

生物科学
生物技术
系 列

CELL BIOLOGY

普通高等教育“十三五”规划教材

细胞生物学

第二版

李瑶 主编 蔡亮 黄燕 副主编



化学工业出版社

普通高等教育“十三五”规划教材

细胞生物学

第二版

李 瑶 主编

蔡 亮 黄 燕 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本教材由复旦大学生命科学院组织编写,在系统阐述细胞各部分的结构和功能的基础上,重点介绍了物质运输、信息传递、能量转换、周期调控、分化发育、癌变、免疫、衰老与凋亡等细胞的重大生命活动。相比于第一版教材,内容上更加丰富,在阐明基本概念、原理的同时,适当介绍学科发展的前沿,并对专业词汇注明了英文,使学生在知识学习的同时也能够提高专业英语水平。为便于读者学习、思考,章末附有本章小结、进展、思考题。

本书可作为综合、师范、医学和农林高等院校生命科学相关专业本科生、研究生的细胞生物学教材,也可作相关专业教师和科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

细胞生物学/李瑶主编. —2版. —北京:化学工业出版社, 2015.9

普通高等教育“十三五”规划教材

ISBN 978-7-122-24547-2

I. ①细… II. ①李… 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(2015)第151404号

责任编辑:赵玉清
责任校对:宋 玮

文字编辑:周 侗
装帧设计:尹琳琳

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京云浩印刷有限责任公司

装 订:三河市瞰发装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张29¼ 字数732千字 2015年10月北京第2版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:60.00元

版权所有 违者必究

《细胞生物学》编写人员名单

主 编 李 瑶

副 主 编 蔡 亮 黄 燕

参加编写人员 (按姓名笔画排序)

王红艳	复旦大学
曲志才	曲阜师范大学
刘志学	同济大学
李 瑶	复旦大学
吴超群	复旦大学
余庆波	上海师范大学
沈大棱	复旦大学
张 森	上海师范大学
张 锋	复旦大学
张 鹭	复旦大学
张红锋	华东师范大学
鸣 凤	复旦大学
胡小健	复旦大学
娄玉霞	上海师范大学
郭 滨	复旦大学
黄 燕	复旦大学
蔡 亮	复旦大学

前言

细胞生物学是生命科学的重要基础学科，有关细胞的基础知识和理论是现代生命科学的基石，本教材的目的是使中国的高等院校大学本科生初步掌握本课程基本内容、基本原理、基本知识，为培养生命科学、医学和农学等相关学科人才打下基础。

作为实验科学，细胞生物学发展迅速，知识面广，内容更新快，国外原版每套 3~4 年改版一次。另外，我们的第一版教材在使用过程中也发现了一些不足。为了与国际进展接轨，并不断改进，我们从 2014 年着手修订第一版教材。为了更好地完成编写任务，我们还邀请了刚从海外归国的、从事细胞生物学的年轻学者加入改编工作，为本教材编写组增添了新鲜血液。内容上，在原书框架的基础上作了更新和调整，参考了最新的国外教科书和科学杂志、重要科学论文，适当介绍学科发展的前沿，如在第四章中加强了非编码 RNA 的介绍，该领域目前研究很热门，有很多新的突破。书中对专业词汇注明了英文对照，有助于学生掌握专业英语词汇，便于他们理解和阅读专业英文文献。同时，考虑到不同院校的本科教学要求和学时数的限制，我们在内容上尽可能拓宽知识面，同时在内容上尽量避免与其他学科如生物化学、分子生物学等学科的重复，强调基础面，尽量控制其深度和难度，并尽量反映现代细胞及分子生物学的研究前沿和发展趋势。因此，本教材普遍适合农、林、医、师范及综合性大专院校的本科双语教学和中文教学作参考书。

