

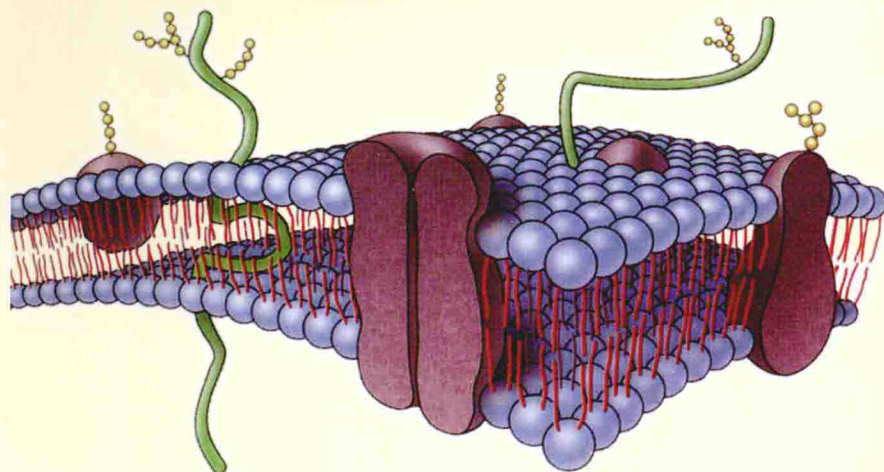
全国普通高等院校
生命科学类“十二五”规划教材



细胞生物学

何玉池 刘静雯 主编

Cell Biology



全国普通高等院校生命科学类“十二五”规划教材

细胞生物学

主 编 何玉池 刘静雯
副主编 杨焕杰 汤行春 白占涛 金朝霞
编 委 (以姓氏笔画为序)
白占涛 延安大学
刘静雯 集美大学
汤行春 湖北大学
李横江 华中科技大学武昌分校
杨焕杰 哈尔滨工业大学
吴春红 江汉大学文理学院
何玉池 湖北大学
张建萍 塔里木大学
武 燕 大庆师范学院
金朝霞 大连工业大学
屈长青 阜阳师范学院
龚妍春 江西科技师范大学
董玉梅 云南农业大学

华中科技大学出版社

内 容 简 介

本书是全国普通高等院校生命科学类“十二五”规划教材。

本书按照细胞的结构层次和相关知识之间的内在联系,循序渐进安排教学内容,构建了模块化的知识结构体系。本书强调模块化知识之间的内在联系以及动态综合的知识体系,将全书划分为7个模块,分别是细胞生物学概要,细胞外膜及物质运输,细胞内膜及蛋白质分选,细胞环境、细胞骨架及细胞社会联系、细胞信号转导系统,遗传信息荷载系统,细胞重大生命活动与调控。

本书可供综合性、师范类、农林、医学等院校相关专业本科生使用,也可供研究生、相关科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

细胞生物学/何玉池,刘静雯主编. —武汉:华中科技大学出版社,2014.5
ISBN 978-7-5609-9698-1

I. ①细… II. ①何… ②刘… III. ①细胞生物学-高等学校-教材 IV. ①Q2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 101451 号

细胞生物学

何玉池 刘静雯 主编

策划编辑:罗 伟

责任编辑:罗 伟

封面设计:刘 卉

责任校对:周 娟

责任监印:朱 玟

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:华中理工大学印刷厂

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:25.5 插页:4

字 数:687千字

版 次:2014年8月第1版第1次印刷

定 价:59.80元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

全国普通高等院校生命科学类“十二五”规划教材

编委会



主任委员

余龙江 华中科技大学教授,生命科学与技术学院副院长,2006—2012 教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会生物工程与生物技术专业教学指导分委员会委员,2013—2017 教育部高等学校生物技术、生物工程类专业教学指导委员会委员

副主任委员(排名不分先后)

胡永红 南京工业大学教授,南京工业大学研究生院副院长

李 钰 哈尔滨工业大学教授,生命科学与技术学院院长

任国栋 河北大学教授,2006—2012 教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会生物科学基础课程教学指导分委员会委员,河北大学学术委员会副主任

王宜磊 菏泽学院教授,2013—2017 教育部高等学校大学生物学课程教学指导委员会委员

杨艳燕 湖北大学教授,2006—2012 教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会生物科学专业教学指导分委员会委员

曾小龙 广东第二师范学院教授,副校长,学校教学指导委员会主任

张士璠 中国海洋大学教授,2006—2012 教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会生物科学专业教学指导分委员会委员

委员(排名不分先后)

