

博雅系列精品教材
全国高等医学院校规划教材

医学细胞 生物学

主编 苗聪秀

供基础、临床、预防、口腔医学等专业使用



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

博雅系列精品教材

全国高等医药院校“5+3”临床医学教材

医学细胞生物学

(供基础、临床、预防、口腔医学等专业使用)

主 编 苗聪秀

副主编 吕 宁



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 简 介

本书为全国高等医药院校“5+3”临床医学教材,内容注重新颖性、应用性和教学适用性。内容共分15章,包括绪论、细胞生物学研究技术、细胞的概念和分子基础、细胞膜及其表面、细胞质基质和内膜系统、线粒体、细胞信号传导、细胞核、核糖体、细胞的骨架系统细胞增殖与细胞周期、细胞分化、细胞的衰老与死亡、细胞工程与干细胞、细胞的社会联系等内容。

本书可供医学类各专业的本科学生及研究生使用,同时也是医学院校各专业研究生、教师及临床医师、药师获得相关系统知识的有益读物。

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/苗聪秀主编. —上海:第二军医大学出版社,2015.7

ISBN 978-7-5481-1033-0

I. ①医… II. ①苗… III. ①医学—细胞生物学—医学院校—教材 IV. ①R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第056150号

出 版 人 陆小新

责任编辑 画 恒 高 标

医学细胞生物学

主 编 苗聪秀

第二军医大学出版社出版发行

<http://www.smmup.cn>

上海市翔殷路800号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏天源印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:22.5 彩插2面 字数:600千字

2015年7月第1版 2015年7月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-1033-0/R·1772

定价:58.00元

本书编委会

主 编 苗聪秀

副 主 编 吕 宁

编 者 (以姓氏笔画为序)

车德才 长治医学院

刘秀兰 内蒙古医学院

刘睿智 吉林大学白求恩医学部

吕 宁 山东万杰医学院

李 娜 长治医学院

李艳花 大同大学医学院

沈维干 扬州大学医学院

张联珠 长治医学院

苗 卉 长治医学院

苗聪秀 长治医学院

郑立红 齐齐哈尔医学院

洪 玉 杭州师范大学

学术秘书 苗 卉 长治医学院

前言

2011年12月,在全国医学教育改革工作会议上,教育部部长袁贵仁提出了发展“5+3”模式的临床医学人才培养体系的目标,即5年的医学院校本科教育加3年住院医师规范化培训和临床专业硕士研究生培养,这是医学教育结构优化、学制学位调整的重要方向,也是培养高层次、高水平、应用型医学专门人才的重大举措。21世纪是生命科学的时代,细胞生物学正以前所未有的速度迅猛发展,细胞生物学既是生命科学的基础学科,也是前沿学科。为了更好地体现细胞生物学的新进展、新知识,贯彻“5+3”临床医学人才培养模式的创新理念,本书编写过程中在体现“三基(基本理论、基本知识、基本技能)”“五性(思想性、科学性、先进性、适用性、启发性)”的基础上,注重体现以下原则:①新颖性。要体现出与现代医学进展密切相关的新知识、新进展,如编写了细胞重编程、诱导多能干细胞、表观遗传调控等内容,在细胞研究方法章节中增加了RNA干扰、蛋白质组学等内容。②应用性。本书的适用对象是“5+3”培养模式下的医学本科生,“5+3”模式下本课程有两个阶段的学习,一是基础阶段学习,二是后期回归学习;因此在编写内容上首先要给学生一个基本的、系统的知识范畴,同时,又要注意后期回归基础学习的需要,侧重于强调与医学实践的联系和基础知识的应用。③教学适用性。作为医学本科生教材,根据医学细胞生物学课程的定位和教材的基本要求,教材篇幅不宜过长,因此在编写内容上强调了精简和精练。我们认为,适当的篇幅加之教师“少而精”的授课,既能够实现预定的教学目标,又不致学生望而生畏。

参加本教材编写的单位有长治医学院、山东万杰医学院、吉林大学白求恩医学部、内蒙古医学院、杭州师范大学、齐齐哈尔医学院、扬州大学医学院、大同大学医学院等。主编、副主编和编写人员都是教学一线的教授和副教授,具有丰富的教学经验。本书共分15章,内容和分工如下:第1章,绪论(苗聪秀);第2章,细胞生物学研究技术(吕宁);第3章,细胞的概念和分子基础(吕宁);第4章,细胞膜及其表面(刘秀兰);第5章,细胞质基质和内膜系统(车德才);第6章,线粒体(张联珠);第7章,细胞信号转导(李艳花);第8章,细胞核(郑立红);第9章,核糖体(张联珠);第10章,细胞的骨架系统(沈维干);第11章,细胞增殖与细胞周期(洪玉);第12章,细胞分化(刘睿智);第13章,细胞的衰老和死亡(苗卉);第14章,细胞工程与干细胞(李娜);第15章,细胞的社会联系(洪玉)。

