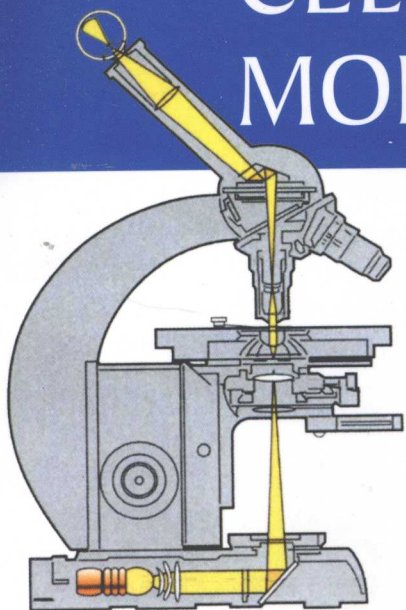


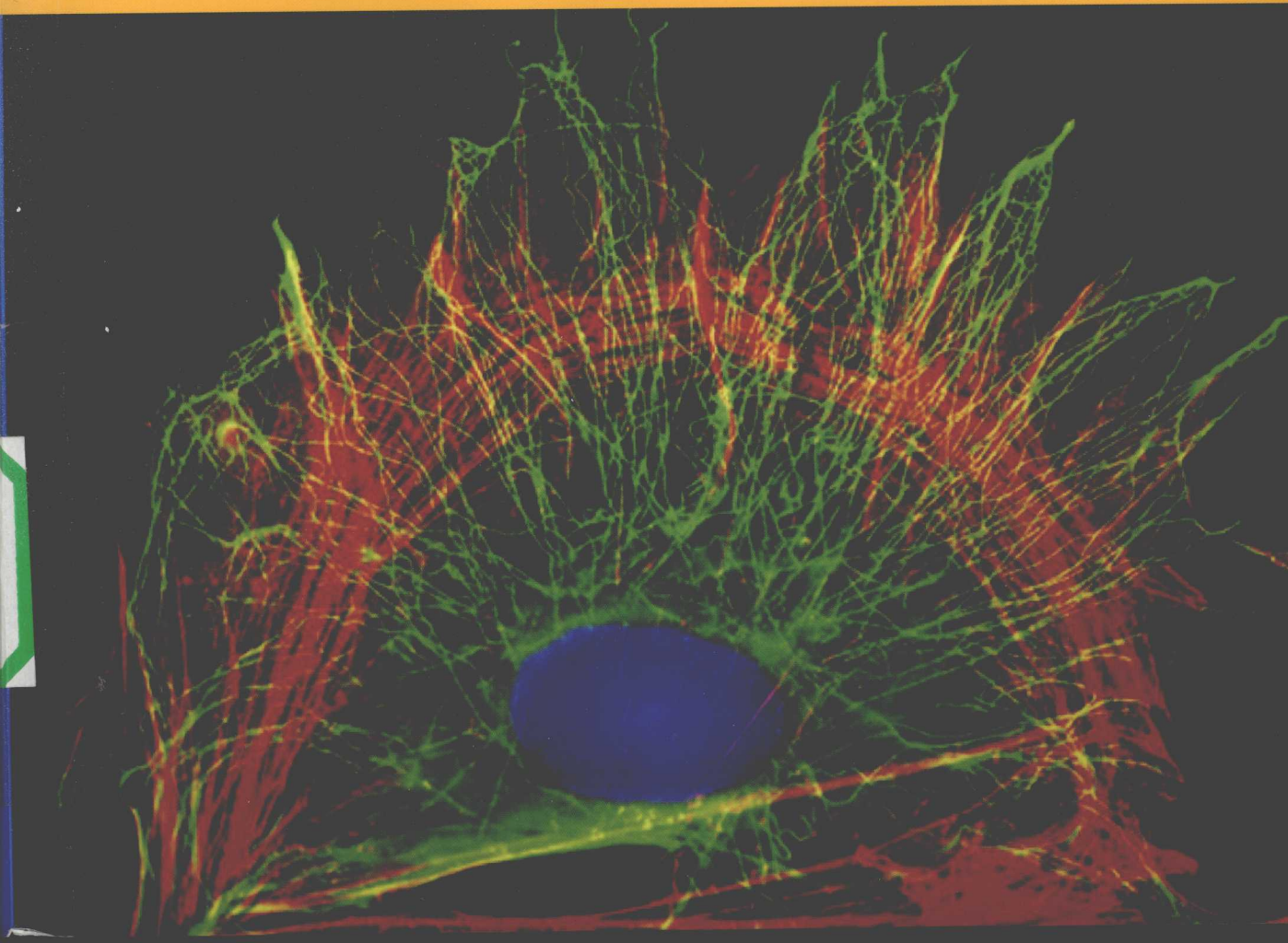
CELL AND MOLECULAR BIOLOGY



分子细胞生物学

主编 郭凌晨 殷明

上海交通大学出版社



分子细胞生物学

郭凌晨 殷明 主编

上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书全面系统地讲述了细胞生物学的基本概念、基础理论和基本技能。在介绍细胞的超微结构和功能的基础上,将核酸、基因、染色体遗传因子、DNA的复制、转录和蛋白质的合成等方面的分子生物学内容整合在内,并适当添加与药学相关的知识和进展。本书的主要特点是内容全面、重点突出、体系连贯、语言简洁、风格一致。