由于工作等多方面原因，参与第一版编写的部分编写人员未能加入第二版修订工作，但正是有了第一版的基础，才使得第二版的改编工作得以顺利完成。尤其要感谢吴超群教授和沈大棱教授，两位德高望重的老教授为了培养年轻的学者能尽快成长，高风亮节，主动让出副主编的位置，让两位青年学者有机会锻炼，正是这种承上启下的传统，使得我们的队伍永远朝气蓬勃，充满生机。参与第二版编写工作的老师还有：刘志学、曲志才、吴超群、张红锋、张鹭、胡小健、郭滨、黄燕和蔡亮等。感谢各位老师的辛勤劳动！

由于本教材是由多位研究者共同参与编写，虽经主编和副主编统稿校对，但由于水平有限，时间仓促，难免有疏漏和不妥之处，欢迎热心的同行及读者批评指正，以便我们在今后的修订工作中不断改进。

主编

2015 年 5 月

第一版 前言

细胞生物学是在显微、亚显微和分子水平三个层次上,研究细胞的结构和功能的科学,旨在探索生物体的生长发育、繁殖分化、遗传变异、运动迁徙、衰老死亡等生命活动基本规律。细胞是一切生命活动的结构与功能的基本单位,几乎所有生物学关键问题都必须在细胞中找寻答案。

细胞生物学是基础生物学与生命科学各学科之间的桥梁,从这一意义上来说,细胞生物学是一门承上启下的学科,与分子生物学一起同是现代生命科学的基础,广泛地渗透到医学、遗传学、发育生物学、生殖生物学、神经生物学和免疫生物学等生命科学各领域的研究中。现代细胞生物学与物理学、化学、信息科学、材料科学、计算机科学等各领域间形成广泛的交叉,并与农业、医学和生物高技术的发展有极为密切的关系。

细胞生物学又是一门日新月异的基础学科,对生物体从宏观到微观分子的深入探索,以及从微观分子到完整生物体的系统生物学整合,细胞生物学都是最为关键的篇章。本课程的目的使本科学生初步掌握细胞生物学的基本原理、基本知识和基本实验技能,为深入学习生命科学各科类奠定基础。同时,本课程融科学理论原理与实验方法于一体,强调基础理论与应用的紧密结合,强调培养学生应用细胞基本特点解决实际科学问题的能力。

细胞生物学发展迅速,知识面广,内容更新快。国外教学用书每3~4年改版一次;为了与国际进展同步,让学生毕业后尽快完成学习到研究的转变,由本课程小组主持并邀请国内外多所大学的十多名教授专家和美国科学院院士一起研讨编写相关教材。2006年正式出版双语教材《Cell Biology》,该双语教材受到采用学校师生的普遍欢迎。但在教学中,我们发现完全用英文教材会影响到学生对基础知识的理解,并影响到知识面的拓展,如果能有配套的中文教材,会更好地帮助学生理解,因此本课程小组决定着手编写中文版的细胞生物学教材,编写过程中又有多位教师加盟。

本中文教材相比于英文教材,内容上更加丰富,在阐明基本概念、原理的同时,参考了最新的国外教科书和科学杂志、重要科学论文,适当介绍学科发展的前沿,并对专业词汇注明了英文,使学生在知识学习的同时也能够提高专业英语水平,有利于增强专业论文的阅读能力。

本教材共十四章,除了传统的内容外,我们特地将“免疫系统的细胞”和“癌细胞”作为独立章节,因为考虑到综合性大学的本科学习以基础课为主,通常没有免疫课程,而癌细胞又是目前研究和进展很活跃的研究领域,它对于我们深入了解细胞的功能具有重要的意义。该教材适合于综合、师范、农学和医学类院校本科生的细胞生物学教学。

本教材由多位在科研和教学第一线的老师参与编写,既有经验丰富的老教授,又有刚从海外留学归来的青年教师。完稿后,部分编委参与校稿,最后由主编统稿。另外,复旦大学生命科学学院的王博石、郑霞、孙扬飞、刘岩岩几位同学参与了第十一章的编写,华东师范大学生命科学学院生命科学实验教学中心刘欢老师,以及复旦大学生命科学学院的周翔达和张聪哲同学帮助做了部分图片,复旦大学生命科学学院的杨鲜梅老师也对部分章节进行校