在编写本教材过程中,得到了长治医学院及参编院校领导的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢。

由于细胞生物学是一门发展迅速的学科,知识结构在不断拓展,内容和概念在不断更新,加之“5+3”医学培养模式对教材提出了更高的要求,我们深感自己的知识水平和编写能力有限,该书难免存在缺点和错误,敬请各位专家和使用本教材的广大师生给予批评和指正。

编者

2015年1月

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 细胞生物学的概念与研究内容	(1)
一、细胞生物学是现代生命科学的一门重要的基础前沿学科	(1)
二、细胞生物学的主要研究内容	(1)
第二节 细胞生物学发展的几个主要阶段	(4)
一、细胞的发现与细胞学说的创立	(4)
二、细胞学的形成与发展	(5)
三、细胞生物学的形成与发展	(6)
第三节 细胞生物学与医学	(7)
一、医学细胞生物学的概念	(7)
二、医学细胞生物学与医学的关系	(7)
第二章 细胞生物学研究技术	(10)
第一节 细胞形态结构的观察	(10)
一、光学显微镜技术	(10)
二、电子显微镜技术	(13)
三、扫描隧道显微镜	(14)
第二节 细胞及其组分的分析方法	(14)
一、分离细胞组分的超离心技术	(14)
二、显示细胞成分的细胞化学技术	(16)
三、细胞内特异蛋白的定位与定性	(16)
四、细胞内特异核酸的定位与定性	(18)
第三节 细胞的分离和培养	(18)
一、细胞的分离技术	(18)
二、细胞培养	(20)
第四节 细胞内生物大分子的动态研究	(23)
一、酵母双杂交技术	(23)
二、活细胞示踪技术	(23)
三、放射自显影技术	(24)
第五节 细胞功能基因组的研究	(25)
一、基因的基本研究技术	(25)
二、突变体制备技术	(27)
三、蛋白质组学技术	(29)
第三章 细胞的概念与分子基础	(34)
第一节 细胞的基本特征	(34)

一、细胞是生命活动的基本单位	(34)
二、细胞的基本共性	(35)
第二节 从原核细胞到真核细胞	(35)
一、原核细胞	(36)
二、最小最简单的细胞——支原体	(36)
三、真核细胞	(37)
四、非细胞形态的生命体——病毒	(38)
第三节 细胞的分子基础	(39)
一、细胞的小分子物质	(39)
二、细胞的大分子物质	(40)
第四章 细胞膜及其表面	(49)
第一节 细胞膜的分子结构和特性	(49)
一、细胞膜的化学组成	(50)
二、细胞膜的特性	(54)
三、细胞的分子结构模型	(58)
第二节 细胞表面及其特化结构	(60)
一、细胞外被和胞质溶胶	(60)
二、细胞表面的特化结构	(62)
第三节 细胞膜与物质的跨膜转运	(63)
一、小分子物质的跨膜转运	(63)
二、大分子和颗粒物质的跨膜运输	(72)
第四节 细胞膜与细胞识别	(76)
一、细胞膜受体的概念	(76)
二、膜受体与细胞识别	(77)
三、细胞识别类型	(78)
四、细胞识别所引起的反应类型	(78)
第五节 细胞膜受体与信号转导	(79)
一、受体和配体的相互识别是信号转导的基础	(79)
二、细胞膜受体的类型	(80)
三、G蛋白与信号转导	(82)
第六节 细胞膜异常与疾病	(85)
一、膜转运系统与疾病	(85)
二、膜受体异常与疾病	(86)
三、癌变与细胞表面的关系	(86)
四、细胞质膜与衰老	(87)
五、小结	(87)
第五章 细胞质基质和内膜系统	(89)
第一节 细胞质基质	(90)
一、细胞质基质的化学组成	(90)
二、细胞质基质的理化特性	(90)
三、细胞质基质的功能	(90)
第二节 内质网	(91)