本书可作为药学相关专业本科生基础课教材,也可供医学、农学、林学相关专业本科生和研究生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

分子细胞生物学/郭凌晨,殷明主编. —上海:上海交通大学出版社,2009

ISBN978-7-313-05783-9

I. 分... II. ①郭... ②殷... III. 分子生物学:细胞生物学—高等学校—教材 W. Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第066323号

分子细胞生物学

郭凌晨 殷明 主编

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路951号 邮政编码200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

上海交大印务有限公司印刷 全国新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:27.25 字数:675千字

2009年7月第1版 2009年7月第1次印刷

印数:1~2030

ISBN978-7-313-05783-9/Q 定价:68.00元

版权所有 侵权必究

前 言

教材服务于教学。《说文》云：“教，上所施下所效也。”于是教材就成为授业者(教师)与学习者(学生)对于在学习特定知识过程中产生互动的媒介和基础。教材就像兵器，未必是最精良的，但须是合手的。

编写这本教材的念头始于3年前，那时上海交通大学药学院首次给本科生开设分子细胞生物学课程。在选用教材时曾费了一番脑筋，因为当今细胞生物学已离不开分子生物学，对于细胞的研究也多集中于研究细胞器、生物大分子与生命活动之间的变化发展过程以及与环境相互关系，而学生此前仅接受过较浅显的生物学与生物化学方面的课程学习，所以很希望能有一本涵盖经典细胞生物学与分子生物学理论并在双方渗透融合的前提下探讨细胞生物学问题的教材，让学生在学的过程中能全面认识和掌握细胞生物学与分子生物学的知识，了解分子细胞生物学的发生和发展，并在此基础上深刻了解分子细胞生物学的本质和任务。

《国语·周语》云：“教，文之施也。”教材最重要的功能是让学习者在系统性学习过程中打下坚实的知识基础，本教材的编写目的和定位即源于此。全书共17章，主要内容为传授经典理论，包括细胞的基本知识、核酸和基因、染色体外遗传因子、分子细胞生物学研究方法、细胞膜与细胞表面、物质运输与信号传递、细胞内膜系统、线粒体和叶绿体、细胞骨架、细胞核与染色体、DNA复制与损伤修复、基因转录与加工、逆转录、蛋白表达、细胞的增殖及调控、细胞分化、细胞衰老和凋亡等内容，适当加入一些已被实践反复验证且较为热门的知识，如RNA干扰，以及部分药学相关的内容和ABC转运蛋白的多药抗性等。

从打算编写教材真正动笔，间隔了一年，再到教材完稿，历时近两年。编写时曾参考国内外权威教材和最新教材的部分内容，包括教材插图的选用，其间有两届学生接受了分子细胞生物学的课程学习，对课程内容提出了不少反馈建议，在完善知识体系和使结构合理化方面有很大帮助。所以，本书的问世也包含同学们的贡献，是教学相长的共同结晶。

分子细胞生物学作为正在不断迅速发展的基础学科，内容浩瀚且更新迅速，知识结构也在不断拓宽，由于笔者水平和能力有限，本书的欠缺与不足甚至有错漏之处，恳请专家和广大读者批评指正。

我们还要感谢本书责任编辑王华祖在编写过程中与我们的密切配合，以及为提高本书的出版质量所付出的辛勤劳动。

编 者

2009年5月于上海交通大学

目 录

1 绪 论	1
1.1 分子细胞生物学的研究对象和范围	1
1.2 分子细胞生物学的发展简史	1
1.3 细胞生物学的研究内容与现状	7
本章小结	12
思考题	13
2 细胞的基本知识	14
2.1 细胞的基本特征	14
2.2 病毒与细胞的关系	15
2.3 原核细胞和古核细胞	20
2.4 真核细胞基本知识	23
2.5 原核细胞与真核细胞的比较	25
本章小结	26
思考题	27
3 核酸和基因	28
3.1 核酸	28
3.2 基因	45
本章小结	53
思考题	55
4 染色体外遗传因子	56
4.1 质粒	56
4.2 转座子	61
本章小结	66
思考题	66
5 分子细胞生物学研究方法	67
5.1 细胞形态结构的观察	67
5.2 细胞组分分析	75
5.3 实验操作技术	79
5.4 细胞生理学分析	83

本章小结	84
思考题	85
6 细胞膜与细胞表面	86
6.1 细胞膜的分子结构	86
6.2 细胞连接	97
6.3 细胞外基质	104
本章小结	111
思考题	112
7 物质运输与信号传递	113
7.1 物质运输	113
7.2 细胞通讯	123
本章小结	142
思考题	144
8 细胞质基质与细胞内膜系统	145
8.1 细胞质基质	145
8.2 内质网	146
8.3 高尔基复合体	153
8.4 溶酶体和微体	156
8.5 蛋白质分选的基本原理	163
本章小结	175
思考题	176
9 线粒体和叶绿体	177
9.1 线粒体	177
9.2 叶绿体	186
9.3 线粒体和叶绿体的半自主性	193
本章小结	196
思考题	197
10 细胞骨架	199
10.1 微丝	199
10.2 微管	212
10.3 中间纤维	218
本章小结	222
思考题	224

