



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学细胞生物学

(第3版)

主编 安 威

Medical Cell Biology



北京大学医学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

医学细胞生物学

Medical Cell Biology

(第3版)

主 编 安 威

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

安 威 (首都医科大学)

董凌月 (首都医科大学)

杜晓娟 (北京大学医学部)

高志芹 (潍坊医学院)

关 晶 (济宁医学院)

郭风劲 (重庆医科大学)

王宇童 (首都医科大学)

项 鹏 (中山大学中山医学院)

杨保胜 (新乡医学院)

杨宏新 (内蒙古医科大学)

杨建一 (山西医科大学)

赵俊霞 (河北医科大学)

赵文然 (哈尔滨医科大学)

郑立红 (齐齐哈尔医学院)

北京大学医学出版社

YIXUE XIBAO SHENGWUXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学细胞生物学/安威主编. —3 版. —北京:
北京大学医学出版社, 2013. 12
ISBN 978-7-5659-0748-7

I. ①医… II. ①安… 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 (2013) 第 317057 号

医学细胞生物学 (第 3 版)

主 编: 安 威

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京朝阳新艺印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 杨 杰 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 20.25 字数: 573 千字

版 次: 2013 年 12 月第 3 版 2013 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0748-7

定 价: 38.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程德基

秘 书 长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 线福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5+3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又能引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯扬

2013年11月

前言

《医学细胞生物学》第2版出版发行还不到4年，也就是今年3月我就接到了出版社再版的邀请。按我的理解，一本教科书怎么也应该用上5至7年，才可以考虑再版问题。或许我的思维 Out 了？

出版社的同志讲给我说：“这本书再版的理由，其一，在过去几年使用中得到同学们的普遍喜欢，选用该教材的学校反响也不错；其二，现在生命科学领域各个学科都在飞速发展，理论与知识更迭加速，细胞生物学是引领生命科学发展的‘引擎’之一，相关教科书理应加快更新；其三……”我忽然想起一句话，说的是网络与信息科学正处在“爆炸年代”。是否生命科学发展也类似这种态势，我不敢贸然定论，但是我们必须承认，21世纪是生命科学的世纪。古言道：“恭敬不如从命”。姑且不谈出版社决定再版本书所道出的理由恰当与否，我欣然接受出版社邀请组织编写新版教材还基于一条更重要的理由，那就是目前国内高校普遍存在“重科研、轻教学”的现象，在SCI仍被热炒的今天，要注重教材建设、精品课程建设、教学团队建设，而这些都是反映学校办学质量的“影响因子”。

庆幸的是，我的理念得到本书再版编者的高度认同。14位编委中既有战斗在教学一线几十年如一日的“老教师”，也有像我这样所谓当打之年的“中年教师”，更有刚上岸的“新海归”们。与上一版教材相比，编写队伍不仅壮大，参编的院校也达到了11所，更具有代表性。

本书秉承了前两版的理念，注重提高同学们的开创性思维。新版教材不仅仅是内容更新，而且也是教学理念的一次变革。我们一直强调，大学课堂不是发“面包”的地方，而是发“猎枪”的战场，一堂课下来，要使同学们学会如何“猎取”知识。因此，本书注重知识点背后的知识，这样做是为了揭示细胞、分子结构/功能紊乱对疾病发生、发展、诊断、治疗乃至转归所发挥的作用，凸显细胞生物学与现代医学的内在联系。正是如此，我们刻意在每一章节最后增加了本章内容与医学的关系，使医学生们尽早领悟分子医学的“真谛”所在。为了配合同学们更好地理解、掌握本书内容，我们将力争近期编写一部“浓缩版”医学细胞生物学，配以必要习题，作为本书的配套教材。

我们一直牢记着“师者，传道授业解惑也”的天职。我们都渴望着编写一本好书，使同学们读了能记忆终生。但我们深知，一本教科书要成为精品，读者是最好的“裁判”。无论我们初衷如何，无论我们努力如何，无论我们目标如何，都不能替代你们做出公正判断。在此，作为主编，我期待着大家去评价这本教材，给我们提出宝贵建议，以便使你们的师弟师妹们有理由读到本教材的第4版，第5版，第N版……

安 威

首都医科大学基础医学院细胞生物学系

2013年10月

目 录

第一章 细胞的概论	1	第三节 线粒体的化学组成和酶的分布	106
第一节 细胞的概念与细胞生物学	1	第四节 线粒体的功能	108
第二节 细胞生物学简史	1	第五节 线粒体的半自主性	112
第三节 细胞的基本知识	8	第六节 线粒体的增殖	114
第四节 原核细胞	13	第七节 线粒体与疾病	114
第五节 真核细胞	15	小结	116
第六节 细胞生物学与医学	18	第六章 细胞骨架	118
小结	25	第一节 微管	119
第二章 细胞生物学研究方法与技术	27	第二节 微丝	125
第一节 显微镜技术	27	第三节 中间丝	132
第二节 细胞化学技术	30	第四节 细胞骨架之间的相互作用	136
第三节 细胞结构成分的离心分离技术	32	第五节 细胞骨架与疾病	137
第四节 细胞培养技术	34	小结	138
第五节 分析细胞学技术	35	第七章 细胞核	139
第六节 细胞工程技术	37	第一节 细胞核的形态与结构	139
第七节 细胞生物学研究方法和技术与医学的关系	39	第二节 核膜与核孔复合体	140
小结	41	第三节 染色质	145
第三章 细胞膜与物质运输	42	第四节 染色体	151
第一节 细胞膜研究的发展历程	42	第五节 核仁	155
第二节 细胞膜的化学成分	47	第六节 细胞核基质	158
第三节 小分子物质的跨膜运输	53	第七节 细胞核与疾病	160
第四节 大分子与颗粒物质的跨膜运输	58	小结	161
第五节 细胞膜与疾病	63	第八章 细胞连接与细胞粘连	162
小结	65	第一节 细胞连接	162
第四章 细胞内膜系统	67	第二节 细胞黏附分子与细胞粘连	170
第一节 内质网	67	小结	176
第二节 高尔基复合体	82	第九章 细胞外基质	178
第三节 溶酶体	93	第一节 细胞外基质的化学组成和形态结构	178
第四节 过氧化物酶体	99	第二节 基膜的形态结构与功能	186
小结	100	第三节 细胞外基质的功能	188
第五章 线粒体	102	第四节 细胞外基质与疾病	194
第一节 线粒体的起源	102	小结	196
第二节 线粒体的形态结构	103	第十章 细胞信号转导	197
		第一节 信号分子与受体	197

