

美国麻省理工学院的细胞生物学教学与科研现状

翟中和* 马红

(麻省理工学院生物学系)

我们曾想利用在美国学习与工作的机会对美国大学的细胞生物学教学与科研的现状做一些调查并写一篇汇报，但一接触到美国细胞生物学实际以后，这种想法很快就打消了。因为细胞生物学这门学科正在日新月异发展，课题与成果浩如烟海。细胞生物学作为一门学科，它的范畴又与遗传学、分子生物学、发育生物学与生物化学等学科交叉着，没有截然的界限。而细胞生物学的教学与课程在美国也是门类繁多，根本没有一个统一的或大致类似的教学大纲，而是各家发挥自己之长。就我们知识能力与时间，根本无法完成这项工作。为此，不得不把自己的调查目的缩小在我们工作的麻省理工学院(MIT)生物学系。所以要介绍麻省理工学院细胞生物学，是因为美国科学协会、全美教育学会与美国科学院理事会联合于1982年对全美二百多所多科性大学的研究生院作了一次细致的分科衡量与评价，麻省理工学院的细胞生物学、生物化学与微生物学等三个学科被评为全美第一，这在一定程度上可说明，麻省理工学院的细胞生物学是走在前沿的，具有一定的代表性。

一、现状简介

麻省理工学院生物学系始建于1883年，一直到本世纪30年代逐渐发展成以营养学研究为主的应用生物学，40年代应用生物学科从生物系分出去成立了独立的应用生物系。而生物系开始转化，并逐渐发展为以生物化学与分子生物学为主的现代生物学系。生物化学、微生物学与细胞生物学等专业分别是在50年代与60年代末建立与发展起来的，这些新建的学科始终是以现代生物技术为基础、出人才出成果、站在生命科学发展的前沿。70年代新兴的免疫学也在此建立起来了。在过去的30年中，有很多划时代的生命科学的成果是在这里取得的。其中如逆转录酶的发现、mRNA的发现、mRNA前体(PremRNA)及其拼接(Splicing)的发现、癌基因的突变激活导致细胞癌变、弄清楚tRNA的三维结构与核苷酸生物合成途径等等。

根据1985—86年的资料，现在生物学系有37名

正教授，17名副教授与助理教授，其中有17位美国科学院院士、3位诺贝尔奖金获得者，还有几位有成就的中年教授已被推荐为诺贝尔奖的候选人。整个生物系是以这50多位教授为实体，组成50多个室(组)，近年还成立了生物医学研究所与肿瘤研究中心。在生物系还有50多名来自美国与世界各国的访问教授与科学家。约有250名博士后与150名博士生，100多位各级研究技术人员。在这庞大的队伍中，有1/3的教授与各类研究人员是属细胞生物学科的。著名科学家P. Sharp, R. Weinberg, S. Penman, D. Baltimore, R. Hynes, H. Lodish等不仅自称是搞细胞生物学的，而且每年为大学生与研究生开设细胞生物学课程。

据MIT的确切统计资料，生物学系在1983—84年度共发表科研论文538篇，1984—85年度发表科研论文603篇，我们进行了分类统计与分析，其中约1/3属细胞生物学、细胞分子生物学与细胞生物物理范畴的。绝大多数论文是发表在一级杂志或重要学术会议的论文集上，这说明很多论文是有一定创新的。

在这里与一些科学工作者交谈中经常听到这么一句习惯语“现代生物科学中生物化学是奴隶，发育生物学与免疫学是新兴的主人”。前一句话最早是由著名科学家Bennet提出的，这些说法是否恰当或确切，我们不敢评论，但可能反映出生物科学发展的一定趋势，是有一定参考意义的。

二、细胞生物学教学

现在生物系共开设三门细胞生物学课程(1985—1986学年度)，一门是为大学生开设的细胞生物学，另外二门是为研究生开设的细胞生物学，实际上还有一些与细胞生物学密切相关的课程，如肿瘤细胞分子生物学、病毒学、免疫学和细胞基质生物学等。现分别介绍这三门细胞生物学的课程与教学情况：

1. 大学生的细胞生物学今年是由S. Penman教授(美国科学院院士)一人讲授，他有一份非常详细的教学提纲，约有150页，现仅将讲授提要与体系简介

* 现地址：北京大学生物系

于下:

(一) 细胞生物学的概念与研究技术

- (1) 细胞的综合概念与特征。
- (2) 研究方法: 形态与生化方法。
- (3) 细胞生存的环境, 细胞的基本类型, 细胞的培养。

(二) 细胞基础成份(constituents)的形成

- (1) 细胞的基础构建(Topography): 主要生物大分子合成与修饰过程系统的位置。
- (2) 蛋白质合成: 细胞质内的构建, 蛋白质的译制及调节。
- (3) RNA合成 I: 间期核、染色质的构建与组份、DNA序列的组排。
- (4) RNA合成 II: 最大的转录系统、核仁、RNA的修饰。
- (5) RNA合成 III: 遗传调节机制。
- (6) 细胞核的构建与功能。
- (7) 染色质、DNA复制、有价值的不同观点(Paradox)与进化。

(三) 细胞构建的组份

- (1) 生物膜 I: 磷脂双分子层的物理化学与膜蛋白。
- (2) 生物膜 II: 小分子与大分子的运输。
- (3) 生物膜 III: 细胞内的专门结构类型, 高尔基体, 溶酶体。
- (4) 线粒体: 独立的遗传体系。
- (5) 细胞骨架 I: 肌动蛋白纤维; 肌肉收缩; 微绒毛; 与肌动纤维结合的蛋白质。
- (6) 细胞骨架 II: 微管; 鞭毛; 神经轴突。
- (7) 细胞骨架 III: 中等纤维; 上皮细胞的骨架。
- (8) 特化细胞的骨架。

(四) 多细胞组建(multicellular organization)

- (1) 细胞的生长: 调节与分化; 空间排列。
- (2) 细胞周期: DNA复制的空间排列。
- (3) 有丝分裂; 减数分裂。
- (4) 细胞联结: 细胞外基质(ECM), 细胞功能的媒介。
- (5) 分化的细胞: 组织的支持。
- (6) 细胞的信号(Signaling)。

从这份提纲的内容看, 与我国目前各校所用的讲授提纲并无实质性的区别, 但在体系安排与思路上却有明显的差异, 它的主轴之一是由 DNA复制、RNA转录与蛋白质译制这一体系与过程和细胞结构、功

能相结合。其二是以生物膜体系为基础去阐明诸细胞器的结构与功能。其三是将细胞骨架提到十分重要的位置。根据我们听课的体会, 有如下的一些讲授特点:

① 很少提到经典细胞学内容与显微镜下的一般细胞形态学, 不求纵向的体系完整。② 重点是细胞分子生物学、基因表达过程、生物膜与骨架及其与细胞结构、功能的结合。③ 强调进化观点与比较细胞学观点。这门课讲授约 50 学时, 没有实验课。但每一阶段发一次思考提纲, 全课程共发 6 次详细思考提纲, 要求学生阅读基本参考书, 针对思考提纲交作业, 虽然没有课堂讨论, 但教师按时发参考提纲的标准答案, 此课程共有三次测验, 公开公布成绩, 这对学生有很大的促进作用。我们也曾对学生做过一些调查, 成绩好的学生认为这门课虽有一定的启发性, 但很多方面与别的课程有交叉重叠。成绩一般学生认为这门课程体系化不够, 要化一定时间读书, 并要交作业, 有一定负担。我们与 Penman 教授曾讨论过这门课如何提高学生的兴趣, MIT 的学生对现代生物学知识是丰富的, 但经典生物学知识较贫乏, 由于没有组织学与胚胎学等知识, 对教授提出的一些观点缺乏较深的理解。

为研究生开设的两门细胞生物学课各有其特点与侧重面, 深度较大, 特点是内容新, 谈不上有什么体系, 目的是以最新的知识来武装研究生。听课的不仅是 MIT 的研究生, 由哈佛大学与其它学校来听课的占 40%。其中一门是由 P. Sharp (美国科学院院士 mRNA 拼接的发现者之一), R. Weinberg (美国科学院院士, 癌基因研究的先驱) 等人联合开设的细胞生物学。这门课的讲授提要如下:

- (1) 核的进程(processes)与结构
- (2) 基因调节与核内 hnRNP 代谢
- (3) RNA 聚合酶 II 的转录功能
- (4) RNA 聚合酶 II 的激活因子
- (5) 转录的激活(Transactivation)
- (6) mRNA 前体(Precursors)——snRNPs 在拼接(splicing)中的作用
- (7) 3' 末端的转录与合成的终止
- (8) tRNA 与 rRNA 的拼接
- (9) 细胞周期: 调控与进程
- (10) RNA 聚合酶 I 与 III
- (11) 真核生物基因组, 基因的进化、碱基的漂移(Base drift)
- (12) 转座子、重复序列(repetitive sequences)与伪基因(pseudogenes)