对，在此表示衷心的感谢！另外，在编写过程中，一直得到化学工业出版社刘畅编辑的建议和帮助，在此一并表示衷心的感谢！

本教材由多位作者共同参与编写，虽经轮流传阅，相互修改，但由于水平有限，时间仓促，难免有疏漏和错误之处，欢迎热心的同行及读者批评指正，以便我们在今后的修订工作中不断改进。

编者

目录

第一章 细胞与细胞生物学	1
第一节 细胞生物学的发展简史	1
一、显微镜的发明	2
二、细胞的发现与描述	3
三、细胞分裂与染色体的研究	5
四、细胞器的发现	5
五、分子细胞生物学的发展	6
第二节 细胞学说的创立	7
一、细胞理论	7
二、原生质理论	7
三、现代细胞理论	8
第三节 细胞的化学组成	9
一、细胞的化学基础	9
二、细胞的基因	10
第四节 生物体由细胞组成	12
一、细胞是生命活动的基本单位	12
二、细胞的多样性	14
三、细胞的同一性	17
第五节 细胞的一般结构	21
一、原核细胞的结构	21
二、真核细胞的结构	22
第六节 细胞生物学研究进展	24
一、干细胞工程及其在医学的应用	25
二、人造细胞	26
三、虚拟细胞	27
四、细胞组学	27
本章小结	28
思考题	28
参考文献	28
第二章 细胞生物学研究方法	30
第一节 细胞形态结构的观察方法	30
一、光学显微镜	30
二、电子显微镜	36
第二节 细胞组分的分析方法	38
一、用超速离心技术分离细胞器与生物大分子及其复合物	38
二、细胞内生物大分子的示踪技术、原位杂交	40
三、应用放射自显影技术研究生物大分子在细胞内的合成动态	41
四、流式细胞技术、技术进展和功能	41
第三节 细胞培养、细胞工程与组学研究技术	41
一、细胞培养	41
二、细胞工程	43
三、基因转染与敲除	43
四、组学研究技术	44
本章小结	45
进展	46
思考题	46
参考文献	46
第三章 细胞膜与表面	47
第一节 细胞膜	47
一、细胞膜的组成	47
二、细胞膜的结构和功能特征	53
第二节 物质的跨膜运输	56
一、转运蛋白和主动运输	56
二、离子通道运输	61
第三节 细胞表面和细胞外	65
一、细胞表面	65
二、细胞外被和胞外基质	74
本章小结	80
进展	81
思考题	81
参考文献	81
第四章 核糖体与 RNA	83
第一节 细胞质	83
一、细胞质的组成	83
二、细胞质遗传	86
第二节 核糖体	86
一、核糖体的基本类型与成分	86
二、核糖体的结构与生物发生	88
三、核糖体的功能	91
四、多聚核糖体	97
第三节 非编码 RNA	97
一、核酶	98