第二节 信号通路	199	第十三章 干细胞	257
第三节 细胞信号转导的几个特点.....	217	第一节 干细胞概述	257
第四节 信号转导与疾病	222	第二节 胚胎干细胞与诱导性多能干 细胞	259
小结	224	第三节 成体干细胞	264
第十一章 细胞增殖与细胞周期	226	第四节 干细胞调控的相关机制	266
第一节 细胞增殖	226	第五节 干细胞在医学领域的应用.....	268
第二节 细胞周期	232	第十四章 细胞衰老与死亡	273
第三节 细胞增殖紊乱与疾病	244	第一节 细胞的衰老	273
小结	245	第二节 细胞死亡与凋亡	279
第十二章 细胞分化	247	第三节 细胞凋亡与疾病	294
第一节 概述	247	小结	297
第二节 影响细胞分化的因素	251	主要参考文献	299
第三节 细胞分化与肿瘤	254	中英文专业词汇索引	301
小结	256		

则，形状犹如一个个小盒子，有点像教士们所住的单人房间。因此，他把细胞命名为 *cellula*（拉丁语，意为 small room）。这是历史上第一次有人成功观察到细胞。实际上，胡克所描述的 *cellula* 不过是植物细胞死亡后留下的细胞壁（图 1-1）。同年，他出版了《Micrographia》（显微图谱）一书。该书实际上是胡克的自传，描述了时年 30 岁的他在过去数年间采用不同镜片所观察到的各种实验结果。该书充分印证，胡克作为细胞发现之父，当之无愧。

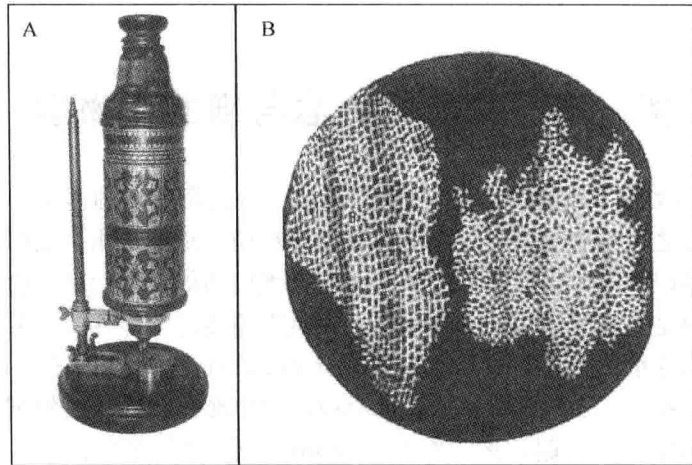


图 1-1 罗伯特·胡克发明的显微镜（1665 年）以及用其所观察到的细胞壁结构（橡木切片）

与胡克齐名，并对细胞发现做出同等贡献的是荷兰人安东尼范·列文虎克（Antoni Van Leeuwenhoek, 1632—1723 年）。与胡克相比，列文虎克家境贫寒，以至于少年的他不得不在布店中打工做学徒。他没上过大学，也没获得过任何学位，除了荷兰语外，不懂其他任何外语。1671 年才开始了科学技术生涯，是年他已近 40 岁，可谓大器晚成。他磨制透镜的最初目的是检验布匹的质量，后来他进一步把磨制的透镜装配成了各种各样的显微镜，对许多物体进行深入观察。据说他一生中制作了 500 多台显微镜，至今尚有 10 台保存在世界各地的博物馆中。他利用显微镜在液体标本中发现了许多微生物。1683 年 9 月 17 日，在给英国皇家学会的信中，他首次描述了细菌的发现过程。从自己口腔的牙垢中，他惊奇地发现了许多能够运动的微小物体，他称其为“小动物（animalcules）”。后来，他从妻子和女儿牙垢中，特别是两位老年人牙垢中都发现了这些“小动物”存在。这是人类首次观察到活的细胞。1683 年，也就是胡克发表《Micrographia》专著后的 18 年，他把所观察到的结果写信报告给了英国皇家学会。他的报告引起了轰动，因为这是第一次观察到过去谁也没有看到过的微小生物。此后，他又陆续把观察到的结果不断报告给皇家学会，先后共写了 30 多封信。列文虎克一生中并没有发表过论文，也没有出版过专著，这些信实际上就是他的学术论文，论文描述了许多重大发现，如细菌、原生动、轮虫和性细胞等。他还测量了一些细胞的大小，如红细胞为 $7.2\mu\text{m}$ ，细菌为 $2\sim 3\mu\text{m}$ 。40 余年中，他观察了节肢动物、软体动物、鱼类、两栖类、鸟类和哺乳动物（包括人）的精子。由此可见，列文虎克是一位名副其实的卓越的生物学家。他虽然没有使用 cell 一词，然而他确实首先观察到了完整的活细胞。由于列文虎克所报告的都是一些重大发现，英国皇家学会把他的信件全部由荷兰文译成了英文，并汇编成了论文集，冠名为《Philosophical Transaction》（哲学汇编）。他所观察到的细菌、红细胞、精子都是游离的活细胞，因此把细胞的发现归功于列文虎克是当之无愧的。鉴于列文虎克在生物学研究中做出的卓越贡献，1680 年他当选为英国皇家学会会员；1699 年他获得了巴黎科学院通讯院士的荣誉称号。