陈爱葵	胡仁火	李学如	刘宗柱	施文正	王元秀	张 峰
程水明	胡位荣	李云玲	陆 胤	石海英	王 云	张 恒
仇雪梅	贾建波	李忠芳	罗 充	舒坤贤	韦鹏霄	张建新
崔韶晖	金松恒	梁士楚	马 宏	宋运贤	卫亚红	张丽霞
段永红	李 峰	刘长海	马金友	孙志宏	吴春红	张 龙
范永山	李朝霞	刘德立	马三梅	涂俊铭	肖厚荣	张美玲
方 俊	李充璧	刘凤珠	马 尧	王端好	徐敬明	张彦文
方尚玲	李 华	刘 虹	马正海	王金亭	薛胜平	郑永良
耿丽晶	李景蕻	刘建福	毛露甜	王伟东	闫春财	周 浓
郭晓农	李 梅	刘 杰	聂呈荣	王秀丽	杨广笑	朱宝长
韩曜平	李 宁	刘静雯	彭明春	王永飞	于丽杰	朱长俊
侯典云	李先文	刘仁荣	屈长青	王有武	余晓丽	朱德艳
侯义龙	李晓莉	刘忠虎	邵 晨	王玉江	管丽霞	宗宪春

全国普通高等院校生命科学类“十二五”规划教材

组编院校

(排名不分先后)

北京理工大学	华中科技大学	云南大学
广西大学	华中师范大学	西北农林科技大学
广州大学	暨南大学	中央民族大学
哈尔滨工业大学	首都师范大学	郑州大学
华东师范大学	南京工业大学	新疆大学
重庆邮电大学	湖北大学	青岛科技大学
滨州学院	湖北第二师范学院	青岛农业大学
河南师范大学	湖北工程学院	青岛农业大学海都学院
嘉兴学院	湖北工业大学	山西农业大学
武汉轻工大学	湖北科技学院	陕西科技大学
长春工业大学	湖北师范学院	陕西理工学院
长治学院	湖南农业大学	上海海洋大学
常熟理工学院	湖南文理学院	塔里木大学
大连大学	华侨大学	唐山师范学院
大连工业大学	华中科技大学武昌分校	天津师范大学
大连海洋大学	淮北师范大学	天津医科大学
大连民族学院	淮阴工学院	西北民族大学
大庆师范学院	黄冈师范学院	西南交通大学
佛山科学技术学院	惠州学院	新乡医学院
阜阳师范学院	吉林农业科技学院	信阳师范学院
广东第二师范学院	集美大学	延安大学
广东石油化工学院	济南大学	盐城工学院
广西师范大学	佳木斯大学	云南农业大学
贵州师范大学	江汉大学文理学院	肇庆学院
哈尔滨师范大学	江苏大学	浙江农林大学
合肥学院	江西科技师范大学	浙江师范大学
河北大学	荆楚理工学院	浙江树人大学
河北经贸大学	军事经济学院	浙江中医药大学
河北科技大学	辽东学院	郑州轻工业学院
河南科技大学	辽宁医学院	中国海洋大学
河南科技学院	聊城大学	中南民族大学
河南农业大学	聊城大学东昌学院	重庆工商大学
菏泽学院	牡丹江师范学院	重庆三峡学院
贺州学院	内蒙古民族大学	重庆文理学院
黑龙江八一农垦大学	仲恺农业工程学院	

前 言

细胞生物学是一门综合性的前沿学科，知识的更新速度非常快，与其他学科的交叉日益深入。因而课堂教学应紧跟学科前沿，拓展教学外延，引导学生洞悉学科发展趋势。本书将以“有利于学生学习，有利于教师教学，有利于知识拓展”为宗旨，全面服务于师生的教学相长。

本书参编人员均具有丰富的细胞生物学教学和研究经验，是一支具有丰富创造力的团队。在本书编写过程中查阅了大量国内外最新资料，充分吸取各方营养，并将实际教学过程中的各种经验和体会充分融入到本书编写中，突出本书的自身特色。

细胞生物学的特点是“形散而神聚”，如何将众多的知识展现在一本有限的教材里，教材的结构编排显得尤为重要。本书按照细胞的结构层次和相关知识之间的内在联系，循序渐进安排教学内容，构建了模块化的知识结构体系。本书强调模块化知识之间的内在联系以及动态综合的知识体系，将全书划分为7个模块，分别是细胞生物学概要，细胞外膜及物质运输，细胞内膜及蛋白质分选，细胞环境、细胞骨架及细胞社会联系，细胞信号转导系统，遗传信息荷载系统，细胞重大生命活动与调控。

全书共16章，其中第一章绪论由杨焕杰编写，第二章细胞生物学研究方法由汤行春编写，第三章细胞质膜由武燕编写，第四章物质运输由龚妍春编写，第五章细胞内膜由张建萍编写，第六章蛋白质分选由何玉池编写，第七章细胞环境由董玉梅编写，第八章细胞骨架由吴春红编写，第九章细胞社会联系由武燕编写，第十章细胞信号转导由白占涛编写，第十一章细胞核和第十二章染色质与染色体由金朝霞编写，第十三章核糖体由张建萍编写，第十四章细胞周期与调控由李横江编写，第十五章细胞分化与基因表达调控由刘静雯编写，第十六章细胞衰老与凋亡由屈长青编写。全书由何玉池和刘静雯统稿、审稿和定稿。