11 细胞核与染色体	225
11.1 细胞核概述	225
11.2 核被膜与核孔复合体	226
11.3 染色质与染色体	230
11.4 核仁与核液	243
11.5 核骨架	245
本章小结	247
思考题	248
12 章 DNA 的复制与修复	249
12.1 DNA 复制的基本原则	249
12.2 参与复制的酶类和蛋白质	252
12.3 DNA 复制过程	259
12.4 DNA 的损伤与修复	264
12.5 DNA 的突变和遗传重组	270
本章小结	271
思考题	272
13 基因的转录与加工	273
13.1 转录的基本特征和概念	273
13.2 DNA 指导下的 RNA 聚合酶	274
13.3 与转录有关的 DNA 结构	277
13.4 转录的机制	281
13.5 转录产物的后加工	289
13.6 逆转录	297
13.7 RNA 干扰	297
本章小结	300
思考题	302
14 翻译与蛋白质的修饰加工	303
14.1 遗传密码	303
14.2 tRNA 的功能	304
14.3 核糖体的类型与结构	309
14.4 原核生物的翻译过程	313
14.5 真核生物的翻译过程	318
14.6 蛋白质合成抑制剂	323
14.7 蛋白质合成产物的修饰加工	325
本章小结	327

思考题.....	328
15 细胞的增殖及其调控	329
15.1 细胞分裂.....	329
15.2 细胞周期.....	342
15.3 细胞周期调控.....	346
本章小结.....	353
思考题.....	355
16 细胞分化调控与肿瘤形成	356
16.1 细胞分化.....	356
16.2 真核生物基因表达的调控.....	365
16.3 癌细胞与癌基因.....	371
本章小结.....	382
思考题.....	383
17 细胞衰老和凋亡	384
17.1 细胞衰老.....	384
17.2 细胞凋亡.....	389
本章小结.....	403
思考题.....	404
附录一 中文名词索引	405
附录二 20 种天然氨基酸的符号和性质	420
附录三 遗传密码表	421
参考文献	422

1 绪 论

1.1 分子细胞生物学的研究对象和范围

细胞生物学(cell biology)是研究细胞基本生命活动规律的科学,是从细胞整体、超微和分子水平上研究细胞的结构和生命活动规律的科学。细胞生物学是现代生物学的基础学科,细胞的分子生物学是当今细胞生物学的重点。

细胞不同于非生物界的任何结构单位,它是一个能独立生存并进行自我调节的开放体系,在同外界进行能量、物质和信息交换的过程中维持动态平衡。生物体的一切生命现象,如生长、发育、繁殖、分化、代谢和应激反应等生命活动,其实就是细胞这个基本生命结构单位的活动体现。可以这么说:细胞是生命现象的物质结构基础,生命是细胞所独有的运动方式。著名细胞学家 E. B. Wilson 曾经说过:“一切生物学问题的答案最终都要去细胞中寻找。”

细胞的超微结构体系由生物大分子组成,细胞的生命活动发生在各级结构水平上,其中有许多活动具有大分子的属性,如 DNA 复制或微管、微丝的自我装配,在体外条件适宜的情形下,这些组装过程可以重演。分子生物学的研究进展对于细胞生物学的发展有着重大的影响,它启发了人们从分子水平揭示细胞生命活动现象的本质,分子生物学的进步推动着细胞生物学向更深层次发展。分子细胞生物学是细胞生物学发展的高级阶段,它把细胞的生命活动同亚细胞成分的分子结构变化联系起来,成为现代细胞生物学的基本特征。

随着研究手段的演进,人们对细胞的研究也经历整体、显微、超显微和分子水平这几个发展阶段,但需要注意的是,虽然许多生命现象可以用分子的结构属性来揭示,当前的研究重点也已经向细胞的分子结构与生命活动之间的关系方面转移,但细胞毕竟是生物体最基本的结构单位,乃是一个整体,分子对于细胞来说仍旧是从属关系,大分子所表现的所有属性只有被纳入细胞体系内才具有生命的意义。细胞是个有序的实体结构系统,为各种分子参加生命活动提供了微环境,脱离这个微环境,大分子即使有变化,即便再复杂,也仅仅属于生化反应,而非生命活动,所以从分子水平上阐明生命现象时,绝不能忽视细胞这一基本结构的整体性。因此,细胞生物学的研究对象是细胞,分子细胞生物学的研究对象依然是细胞,两者区别只在于研究角度在某种程度上的差异,而不涉及研究对象的改变。

任何学科的最终目的都是要尽可能认识世界,在此基础上为人类造福。细胞生物学是生命科学众多学科中最为基础的学科,在农业、医学和工业方面也发挥着重大作用。总而言之,生命科学的发展离不开细胞生物学的贡献。

1.2 分子细胞生物学的发展简史

子曰:“工欲善其事,必先利其器。”科学的发展与研究工具和研究手段的改进密不可分,每当有重大工具和技术发明时,科学也就在孕育着下一次重大的飞跃。从细胞发现至今已有

300 多年,也正是应验了这样一个过程,随着对细胞的观察分析手段的不断更新与进步,对于细胞的研究水平也逐渐升高,伴随细胞生物学这门学科的发生和发展。

1.2.1 细胞的发现

大多数细胞的直径都在 $30\mu\text{m}$ 以下,而人眼所能辨别物体的最小直径却是 $200\mu\text{m}$,如果要观察细胞,必须依靠放大装置,即显微镜。细胞的发现与显微镜的发展史紧密结合。