继细胞发现之后，不断有人利用显微技术对细胞的形态进行研究，其间，虽有不少科学家对细胞的作用提出过不同的解释，但对细胞存在的意义与作用一直没有做出理论概括，如法国

人让·巴蒂斯特·拉马克 (Jean-Baptiste de Lamarck, 1744—1829 年)。拉马克早先从军, 1766 作战负伤退役, 先进入医学院学习医学, 后对植物学产生浓厚兴趣。真正使他成名的领域则是在后来的动物学研究, 1793 年他获得动物学教授职位。但随后的 6 年中, 他只发表 1 篇论文, 低效率的科研产出令他非常尴尬。这是因为作为动物学家的他始终坚信: 一切物种 (species) 都是终生不变的。1801 年他发表了专著, 对无脊椎动物进行详细分类, 在书中他首次提到进化 (evolution) 这一概念。可以说这是对他过去长时间坚信物种不变理论的一次洗心革面。他抛弃了过去一直坚信的物种终生不变理论, 提出生物体不断进化假说, 并且认为外界环境改变是导致生物体不断进化的主要原因。同时他认为, 没有细胞与组织, 就不可能有活的生物体。而法国植物学家 Charles Brisseau Milbel (1776—1854 年) 更是认为, 组成植物的基本单位是细胞。于后来的细胞理论而言, 这是当时对细胞最正确的描述。法国生理学家 Henri Dutrochet (1776—1847 年) 于 1824 年进一步描述了细胞的性质。他认为, “所有组织都是由细胞组成的, 这些细胞向外生长, 彼此间靠微小的黏附力相互依托, 而所谓动物器官不过就是由不同组织组合而成的”。

直到 19 世纪 30 年代, 德国人施莱登 (Matthias Jacob Schleiden, 1804—1881 年) 和雪旺 (Theodar Schwann, 1810—1882 年) 提出: 一切植物、动物都是由细胞组成的, 细胞是一切动植物的基本单位。这一学说即“细胞学说 (Cell Theory)”, 是建立在不少大科学家前期的研究成果之上而形成的。

施莱登是德国植物学教授, 1838 年发表《植物发生论》(Beiträge zur Phytogenesis) 一书。他认为无论多么复杂的植物, 任其形形色色, 甚至五彩斑斓, 都是由细胞构成的。

雪旺是德国解剖学教授, 同时也是细胞生物学家。他完全接受施莱登教授提出的这个学说, 并把它扩展为所有生命现象的起源和基础的一般理论。他把施莱登在植物中的发现应用到动物中去, 并于 1838 年提出了“细胞学说”这个术语; 1839 年发表了“关于动植物结构和生长一致性的显微研究”(Mikroskopische Untersuchungen über die übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen)。因此细胞学说的创立被认为归功于 Schleiden 和 Schwann 两个人, 而且年份也被定到 1839 年。最初的细胞学说有两条核心: ①所有生命体都是由细胞构成的 (All living things are composed of one or more cells); ②细胞是构成生命体的基本单位 (The cell is the most basic unit of life)。关于细胞的来源, 施莱登认为: 细胞乃由非细胞而形成 (free-cell-formation), 其过程好比自发晶体形成 (spontaneous crystallization)。1858 年, 被称为“病理学之父”的德国人鲁道夫·魏尔绍 (Rudolf Virchow, 1821—1902 年) 提出“一切细胞来源于细胞” (Omnis Cellula e Cellula, 英文意思是 Every cell originates from another existing cell which likes it) 的著名论断, 使细胞学说得以进一步完善。因此, 细胞学说的第三条核心应为: 所有细胞来自于已有细胞 (All the cells come from the pre-existing cells)。

细胞学说的重要意义在于肯定了细胞作为生命的组成单位这一事实。细胞学说是人类科学研究历史上的重要突破, 被恩格斯誉为 19 世纪的三大发现之一。基于这一理论, 不仅所有生命现象, 而且引发人类的各种疾病都可以从细胞中找到答案, 这就是魏尔绍于 19 世纪提出著名的细胞病理学 (cytopathology) 的精髓所在。

二、细胞器的发现

从 19 世纪 30 年代到 20 世纪初期可谓是细胞研究的第二阶段。经过 200 多年的发展, 显微术运用已经相当深入, 因此利用该技术研究细胞的结构与功能是这一时期的主要特点。形态学、胚胎学和染色体知识的积累, 使人们认识了细胞在生命活动中的重要作用。1831 年苏格兰人 Robert Brown 发现了植物细胞核。他早年学医后从军, 成为外科军医。1800 年他参加探

索号 (Investigator) 科考船远赴澳洲, 在那里他收集到 3400 多种植物, 并带回英国继续研究。1831 年他首次提出并正式命名细胞核。其实, 早在 1802 年奥地利人 Franz Bauer 就发现并描绘出细胞这一椭圆形结构, 但并未命名。