一、内质网的化学组成特征	(91)
二、内质网的形态结构和类型	(93)
三、内质网的功能	(95)
四、新合成肽链穿越内质网的转移机制	(98)
五、内质网的病理变化	(99)
第三节 高尔基复合体	(100)
一、高尔基复合体的形态结构	(100)
二、高尔基复合体的化学组成	(101)
三、高尔基复合体的功能	(102)
四、高尔基复合体的病理变化	(105)
第四节 溶酶体	(105)
一、溶酶体的形态结构	(105)
二、溶酶体的化学特征	(106)
三、溶酶体的类型	(107)
四、溶酶体的形成和成熟	(108)
五、溶酶体的功能	(109)
六、溶酶体与疾病的关系	(110)
第五节 过氧化物酶体	(111)
一、过氧化物酶体的形态结构	(111)
二、过氧化物酶体的膜特性	(112)
三、过氧化物酶体所含的酶	(112)
四、过氧化物酶体的主要功能	(112)
五、过氧化物酶体的发生	(113)
六、过氧化物酶体异常与疾病	(113)
第六节 囊泡与囊泡转运	(113)
一、囊泡的类型	(113)
二、囊泡转运	(115)
第六章 线粒体	(118)
第一节 线粒体的基本特征	(118)
一、线粒体的形态结构	(118)
二、线粒体的化学组成	(121)
三、线粒体的半自主性	(121)
四、线粒体的生物发生	(123)
第二节 线粒体的能量转换	(124)
一、线粒体中的氧化代谢	(124)
二、线粒体与氧化磷酸化	(126)
第三节 线粒体与医学	(131)
一、疾病过程中的线粒体变化	(131)
二、mtDNA 突变和线粒体基因病	(131)
三、mtDNA-nDNA 突变交互作用引起的疾病	(133)
第四节 核编码蛋白质向线粒体的转运	(134)
一、核编码蛋白质向线粒体基质的转运	(134)
二、核编码蛋白质向线粒体其他部位的转运	(137)

第七章 细胞信号转导	(139)
第一节 胞外信号分子种类	(140)
一、激素	(140)
二、神经递质	(140)
三、局部化学介质	(141)
第二节 受体	(142)
一、受体的基本概念	(142)
二、受体的种类、结构与功能	(142)
三、受体的主要特性	(146)
第三节 第二信使分子	(146)
一、cAMP 信使分子	(147)
二、二酰甘油/三磷酸肌醇双信使系统	(147)
三、钙信号的产生、终止及传递途径	(148)
四、cGMP 信使分子	(149)
第四节 信号转导与信号转导通路	(150)
一、信号转导的特点	(150)
二、信号蛋白的分子开关机制	(150)
三、细胞表面受体介导的信号转导通路	(152)
第五节 细胞信号转导与医学	(157)
一、信号转导分子异常是许多疾病发生发展的基础	(157)
二、细胞信号转导分子是重要的药物作用靶位	(158)
第八章 细胞核	(159)
第一节 核膜	(159)
一、核膜的化学组成	(159)
二、核膜的结构	(160)
三、核膜的主要功能	(161)
第二节 核纤层与核骨架	(163)
一、核纤层	(163)
二、核骨架	(164)
第三节 染色质与染色体	(165)
一、染色质的组成成分	(166)
二、染色质结构的基本单位——核小体	(168)
三、染色质的组装	(168)
四、染色质的类型	(169)
五、染色体的结构、核型与染色体带型	(170)
第四节 遗传信息的复制与表达	(173)
一、DNA 的复制	(173)
二、基因转录及表达	(175)
三、染色质与表观遗传	(185)
第五节 核仁	(186)
一、核仁的化学组成与结构	(186)
二、核仁的功能	(187)

三、核仁组织者与核仁周期	(189)
第六节 细胞核与疾病	(189)
一、细胞核形态异常与肿瘤	(189)
二、染色体异常与肿瘤	(189)
第九章 核糖体	(191)
第一节 核糖体的结构与类型	(191)
一、核糖体的类型与化学组成	(191)
二、核糖体的形态结构	(192)
三、核糖体蛋白质与 rRNA 的功能	(193)
四、核糖体组装	(194)
第二节 核糖体与蛋白质的合成	(194)
一、游离核糖体和多聚核糖体	(194)
二、蛋白质合成的基本过程	(195)
第十章 细胞的骨架系统	(199)
第一节 微管	(199)
一、微管的结构	(200)
二、微管结合蛋白	(201)
三、微管的装配	(202)
四、微管的功能	(205)
第二节 微丝	(209)
一、微丝的结构	(209)
二、微丝结合蛋白	(211)
三、微丝的组装	(213)
四、微丝的功能	(214)
第三节 中间纤维	(217)
一、中间纤维的结构与类型	(217)
二、中间纤维结合蛋白	(219)
三、中间纤维的装配	(219)
四、中间纤维的功能	(220)
第四节 细胞的运动	(221)
一、微管与细胞运动	(221)
二、微丝与细胞运动	(222)
三、细胞运动的调节	(223)
第五节 细胞骨架与疾病	(224)
一、细胞骨架与肿瘤	(224)
二、细胞骨架与神经系统疾病	(224)
三、细胞骨架与遗传性疾病	(224)
第十一章 细胞增殖与细胞周期	(226)
第一节 细胞分裂	(226)
一、无丝分裂	(226)
二、有丝分裂	(227)