- (13) 染色质结构与复制
- (14) DNA 甲基化细胞(DNA methylation cell)
- (15) 染色体构建
- (16) 细胞遗传学与肿瘤
- (17) 基因转导与细胞的遗传操作
- (18) 体细胞遗传
- (19) 细胞的转染(Transfection)
- (20) Somatic DNA 的重排(rearrangement)与扩增(amplification)
- (21) 成血器官系统的分化
- (22) 细胞分化: 体细胞工程的基因表达
- (23) 基因表达的蛋白激素的调节
- (24) 基因表达类固醇激素的调节

从以上这份提纲,按我国生物学工作者的理解,可能是典型的分子生物学课或分子遗传学课,但这里却明确是细胞生物学课,而开设课程的人都是被认为是MIT生物学系的少壮派代表人物,现在正是他们出成果的盛年,实践经验丰富,各人讲自己最拿手的部分,实验程序讲得很具体,加之表达能力强,故这门课的教学效果很好。

另一门研究生的细胞生物学课是由H. Lodish, R. Hynes等人开设,这门课以讲细胞的结构与功能为主,生物膜是其主要内容,因为Lodish是以研究生物膜结构与膜受体而著称的年轻教授,此外细胞器的结构与功能、细胞骨架等也是重点。核结构与功能所占内容较少。现在我们列出细胞生物膜部分讲授提纲的主要部分如下:

- (1) 细胞膜的结构与功能: 膜蛋白。
- (2) 膜通道(Channels)与膜泵(pumps)。
- (3) 应激性膜(exitable membrane); 间隙联结与紧密联结。
- (4) 细胞间的信号传递(Signalling), G蛋白与 β 肾上腺素的受体。
- (5) 乙酰胆碱的受体。
- (6) 内吞作用(endocytosis)与受体的分类。

选修以上二门研究生细胞生物学课的难度较大,要看很多最近几年发表在重要学报上的,甚至是最新发表的原始论文。这些年轻教授一般自己主持课堂讨论,测验很频繁,研究生与访问学者普遍反映这些课的知识性与启发性都很强。

三、细胞生物学的研究

被认为属于细胞生物学范畴的研究中,免疫学、肿瘤学和病毒学占很大比重,其他还有细胞骨架、细

胞表面蛋白、细胞结构、受体媒介、内吞作用、RNA 拼接(splicing)等方面的课题。现将这些课题分别介绍于下。

(一) 免疫学。免疫学以动物免疫系统为研究对象。这个系有7个教授进行这方面的研究。诺贝尔奖获得者、美国科学院院士David Baltimore教授的实验室主要做免疫球蛋白的基因,课题包括重链基因重组、轻链基因重组、表达的组织专一性、表达组织专一性的调控、转录的调控、体外转录、重组所需DNA序列。另外还有其他免疫课题如免疫球蛋白在细胞内的分布,T细胞受体基因等。诺贝尔奖提名者Susumu Tonegawa教授的实验室的课题大部分集中于T细胞受体基因,包括结构、功能、重组、表达以及其在染色体上的位置等。该实验室在重链基因重组、E β 链功能、T细胞专一性cDNA等方面也有活跃的研究。Melcom Gelfer教授研究免疫反应中各组成部分的关系、B细胞的激活、T细胞的基因表达及其调控。美国科学院院士Herman Eisen教授有T细胞受体基因的结构与表达、受体蛋白的多糖化等课题。Lisa Steiner教授研究免疫系统的进化,包括野生小鼠免疫球蛋白基因的表达、两栖动物的免疫系统等。David Raulet教授的研究为免疫系统的发育和分化,课题包括发育中淋巴细胞的T细胞受体基因的表达、T细胞生长激素在淋巴细胞分化中的作用、分化因子、T细胞生长激素的调控。