德国植物学家 Hugo von Mohl (1805—1872 年) 毕业于图宾根大学 (University of Tübingen), 27 岁时便获得植物学教授头衔。他对植物学的兴趣可谓到痴迷程度, 图书馆和实验室几乎是他生命中的一切, 他甚至终生未娶。他的研究前后贯穿 40 年, 其间他发表了大量文章, 其中于 1845 年间发表的《*Vermischte Schriften*》(杂文集), 首次提到原生质 (protoplasm) 这一概念。Protoplasm 源于希腊文, 英文解释为 “the substance of a living cell including cytoplasm and nucleus”, 意为细胞中所有物质, 包括细胞质与细胞核; 他首次发现 protoplasm 细胞在分裂时的特征性改变, 后来成为 Schleiden 细胞学说中 free-cell-formation 的理论基础; 他首先发现细胞壁结构, 迄今仍是植物细胞区别于动物细胞的特点之一; 他首先观察到细胞管腔和纤维结构, 成为后人所发现的细胞骨架之雏形。

由于显微镜分辨率的提高, 加之石蜡切片法及其他重要染色方法的发明, 一些重要细胞器相继被发现。例如, Van Beneden 和 Boveri 发现中心体 (1883 年); Richard Altmann 发现线粒体 (1894 年); Golgi 发现高尔基体 (1898 年)。

作为神经元概念的奠基人, 德国神经解剖学家 Von Waldeyer-Hartz 发现, 分裂的细胞中存在大量的嗜碱性微丝, 它们全部位居细胞核内, 虽然其功能尚不明确, 但它们与细胞分裂密不可分, 特别是当发生有丝分裂 (mitosis) 和减数分裂 (meiosis) 时, 这些微丝数量增加。无独有偶, 作为 Waldeyer 的同事, 德国人 W. Flemming 早在 1879 年就观察到蝾螈细胞的有丝分裂现象, 但却是 Waldeyer 于 1882 年才用 mitosis 这一术语加以命名, 据此, 他又在 1888 年提出染色体 “chromosome” 这一概念。后来, 德国人 E. Strasburger 在植物细胞也发现有丝分裂现象, 认为有丝分裂的实质是核内丝状物 (染色体) 的形成及其向两个子细胞的平均分配, 动植物的受精实质上是父本和母本配子核的融合, 并于 1984 年提出了 Prophase (分裂前期) 和 Metaphase (分裂中期) 的概念。

于此年代发生在遗传学的最伟大发现莫过于奥地利人孟德尔 (Gregor Johann Mendel) 提出的分离与组合定律。这位 “现代遗传学之父 (father of modern genetics)” 经过整整 8 年 (1856—1864 年) 的不懈努力, 终于在 1865 年发表了《植物杂交试验》的论文, 提出了遗传单位是 “遗传因子” (现代遗传学称为基因) 的论点, 并揭示出遗传学的两个基本规律——分离规律和自由组合规律。这两个重要规律的发现和提出, 为遗传学的诞生和发展奠定了坚实的基础, 这也正是孟德尔名垂后世的重大科研成果。遗憾的是, 这一伟大发现直到 1990 年被三位科学家 (Carl Correns, Hugo de Vries 和 Erich von Tschermak) 重复后才得到举世公认。

或许是孟德尔提出的 “遗传因子” 激发了瑞士科学家 F. Miescher 研究遗传物质本质的兴趣。Miescher 17 岁时便进入德国哥廷根大学学习医学, 但只读了一年便放弃了, 因为他对细胞学产生了更加浓厚的兴趣, 并立志解释所谓 protoplasm 的化学本质。为此, 他转学到了德国图宾根大学。Miescher 起初想从组织中分离淋巴细胞, 再来分析其成分, 但当时非常困难。后经导师 Hoppe-Seyler 指点, 他从脓液中分离得到较纯的淋巴细胞。受困于当时落后的分析手段, Miescher 无法获得细胞蛋白质的特性与成分。但成功永远属于细心的人。他发现, 在制备蛋白质过程中, 有一种细胞成分随着酸的加入而沉淀, 加入碱后又溶解。Miescher 认定这一物质来自 “nucleus”, 但并不知道其化学特点。经过后来无数次实验, 终于在 1869 年 2 月 26 日写给叔叔 Wilhelm His (神经科学大师) 的信中这样描述: “这种物质不溶于水和酸, 但却溶于碱, 它有别于蛋白质, 是一种完全未知的新物质, 称为 nuclein”。同时, 他还用火焰燃烧方法证明所谓 “nuclein” 主要由碳、磷、氮等物质组成。后来, 这种称为 “nuclein” 的物质被认为是 “deoxyribonucleic acid, DNA” (脱氧核糖核酸), 沿用至今。

1908年,美国人 T. H. Morgan 以 *Drosophila melanogaster* 为标本开始著名的遗传学实验,1910年提出遗传的染色体理论,1919年发表《遗传的本质》(Physical Basis of Heredity),1926年发表“基因学说”(Theory of the Gene)。