三、减数分裂	(229)
四、减数分裂和有丝分裂的比较	(232)
第二节 细胞周期	(233)
一、细胞周期的概念	(233)
二、细胞周期各时相的动态变化及特点	(234)
第三节 细胞周期的调控	(235)
一、细胞周期调控系统的组成	(236)
二、细胞周期的胞内调控机制	(239)
三、细胞周期的调控检测点	(241)
四、细胞周期的胞外调控因素	(242)
五、癌基因与抑癌基因在细胞周期调控中的作用	(243)
第四节 细胞增殖与医学	(244)
一、细胞增殖调控与癌细胞	(244)
二、细胞增殖与再生医学	(246)
第十二章 细胞分化	(248)
第一节 细胞分化的基本概念	(248)
一、细胞分化的潜能性	(248)
二、细胞决定与细胞分化	(250)
三、转分化与去分化	(252)
四、细胞分化的时空性	(252)
五、细胞分裂与细胞分化	(253)
第二节 细胞分化的分子基础	(253)
一、基因组与细胞分化	(253)
二、胞质中的细胞分化决定因子与传递方式	(254)
三、细胞分化的基因选择性表达及其调控	(255)
四、小 RNA 在细胞分化中的作用	(258)
五、蛋白质水平修饰在细胞极性形成中的作用	(258)
第三节 细胞分化的影响因素	(259)
一、细胞质及细胞间相互作用在细胞分化中的作用	(259)
二、激素对细胞分化的调节	(266)
三、环境因素对细胞分化的影响	(266)
第四节 细胞分化与医学	(267)
一、细胞分化与肿瘤	(267)
二、细胞分化与再生	(269)
第十三章 细胞的衰老和死亡	(270)
第一节 细胞的衰老	(270)
一、细胞的寿命	(270)
二、细胞衰老的特征	(271)
三、细胞衰老的机制	(272)
四、细胞衰老与疾病	(274)
第二节 细胞的死亡	(274)
一、细胞死亡的概念及类型	(274)

二、细胞死亡的原因及形态学改变	(275)
第三节 细胞凋亡	(276)
一、细胞凋亡的概念	(276)
二、细胞凋亡的特征	(277)
三、细胞凋亡的检测方法	(279)
四、细胞凋亡的分子机制	(279)
五、细胞凋亡与疾病	(285)
第十四章 细胞工程与干细胞	(288)
第一节 细胞工程及其相关技术	(288)
一、大规模细胞培养	(288)
二、细胞融合与单克隆抗体技术	(289)
三、显微操作与核移植技术	(290)
第二节 干细胞	(291)
一、干细胞概述	(291)
二、胚胎干细胞	(293)
三、成体干细胞	(295)
四、特殊类型干细胞	(298)
五、干细胞与医学	(299)
第三节 克隆技术与细胞重编程技术	(300)
一、重编程技术概述	(300)
二、克隆技术的方法和应用	(302)
三、iPS 技术及其进展	(306)
第十五章 细胞的社会联系	(310)
第一节 细胞连接与细胞粘连	(310)
一、细胞连接	(310)
二、细胞黏附分子与细胞粘连	(317)
第二节 细胞外基质及其与细胞的相互作用	(320)
一、细胞外基质的主要组成成分	(321)
二、细胞外基质的特化结构——基底膜	(327)
三、细胞外基质与细胞间的相互作用	(327)
参考文献	(331)
中英文名词索引	(333)
附彩图	(347)

第一章 绪 论

第一节 细胞生物学的概念与研究内容

一、细胞生物学是现代生命科学的一门重要的基础前沿学科

细胞生物学是研究和揭示细胞基本生命活动规律的科学,它从显微、亚显微和分子水平研究细胞的结构与功能,细胞增殖、分化、代谢、运动、衰老、死亡,以及细胞信号转导、细胞基因表达与调控,细胞起源与进化等重大生命过程。细胞工程及其相关的组织工程和再生医学是 21 世纪生物工程的重要组成部分。21 世纪是生物科学的世纪,在分子层次研究细胞生命活动过程中各种生命现象的规律和机制的细胞生物学,无疑将在生命科学中发挥重要作用。近年来细胞生物学的一系列重大研究成果,如体细胞克隆多莉羊的诞生、人胚胎干细胞的建系和诱导多能干细胞技术的建立等,都对生命科学的研究产生了巨大的影响,日本和英国的两位科学家因细胞重编程及诱导多能干细胞技术获得了 2012 年诺贝尔生理学 and 医学奖,这些都充分表明了细胞生物学是生命科学中最为活跃的研究领域之一。