细胞生物学研究涉及面广，知识更新速度快。虽然编写团队力求把编写工作做到尽善尽美，但因水平有限，时间仓促，书中难免会有疏漏和不妥之处，敬请各位专家、读者批评指正。

衷心感谢编写团队的各位成员为本书倾注的大量心血，特别感谢华中科技大学出版社的全体同仁对编写工作的支持和帮助！

编 者

目 录

模块一 细胞生物学概要 /1

第 1 章 绪论 /2

- 1.1 细胞生物学的主要研究内容与发展现状 /2
- 1.2 细胞生物学发展简史 /6
- 1.3 细胞生物学的研究对象——细胞 /10

第 2 章 细胞生物学研究方法 /18

- 2.1 细胞显微技术 /19
- 2.2 细胞及其组分的分析方法 /29
- 2.3 细胞培养与细胞工程技术 /36
- 2.4 细胞及生物大分子动态变化 /39
- 2.5 蛋白质组学技术 /41
- 2.6 细胞生物学研究的模式生物 /43

模块二 细胞外膜及物质运输 /47

第 3 章 细胞质膜 /48

- 3.1 细胞质膜 /48
- 3.2 膜骨架 /58

第 4 章 物质运输 /60

- 4.1 被动运输 /60
- 4.2 主动运输 /68
- 4.3 物质的跨膜转运与膜电位 /74
- 4.4 胞吞作用与胞吐作用 /76

模块三 细胞内膜及蛋白质分选 /83

第 5 章 细胞内膜 /84

- 5.1 内质网 /84
- 5.2 高尔基体 /88
- 5.3 溶酶体 /92

- 5.4 过氧化物酶体 /97
- 5.5 细胞能量转换器——线粒体 /99
- 5.6 细胞能量转换器——叶绿体 /106

第 6 章 蛋白质分选 /114

- 6.1 蛋白质分选概述 /115
- 6.2 信号肽假说和膜泡运输 /117
- 6.3 蛋白质的跨膜运输 /134
- 6.4 选择性门控运输——细胞核蛋白质分选 /144

模块四 细胞环境、细胞骨架及细胞社会联系 /151

第 7 章 细胞环境 /152

- 7.1 细胞内环境 /152
- 7.2 细胞外环境 /156

第 8 章 细胞骨架 /166

- 8.1 微丝 /167
- 8.2 微管 /174
- 8.3 中间纤维 /182

第 9 章 细胞社会联系 /187

- 9.1 细胞社会联系 /187

模块五 细胞信号转导系统 /199

第 10 章 细胞信号转导 /200

- 10.1 细胞信号转导概述 /200
- 10.2 细胞内受体介导的信号传递 /212
- 10.3 离子通道偶联受体的信号通路 /215
- 10.4 G 蛋白偶联受体介导的信号通路 /216
- 10.5 酶偶联受体介导的信号通路 /232