二、小 RNA	106	第三节 中间纤维	189
三、长链非编码 RNA	110	一、中间纤维的化学组成	189
本章小结	115	二、中间纤维蛋白的翻译后修饰	190
进展	116	三、中间纤维的组装	191
思考题	116	四、中间纤维结合蛋白	191
参考文献	117	五、中间纤维的功能	191
第五章 细胞内膜系统	118	第四节 细胞骨架纤维间的相互联系	193
第一节 内质网	118	一、微丝与微管间的相互联系	194
一、内质网的结构	119	二、微管与中间纤维间的相互联系	194
二、RER 与蛋白质合成	120	三、微丝与中间纤维间的相互联系	194
三、ER 与蛋白质的修饰、加工和组装	125	四、微丝、微管及中间纤维间的相互联系	194
四、脂类合成	128	本章小结	194
五、ER 的其他功能	128	进展	195
第二节 高尔基复合体	129	思考题	196
一、高尔基体的基本结构	130	参考文献	196
二、主要功能	131	第七章 细胞的能量代谢	198
三、高尔基体的发生	134	第一节 线粒体的结构与功能	199
第三节 溶酶体与过氧化物酶体	135	一、线粒体的形态结构	199
一、溶酶体的结构和性质	135	二、线粒体的功能	201
二、溶酶体的发生	137	第二节 叶绿体的结构与功能	207
三、溶酶体的功能	139	一、叶绿体的形态结构	207
四、溶酶体与疾病	141	二、叶绿体的功能	209
五、过氧化物酶体	143	第三节 线粒体和叶绿体蛋白质合成与定位	217
第四节 膜泡运输	145	一、线粒体蛋白质合成与定位	217
一、膜泡运输的种类	145	二、叶绿体蛋白质合成与定位	221
二、膜泡运输的定向机制	150	第四节 线粒体和叶绿体的增殖与起源	222
三、细胞的内吞作用	153	一、线粒体的增殖与起源	222
四、细胞分泌	158	二、叶绿体的增殖与起源	223
本章小结	162	本章小结	224
进展	163	进展	225
思考题	163	思考题	225
参考文献	163	参考文献	225
第六章 细胞骨架	165	第八章 细胞核与染色体	227
第一节 微丝	166	第一节 细胞核的形态和结构	227
一、微丝的组成及结构	166	一、细胞核的形态、大小、数目和位置	227
二、微丝的组装及动力学特征	167	二、细胞核的基本结构和功能	228
三、微丝结合蛋白	169	第二节 核被膜的结构与功能	228
四、微丝的功能	170	一、核被膜	228
第二节 微管	177	二、核孔复合体	230
一、微管的组成及结构	178	三、核纤层	237
二、微管的组装及动力学特征	179	第三节 染色质	239
三、微管组织中心	182		
四、微管结合蛋白	183		
五、微管的功能	183		

一、染色质 DNA 的类型	239	第五节 细胞连接与黏附依赖的细胞	
二、染色质蛋白	240	通信	291
三、染色质的基本亚单位——核小体	243	一、紧密连接与细胞通信	291
四、染色质组装的结构模型	244	二、黏着带与细胞通信	292
五、染色质结构和组蛋白修饰决定基因		三、桥粒与细胞通信	292
活性	246	四、缝隙连接细胞通信	292
六、常染色质和异染色质	250	五、黏附分子介导的细胞通信	292
第四节 染色体	251	六、突触	294
一、中期染色体的形态结构	252	七、细胞与外基质的连接通信	295
二、染色体 DNA 的三种功能元件	255	第六节 植物的细胞信号转导	295
三、核型与染色体显带	257	一、植物激素	295
四、巨大染色体	258	二、生长素途径	296
第五节 核仁	262	三、赤霉素途径	296
一、核仁的超微结构	262	四、细胞分裂素途径	297
二、核仁的功能	263	五、脱落酸途径	298
三、核仁周期	265	六、乙烯途径	299
第六节 核基质	266	七、油菜素甾醇途径	299
一、核骨架的组成	266	本章小结	300
二、核骨架的功能	267	进展	301
本章小结	268	思考题	301
进展	269	参考文献	302
思考题	269	第十章 细胞分裂和细胞周期	303
参考文献	270	第一节 概述	303
第九章 细胞通信和信号转导	271	第二节 二分裂和无丝分裂	305
第一节 概述	271	一、二分裂	305
一、细胞通信方式	271	二、无丝分裂	307
二、细胞信号转导	273	第三节 有丝分裂与无性繁殖	308
三、信号分子	275	一、前期——复制后的中心体移动有助于	
四、信号受体	276	形成纺锤体的两极	310
五、第二信使	277	二、前中期——染色体被“捕捉”到	
六、终效应分子	278	纺锤体上	311
七、细胞信号转导途径网络	279	三、中期——染色体排列到纺锤体的	
第二节 一氧化氮介导的信号转导	279	赤道面上	313
一、一氧化氮/环鸟苷磷酸途径	280	四、后期——姊妹染色单体分开	314
二、一氧化氮与其他靶蛋白分子的互相		五、末期——细胞核膜的重建	316
作用	280	六、胞质分裂——子细胞产生	316
第三节 细胞膜受体介导的信号转导	281	七、有丝分裂中的细胞器	318
一、离子通道偶联受体途径	281	八、有丝分裂与无性繁殖	319
二、G 蛋白偶联受体途径	282	第四节 减数分裂与配子发生	319
三、酶联受体途径	284	一、减数分裂的基本过程	320
第四节 细胞核受体介导的信号转导	288	二、染色体联会和染色单体交换	324
一、核受体的结构与功能	288	三、减数分裂与真核生物的配子发生	327
二、核受体的种类	288	第五节 细胞周期及其调控	334
三、核受体的辅调节因子	290	一、细胞周期的概念	334