三、电子显微镜的发现

从20世纪30到70年代,借助于电子显微镜技术,细胞学被带入了第三发展阶段。Ernst August Friedrich Ruska (1906—1988年)为德国物理学家,1986年由于发明了电子显微镜而获得诺贝尔物理学奖。Ruska在慕尼黑工业大学完成大学学业后,转到柏林工业大学攻读博士学位。发明电子显微镜时刚满25岁,他博士还没有毕业。在实验中他发现,传统意义上的光学显微镜由于受到光的波长限制,放大倍数难以提高。如果使用比光波长短1000倍的电子作为光源,其拍摄出物体照片的清晰程度远比光学显微镜高得多。按照这一原理,他把几个磁线圈串联起来作为电子镜片,成功地建造出世界上第一台电子显微镜。其后的40年间,人们利用电镜不仅发现了细胞的各类超微结构,而且也认识了细胞膜、线粒体、叶绿体等不同结构的功能,使细胞学发展为细胞生物学。De Robertis等人1924年出版的有关生物学教材取名为《普通细胞学(General Cytology)》,而在1965年第四版的时候,书名变更为《细胞生物学(Cell Biology)》,这是最早的细胞生物学教材之一。

四、分子生物学时代

细胞学研究发展到第四阶段可以说始于20世纪70年代。分子生物学技术的迅猛发展,带动细胞生物学研究不断向分子与基因水平深入。值得注意的是,人类基因组计划(Human Genome Project)的顺利完成为细胞生物学、发育生物学、遗传学等为代表生命科学提供了有力支撑。由于基因组计划只是针对编码人类基因序列与结构分析,未涉及其功能的探究。因此,后基因组计划(Post Genome Project),即蛋白质组计划应运而生。这一计划更加注重基因以及蛋白质功能,因此越来越受到学界的广泛关注。与此同时,细胞生物学与分子生物学的结合越来越紧密,研究细胞的分子结构及其在生命活动中的作用成为当今生命科学的主要任务,而围绕这一任务又出现了基因调控、信号转导、肿瘤生物学、细胞分化和凋亡等许多研究热点。

近代细胞生物学的重大突破

20世纪50年代,分子生物学的兴起推动细胞生物学的研究进入到分子水平。现将重点科学成就介绍如下:

1. 1910年,德国人 A. Kossel 获得诺贝尔生理学或医学奖,他首先分离出腺嘌呤、胸腺嘧啶和组氨酸。
2. 1935年,美国人 W. M. Stanley 首次得到烟草花叶病毒的结晶体。
3. 1940年,德国人 G. A. Kausche 和 H. Ruska 发表了世界上第一张叶绿体的电镜照片。
4. 1941年,美国人 G. W. Beadle 和 E. L. Tatum 提出“一个基因编码一种酶”的概念。
5. 1944年,美国人 O. Avery, C. Macleod 和 M. McCarthy 等人通过微生物转化试验证明 DNA 是遗传物质。
6. 1949年,加拿大人 M. Bar 发现巴氏小体。
7. 1951年,美国人 James Bonner 发现线粒体与细胞呼吸有关。
8. 1953年,美国人 J. D. Watson 和英国人 F. H. C. Crick 提出 DNA 双螺旋模型,被后人称为20世纪人类最伟大的发现之一。
9. 1955年,比利时人 C. de Duve 发现溶酶体和过氧化物酶体。
10. 1955年,美国人 Vincent Du Vigneaud 因人工合成多肽而获诺贝尔化学奖。
11. 1956年,蒋有兴(美籍华人)利用徐道觉(美籍华人)发明的低渗处理技术证实了人

的染色体数目为 46 条，而不是早先认为的 48 条。

12. 1957 年，J. D. Robertson 用超薄切片技术获得了清晰的细胞膜照片，显示暗-明-暗三层结构。

13. 1961 年，英国人 P. Mitchell 提出线粒体氧化磷酸化偶联的化学渗透学说，获 1978 年诺贝尔化学奖。

14. 1961—1964 年，美国人 M. W. Nirenberg 破译了 DNA 遗传密码子。

15. 1968 年，瑞士人 Werner Arber 从细菌中发现 DNA 限制性内切酶。

16. 1970 年，美国人 D. Baltimore、R. Dulbecco 和 H. Temin 由于发现在 RNA 肿瘤病毒中存在以 RNA 为模板反转录生成 DNA 的反转录酶而获得 1975 年诺贝尔生理学或医学奖。

17. 1971 年，美国人 Daniel Nathans 和 Hamilton Smith 发现了核酸酶切技术。

18. 1973 年，美国人 S. Cohen 和 H. Boyer 将编码蛋白质的基因拼接在质粒中，导入大肠埃希菌并成功得到表达产物，从而揭开基因工程的序幕。

19. 1975 年，英国人 F. Sanger 发明了 DNA 测序的双脱氧法，该项成果于 1980 年获诺贝尔化学奖。此外 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。

20. 1982 年，美国人 S. B. Prusiner 发现蛋白质因子 prion（朊病毒），认为蛋白质作为独立的感染物质也具有传播性，从而更新了医学感染的概念，于 1997 年获诺贝尔生理学或医学奖。

21. 1983 年，美国人 K. B. Mullis 发明聚合酶链反应技术（polymerase chain reaction, PCR）用于体外快速扩增 DNA，于 1993 年获诺贝尔化学奖。

22. 1984 年，德国人 G. J. F. Kohler、阿根廷人 C. Milstein 和丹麦科学家 N. K. Jerne 由于发展了单克隆抗体技术，完善了极微量蛋白质的检测技术而获得了诺贝尔生理学或医学奖。

23. 1989 年，美国人 S. Altman 和 T. R. Cech 由于发现某些 RNA 具有酶的功能（称为核酶）而获得了诺贝尔化学奖。Bishop 和 Varmus 由于发现正常细胞同样带有原癌基因而获得了当年的诺贝尔生理学或医学奖。