模块六 遗传信息荷载系统 /233

第 11 章 细胞核 /234

- 11.1 核被膜 /235
- 11.2 核孔复合体 /237
- 11.3 核孔复合体的功能 /239
- 11.4 核纤层 /242

11.5 核仁 /243

11.6 核基质与核骨架 /248

第 12 章 染色质与染色体 /253

12.1 染色质的概念及化学组成 /254

12.2 染色体 /268

12.3 巨大染色体 /274

第 13 章 核糖体 /280

13.1 核糖体的类型与结构 /280

13.2 多聚核糖体与蛋白质的合成 /283

模块七 细胞重大生命活动与调控 /287

第 14 章 细胞周期与调控 /288

14.1 细胞周期 /288

14.2 细胞分裂 /291

14.3 细胞周期调控机制 /306

第 15 章 细胞分化与基因表达调控 /319

15.1 个体发育与细胞分化 /321

15.2 细胞分化的分子基础 /333

15.3 干细胞 /345

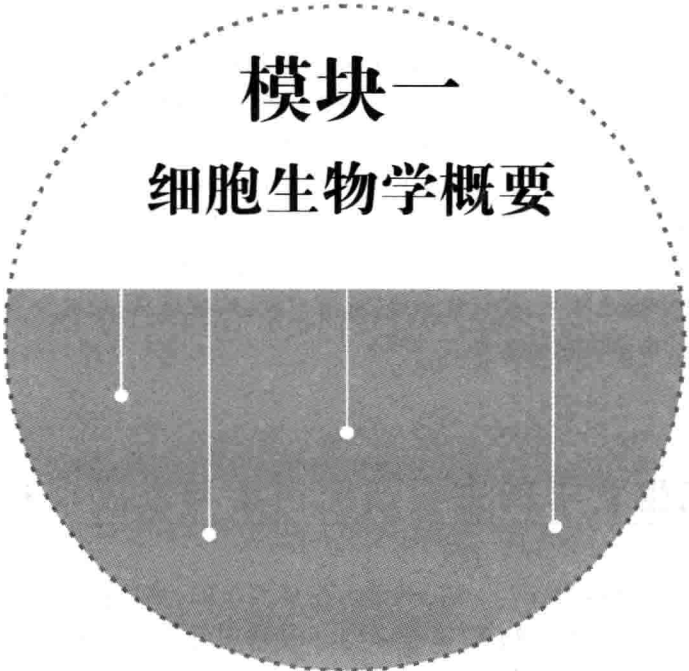
15.4 细胞分化与癌细胞 /349

第 16 章 细胞衰老与凋亡 /369

16.1 细胞衰老 /369

16.2 细胞凋亡 /380

彩图 /399



模块一
细胞生物学概要

提要 细胞生物学是研究细胞的结构、功能及各种生命活动规律的一门学科,也是生命科学的重要基础学科之一。细胞生物学的研究对象是细胞,一切有机体都由细胞构成,细胞是有机体结构与功能的基本单位。依据细胞核结构的不同,细胞可分为原核细胞和真核细胞。从研究内容来看细胞生物学的研究可分为三个层次,即显微水平、亚显微水平和分子水平。从时间纵轴来看细胞生物学的研究历史大致可以划分为四个主要的阶段,包括细胞的发现和细胞学说的建立、细胞学的形成、细胞学分支学科的发展以及细胞生物学的形成与发展。随着现代生物技术尤其是分子生物学技术的快速发展,细胞生物学与分子生物学等各学科相互渗透与交融成为总的发展趋势,研究细胞的分子结构及其在生命活动中的作用亦成为细胞生物学研究的主要任务,其中信号转导、蛋白质分选、基因调控、细胞增殖、细胞分化以及细胞衰老与死亡成为当代细胞生物学研究的热点。

1.1 细胞生物学的主要研究内容与发展现状

细胞生物学是在细胞学(cytology)基础上发展而来的。细胞学是研究细胞的结构、功能和生活史的一门学科。细胞生物学(cell biology)是运用近代物理学和化学的技术成就,以及分子生物学的理论与方法,在细胞整体、显微、亚显微和分子水平上研究细胞结构与功能以及生命活动规律的学科。在我国基础学科发展规划中,细胞生物学与分子生物学、神经生物学和生态学并列为生命科学的四大基础学科。细胞生物学是一门综合性的学科,与生命科学的许多学科都存在不同程度的交叉。从生命结构层次看,细胞生物学位于分子生物学与发育生物学之间,同它们相互衔接,相互渗透。细胞生物学作为现代生命科学的前沿分支学科之一,它是在细胞的不同结构层次上来揭示细胞生命活动的基本规律,其研究内容涉及生物膜系统与细胞器,细胞信号转导系统,细胞环境及细胞社会联系,细胞骨架系统,细胞核、染色体与基因表达,细胞重要生命活动及其调控,细胞工程,细胞的起源与进化等。

1.1.1 生物膜系统与细胞器

生物膜主要由脂类和蛋白质组成。脂类物质构成了生物膜的主体,蛋白质以各种方式镶嵌在脂质双分子层中。生物膜系统包括细胞(质)膜与细胞内膜系统。作为细胞与环境之间的界膜,细胞膜对细胞与环境之间的物质、能量与信息交换以及细胞内环境稳定性的维持至关重要。除脂类和蛋白质以外,细胞膜还含有少量糖类物质。在细胞膜的外表面,蛋白质和脂类多

与寡糖链结合形成糖蛋白或糖脂。这些糖基侧链如同天线一般,在细胞间相互识别与黏附过程中发挥信号识别的作用。对细胞膜糖蛋白与寡糖链的研究,是继基因组与蛋白质组学之后渐渐兴起的糖组学的研究内容。

具有膜性结构的细胞器组成了细胞的内膜系统。细胞器是细胞完成各种复杂的生命活动所必需的结构,对细胞器的结构与功能的研究始终是细胞生物学的重要内容。线粒体和叶绿体的结构及其能量转化机制已经明确,线粒体和叶绿体的 DNA 序列分析使得人们对这两种细胞器的半自主性有了更加深入的了解。对内质网、高尔基体、溶酶体的功能研究也有很多新的进展。目前在这一领域,研究者们继续围绕着细胞器之间的相互作用以及蛋白质的定向分选与运输等方面开展研究。

1.1.2 细胞信号转导系统

多细胞有机体完成特定的生理功能依赖于细胞间的相互协调,细胞对细胞微环境做出正确反应是个体发育、组织修复、免疫应答以及维持正常组织平衡的基础。细胞信号转导系统构成一个复杂的信号网络,指导基本的细胞生理活动,协调细胞间的行动。

近几十年来,细胞信号转导始终是细胞生物学最受关注的领域之一。传统的细胞生物学研究一般集中于单个细胞信号通路的揭示,主要围绕在以下几个方面:信号分子的结构与功能以及信号分子与受体的相互作用;以 G 蛋白偶联为代表的受体与信号跨膜转导;细胞内信号的传递途径,即通过蛋白质的磷酸化级联反应调节目的基因的转录表达。随着信息技术在生命科学各领域的渗透,研究者也从系统生物学角度研究细胞信号转导的网络以及信号网络各成员的互作关系。

1.1.3 细胞环境与细胞社会联系

细胞内有生命的环境和细胞外环境共同构成了以细胞为主体的细胞环境,是细胞内和细胞间物质、能量和信息间互作的网络。一旦细胞遭受生物或非生物胁迫时,细胞及其环境共同作出应答反应。因此,良好和有序的细胞环境是细胞和有机体维持正常生命活动的前提条件,对细胞结构和功能的维持具有重要意义。