迄今没有明确的资料来显示放大镜发明的时间,只知道不晚于 13 世纪末,据说同时出现在中国和欧洲。放大镜的主要组件是透镜,透镜的历史远比一些资料记载的要早,现今最古老的透镜是发现于伊拉克古城废墟内的水晶石透镜,由此推测古巴比伦人至少在 2700 多年前就已经发现了透镜的放大功能,但第一架显微镜却在 16 世纪末才被发明组装。1590 年,荷兰眼镜制造商詹森父子(J. Janssen 和 Z. Janssen)制作了第一台复式显微镜,尽管其放大倍数只有 10~30 倍,但它具有划时代的意义。可惜的是,这架显微镜实物没有保存下来,其结构已无从查考。

1665 年,英国物理学家胡克(R. Hooke, 1635~1703)用自己设计与制造的显微镜观察了软木(栎树皮)的薄片,第一次描述了植物细胞的构造,并首次用 cells 这个词来称呼他所看到的类似蜂巢的极小的封闭状小室(图 1.1),我们现在所说的“cell(细胞)”一词来源于拉丁文“cella(小室)”。胡克所设计的显微镜却是史上第一架对科学研究有价值的显微镜,其放大倍数为 40~140 倍,他有关细胞的首次描述,出现在他 1665 年发表的著作《显微图谱》一书中。



图 1.1 胡克自制的显微镜和观察到的细胞(引自 Karp, 2002)

与胡克同时代的有荷兰学者列文虎克(A. van Leeuwenhoek, 1632~1723),他成为第一个看到活细胞的人,其在细胞生物学上的成就超过了胡克的贡献,被后人认为是细胞的发现者(图 1.2)。1674 年,列文虎克用自制的显微镜观察过池塘里的原生动物,随后几年又观察到了

人和哺乳动物的精子细胞、鲑鱼的红细胞、牙垢中的细菌等,他甚至对一些细胞的大小也进行了测量,所测数据竟接近现代测量的数值。列文虎克一生亲手磨制了 550 个透镜,装配了 247 架显微镜,至今保存下来的有 9 架,收藏于荷兰伍德勒支大学博物馆(University Museum of Utrecht)。他所制作的显微镜中,最高放大倍数为 500 倍,分辨率为 $0.1\mu\text{m}$,直到 18 世纪末,还未有人能超过列文虎克制作显微镜的技术水平。

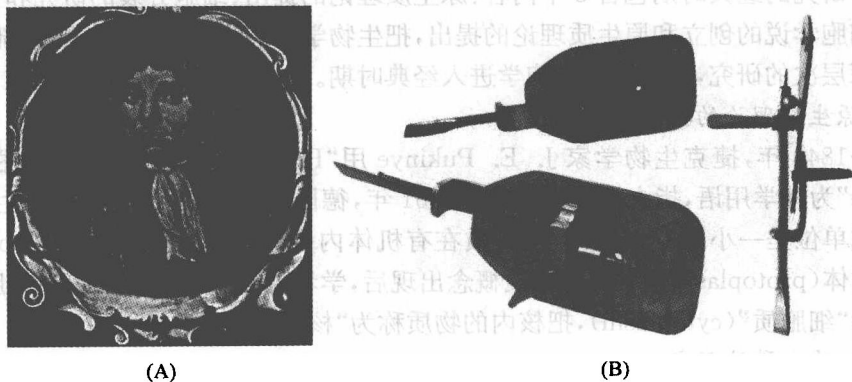


图 1.2 列文虎克自制的显微镜(引自 www.udg.es, www.arsmachina.com)

(A) 列文虎克; (B) 列文虎克用以观察活细胞的显微镜

胡克观察到的只是植物细胞壁所围成的空腔,并非真正意义上的细胞。列文虎克虽然发现了大量活细胞,但是在很长一段时间内,科学家们仍旧停留在对细胞壁等外部形态的观察,因为在显微镜下植物细胞壁比细胞内部物质明显许多,之后的 100 多年内,对于完整细胞内部的观察几乎没有进展。

1.2.2 细胞学说的创立

自列文虎克后,显微镜技术没有更多改进,从而限制了人们对细胞内部结构的认识,直到 18 世纪末至 19 世纪初,学者们才注意到植物组织“小室”中的内部结构,并也把它称为“cell”,至此“cell”一词才具有了细胞的真实意义。法国植物解剖学家米尔伯(C. B. Mirbel)把显微观察和对植物结构特点的观测结合在一起,认为植物各种组织中的细胞具有独立性。1824 年,法国生理学家迪特罗歇(H. Dutroche, 1776 ~ 1847)明确认为:“一切组织、一切动植物器官,实质上都是由形态不同的细胞所组成的。”1838 年,德国植物学教授施莱登(M. J. Schleiden, 1804 ~ 1881)根据自己的观察发表“植物发生论”,论证所有植物都由形形色色的细胞构成。1839 年,德国解剖学教授施万(T. Schwann, 1810 ~ 1882)把施莱登在植物中的发现应用到动物中去,正式提出细胞学说,认为“一切生物体都是由细胞组成的”。因此细胞学说(Cell Theory)被认为是施莱登和施万共同创立的,年份也被定到 1839 年。1858 年,德国医生兼病理学家魏尔肖(R. Virchow, 1821 ~ 1902)提出“一切细胞来源于细胞”的著名论断,并提出细胞只能由细胞分裂而来的观点,从而进一步完善了细胞学说,可以说至此细胞学说才全部完成。