(二) 肿瘤学和病毒学。这两个领域有着密切的关系。这是因为很多动物病毒能引起细胞的癌变,而肿瘤基因(oncogene)则和病毒基因或病毒本身有关。生物系有6个教授做这方面的研究。前面介绍的David Baltimore教授就是因发现RNA病毒的逆转录酶而获诺贝尔奖的。他的实验室现在仍然有很大一部分工作是以前病毒为对象。这些课题包括病毒蛋白激酶(某些肿瘤基因的产物就是蛋白激酶)的功能、蛋白激酶的分布、病毒引起的细胞转化(癌变)、病毒的转录、病毒的感染过程、病毒的变种、RNA重组、病毒基因结构等。诺贝尔奖提名者Robert Weinberg教授因发现动物细胞的肿瘤基因而成名。在这之前,肿瘤基因都是病毒的基因。他的实验室从各个角度去研究肿瘤基因,课题包括寻找新的肿瘤基因、肿瘤与癌症的关系、肿瘤基因的激活、肿瘤基因产物(蛋白质)的特征、肿瘤形成过程、癌细胞的转移(metastasis),癌细胞的代谢,肿瘤基因作用的机制、使癌细胞躲避免疫系统的基因等。青年教授Richard Mulligan以设计和制备

多种很有用的病毒载体(vector)而著称。他现在利用这些病毒载体研究病毒和动物细胞的基因表达,课题有肿瘤基因的表达和某些特殊发育过程的关系、RNA病毒的逆转录、动物基因功能、病毒载体作为研究基因表达的工具等。美国科学院院士 John Buchanan 教授原为生物化学家,以研究嘌呤的生物合成而出名。近年来他转向研究肿瘤基因,课题有肿瘤基因的变种、抗肿瘤基因的合成多肽片段的抗体等。Henry Ruley 教授研究细胞生长的控制,包括控制信号、肿瘤基因对这些控制信号的生成和作用的影响、肿瘤基因在细胞生长中的功能等课题。Nancy Hopkins 教授的实验室研究病毒和疾病的关系。她的课题有病毒转录因子的组织专一性和不同白血病的关系、病毒组织向性(Tissue Trophism)、病毒转录因子中各部分与组织专一性的关系。

(三) 细胞表面蛋白。细胞表面有很多蛋白质,它们中有糖蛋白、膜蛋白等,具各种重要作用,如细胞与细胞之间的作用、激素受体、离子通道、内吞作用等。生物系有两位教授的工作可归在这个分支。Havvey Lodish 教授的实验室采取多种手段研究几个表面蛋白,包括克隆表面蛋白基因、膜蛋白在各组织中的分布、膜蛋白的结构、表面蛋白的生物合成、表面蛋白基因的特征、和已知膜蛋白有关的蛋白质及基因等。Richard Hynes 教授研究表面糖蛋白、纤维连接蛋白(fibronectin)。这是一个在细胞粘着、细胞迁移、血栓形成、伤口痊愈等多种过程中有作用的蛋白质。他的课题有纤维连接蛋白的基因结构、纤维连接蛋白的亚基组成、成纤维细胞纤维连接蛋白受体的分子解析、细胞外基质(extracellular matrix)在海胆发育中的作用。小脑发育中的细胞迁移和纤维连接蛋白的关系等。

(四) 细胞骨架。细胞骨架在细胞分裂、细胞形态和运动中有重要作用。Frank Solomon 教授主要研究微管,课题包括抗微管蛋白抗体、识别微管辅助蛋白、酵母微管结构的分子解析、酵母微管的结构与功能、识别酵母细胞骨架蛋白质、酵母微管蛋白基因的结构与功能、鸟类红血球微管结构与功能等。近年来关于核内骨架的研究逐渐引起人们的重视。美国科学院院士 Sheldon Penman 用生化、细胞和分子生物学技术与去包埋剂电镜切片技术相结合分析核基质(nuclear matrix),发现其网架结构的本质是 RNP,他认为这个核内骨架系统是非染色质性和非 Lamina 性的独立系统。这个核基质和 DNA、RNA 有密切的结合

作用,并有可能和基因表达有关。

(五) RNA 拼接(Splicing)。很多基因转录的直接产物是 RNA 的前体,往往比最终有活性 mRNA、rRNA 和 tRNA 要长。这些前体要经过拼接才能成为有生物功能的分子。诺贝尔奖提名者、美国科学院院士 Phillip Sharp 教授为最早发现 RNA 拼接者之一。他的研究有很大一部分是关于拼接的,包括体外拼接、拼接体(Spliceosome)的特征、核内小核糖蛋白(snRNP)在拼接中的作用、mRNA 拼接的控制等。另外,这个实验室还有转录调控机制、转录的激活、转录促进子的因子等转录方面的课题。