在多细胞生物体内,没有哪个细胞是“孤立”存在的,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。细胞的社会联系体现在细胞与细胞间、细胞与胞外环境甚至机体间的相互作用、相互制约和相互依存。细胞的这种社会联系调节着细胞的迁移与生长,并在胚胎发育、组织构建以及机体稳态平衡的维持等方面发挥重要作用。

1.1.4 细胞骨架系统

细胞骨架包括细胞质骨架和细胞核骨架,也有学者认为还包括细胞外骨架。在细胞质中含有复杂的胞质纤维网,根据纤维大小分为微管(20~25 nm)、微丝(5~6 nm)、中间纤维(7~11 nm)和微梁网络(3~6 nm),这些纤维组成了细胞质骨架系统。在细胞核内存在以蛋白质为主,含有少量 RNA 的精细网架体系的细胞核骨架。细胞骨架系统是一种高度动态的结构,在细胞内处于组装与去组装的动态变化过程中。细胞骨架系统不单对细胞的结构起支撑作用,在细胞运动、细胞分裂、受精作用、基因表达和信息传递、能量转换等方面也具有重要作用。

就细胞运动而言,在高等动物的生命活动过程中,细胞的定向运动与胚胎发育、伤口愈合、免疫应答、组织发育等活动都密切相关;人类的许多重大疾病,如肿瘤的转移等,也与细胞运动直接相关。近年来,胚胎发育和肿瘤转移过程中的上皮间质转化(EMT)或间质上皮转化(MET)受到普遍关注,这一转变过程中细胞骨架系统在分子水平的改变及其调控的机理成为研究的热点之一。

1.1.5 细胞核、染色体与基因表达

细胞核是真核细胞内最大的细胞器,也是最重要的细胞器。细胞核不仅是遗传物质 DNA 储存的场所,更是真核细胞基因复制与表达的调控中心。基因表达与调控是在细胞水平和分子水平紧密结合的最活跃研究领域,生命科学的重要分支学科,包括细胞生物学、遗传学、分子生物学和发育生物学无一不涉及基因表达与调控的研究。

基因决定生物的性状,染色体(与染色质)是基因的载体。真核生物的基因表达需要经历染色质结构活化、转录、翻译及翻译后加工等过程。规模宏大的人类基因组计划揭示人类能够编码蛋白质的基因数目少得惊人,因此对基因表达的研究可能具有更为重要的意义。近几年,这方面的研究取得了很大的进展,证实即便只有小部分基因转录形成编码蛋白的信使 RNA,大部分的基因组还是被转录成了非编码的 RNA 分子,其中一些现在已知是基因表达的重要调控因子。例如一类重要的非编码微小 RNA,它们通过与目的 mRNA 互补配对在转录后水平调控编码 mRNA 的稳定性和翻译,很多研究报道了 miRNA 对细胞增殖、细胞死亡、发育和分化等重要生物学过程的调控作用。

近年来,染色体 DNA 与组蛋白修饰在基因表达调控中的作用,即表观遗传学(epigenetics)受到越来越多的关注。表观遗传学研究转录前基因在染色质水平的结构修饰对基因功能的影响,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑。染色质的基本单位为核小体,由四种组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)各两个分子构成核小体的八聚体核心。核小体周围绕着两圈长约 166 bp 的 DNA,之间连接 10~80 bp 的 DNA 分子,并通过组蛋白 H1 经超螺旋压缩成直径为 30 nm 的纤丝。组蛋白可以发生乙酰化、甲基化和磷酸化以及泛素化修饰。DNA 甲基化与去甲基化,以及上面提到的组蛋白修饰,和染色质的压缩状态直接制约基因的活化状态。这一领域目前在细胞生物学、遗传学、发育生物学以及肿瘤与免疫研究中成为普遍关注的热点问题之一。

1.1.6 细胞重要生命活动及其调控

细胞在其一生的生命历程中,会经历分裂、分化、衰老和死亡等一系列重要生命活动。分裂、分化、衰老和死亡各自有其自身复杂的调控机制,但彼此之间又存在着某些紧密联系,是细胞生物学研究的热点问题。

1. 细胞增殖及调控

细胞增殖是生物体的重要生命特征,是生物体生长、发育、繁殖和遗传的基础。细胞增殖以细胞周期的方式进行,受到精确的调控。影响细胞周期进行的因素包括生长因子及其受体、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白激酶及其抑制因子。调控细胞周期的关键基因一旦发生异常,将导致细胞周期的紊乱。例如,癌症就是一种细胞增殖失控的疾病。对细胞增殖机制的研究将有利于透彻理解癌症发生的分子机理,也将为靶向性药物研发奠定理论基础。