细胞学说包含了 3 点内容:①细胞是有机体,一切动植物均由细胞发育而来;细胞是多细胞生物的最小结构单位,原生生物本身就是一个细胞单位。②多细胞生物的每一个细胞就是一个相对独立的活动单位,执行特定的功能,同时也对于其他细胞共同组成的整体的生命有所

助益。③细胞只能由细胞分裂而来。

细胞学说被认为是 19 世纪三大发现之一,它的提出对生物学的发展具有重大意义。恩格斯曾给予细胞学说高度评价,把它与进化论和能量守恒定律并列为 19 世纪的三大发现。

1.2.3 细胞学研究的经典时期

细胞学研究的经典时期包含 3 个内容:原生质理论的提出、细胞分裂的研究和重要细胞器的发现。细胞学说的创立和原生质理论的提出,把生物学家的注意力引入细胞内部,有力推动了细胞更深层次的研究,从而带动细胞学进入经典时期。

1.2.3.1 原生质理论的提出

1839~1840 年,捷克生物学家 J. E. Pukinye 用“Protoplasm”这一术语描述细胞物质,“Protoplast”为神学用语,指人类始祖亚当。1861 年,德国人 M. Shultze 提出原生质理论:有机体的组成单位是一小团原生质,这种物质在有机体内是相似的。1880 年,J. von Hanstein 提出原生质体(protoplast)概念。原生质概念出现后,学者们更明确地把围绕在细胞核周围的原生质称为“细胞质”(cytoplasm),把核内的物质称为“核质”(karyoplasm)。

1.2.3.2 细胞分裂的研究

17 世纪中期以后,科学家们围绕细胞分裂展开一系列研究。1841 年,波兰人 R. Remak 发现鸡胚血细胞的无丝分裂。1848 年,德国生物学家 W. Hofmeister 描绘了鸭跖草的花粉母细胞,明确地表述了染色体的存在。40 年后,德国生物学家 H. von Waldeyer 因染色体这一结构可被碱性染料着色而把它定名为“Chromosome”。1870 年,德国生物学家 W. Flemming 肯定了核在保持细胞连续性方面具有重要作用。A. Schneider 于 1873 年首先描述了有丝分裂过程,1879 年,W. Flemming 观察了蝶螈细胞的有丝分裂,于 1882 年首次提出了“有丝分裂(mitosis)”这一术语。1876~1880 年,德国生物学家 E. Strasburger 在植物细胞中发现有丝分裂,并于 1884 提出了细胞分裂早期和中期的概念。

有丝分裂的发现促进了对细胞增殖的进一步研究,1878 年 A. Schneider 把染色质线纵裂为二并且平均分配到两个子细胞的过程称为“核分裂(karyokinesis)”。1883 年,比利时生物学家 E. van Beneden 证明马蛔虫配子的染色体数目是体细胞的一半,并且在受精过程中卵子和精子贡献给合子的染色体数目相等,即发现动物细胞的减数分裂。1886 年,E. Strasburger 在植物细胞中发现减数分裂。1892 年,德国生物学家 T. Boveri 和 O. Hertwig 研究了减数分裂的本质,并描述了染色体联会现象。1905 年,J. R. Farmer 和 J. E. Moore 把有性生殖的生殖细胞通过减数分裂使染色体数减半的分裂方式称为“减数分裂(meiosis)”。减数分裂的发现和研究表明了细胞核在两代个体间保持连续性的行为,染色体在减数分裂过程中间少一半,通过受精又在下一代恢复了原数。

1.2.3.3 重要细胞器的发现

19 世纪末叶,对细胞质的观察更加深入细致,相继发现了许多重要细胞器和细胞结构。1865 年,德国生物学家 J. von Sachs 发现植物叶绿体。1883 年,比利时生物学家 E. van Beneden 和德国生物学家 T. Boveri 发现中心体。1890 年,德国生物学家 R. Altmann 描述了线粒体的染色方法,他推测线粒体就像细胞的内共生物,并认为线粒体与能量代谢有关。1898 年,意大利生物学家 C. Golgi 用银染法观察到了高尔基体。对于细胞器的深入研究为研究细胞的各种活动修桥铺路,学者们逐渐打开了细胞这个“黑箱”,为细胞生物学的兴起奠定了坚实基础。

1.2.4 细胞生物学的兴起和分子细胞生物学的出现

19世纪下半叶是细胞研究的黄金时代,对细胞的研究全面展开,不断涌现新的发现,人们对细胞已有了初步的系统认识,形成独立学科的条件已经成熟。1892年,德国胚胎学家和解剖学家 O. Hertwig 发表了《细胞与组织》(*Zelle and Gewebe*)著名专著。他根据细胞的结构和功能特点,综合各种生命现象得出结论:“生物变化过程是细胞变化过程的反映。”这部著作标志着细胞学(Cytology)作为一门独立的生物学分支学科开始建立。1896年,美国胚胎学家和细胞学家 E. B. Wilson 发表了《细胞的发育和遗传》(*The Cell in Development and Heredity*)一书,该书把细胞学、遗传学和胚胎发育结合起来,为细胞学史上第一部对细胞进行系统描述的细胞学著作。