(六) 内吞作用。内吞作用是真核细胞一个重要生物现象。Monty Krieger 教授主要研究受体介导的内吞作用(Receptor Mediated Endocytosis),课题有筛选和分析变种细胞株、受体免疫性分析、受体基因的克隆、变种的多糖化缺陷、变种和某些遗传病的关系等。

(七) 体外培养动物组织。Eugene Bell 教授的实验室曾因成功地在培养液中培养皮肤组织而著名。现在这个实验室继续进行组织培养工作,课题有制备活的血管等效物(Functional Equivalent),体外培养皮肤中的从黑素细胞(melanocyte)到角质细胞(keratinocyte)的黑素颗粒转送、牛皮癣皮肤成纤维细胞对角质细胞分裂的影响等。

麻省理工学院生物系的细胞生物学方面的研究的面非常广,包括从细胞核到细胞表面,从基因到蛋白质、从结构到功能,从单细胞的酵母到高度发达的人等。但有下列共同点:(1)深入到分子层次,多以 DNA、RNA 和蛋白质为研究对象;(2)广泛运用 DNA 重组等分子生物学手段;(3)注重结构与功能的关系;(4)大量结合体外的生化等手段和体内的遗传手段。从这些共同点中也可看出国外目前细胞生物学研究工作的特点。

由于我们经历过在国内细胞生物学教学和科研的实践,同时又较系统的听了 MIT 细胞生物学课程与其它一些课程,并了解了一些科研的情况,很自然地进行比较与思考的,但思绪还比较乱,谈不上自己的见解,可是有些问题是明显的。我们过去对细胞生物学这门学科的理解在概念与内容上与美国现状是有差异的,细胞生物学是在 60 年代末与 70 年代初才真正发展起来的,由于细胞超微结构研究的进展,从而对细胞的概念与结构功能的理解发生了根本性的变化,为细胞生物学科的建立奠定了基础。但在近 10 多年来,

细胞生物学迅速被推向分子生物学水平。现在的细胞生物学实际是细胞分子生物学与细胞生物物理学(包括超微形态学)的结合,它与经典细胞学具有根本不同的内容与概念。因此在考虑这门学科在我国如何发展,以及如何进行细胞生物学教学和科研改革时,不可回避的首先要对这个前提进行认真的考虑。

参 考 资 料

- [1] Directory of Current Research 1985-1986, --The Industrial Liaison Program (ILP) of the Massachusetts Institute of Techno-

logy.

- [2] Biology Research summaries 1983-1984, MIT.
 [3] Biology Research summaries 1984-1985, MIT.
 [4] 马红、崔涛、吴经伦,走在生命科学的前沿——介绍美国麻省理工学院生物系,科学报 1985年 642-644期。
 [5] S. Penman 1986, Cell Biology (Programa).
 [6] H. F. Lodish, R. Hynes, 1985, Cell Biology (course).
 [7] P. A. Sharp, R. A. Weinberg, 1986 Cell Biology (class Schedule).

上接第 178 页

释度进行选择,试用的稀释度可用 1:5000, 1:10000 及 1:20000 三种;如欲进行无血清培养,迳直选用 1:10000 或 1:20000 的稀释度即可。

参 考 文 献

- [1] Guroff, G., 1983, In Handbook of Neurochemistry, vol 5, 2nd Ed, ed. by Lajtha, A. pp. 443-466, Plenum Press, New York.
 [2] 郭晚华等, 1983, 解剖学报 14: 420-425。
 [3] 潘家秀等, 1962, 蛋白质化学研究技术, pp. 12-13, 科学出版社。

- [4] Varon, S., 1972, In Methods and Techniques of Neurosciences, ed. by Fried, R., pp. 203-229, Dekker, New York.
 [5] Bornstein, M. B., 1958, Lab. Invest. 7: 134-137.
 [6] Bottenstein J. E., 1983, In Advances in Cellular Neurobiology, Vol. 4, ed. by Fedoroff S. et al., pp. 333-337.
 [7] Carpenter, G. and Cohen, S., 1979, Ann. Rev. Biochem., 48: 193-216.
 [8] Levi-Montalcini, R. et al., 1954, Cancer Res., 14: 49-57.
 [9] Greene, L. A., 1977, Brain Res., 133: 350-353.