二、细胞同步化	335	一、中枢免疫器官	404
三、细胞周期调控	336	二、外周免疫器官	405
本章小结	344	第二节 固有免疫系统的细胞	406
进展	345	一、固有免疫的防御机制	406
思考题	345	二、吞噬细胞	407
参考文献	346	三、巨噬细胞	407
第十一章 细胞分化与基因表达调控	347	四、树突状细胞	409
第一节 细胞分化及其调控机制	347	五、NK 细胞	411
一、细胞分化	347	六、粒细胞	412
二、细胞分化的调控机制	354	第三节 适应性免疫系统的细胞	413
三、再生医学	356	一、适应性免疫的防御机制	413
第二节 细胞分化中基因表达的调控	358	二、B 淋巴细胞	414
一、细胞分化过程中的基因差异性		三、T 淋巴细胞	419
表达	358	四、抗原呈递	424
二、转录水平上对基因表达的调控	360	本章小结	428
三、转录后水平上对基因表达的调节	362	进展	429
四、翻译和翻译后加工水平的调控	363	思考题	430
五、真核细胞基因表达的表观遗传学		参考文献	430
调控	367	第十四章 癌细胞	431
本章小结	369	第一节 癌细胞的基本知识	431
进展	370	一、肿瘤的类型	431
思考题	370	二、癌细胞的基本特征	432
参考文献	370	第二节 肿瘤的发生	436
第十二章 细胞衰老与凋亡	372	一、肿瘤形成的阶段	437
第一节 细胞衰老	372	二、肿瘤发生的环境因素	437
一、细胞衰老的复杂性	372	第三节 参与肿瘤形成的基因	440
二、细胞衰老的分子基础	375	一、原癌基因和癌基因	440
三、细胞衰老的信号途径	379	二、抑癌基因	442
第二节 细胞凋亡	381	第四节 肿瘤的遗传和表观遗传的改变	445
一、细胞凋亡的主要特性	381	一、肿瘤分子遗传学	445
二、参与细胞凋亡的分子	384	二、表观遗传学变异	447
三、细胞凋亡的机制	390	三、肿瘤的转录调控改变	448
第三节 衰老或凋亡	395	第五节 肿瘤的诊断和治疗	450
一、细胞凋亡与衰老之间的联系	396	一、肿瘤的病理诊断	450
二、潜在的凋亡与衰老选择机制	398	二、分子诊断	450
本章小结	400	三、癌症的治疗	452
进展	400	本章小结	457
思考题	401	进展	457
参考文献	401	思考题	458
第十三章 免疫系统的细胞	403	参考文献	458
第一节 免疫器官	404		

第一章 细胞与细胞生物学

生命是大自然的杰作，生命的载体——生物体出现在蔚蓝色星球上是宇宙的奥秘；一切生物体最终由细胞组成又是生命的玄妙。因此研究生命及其起源，也许是最令人神往的科学探索之一。生命在行动，生命在进化，它轻柔地如微风拂过湖面，细微地如银针跌落地面，似乎无法触及，但只要静下心来，耐心守候则无时无刻不在感受它的存在。科学总是让人充满期待，要了解生命的奥妙，就必须从研究细胞开始，这是我们探讨生命科学时尚话题的起点。五百多年以来，人类通过对病毒、微生物、植物、线虫、环节动物、节肢动物和软体动物等生物的探究，直至对鱼类、两栖类和哺乳动物的研究，积累了有关细胞的丰富信息。本章将分别介绍人类认识细胞的历史、细胞学说的创立与发展、细胞的基本化学组成、细胞的结构与相关分子、为何细胞成为生命活动的基本单位。