1939年,由西门子(Siemens)公司制造的第一台商业性电子显微镜在德国诞生。电子显微镜的发明把细胞学带入了第三个大发展时期。20世纪50年代,电子显微结合超薄切片技术,细胞器如内质网、叶绿体、高尔基体、核膜、溶酶体、线粒体、核糖体等各种超微结构相继被观察发现,1961年,J. Brachet 根据电镜下观察到的结构,在原先众多学者在细胞方面研究的基础上,在(*Living Cell*)一文中绘制了一幅细胞模式图(图 1.3),该图的主要特点是不仅描绘出细胞的超微结构,更反映了细胞活动的动态观点。加上超离心、X线衍射等新技术的应用,对于细胞的研究已经突破了基于光学显微镜技术的细胞学范畴,于是在细胞学的基础上,促成并发展了细胞生物学。

细胞学和细胞生物学的区别在于:①细胞生物学比细胞学更具深刻性,它从细胞的整体、超微和分子各个结构层次对细胞进行剖析,并把细胞的生命活动同分子水平和超分子水平的变化联系起来;②细胞生物学较细胞学更具综合性,所研究的内容极其广泛,涉及许多领域。

20世纪60年代,由于电子显微镜标本固定技术的改进,细胞骨架随之被发现,这是细胞超微结构研究的重大进展。而随着细胞精细结构的进一步研究,人们认识到分子结构水平的变化对于生命活动具有重要意义,细胞中一切生理功能和物理化学变化均与发生在分子结构和量子水平上的变化有关。随着1953年DNA双螺旋结构的发现,分子生物学研究进入了黄金时期,细胞生物学也因为分子生物学的迅猛发展而步入新的天地。

分子生物学是从分子水平研究生命本质的学科。20世纪70年代,分子生物学的发展经历了3个阶段。

第一阶段是19世纪后期到20世纪50年代初,在这段时期内的研究结果,确定了蛋白质是生命的主要基础物质以及DNA是生物遗传的物质基础。1869年,瑞士人 F. Miescher 从脓细胞中分离出核酸。19世纪末,Buchner 兄弟证明酵母无细胞提取液能使糖发酵产生酒精,并第一次提出酶(enzyme)的概念,即酶是生物催化剂。1944年,美国人 O. Avery、C. Macleod 和 M. McCarthy 等学者通过肺炎链球菌转化试验证明DNA是遗传物质。1948~1953年,E. Chargaff 提出DNA碱基互补配对原则。

第二阶段是20世纪50年代初到70年代初,遗传信息传递“中心法则”的建立以及对蛋白质结构与功能的进一步认识成为这一阶段分子生物学的核心内容。1953年,美国人沃森(J. D. Watson)和英国人克里克(F. H. C. Crick)提出DNA双螺旋模型,这成为分子生物学诞生的里程碑,开辟了分子生物学研究的黄金时代。随后,M. Meselson 和 F. W. Stahl 于1958年提出了DNA半保留复制模型,同年,克里克提出DNA→RNA→蛋白质遗传信息单向

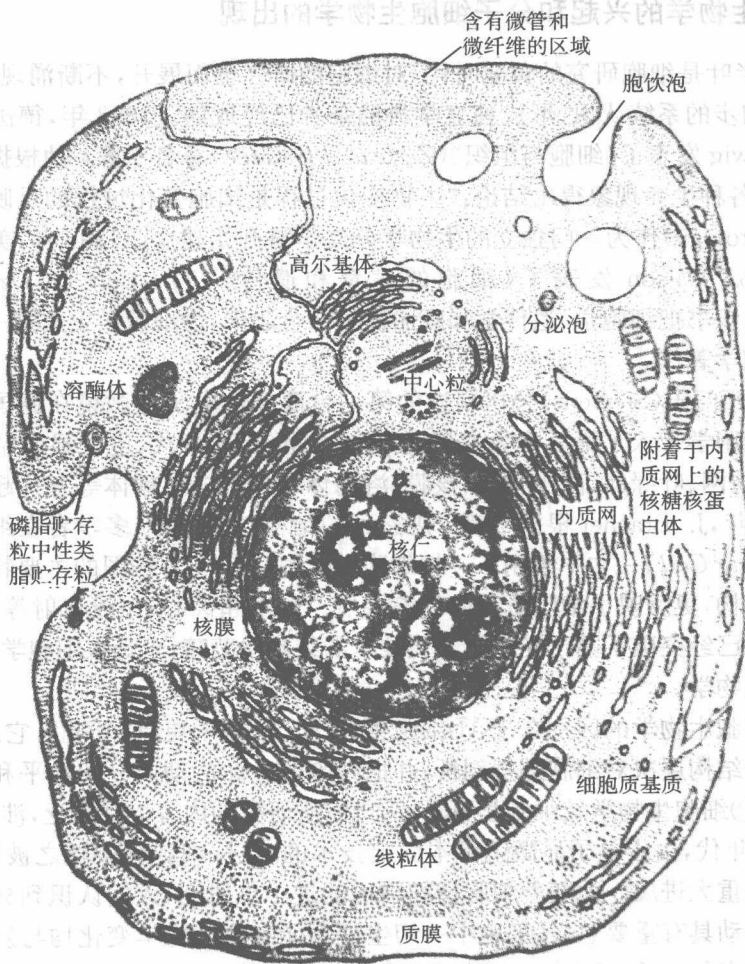


图 1.3 1961 年 Brachet 发表的细胞模式图

传递的“中心法则(Central Dogma)”,这项理论成为分子生物学的核心内容。1961~1966年,美国人 M. W. Nirenberg 破译 DNA 遗传密码。1970年,美国人 D. Baltimore、R. Dulbecco 和 H. Temin 由于发现以 RNA 为模板复制 DNA 的逆转录酶而获得诺贝尔生理学奖。

