生的细菌,它的主要功能是产生 ATP, ATP 又是细胞完成各种功能的直接能源。研究细胞核和线粒体基因组之间的相互作用,研究氧化磷酸化复合体的三维结构,对于了解细胞作为一个生活单位是如何实现其机能是十分重要的。

(3) 细胞运动对于所有生物的存活是必需的。精子不运动不能受精,没有细胞运动也就没有细胞分裂,没有细胞的变形运动及吞噬活动也就失去了防御能力。尽管已经知道肌动蛋白丝、微丝和微管是细胞骨架及细胞运动的结构基础,但对于其分子机制及如何精确地调控还不很清楚。

(4) 膜结构是生物体的基本结构之一。除细胞的质膜之外,细胞内还有功能各不相同的膜结构。细胞通过其质膜有选择地从外界吸取营养,接受信息,并排斥有害物质。激素、神经递质以及某些药物等,都首先与细胞表面的受体蛋白结合,才能把信息传到内部,从而调节细胞的新陈代谢以适应外部的环境。现已认识到,许多种内脏器官和组织细胞的疾病主要涉及膜的异常,称为膜疾病。出现在比较特定组织细胞中的膜疾病称为局限性膜病(localized membrane disease),如遗传性球形细胞症;若同时出现在不同种类组织细胞中的膜疾病则称为泛发性膜病(generalized membrane disease)或全身性膜病(systemic membrane disease)。

(三) 细胞之间的信息传递机制

细胞与细胞之间信息传递的机制,是细胞分子生物学研究中与医学密切相关的一个领域。生长因子、激素及其受体连同信号传递机制以及细胞内第二信使活动(cAMP、Ca²⁺等)形成了传递信息的网络,细胞因此对周围环境发生反应。一般认为,许多疾病,包括癌和某些精神病是细胞调节失常直接造成的。因此了解细胞之间的信息传递机制将能更深刻地了解人类的疾病,并且可能改进治疗方法,甚或治愈疾病。

(四) 细胞的识别

机体的所有生理活动从某种意义上来说都可以归纳为识别与瀑布效应两个步骤(recognition and cascades)。激素与受体识别引起一连串生理变化,精子与卵子识别发生受精作用……由此可见,识别起着一切生理活动的扳机作用(trigger action)。细胞的识别是细胞相互之间的认识与鉴别。无论单细胞生物或多细胞生物都需要通过对自身识别和对外界环境因子识别的系统,才能使其生命活动按一定的程序进行。从某种意义上讲,许多疾病的本质是识别障碍,可称为“识别病”,例如,精子不能识别卵子造成的不孕症。医学研究的一项任务是增强识别(抗肿瘤)或防止识别(器官移植中防止排斥)。

(五) 细胞的增殖与分化

从受精卵发展为一个成年机体,是一个从单细胞向多细胞发展的过程。这个发育过程中不但有细胞分裂,也有细胞分化。一般认为,分裂和分化两者是相互拮抗的,分化常常发生于细胞间期,或在细胞完全停止分裂后开始分化。从细胞生物学的分子机制来看,细胞只能有一个“开关”,如果进行DNA复制而分裂,就不再同时进行基因转录而分化,反之亦然。研究细胞增殖与分化调控的分子机制,无疑有重要的理论意义与实用价值。肿瘤的发病关键不在于分裂过快而在于无休止的分裂。根治肿瘤的目标之一是消灭具有几乎是无限增殖潜能的干细胞(tumoro-clonogenic stem cell)。很长一段时间,人们把肿瘤的发病机制归结为去分化(dedifferentiation),也即认为肿瘤细胞回复到未分化的胚胎细胞。然而,胚胎发育与肿瘤形成毕竟是两个不同的过程,胚胎发育导致正常分化,而肿瘤形成是恶性分化(malignant differentiation)。逆转肿瘤的恶性分化是当前一个研究热点。

此外,最近的研究结果还表明,基因还能决定细胞生存或死亡。动物及人体发育中有一个现象是“程序化的细胞死亡”,例如从蝌蚪过渡到蟾蜍中,尾巴的细胞将自行死亡。现在知道这是由特定基因起着开关作用所引起的。对蛔虫的研究中发现,ced-9基因是调节程序化细胞死亡的开关。当ced-9基因开启时,通常在动物发育期会死亡的细胞却存活下来了;而当ced-9基因关闭时,本该生存的细胞将自行死亡,动物也最终死亡。有人认为,ced-9与一种控制人体免疫系统中的B和T细胞自杀倾向的bcl-2基因类似。