细胞生物学 (cell biology) 是以动态观点、系统的观点和结构与功能统一的观点，从显微水平、超微水平和分子水平等不同层次，研究细胞的生命活动规律以及整合功能，阐明其生命活动基本规律的科学。细胞生物学涉及生物化学、微生物学、生物物理学、分子生物学、遗传学、细胞生理学、细胞解剖学、免疫学、神经生物学等学科。学习细胞生物学可以帮助我们了解基本的细胞生物学概念与法则，从分子水平层面认识单细胞与多细胞生物，领悟细胞的化学、物理学和数学的基础，懂得科学研究方法在探索生命现象中的重要性，学习批判性地评价信息及数据、提出假设、设计实验来解答感兴趣的生物学问题，并掌握分子与细胞生物学的专业知识。

现代细胞生物学已经可以从分子水平阐明细胞的结构与功能，这应该归功于二十世纪八十年代以来基因组学 (genomics)、蛋白质组学 (proteomics)、代谢组学 (metabolomics) 和系统生物学 (systems biology) 等分子水平系统性研究的巨大进步。细胞生物学与分子生物学的融合，使细胞生物学取得了突破性的进展，正逐渐形成新的概念与新的领域。在 21 世纪，细胞生物学将继续迅猛发展，成为当代生物科学中发展最快的一门尖端学科，是生物、农学、医学、畜牧、水产和许多生物相关学科的基础。

人类对生物体的认识经历了数百年从宏观到微观的历程，并且还在不断地继续。随着现代科学技术的发展，人类认识生命的脚步也从未停歇过。自 1665 年英国科学家 Robert Hooke 使用由两片凸透镜制成的显微镜观察生物体开始，人类便踏上了从细胞水平观测生命的道路，对组成细胞的 DNA、mRNA、蛋白质和代谢产物等分子的鉴别和深入研究并探索其功能是现代细胞生物学的宗旨。

第一节 细胞生物学的发展简史

一个多世纪以来，细胞生物学逐渐形成，而且不断地从其他学科中吸取精华。1892 年德国动物学家 Oscar Hertwig 出版的 “Text-book of the embryology of man and mammals”

一书中提出：生物体水平的活动是细胞水平活动的反映，这使得细胞学成为生物科学的一个独立分支。1953年Watson和Crick提出DNA双螺旋结构模型标志着分子生物学(Molecular Biology)的诞生；1946年阿根廷布宜诺斯艾利斯大学细胞生物学系Eduardo De Robertis等第一次出版了有关细胞生物学的专著“General Cytology”，1965年出版第四版时他们将书名改为“Cell Biology”，后又改名为“Cell and Molecular Biology”，这可以视为细胞生物学诞生的标志。现在“cytology”的含义发生了变化，多数情况下成为细胞病理学(cytopathology)的同义词，专指从细胞的结构分析来诊断疾病的学科。20世纪80年代，由于分子生物学的巨大进步，催生了分子细胞生物学(Molecular Cell Biology)。追溯细胞生物学的发展历史可见，人类对细胞认识的每一步深化都不可能脱离特定的背景和条件，既要有显微观察手段的进步，也要有前人知识的参与；既有直接知识的获得，也需要前人智慧的启迪。