生物的生殖、发育、遗传等生命活动的研究都是以细胞为基础。多细胞生物的生长发育是依靠细胞增殖、细胞分化和细胞凋亡来实现。许多疾病的发病机制也是以细胞病变为基础。以基因工程和蛋白质工程为核心的现代生物技术也是以细胞操作为基础而进行。生命科学中的许多基本问题都必须在细胞水平谋求解决,细胞生物学已经成为现代生命科学研究的重要基础,与医学、生物技术以及农业等发展有着极其密切的关系,它将在解决人类面临的重大问题、促进社会和经济发展中发挥重要的作用。

细胞生物学的兴起与分子生物学的发展是分不开的,分子生物学概念、方法与技术的引入,为细胞生物学的发展注入了新的动力,促进了细胞生物学的迅猛发展,产生了许多新的生长点,并逐渐形成了新的学科发展方向。许多科学家预言,在 21 世纪,细胞生物学仍将继续快速发展,成为揭示生命奥秘不可缺少的“主角”。似乎可以这样认为,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和前沿学科。

二、细胞生物学的主要研究内容

细胞生物学的研究内容一般可分为细胞结构与功能和细胞重大生命活动两大部分。由于分子生物学新概念、新内容和新方法的引入,不仅使细胞结构和功能的研究不断深入,而且对细胞重大生命活动规律及其调控机制的研究也取得了巨大成就,极大地丰富了细胞生物学的研究内容。现将目前细胞生物学的几个主要研究领域概括如下。

(一) 染色体及基因表达

细胞核是遗传物质 DNA 储存和复制的场所,也是 RNA 转录与加工的场所,染色质(染色体)是遗传信息的载体。在细胞生命活动过程中,基因的有序表达受染色质水平的调控,而染色体结构在生物的不同发育时期和细胞周期的不同时期也有复杂的变化。现代细胞生物学的核心课题

之一就是从染色体结构的不同水平研究染色体结构的动态变化与基因表达及其调控的关系,它是目前细胞生物学、遗传学与发育生物学在细胞水平和分子水平上相结合的最活跃的热门课题之一,也是后基因组时代生命科学主要的研究内容。

近年来染色体的概念也在发生变化。染色体是由一条巨大的 DNA 分子和与其结合的蛋白形成的动态结构。DNA 是遗传密码的载体,蛋白质是调节 DNA 复制与转录活性并参与染色体构建的组分。DNA 结合蛋白在染色体构建中的作用,特别是在 DNA 复制、基因组表达中的作用是目前研究的重点。此外,DNA 分子甲基化和组蛋白修饰在基因表达调控中的作用,即表观遗传学的研究也受到了人们的普通关注。

(二) 生物膜与细胞器

生物膜是细胞结构的重要基础,在细胞识别、通讯、物质转运、兴奋传导和能量转换等方面起重要作用。包括细胞核在内的大部分细胞器都是以生物膜为基础而构建的。近年来人们发现哺乳动物细胞基因组中约 1/3 的基因是用来编码膜蛋白的,因此,研究膜蛋白在物质跨膜转运、信息传递、能量转换和细胞识别等过程中的作用,以及解析膜蛋白的结构,尤其是膜蛋白的三维结构等成为研究的热点并取得了重大进展。

近年来对内质网、高尔基体、溶酶体及核糖体等细胞器的功能研究也取得了很大进展,如膜蛋白和分泌性蛋白的合成、加工与分选,细胞内膜泡类型及其运输机制等方面知识都已经成为细胞生物学的重要内容。

(三) 细胞骨架体系

细胞骨架在维持细胞形态与保持细胞内部结构的合理分布上起着重要作用。近年来发现细胞骨架与细胞内大分子运输、细胞器运动、信息传递、基因表达、大分子加工等都有密切的关系,同时它也是细胞内蛋白质机器自组装以执行特定细胞功能的范例。研究细胞骨架纤维自身的成分、结构,在执行不同功能中的动态变化,特别是细胞骨架的结合蛋白与调控蛋白的功能等已成为人们关注的焦点。另外,核骨架也是细胞骨架的重要组成部分,它不仅参与细胞周期中染色体的构建,而且与基因表达、基因转录产物的加工与传送有关。这些都是细胞生物学所关注的问题。