二、细胞分子生物学的研究为医学重大课题的解决提供了光明的前景与巨大的潜力

以上叙述了细胞与分子生物学的几个重点, 仅就这些内容就可以窥见细胞分子生物学研究与医学是怎样休戚相关了。只有在细胞与分子水平上进行深入研究才能揭开生物遗传、代谢、能量转换、神经活动、激素和药物作用、免疫、肿瘤和生殖等许多奥秘, 为医学理论与实践的研究开拓出以前无法想象的广阔前景。科学研究中的每一项突破, 往往会给一系列相关领域带来革命性的变化。在今天看来是“纯理论”的研究, 发展到一定阶段可能出现有巨大应用价值的灿烂前景。这个过渡周期正在明显地缩短。我们应当有意识地来探索细胞分子生物学基本理论与基本知识的应用前途, 对从事医学实践与医学研究的人员来说, 这一点尤为重要。紧紧跟上自然科学发展的步伐, 敏锐地将新观点、新技术应用于医学实践, 这两点是取得医学研究突破性进展的关键。下面举几个实例说明这个观点。

(一) 神经科学

当代自然科学面临的重大挑战之一是揭示脑的奥秘, 在细胞与分子水平上阐明神经活动的基本规律进而预防诊治神经和精神疾患, 是神经科学的基本内容。如对老年痴呆症 (Alzheimer's disease, AD) 的基因定位的成功是一个重大的突破。AD 的主要表现为记忆力和推理能力进行性丧失。长期以来对 AD 的真正病因一直不清楚。近年来, 对家族性 AD 的基因定位获得成功, 证实这是一种常染色体显性遗传病, AD 基因位于接近着丝点的 21q11.2 → 21。AD 基因缺陷的定位成功为研究 AD 的发病机制、产前诊断和基因治疗奠定了基础。又如, 神经营养性因子可能为神经退行性疾病的治疗提供新的途径。将神经生长因子 (NGF) 注入鼠脑, 能防止脑细胞死亡, 刺激受损伤的胆碱能神经元再生。因脑的损伤而致学习、记忆缺失的动物经 NGF 处理后, 可以有所恢复。这些研究最终将导致产生新的治疗方法, 修复因事故、中风和其他神经系统疾患所致的神经损伤。利用基因工程技术移植胎儿神经细胞治疗帕金森病的动物实验已取得可喜成果。在已造成帕金森病大鼠模型的脑内植入转导外源酪氨酸羟化酶基因的神经细胞, 可使细胞内产生的多巴胺明显增多, 大鼠的症状有极明显改善。接受基因工程治疗的灵长类动物, 其临床表现也有很大改观。虽然已有报道胎儿神经细胞移植也能取得良好的结果, 但由于胎儿细胞必须是分裂期后的, 不能再分裂。而应用基因工程技术可以使用分裂前的胎儿神经细胞, 转导基因后的细胞还能增殖, 可以按照需要生产足够数量的细胞。

(二) 生殖生物学

从某种意义上来说, 精子与卵子的融合是自然界最完美的“细胞融合”, 精子基因在受精卵中的表达是自然界中最有效的“基因工程”。受精是一个多环节多时相的复杂过程, 从理论上说, 只要设法干扰受精过程中任一环节或改变其中的调控因素, 就能阻止受精过程, 达到避孕目的。当然任何一个环节发生细胞或分子水平上的故障也可引起不育或不孕。例如, 目前已了解精子与卵子识别的分子机制是两者细胞表面糖基与糖基转移酶的相互作用, 这些识别部位被抗体遮盖或先天异常均可导致不孕。若有意遮盖或改造这些识别部位, 可开辟出一条新的、更为理想的避孕途径。

(三) 免疫系统和传染性疾病

免疫系统主要由淋巴细胞和巨噬细胞组成, 其中淋巴细胞是免疫应答特异性的细胞基础。对免疫系统里一些关键分子结构的研究, 可深化我们对免疫反应调节的分子机制的理解, 这些研究成果最终将在医学上有重要的应用价值。例如为保证器官移植的成功, 目前