第三阶段是 20 世纪 70 年代后至今,期间重组 DNA 技术的建立和发展、基因组研究的发展、单克隆抗体及基因工程抗体的建立和发展以及基因表达调控和细胞信号转导机制研究成为新的前沿领域。

1965 年 9 月,中国首次人工合成胰岛素。这也是世界上第一个蛋白质的全合成。该课题于 1958 年下半年由中科院上海生物化学研究所的研究人员集体提出,1965 年 9 月 17 日由中科院上海生物化学研究所、中科院上海有机化学所、北京大学化学系三单位协作完成,以过硬的证据领先于德国和美国。这一成果促进了生命科学的发展,开辟了人工合成蛋白质的先河。

1965 年,质粒(plasmid)被发现。1968 年,瑞士人 W. Arber 从细菌中发现 DNA 限制性内切酶。1973 年,美国人 S. Cohen 和 H. Boyer 结合前面那两项发现将外源基因拼接在质粒

中,在大肠杆菌中表达,建立 DNA 重组技术,自此揭开基因工程的序幕。

1975 年,英国人 F. Sanger 设计出 DNA 测序的双脱氧法,于 1980 年获诺贝尔化学奖。此外,F. Sanger 还由于 1953 年测定了牛胰岛素的一级结构而获得 1958 年诺贝尔化学奖。1975 年,G. J. F. Kohler、C. Milstein 和 N. K. Jerne 发展了单克隆抗体技术,荣获 1984 年度诺贝尔生理医学奖。

1981 年 11 月,我国完成了酵母丙氨酸转移核糖核酸的合成工作,先后参加此项工作的有 187 人。他们来自中国科学院上海生物化学研究所、上海细胞所、上海有机所、生物物理所、北京大学和试制二厂,王德宝院士为该项研究工作具体的业务领导者。

1990 年,美国国会正式批准了“人类基因组计划”(Human Genome Project),计划在 15 年内投入 30 亿美元以上的资金进行人类基因组分析。同年,美国国立卫生研究院给一名患有先天性重度联合免疫缺陷病的 4 岁女孩实施了首例基因治疗,获得了令人满意的结果。1996 年,I. Wilmut 领导的卢斯林研究所的研究小组用乳腺细胞和去除染色质的卵细胞融合培育出克隆羊多利,该研究成为世纪末的重大新闻。2000 年 6 月 28 日,举世瞩目的人类基因组工作草图完成。

20 世纪 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,分子生物学的蓬勃发展使细胞生物学跃上了一个新台阶——分子细胞生物学。20 世纪 90 年代,基因组学和蛋白组学的出现,使分子细胞生物学有了新的发展动向,现代细胞生物学进入了新的阶段。

1.3 细胞生物学的研究内容与现状

1.3.1 细胞生物学的研究内容与进展

分子细胞生物学的研究与教学内容可分为细胞结构与功能与细胞重要生命活动两大基本部分,在现代细胞生物学的学习中占有几乎同等的比重。

当前细胞生物学的研究领域大致有下面几个:细胞核、染色体以及基因表达的研究;生物膜与细胞器的研究;细胞骨架体系的研究;细胞增殖及其调控的研究;细胞分化及其调控的研究;细胞的衰老与凋亡的研究;细胞的起源与进化的研究;细胞工程和细胞信号转导的研究。

细胞核是贮存遗传物质和转录遗传信息的场所,染色质和染色体是遗传物质的载体。细胞核、染色体以及基因表达涉及细胞的繁殖,是细胞遗传学的核心内容,与遗传学和发育生物学在细胞水平与分子水平上密切结合。

生物膜是细胞结构的重要组成部分,大部分细胞器以生物膜为基础构建。细胞膜的主要功能是通过进行细胞内外物质与信息交换,在细胞的生命活动中占有极其重要的位置。对生物膜的研究是研究细胞器结构与功能的基础,结合生物物理学和分子生物学,又衍生出膜生物学这门交叉学科。近年来,在膜的识别与受体效应、蛋白质分子跨膜运输与定向分选等方面取得了巨大进展。细胞器的研究也是认识细胞结构与功能必不可少的部分,近年对于各种细胞器也增添了许多新的认识。

细胞骨架体系研究在细胞生物学研究中是相对较新的发展中研究领域,受到技术手段限制,直至 20 世纪 60 年代,科学家们才真正观察到细胞骨架的存在。广义的细胞骨架包含膜

骨架、细胞质骨架、细胞核骨架和细胞外基质 4 个部分；而狭义上讲，细胞骨架仅为细胞质骨架。细胞骨架除在保持细胞外部形态、维持细胞内部结构的有序性和构成细胞器外，在细胞的物质运输、能量与信息传递、细胞运动、基因表达以及细胞的分裂和分化中起着不可忽视的作用。

任何动植物的生长和发育都是通过细胞的增殖与分化来实现的。研究细胞增殖的基本规律及其调控机制是研究癌变发生及转移的重要途径。目前国际上研究细胞增殖的调控主要从两方面进行：一是从环境中或生物体内寻找细胞增殖控制因子并阐明其作用机制；二是寻找控制细胞增殖的关键基因，通过调节基因产物的表达从而控制细胞的增殖。细胞癌基因与抑癌基因及其表达产物均与细胞增殖有关。