(四) 细胞增殖、细胞分化及其调控

一个受精卵通过分裂与分化如何发育成复杂的有机体,一直是生命科学关注的重要课题。其核心问题是细胞增殖与细胞分化及其调控机制。细胞分化的主要特征是新的、特异性蛋白质的合成,随后细胞在生化、细胞结构及功能方面发生变化,细胞表型出现差异。细胞分化的本质是基因选择性表达特异功能蛋白质的过程。近年来,哺乳动物克隆技术的建立,人胚胎干细胞的体外建系,在体外将体细胞诱导成为诱导多能干细胞的成功,以及在此基础上进行的胚胎干细胞定向分化和体细胞去分化即重编程的研究,使人们对细胞分化的认识达到了前所未有的高度,并由此产生了干细胞生物学和再生医学等新兴学科。

细胞的增殖是通过细胞周期来实现的,所以研究细胞增殖的基本规律及细胞周期的调控机制,不仅是控制机体生长和发育的基础,也是研究细胞癌变发生及控制的重要途径。目前,细胞增殖调控的研究,一是从环境和机体中寻找控制细胞增殖的因子,以及阐明它们的作用机制,如近年来各种生长因子的发现及其作用机制的揭示;二是深入研究控制细胞周期进程的主要检验点相关的周期蛋白与依赖于周期蛋白的激酶的调控机制,其中包括多种调控因子的协同作用,以及蛋白质磷酸化和泛素依赖性蛋白酶降解途径对调控因子的影响。细胞癌基因与抑癌基因产物大多是细胞增殖调控中的重要因子,因此对细胞增殖调控进行研究也是了解肿瘤发生机制和探索肿瘤治疗的重要途径。

(五) 细胞衰老、细胞死亡和细胞凋亡

衰老死亡是细胞生命活动乃至生物体的必然归宿。对多细胞机体来说,细胞衰亡不等于机体衰亡,机体衰亡也并不意味所有细胞的死亡。机体衰亡是细胞衰亡的反映,某些细胞衰亡又是机体衰亡的基础和直接原因。随着人口老龄化和老年性疾病的增多,细胞衰亡的研究将成为今后生命科学研究中的一个重要课题。

细胞衰老的研究主要是通过细胞体外培养的方法研究细胞衰老的规律。大量实验表明,动物细胞在体外分裂和传代的次数是有限的,围绕复制性衰老和胁迫诱导性衰老机制,人们提出了端粒衰老学说和氧化损伤学说等理论。近年来又试图通过对细胞“衰老基因”、“阻遏基因”及其信号转导等的研究来阐明细胞衰老的机制。

对于多细胞生物而言,细胞死亡是维持整个生物体正常发育及生命活动的必要条件,对生物自稳态的维持、免疫耐受、肿瘤监控等过程都有重要的作用,其重要性不亚于细胞增殖。细胞死亡的方式包括细胞凋亡、坏死和自噬性细胞死亡。细胞死亡往往受到细胞内由遗传机制决定的“死亡程序”控制,需要特定基因的表达,是“主动”而非“被动”的过程,这一类细胞死亡常常被称为细胞凋亡。细胞凋亡又称程序性死亡,是生物界重要的生命现象之一,指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序性死亡,涉及一系列基因激活、表达和调控。从线虫至高等哺乳类动物、从胚胎至成人、从生理到病理、从生到死整个过程,体内的细胞都具有这种死亡形式。细胞凋亡和细胞增殖都是生命的基本现象,是维持体内细胞数量动态平衡的基本措施。普遍认为细胞凋亡在肿瘤的防治中具有重要的意义,细胞凋亡能力的丧失是致癌的重要因素,人们已经通过促进细胞凋亡来为癌症治疗提供依据。

(六) 细胞信号转导

高等生物所处的环境无时无刻不在变化,机体功能上的协调统一要求有一个完善的细胞间相互识别、相互反应和相互作用的机制,这一机制可以称为细胞通讯(cell communication)。在这一系统中,细胞或者与之相接触的细胞,或者识别周围环境中存在的各种信号(来自于周围或远距离的细胞),并将其转变为细胞内各种分子功能上的变化,从而改变细胞内某些代谢过程,影响细胞的生长速度,甚至诱导细胞的死亡。这种针对外源性信号所发生的各种分子活性的变化,以及将这种变化依次传递至效应分子以改变细胞功能的过程称为信号转导,其最终目的是使机体在整体上对外界环境的变化产生最为适宜的反应。所以,阐明细胞信号转导的机制就意味着认清细胞在整个生命过程中的增殖、分化、代谢及死亡等诸方面的表现和调控方式,进而理解机体生长、发育和代谢的调控机制。目前信号转导研究的重点是信号分子的种类及其受体、跨膜信号转导和胞内信号转导的途径与调节,细胞信号转导机制的阐明不仅能加深对细胞生命活动本身的认识,也有助于研究某些疾病的发病机制。