24. 1996 年，克隆技术成功地应用于体细胞无性繁殖。苏格兰卢斯林研究所 Ian Wilmut 博士领导的研究小组利用分化成熟的乳腺细胞克隆出多莉羊，成为 20 世纪末的重大新闻。

25. 1998 年，美国人 T. Wakayama 和 R. Yanagimachi 成功地用冻干精子繁殖出小鼠。

进入到 21 世纪，细胞生物学的进展方兴未艾，某些领域的研究有了巨大突破，带动了整个生命科学与医学的发展。

26. 2000 年，由 Alan Coleman 领导的研究小组克隆的世界首例克隆猪在苏格兰诞生。

27. 2001 年，美国人 Leland Hartwell，英国人 Paul Nurse、Timothy Hunt 因对细胞周期调控机制研究的贡献而获诺贝尔生理学或医学奖。

28. 2002 年，英国人 Sydney Brenner、美国人 H. Robert Horvitz 和英国人 John E. Sulston，因在器官发育的遗传调控和细胞程序性死亡方面的研究获诺贝尔生理学或医学奖。

29. 2003 年，美国科学家 Peter Agre 和 Roderick MacKinnon 分别因对细胞膜水通道、离子通道结构和机制研究而获诺贝尔化学奖。

30. 2006 年的诺贝尔生理学或医学奖授予了美国人 Craig Mello 和 Andrew Z. Fire，以表彰他们发现了 RNA 干扰技术（RNA interference, RNAi）。

31. 2007 年，意大利出生的美国科学家 Mario Capecchi，英国人 Martin Evans 以及 Oliver Smithies 因发明了基因敲除技术，对于阐述基因的功能具有重要帮助而获得诺贝尔生理学或医学奖。

32. 2009 年的诺贝尔生理学或医学奖授予了三个美国人，Elizabeth Blackburn，Carol Greider 和 Jack Szostak，以表彰他们发现染色体的端粒与端粒酶。三位科学家发现并阐述端粒保

护染色体末端的机制和端粒如何复制。这一开创性工作使人类深入了解了有关细胞寿命、衰老、死亡等一系列科学问题。

33. 2010年诺贝尔生理学或医学奖的获奖者为英国科学家 Robert Edwards。Edwards 早在 20 世纪 50 年代就开展试管婴儿技术研究，并于 1974 年首获成功。试管婴儿技术的成功，打破了人类繁衍的自然方式和过程，是生殖医学领域的一场革命，是现代医学治疗不育症的人类辅助生殖技术之一，对生命医学的发展产生了重大影响。

34. 获得 2012 年诺贝尔生理学或医学奖的是 79 岁的约翰·戈登爵士 (Sir John Bertrand Gurdon) 和 50 岁的日本学者山中伸弥 (Shinya Yamanaka)。两位科学家在相差 40 多年时间内，探索着同一个科学问题。1962 年，戈登教授发现细胞的特化是可以逆转的 (图 1-2)。在一项经典的实验中，他将美洲爪蟾的皮肤细胞核注入去核的卵细胞中，结果发现部分卵细胞依然可以发育成蝌蚪，其中的一部分蝌蚪可以继续发育成为成熟的爪蟾。这一实验的重要意义在于，首次提出细胞全能性的概念，细胞的分化潜能是可以改变的。戈登爵士做出这一重大发现之时，正是山中伸弥出生之年。2007 年，山中博士所在的研究团队通过小鼠实验，发现诱导表皮细胞使之具有胚胎干细胞特征的方法。此方法诱导出的干细胞 (称为 iPSC, induced pluripotent stem cell) 可转变为心脏和神经细胞，为研究治疗目前多种心血管绝症提供了巨大助力。他们的工作共同“发现成熟细胞能够通过再编程而具有多能性”。诺贝尔奖委员会认为，他们精彩的成果完全颠覆了人们对发育的传统观念，关于细胞命运调控和发育的教科书内容已经被重新改写。

上述重大科学发现得到科学界广泛认同。人类可以通过细胞核移植改变细胞命运，也可以重新启动生命。这些结果在哺乳动物体细胞核移植的首次成功后 (1996 年发表的克隆羊“多莉”) 即得到印证。然而，作为“克隆羊之父”，英国罗斯林研究所的 Ian Wilmut 博士却与诺贝尔奖擦肩而过，实属遗憾。

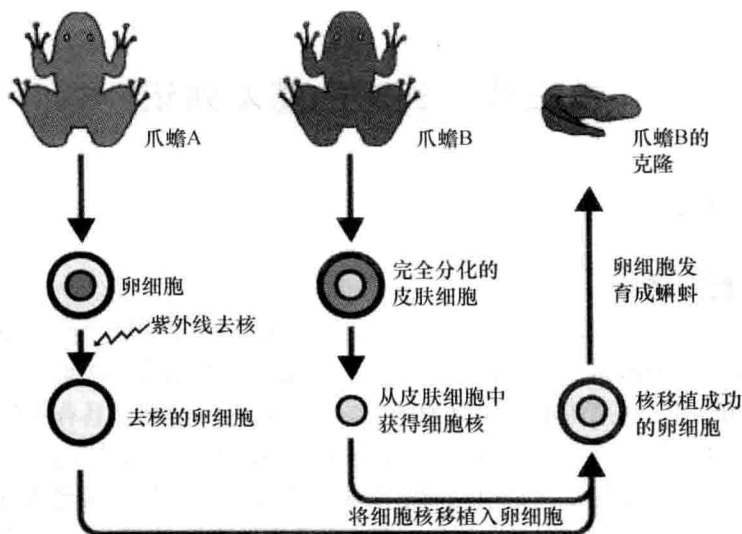


图 1-2 戈登实验证明细胞的全能性

35. 2013 年诺贝尔生理学或医学奖授予了美国人 James E. Rothman, Randy W. Schekman 以及德国人 Thomas C. Südhof, 以表彰他们在细胞囊泡转运及其机制研究中做出的伟大贡献。这一重大发现诠释了细胞内生物大分子作为胞内运送的“货物”如何进行包装, 如何选择目的地, 到达后又是如何卸载; 而作为运送这些“货物”的工具囊泡 (vesicles), 好比穿梭于细胞器之间或跨细胞膜运输的货船, 它们又是如何完成货物在细胞内的分拣、装船、运送、到达、