2. 细胞分化及调控

细胞分化(cell differentiation)是指在个体发育中由一个或一种细胞增殖产生的后代在形态结构和功能上向着不同方向稳定变化的过程。因此,从受精卵发育为正常成体动物过程中,细胞多样性的出现是细胞分化的结果。完整的细胞分化概念包括时、空两个方面的变化过程:时间上的分化是指不同发育时期细胞之间的区别;空间上的分化是指处于不同空间位置上同一种细胞的后代之间出现的差异。细胞分化的分子基础是细胞固有基因在时空上精确的、严格有序的表达。在基因选择性激活、转录和翻译过程中任一环节的微小错误都将可能导致细胞异常分化甚至癌变。因此,细胞分化是一个非常复杂的过程,在分子水平上受到一系列基因的精确调控。

在细胞分化过程中,细胞往往由于高度分化而完全失去了再分裂的能力,最终衰老死亡。为了弥补这一不足,机体在发育适应过程中保留了一部分未分化的原始细胞,称之为干细胞(stem cell)。干细胞是一类未达终末分化、具有自我更新和分化潜能的细胞。根据干细胞所处的发育阶段将其分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES 细胞)和成体干细胞(somatic stem cell)。但近几年的研究发现,已经分化的细胞可以去分化变成具有多种分化潜能的细胞,即细胞的重新编程。研究证实将 *Otc3/4*、*Sox2*、*Klf4* 和 *c-Myc* 这四个基因导入人纤维芽细胞后,这些已分化的细胞将被重新编程,变成具有多种分化潜能的诱导性多潜能干细胞(iPS 细胞)。iPS 技术是细胞生物学在干细胞研究领域的一项重大突破,它不仅解决了人们争论已久的伦理问题,也让研究者在干细胞移植的免疫排斥问题上看到了曙光。随着 iPS 技术的不断发展与完善,它对生命科学和医学领域的贡献将会日趋明显。

细胞分化失控或者分化异常可能导致细胞恶性变化,成为癌细胞(cancer cell)。癌细胞与正常分化细胞明显不同的一点是,分化细胞的细胞类型各异,但都具有相同的基因组;而癌细胞的细胞类型相近,但基因组却发生了不同形式的改变。

3. 细胞衰老与死亡

细胞衰老与死亡是细胞生命活动的必然规律,也是细胞生命活动的重要现象。细胞衰老是指细胞内部结构和生理功能的减退与丧失。机体衰老表现得多种多样,衰老的机制也错综复杂。尽管有若干假说从不同的角度解释细胞与机体衰老的机制,但对于衰老机制的理解尚有待深入探讨。

细胞生长到一定程度就会经衰老而死亡。与细胞生长一样,细胞死亡也是细胞生命活动的重要现象,有机体细胞数量的恒定控制依赖于细胞增殖与细胞死亡的动态平衡。早在 20 世纪 70 年代,凋亡作为一种主要的程序性细胞死亡的形式就被提出,并在 90 年代取得极大的进展,揭示了细胞凋亡过程中发挥重要作用的凋亡相关基因以及凋亡的细胞内与细胞外信号通路。经过几十年的发展,目前细胞凋亡已成为细胞生物学、发育生物学和肿瘤生物学研究的重要方向。随着研究的深入,近几年人们也发现了其他的程序性死亡的形式,即自噬和坏死。

自噬是一条精确调控的代谢途径,在进化上高度保守,细胞通过自噬过程对细胞质中的长寿蛋白以及衰老死亡的细胞器进行降解供细胞再利用。正常情况下,自噬以很低的水平发生,但在恶劣的条件下,如营养或生长因子缺乏或细胞处于应激状态时,自噬过程则被激活。细胞发生自噬的过程极为短暂却非常复杂,目前已知 30 余种自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)参与自噬的启动、自噬体的形成以及自噬体形成后的成熟过程。一般情况下自噬被认为是对细胞处于不利环境条件下的一种保护,而过度的自噬则诱导细胞走向 II 型程序性细胞死亡。与凋亡不同,坏死一直被认为是一种随机的、非可控的细胞死亡过程。近年来,随

着坏死的关键因子的发现,程序性坏死的概念也被提出。

1.1.7 细胞工程

所谓 21 世纪是生物学的时代,将主要体现在细胞工程方面。细胞工程是应用工程的原理和方法去解决细胞与分子生物学的理论与应用问题,通过人工的方法改造和利用细胞,获得特定的细胞及其细胞产品或具有新性状的个体。细胞工程的基石是细胞培养技术,在此基础上发展了细胞融合、染色体工程、细胞核移植和胚胎移植技术。利用该技术已在植物优良品种繁育以及单克隆抗体的制备等方面取得了重大成就。在动物细胞工程方面,1997 年,克隆羊多莉的诞生,标志着核移植技术取得突破性进展,也在世界范围内掀起了克隆的热潮,各国克隆动物相继出现,预期将在优良畜种培育、转基因动物生产以及复制濒危的动物物种等方面做出重大贡献。

1.1.8 细胞的起源与进化

细胞是如何产生的?这个问题可能是生物学家面对的最无法回答的问题。有人提出细胞可能起源于一些前细胞的生命形式,而这些前细胞的生命形式由原始海洋中的有机物质进化而来。尽管细胞的起源与进化是我们一直在思考与探索的问题,但迄今为止,细胞的起源对于生物学家而言几乎还完全是一个谜。