(七) 细胞工程

细胞工程是应用细胞生物学和分子生物学技术,按照预定的设计,将不同种细胞的基因或基因组重组到杂交细胞中,或者使基因和基因组由一种细胞转移到另一种细胞中,使之获得新的遗传性状,从而创造新的遗传型细胞。通过体外培养,提供细胞产品,或培养出新的品种甚至新的物种。例如,通过动物细胞杂交获得单克隆抗体,利用细胞工程生产胰岛素、生长素和干扰素等,都获得了很好的经济效益和社会效益。尤其是近年来通过哺乳动物体细胞克隆获得无性繁殖胚胎与个体,是细胞工程中最具创新的成果之一,对生命科学来说具有划时代意义。人胚胎干细胞的建立与体外定向分化研究的快速发展,也为细胞工程中的干细胞工程研究奠定了基础。

(八) 细胞社会学

在多细胞生物体内,没有哪个细胞是“孤立”的,它们通过细胞通讯、细胞黏着、细胞连接以及细

胞与胞外基质的相互作用,构成复杂的细胞社会。细胞之间的社会联系在胚胎发育、组织构建等过程中起到重要作用。细胞通讯、信号转导以及细胞连接、细胞黏着和细胞外基质构成了细胞社会学的主要研究内容。

美国科学情报研究所(ISI)1997年SCI(Science Citation Index)收录及论文检索说明,目前全世界自然科学研究中论文发表最集中的三个领域是细胞信号转导、细胞凋亡、基因组和后基因组学研究。美国国立卫生研究院(NIH)在1988年底发表的一份题为《什么是当今科研领域的热门话题?》的调查中指出,全球最热门的疾病是癌症、心血管病、艾滋病和肝炎等传染病;生命科学的五大研究方向是细胞周期调控、细胞凋亡、细胞衰老、信号转导、DNA的损伤与修复。可见细胞生物学在生命科学乃至自然科学中的重要位置。这不仅反映了客观实际,同时展示了21世纪细胞生物学的光辉前景。

第二节 细胞生物学发展的几个主要阶段

从发现细胞到细胞生物学的诞生,大约经历了300年的历史。细胞生物学的发展过程大致可分为以下三个阶段。

一、细胞的发现与细胞学说的创立

这一时期一般认为是从1665年Robert Hooke发现细胞,1838—1839年M. J. Schleiden(1838年)和T. Schwann(1839年)首次提出细胞学说。

(一) 细胞的发现

1665年英国物理学家胡克(Robert Hooke),在用自制的显微镜观察软木组织时,首次发现了植物的组织细胞,实际上他观察到的是一些死亡的栎树皮韧皮部细胞的细胞壁。1665年他发表了“显微图谱”(micrographia)一书,描述了软木组织是由许多小室组成的,状如蜂窝,称之为“细胞”(cell)。因为他首先发现了细胞,所以细胞一词一直沿用至今。1675年荷兰生物学家列文虎克(A. Van Leeuwenhook)用自制的放大倍数较高的显微镜观察到了生活状态的细胞,如池塘中的纤毛虫、人和哺乳动物的精子、鲑鱼红细胞以及细菌等。在Robert Hooke发现细胞后的近200年里,由于显微技术发展缓慢,故对细胞的研究一直没有取得突破性进展。

(二) 细胞学说的创立及其意义

19世纪30年代随着高分辨率(在 $1\mu\text{m}$ 以内)显微镜的问世,人们对细胞的认识随之不断深入,为细胞学说的形成奠定了基础。从19世纪初叶到19世纪中叶,这一时期最值得称颂的是细胞学说的创立。在这一时期,人们发现了细胞核、核仁、细胞分裂现象以及原生质等。例如,1827年K. E. V. Bear在蛙卵和几种无脊椎动物的卵细胞中发现了细胞核,1831年R. Brown在兰科植物的叶片表皮细胞中发现了细胞核;1836年Valentin在结缔组织细胞核内发现了核仁;1835年E. Dujardin首次将根足虫和多孔虫细胞内透明的胶状内含物称之为“肉样质”(sarcode),1839年捷克学者普金耶(Purkinje)首次提出了“原生质”(protoplasm)的概念。至此,细胞的基本结构都被发现,人们对细胞的认识也初具系统性。