验货等多道复杂程序的。三位科学家的伟大发现，不仅解释神经递质在突触释放时参与神经信号传递，也使得人们对胰岛素等多种激素如何释放，如何参与调节生理功能有了更加深入的理解（图 1-3）。其中，Schekman 博士利用酵母遗传技术克隆出负责囊泡运输的多个关键基因；Rothman 博士的贡献在于发现了多种囊泡与细胞器间的重要蛋白质，这些蛋白质指挥囊泡准确到达目的地，并与靶细胞器的特异性蛋白结合，保证货物运送精准到位。Südhof 的成就体现在揭示了这些囊泡与靶细胞精准结合的分子机制。对于三位科学巨匠的贡献，业内专家如此评价：他们的发现为长期以来细胞生物学的困倦给予了完满解释，使我们从根本上明确了这样一个道理，如果囊泡转运出现故障，则有可能造成人类罹患诸如神经系统疾病、糖尿病以及免疫系统疾病等严重后果。

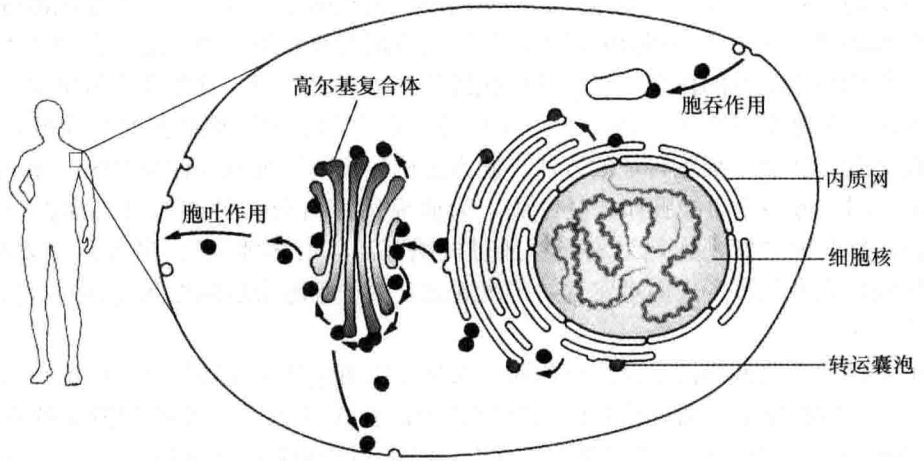


图 1-3 细胞内物质运输

第三节 细胞的基本知识

一、细胞的组成

(一) 细胞与细胞器

自从 1665 年胡克发现了细胞 (*cellula*) 以后，经过 174 年的漫长经历，随着“细胞学说”的提出才取得共识，即细胞是一切生物体进行生命活动的基本结构、功能和发育单位。后来又经过许多学者们的研究，对细胞的认识更为深刻。现在认为，细胞是具有膜包被，能独立进行繁殖的最小原生质团 (体)。如前所述，原生质 (*protoplasm*) 一词是捷克人 Purkinje 于 1839 年在研究细菌时首先提出来的，它是指构成活细胞的全部物质，包括细胞质膜、细胞质和细胞核 (或拟核)。真核细胞的细胞质 (*cytoplasm*) 是指介于细胞核膜与细胞质膜之间的所有物质，包括胞质溶胶和细胞器。我们知道，细胞质并不是均质的，其中包含了许多有形结构。凡是在光镜和电镜下能够分辨出的具有一定形态特点、被单层或双层膜包绕、执行某些特定功能的结构，均称为细胞器 (*organelle*)，如线粒体、内质网、高尔基体、溶酶体、过氧化物酶体等。细胞器所占细胞的体积比例见表 1-1。除细胞器外，细胞质中还含有胞质溶胶 (*cytosol*)，也称细胞基质 (*cell matrix*)，呈胶体状 (*gel-like*)，占有细胞总体积的 50%~60%，主要由水、生物大分子、酶、代谢产物以及可溶性前体物所构成。

表 1-1 典型肝细胞中某些组分所占的比例与数量

细胞区室	所占细胞的比例 (%)	每个细胞所含有的数量
细胞质	54	1
线粒体	22	1700
高尔基体和内质网	15	40~50 (高尔基体); 2 (内质网)
细胞核	6	1
溶酶体	1	300

(二) 细胞的化学成分及其结构

组成细胞的基本元素是碳 (C)、氢 (H)、氧 (O)、氮 (N)、磷 (P)、硫 (S)、钙 (Ca)、钾 (K)、铁 (Fe)、钠 (Na)、氯 (Cl) 及镁 (Mg) 等。这些化学元素构成细胞结构与功能所需要的许多无机化合物和有机化合物。最基本的生物小分子是核苷酸、氨基酸、脂肪酸和单糖, 小分子物质聚合起来又构成核酸、蛋白质、脂类与糖类等重要的生物大分子 (表 1-2)。这些生物大分子一般以复合分子的形式存在, 如膜蛋白、核蛋白、脂蛋白、糖蛋白与糖脂等组成细胞的基本结构体系。