从以上细胞生物学的研究内容与发展现状可以看出,与分子生物学(包括分子遗传学与生物化学)的相互渗透与交融使得细胞生物学不断产生新的生长点,在分子水平上探讨生命活动的规律已成为当前细胞生物学研究的主要趋势,染色体 DNA 与蛋白质的相互作用关系、细胞增殖、细胞分化与细胞死亡及其调控、细胞信号转导、蛋白质定向分选以及细胞结构体系的组装的分子机制正日益受到关注。

1.2 细胞生物学发展简史

1.2.1 细胞的发现及细胞学说的建立

1. 细胞的发现

绝大多数细胞的直径在 $30\ \mu\text{m}$ 以下,远远超出了人类肉眼所能分辨的范围,因此细胞的发现与光学放大装置的发明密不可分。最早的一台显微镜是由荷兰的眼镜商 Janssen 父子在 1604 年组装的。这台显微镜的分辨率并不高,可以用来观察小型昆虫的整体结构,如跳蚤,故名“跳蚤镜”。这台显微镜的生物学价值虽然不大,与细胞的发现也无直接关系,但它将光学放大装置提高到显微镜水平的技术却为后人提供了一定的参考。

半个多世纪以后,英国物理学家 Hooke 制造了第一台显微镜并用于生物样本的观察。Hooke 将他在显微镜下观察到的软木塞的蜂巢样结构汇编成《显微图谱》一书,发表于 1665 年。在此书中他这样描述了显微镜下的结构:“我一看到这些现象,就认为是我的发现,因为它的确是我第一次见到过的微小孔洞,也可能是历史上的第一次发现,使我理解到软木为什么这样轻的原因。”在这部论著中,Hooke 首次使用拉丁语“cella”(即小室)一词描述显微镜下的

微小孔洞。此后,生物学家就用细胞“cell”一词来描述生物体的基本结构单位并一直沿用至今。实际上 Hooke 所观察到的小室,是植物已死细胞的细胞壁,但 Hooke 的工作是人类历史上第一次看到细胞的轮廓,因此,后人将细胞的发现归功于 Hooke,他所描绘的这些蜂巢样结构成为细胞学史上第一个细胞模式图。

真正利用显微镜进行活细胞观察的是荷兰科学家 Leeuwenhoek。Leeuwenhoek 以经营布匹和纽扣生意为生,其业余爱好是磨制透镜并将其组装成简单的显微镜。利用自制的显微镜, Leeuwenhoek 首先观察并描述了池塘水中的不同形态的细菌。他把观察的现象报告给英国皇家学会,得到英国皇家学会的肯定而成为会员。Leeuwenhoek 一生磨制了很多透镜,组装了上百架显微镜,至今,他所组装的显微镜还陈列在荷兰的一所大学,以纪念他对活细胞的发现。

2. 细胞学说的建立

从 19 世纪初到中期,这一时期的突出成就是建立了细胞学说(the cell theory)。

在 Hooke 发现细胞后的一百多年间,显微镜技术没有得到明显的改进,限制了人们对细胞的研究。尽管如此,科学家们还是做了很多有意义的观察。1827 年, Bear 在蛙卵和几种无脊椎动物的卵中观察到了细胞核。1835 年, Dujardin 把低等动物根足虫和多孔虫细胞内的黏稠物质称为“肉样质”。1839 年,捷克著名的显微解剖学家 Pukinje 首先提出了原生质(protoplasm)的概念,随后 Von Mohl 将原生质概念应用于植物细胞。而 Schultze 发现动物细胞中的“肉样质”和植物细胞中的原生质在性质上是一样的,建立了“原生质学说”。自此,形成了“细胞是有膜包围的原生质团”的基本概念。此后学者们又更明确地把围绕在核周围的原生质称为细胞质,把核内的原生质称为核质。

直到 19 世纪 30 年代,细胞的重要性才受到普遍关注,其中代表性的工作来自于德国的两位科学家 Schleiden 和 Schwann。1838 年,德国植物学家 Schleiden 总结了关于植物细胞的工作,发表了《植物发生论》一文,提出尽管各种植物组织在结构上千差万别,但所有的植物都是由细胞组成的,并且植物胚胎来自于一个单个的细胞。一年后,德国动物学家 Schwann 发表了关于动物细胞研究的综合工作报告《关于动植物的结构和生长一致性的显微研究》,论证了动物细胞和植物细胞在结构上的相似性,并提出了细胞学说的两点主要内容:所有的有机体都是由一个或多个细胞构成的;细胞是生物体的基本结构单位。

细胞学说的建立首次论证了生物界的统一性和共同起源,对此恩格斯曾给予高度评价,把它与达尔文的进化论及爱因斯坦的能量守恒定律并列列为 19 世纪的三大发现,并指出“三大发现使我们对自然过程相互联系的认识大踏步地前进了”。