1838年德国植物学家施来登(M. J. Schleiden)总结了前人的研究成果和自己所做的工作,出版了《关于植物的发生》一书,指出“植物,无论发展到多么高级,都是由个体化的、分离的物体组成的聚合体,这些物体就是细胞”。1839年德国动物学家施旺(T. Schwann)发表了《关于动植物在结构和生长中的相似性的显微研究》一文,指出“整个动物和植物乃是细胞的集合体,它们依照一定的规律排列在动植物体内”。施来登和施旺共同指出:“一切生物,包括单细胞生物、高等动物和植物

都是由细胞组成的,细胞是生物形态结构和功能活动的基本单位”,这就是著名的细胞学说(cell theory)。细胞学说阐明了生物界的同一性和共同起源。1858年德国病理学家魏尔啸(Virchow)指出“一切细胞只能来自原来的细胞”,“一切病理现象都是基于细胞的损伤”。这些观点不仅丰富了细胞学说的内容,而且揭示了疾病发生与细胞的关系。因此,有人认为细胞学说到1858年才最后完成。

恩格斯曾高度评价细胞学说:“有了这个发现,有机的有生命的自然产物的研究——比较解剖学、生理学和胚胎学——才获得了巩固的基础”,并将细胞学说与生物进化论及能量守恒与转化定律并称为十九世纪自然科学的三大发现。人们通常将细胞学说、生物进化论(达尔文,1859年)和遗传学(孟德尔,1866年)称为现代生物学的三大基石,而细胞学又是后两者的基石。细胞学说的建立不仅推动了细胞学的发展,而且推动了整个生命科学的发展。

综上所述,细胞学说的基本内容可概括为:①一切生物都是由细胞组成的;②所有细胞都具有共同的基本结构;③生物体通过细胞的活动反映其生命特征;④细胞来自原有细胞的分裂。

二、细胞学的形成与发展

一般认为,这一时期是从19世纪中叶到20世纪中叶。这一时期人们主要从显微水平对细胞的形态结构和功能进行了研究,发现了细胞分裂和多种细胞器。

(一) 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。这一时期由于近代复式显微镜的问世、切片和染色等技术的应用,推动了细胞学的蓬勃发展,但这一时期的研究仍以动植物细胞的形态结构观察为主,称为细胞学发展的经典阶段。

1841年R. Remark发现了鸡胚血细胞的直接分裂;1882年W. Flemming改进了固定和染色技术,精确地描绘了动物细胞的直接分裂过程,并把直接分裂称为无丝分裂(amitosis),把间接分裂称为有丝分裂(mitosis),Waldyer将有丝分裂时出现在赤道板上的着色的丝状或棒物命名为染色体(chromosome),E. Strasburger根据染色体的行为变化将植物细胞有丝分裂过程分为前、中、后、末四个时期;1883年贝内登(Van Beneden)发现了动物细胞的减数分裂,1886年Strasburger发现了植物细胞的减数分裂。1883年Van. Beneden发现了马蛔虫卵的中心体,1894年阿尔特曼(Altmann)发现线粒体,1898年高尔基(Golgi)发现了高尔基体。至此,细胞器和细胞分裂的发现,大大丰富了细胞学说的内容。更值得一提的是卡劳尔(Carnoy)于1884年在比利时牢汶的天主教大学创办了第一本专门报道细胞研究的杂志《细胞》(La Cellule),促使细胞学说向新的水平发展,形成了系统的学科体系——细胞学(cytology)。

(二) 实验细胞学阶段

20世纪上半叶,科学技术迅速发展,新工具、新技术、新方法不断涌现,现代物理和现代化学成就的应用、相邻学科的相互渗透,使细胞学从单一的形态结构研究转入生理功能、化学变化、发生发展的综合研究,并且应用了实验的方法,使学科的研究内容更加广泛深入。细胞遗传学、细胞生理学、细胞化学、细胞生物化学、细胞病理学、微生物细胞学与原生动物细胞学等分支学科也应运而生,并得到了相应的发展。

1876年,赫特维希(O. Hertwig)兄弟在研究海胆卵和蛔虫卵的受精过程时,人为地去掉其细胞核,并观察是否受精,同时用物理、化学的方法刺激受精卵的发育,从而开拓了实验细胞学的新途径。

在细胞遗传学方面,从1910年美国学者摩尔根(Morgan)以果蝇为实验材料研究遗传因子效应到1926年他的《基因论》一书出版,继承和发展了19世纪孟德尔(G. Mendel)的遗传理论,并将