表 1-2 典型哺乳动物细胞的化学组成

成分	所占细胞的比例 (%)
水	70
离子 (钠、钾、钙、镁、氯等)	1
其他小分子	3
蛋白质	18
RNA	1.1
DNA	0.25
磷脂等	5
糖	2

组成原生质的各种大分子并非都在水的胶体溶液中单独分散存在, 而是聚合成各种不同的结构。细胞化学成分的基本结构有下述三种 (表 1-3):

第一种结构是膜状, 包括细胞质膜、内膜和核膜。这些膜主要由蛋白质和脂质所构成。它们把细胞的胞质分成不同的区域, 起相对隔离的作用, 以保证细胞中的各种不同物质在代谢过程互不干扰, 有秩序地进行。细胞质膜通常称细胞膜, 是细胞的界膜, 细胞通过细胞膜与外界进行物质交换。

第二种结构是线 (纤维) 状。有些线状结构由蛋白质组成, 如微管 (由微管蛋白组成), 微丝 (由肌动蛋白组成) 和中间丝 (由角蛋白、结蛋白、波形纤维蛋白、神经元纤维蛋白、胶质纤维酸性蛋白等组成)。这些线状结构对细胞的运动、形状和分裂起重要作用。另一些线状结构由核酸组成, 如信使 RNA (mRNA) 和核仁中的核糖体 RNA (rRNA), 以及 DNA 和蛋白质构成的染色质, 在遗传信息的复制和转录过程中发生着高度复杂的动态变化。

第三种结构是颗粒状。线粒体内膜上和叶绿体类囊体膜上的基粒, 以及核糖体 (ribosome) 都属于颗粒结构。前两者由蛋白质构成, 可进行氧化磷酸化和光合磷酸化, 后者则由 RNA 和蛋白质组成, 是蛋白质合成的场所。

表 1-3 细胞化学成分的基本结构及其与细胞功能的关系

基本结构	各种类型	亚显微结构部位	主要化学成分	主要功能
膜状	无孔	细胞膜、内膜系统、线粒体膜等	脂蛋白	物质转运和信号转导、物质代谢过程的区域化与秩序化
	有孔	核膜		
线状	可高度集缩(通过螺旋化或折曲)	染色质	脱氧核糖核蛋白	遗传信息的复制和转录
	不可高度集缩	微丝、微管、中间丝	蛋白质	原生质运动和支架、细胞分裂活动
颗粒状	有柄	线粒体基粒	蛋白质	氧化磷酸化
	无柄	核糖体	核糖核蛋白	蛋白质合成

二、细胞的数量、形状和大小

(一) 细胞的数量

除病毒外,一切生命体均由细胞构成。单细胞生命体只由1个细胞构成,如细菌。多细胞生物体根据其复杂程度由数百乃至上万亿个细胞构成。但有些极低等的多细胞生物体,如盘藻,也仅由4~8个或几十个未分化的、类型相同的细胞组成。高等动(植)物有机体则由无数个功能与形态结构相同或不同的细胞组成。例如,人体内有200多种不同类型的细胞,虽然它们的形态结构与功能大相径庭,但是之间有着精细的分工与合作。成人体内大约含有 10^{14} 个细胞,刚出生的婴儿则拥有 10^{12} 个细胞。1g哺乳动物的肝与肾组织有2.5亿~3亿个细胞。

(二) 细胞的形状

作为组成生命体的细胞具有某些共性,但由于不同细胞的结构、功能和所处的环境不同,因此其形状可能会千差万别,如圆形、椭圆形、多角形、扁形、梭形、柱形,甚至呈现不规则形状。

单细胞生物往往是独立生活,即便是成群存在,它们彼此也毫不相干。所以每种单细胞生物的形态相对固定,如细菌,有呈棒状的称为杆菌;形如球状的称为球菌;而弯曲样的则称为弧菌等。单细胞动物或植物的形状就要更复杂一些,如草履虫呈鞋底状,眼虫带鞭毛呈梭形。

高等生物是多细胞组成的有机体。功能相同的细胞群组合在一起,称为组织,如心肌组织基本上由具有收缩功能的心肌细胞构成;肝组织则由具有分泌功能的肝细胞组成。细胞的形状除了受本身的分化状态影响外,还与所执行的生理功能有关,如肌肉细胞呈长梭形,利于伸缩;红细胞为扁盘状,利于 O_2 和 CO_2 的气体交换;神经细胞具有很长的细胞突起,便于传导神经冲动。由此可见,形态结构和功能的趋同性是细胞的一个重要特征。

(三) 细胞的大小

细胞的大小即体积,差别往往很大。大的细胞(如鸵鸟卵黄细胞)直径可达5cm,而最小的支原体只有 $0.2\mu m$ 。绝大多数细胞非常之小,通常要借助显微镜才能看清。一般来说,原核生物细胞直径($1\sim 10\mu m$)小于真核生物细胞直径($10\sim 100\mu m$);哺乳动物的细胞小于植物细胞。

细胞大小的差异不仅见于不同个体之间。即便是同一个体,不同组织来源的细胞大小也会有差异,产生这种差异的原因在于细胞代谢活动及细胞功能。例如,代谢活跃的肌细胞一般比较粗大,而平滑肌细胞则比较纤细。高等动物的体细胞直径一般为 $20\sim 30\mu m$ 。表1-4列出了几种细胞的大小。