然而,对于细胞起源的问题上, Schleiden 和 Schwann 都认为细胞可能来自于非细胞物质。鉴于这两位科学家在细胞领域的突出成绩,这一观点始终被大多数的科学家所认可。直到 1855 年,德国病理学家 Virchow 根据实验观察明确指出:“细胞只能由已经存在的细胞分裂而来。”这一理论的提出对细胞学说做了重要的补充,也为现代组织胚胎学的形成奠定了理论基础。

经过 Virchow 的补充,细胞学说的基本内容可以概括为以下三点:所有的有机体都是由一个或多个细胞构成的;细胞是生物体的基本结构单位;细胞只能由已经存在的细胞分裂而来。

1.2.2 细胞学的形成

细胞学说的建立把生物学的注意力引向细胞,有力地推动了细胞的研究。特别是在 19 世

纪下半叶,对细胞的研究进入了极其繁荣的时期,许多重要的细胞器和细胞活动现象被相继发现。

首先是细胞分裂现象的揭示。由于显微技术的限制,最早对有丝分裂的认识来自对细胞核与细胞分裂的观察,并没有将染色体与细胞分裂联系起来。1841年,波兰生物学家 Remak 在其发表的论文中详细记载了鸡幼胚有核红细胞分裂成为两个带核子细胞的全过程。1842年,瑞士植物学家 Von Nageli 在其出版的著作中阐明植物细胞核在分裂过程中被一群很微小、生存时间很短的微结构所替代。这一结构在 1848 年得到了 Hofmeister 的证实,并在 1890 年由 Walderyer 将其命名为染色体(chromosome)。Hofmeister 在他 1849 年出版的专著中精确地记载了植物有丝分裂过程,包括细胞分裂前期细胞核形态的变化、核膜的消失,细胞中期纺锤体和染色体的复合结构,细胞分裂后期两组染色体的产生,细胞分裂末期核膜的重新形成以及在两个子细胞中间出现细胞壁。1877年,德国生物学家 Flemming 在对各种蝶螈细胞有丝分裂进行了认真的研究之后,第一个提出了染色体“纵向分裂”模式。随后 Schneider 的工作也证实在细胞分裂过程中,染色体纵分为二,分别进入到两个子细胞中,他将这一过程称为核分裂。由于在分裂过程中出现染色质丝,Flemming 在他 1882 年出版的著作中,将其称为有丝分裂(mitosis)。随后,Strasburger 根据染色体的行为把有丝分裂期分为前期(prophase)、中期(metaphase)和后期(anaphase)。1894年,Richard 的助手提出用“telophase”一词表示有丝分裂的末期。根据染色体的形态变化,复杂的有丝分裂的过程被划分为前期、中期、后期、末期四个时期。1915年,Lundegardh 提出用“interphase”一词表示细胞分裂的间期。至此,人们在形态学上对有丝分裂的全过程有了全面的认识。

这一时期,科学家也发现染色体的数目在同一物种是恒定的。Strasburger 和 Flemming 分别以植物和动物为材料进行研究,提出细胞核从一代细胞传到下一代子细胞中,保持着实体的连续性。1882年,Strasburger 发现一种百合科植物的染色体数目总是 12 条,而一种石蒜科植物的染色体数目保持在 8 条。比利时动物学家 Beneden 在马蛔虫中也观察到其体细胞含有相同数量的染色体。1885年,Rabl 在蝶螈中看到 24 条染色体,并首次提出一个物种的染色体数目保持不变的理论。19 世纪 80 年代末,Boveri 报道说:动物体配子在形成过程中染色体数目减少一半。不久 Strasburger 在植物细胞中也发现了这种现象。1905年,Farmer 和 Moore 把生殖细胞通过分裂使染色体数目减半的分裂方式称为减数分裂(meiosis)。这些研究阐明了生殖细胞内染色体在减数分裂过程中减少了一半,通过受精在下一代又恢复到原来数目,揭示了核物质在两代个体间保持数目恒定的机制。至此,人们对几种重要的细胞分裂方式有了全面的认识。

其次是重要细胞器的发现。这一时期,在细胞质基质中,相继发现许多细胞器。例如 1887年,Boveri 和 Beneden 在细胞质中发现中心体。同年 Benda 发现了线粒体。1898年 Golgi 发现了高尔基体,这些工作代表人们对细胞结构在显微水平的细微了解。

从以上的工作可以看出,19 世纪下半叶是细胞学发展的黄金时代,新的发现不断涌现,恰在此时,德国胚胎学家和解剖学家 Hertwig 发表了《细胞与组织》(Zelle and Gewebe)这一名著,提出:“有机体的进化过程是细胞进化过程的反应”,为细胞学(cytology)作为一个新学科从生物学分离出来奠定了基础。此后,1925年,Wilson 发表了《细胞——在发育和遗传中》(The Cell——in Development and Heredity)一书。在该书的第二版中,Wilson 绘制了一张含有核、核仁、染色质丝、中心粒、质体、高尔基体、液泡和油滴等结构的细胞模型图,代表着光学显微镜下人们对细胞的整体认识,是细胞学史上第二个具有代表意义的细胞模式图。