细胞分化是生物发育的基础。围绕该领域的研究是细胞生物学、发育生物学和遗传学的重要汇合点。细胞分化的本质是细胞内基因选择性表达特异功能蛋白质的过程。近代生物学的发展尤其分子生物学技术的蓬勃发展为细胞分化机制的探求奠定了良好的基础，这方面的研究则主要集中在编码特异性蛋白质基因的选择性表达规律及其调控方面。

细胞的衰老和凋亡是近年生命科学中发展起来的重要新兴领域之一。细胞衰老又称老化，指细胞随着年龄的增加，功能和结构发生退行性变化，趋向死亡的不可逆的现象；细胞凋亡是在信号传导系统调节下的细胞自然死亡现象。任何生物，无论原核生物还是真核生物，有其生必有其灭。研究细胞的衰老与凋亡对于人类揭示生命规律有着极其重大的意义。

细胞的起源与进化是难度较大的理论研究课题。难度大的原因是目前很难模拟 30 多亿年以前的地球环境，只能根据现有的各种发现和证据来尽量推测细胞起源过程，所以细胞起源和进化学说很大程度上是推理结果，需要不断更新和完善。

细胞工程是应用细胞生物学和分子生物学的原理与方法，在细胞水平研究改造生物遗传特性，以获得具有目标性状的细胞系或生物体，是细胞生物学与遗传学的交叉领域。细胞工程技术是现代生物技术的重要组成部分和技术工具，涉及到细胞器、细胞、组织和器官水平利用工程技术原理和手段所进行的各种体外操作。通过动物体细胞杂交而建立的单克隆技术，是细胞工程最富有成果性的工作，而近年来在世界范围内兴起的用哺乳动物体细胞克隆而获得无性繁殖胚胎与个体，是细胞工程最具创新性的进展之一。细胞工程不仅在农业和医学方面有重要意义，也是人类认识细胞生命规律的重要途径和手段。

细胞信号传导的研究则成为目前细胞生物学最热门的领域之一。当前细胞信号传递的基本内容是信号分子与受体及其相互作用机制、受体与信号跨膜传导和胞内信号传递途径。细胞信号传导在生物体内需要借助一个强大的复杂的网络系统才能实现，传导过程呈现多侧面、非线性的特点，任何信号传导通路都不大可能是简单的叠加，而是一个多方整合的结果。

近几十年来，细胞生物学从细胞的细微结构深入到分子水平上，去研究结构与功能，且已经取得很多成就。例如，对细胞膜、线粒体膜、核糖体、细胞骨架、染色体等分子结构和功能都取得很大进展，分子生物学的兴起更推动着细胞生物学向着新的水平迈进。表 1.1 列出了细胞生物学发展史中的一些重大研究成果，表 1.2 列出近十几年细胞生物学相关领域的诺贝尔奖。

表 1.1 细胞生物学发展史中的一些重大研究成果

年份	学者	主要贡献
1665	R. Hooke	著有《显微图谱》(<i>Micrographia</i>)一书,首次发现木栓中有许多蜂窝状小孔,将小孔命名为“cell”
1667	A. van Leeuwenhoek	首先发现了细菌、原生物、红细胞、精子等活细胞,初次观察到某些细胞中的核
1776	L. Spallanzani	证实生命有机体来源于生命有机体
1824	H. Dutrochet	初次主张动植物组织是由细胞单位组成
1831	R. Brown	为细胞核命名
1838	M. Schleidon	证实植物体是由细胞所组成
1839	T. Schwann	证明动物体是由细胞所组成,并总结出了一切生物是由细胞所组成的“细胞学说”
1840	J. Purkinje	提出了组成细胞的原生质概念
1855	R. Virchow	提出了细胞只能由细胞分裂而来的观点
1857	C. Zeiss	第一台复合显微镜上市
1866	G. Mendel	发表《植物杂交实验》(<i>Experiments of Plant-Hybridization</i>)一书,总结出性状分离定律和独立分配定律。
1873	A. Schneider	首先提到有丝分裂
1875	C. R. Darwin	提出进化理论
1876	E. Haeckel	命名“质粒”
1879	W. Flemming	表明在核分裂过程中染色体纵裂为二,分别移入两个子细胞核中
1882	W. Flemming	提出“有丝分裂”的概念
1887	A. Weismann	主张行有性生殖的生物,染色体数要有周期性的减半与复原变化
1888	T. Boveri	发现中心粒
1889	R. Altmann	把核内含磷的酸性物质核素(nuclein)称为核酸
1896	E. B. Wilson	发表了(<i>The Cell in Development and Heredity</i>)的重要著作
1898	C. Benda	发现线粒体
1898	C. Golgi	发现网状体,即高尔基体
1931	M. Knoll & E. Ruska	发明了电子显微镜
1933	E. Ruska	西门子公司制造了第一台透射电子显微镜
1935	F. Zernicke	发明相差显微镜,1953年获诺贝尔物理奖
1941	K. Porter & A. Claude	拍下了第一张完整细胞的照片,并命名了“内质网”,还对切片机的发明有重要贡献
1953	J. D. Watson & F. H. C. Crick, M. H. F. Wilkins	提出了并确立了DNA双螺旋模型,1962年获诺贝尔生理或医学奖
1958	J. D. Robertson	提出膜结构的三层式单位膜模型
1958	F. H. C. Crick	提出DNA-RNA-蛋白质遗传信息单向传递的“中心法则”