一、显微镜的发明

显微镜的发明，使人类看到了许多以前从未看到过的生物与组成生物体的细胞，也使人看到了细胞内的许多微小结构，从而对细胞生物学的发展起着重要的推动作用。

人类从诞生的那天起就不断地探索着物质世界，并认识到对物质世界需要从宇观世界、宏观世界和微观世界三个层面进行研究。细胞属于微观世界，非常小，要借助显微镜、电子显微镜观察和研究(图1-1)。早在公元前一世纪，人们就已发现通过球形透明物体去观察微小物体时，可以使其放大成像。后来逐渐对球形玻璃表面能使物体放大成像的规律有了认识。十七世纪中叶，英国的R. Hooke和荷兰的A. Leeuwenhoek都对显微镜的发展做出了卓越的贡献。他们利用自制的显微镜，在动、植物机体微观结构的研究方面取得了杰出成就。十九世纪，高质量消色差浸液物镜的出现，使显微镜观察微细结构的能力大为提高，为生物学家和医学家发现细菌和微生物提供了有力的工具。在显微镜本身结构发展的同时，显微观察技术也在不断创新：1850年出现了偏光显微术，1893年出现了干涉显微术，1935年

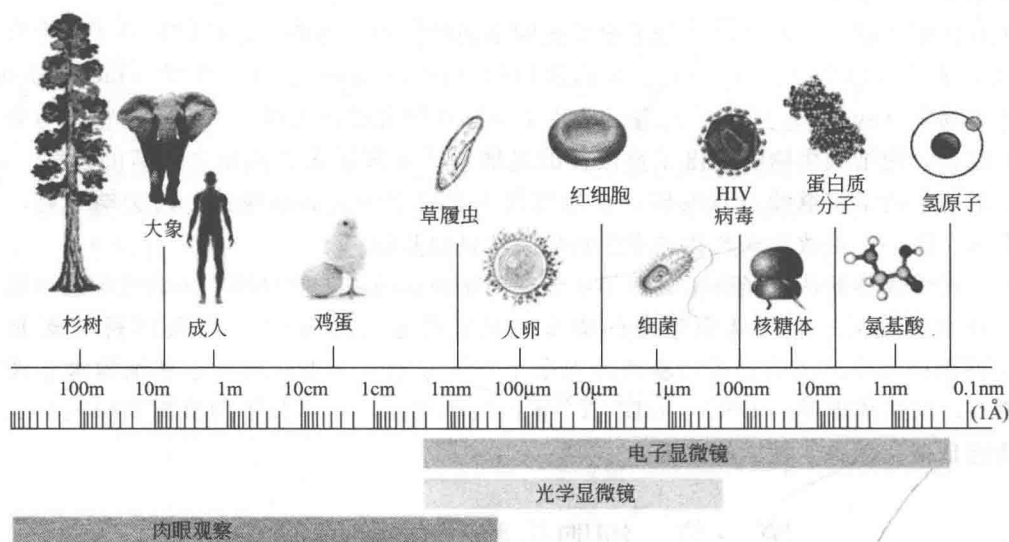


图 1-1 细胞的大小

电子显微镜可以观测小于 $100\mu\text{m}$ 的物体，而光学显微镜最大分辨率为 $1\mu\text{m}$ 左右。

1cm 等于 10mm ， 1mm 等于 $1000\mu\text{m}$ ， $1\mu\text{m}$ 等于 1000nm ， 1nm 等于 $10\text{\AA}$

荷兰物理学家 Frits Zernike 创造了相衬显微术, 他为此在 1953 年获得了诺贝尔物理学奖。紫外荧光显微镜是用紫外线激发荧光来进行观察的显微镜。某些标本在可见光中觉察不到结构细节, 但经过染色处理, 用紫外线照射时可因荧光作用而发射可见光, 形成可见的图像。这类显微镜常用于生物学和医学中, 与计算机联用, 实现检测和信息处理的自动化。

随着激光技术的发展, 显微观察技术发生了飞跃。20 世纪 80 年代, 科学家以激光束代替传统的显微镜光源, 制造出激光扫描共聚焦显微镜 (laser scanning confocal microscope, LSCM), 使分辨率达到 $0.2\mu\text{m}$, 对活细胞和组织或细胞切片进行连续扫描, 实现多重荧光的同时观察, 可获得精细的细胞骨架、染色体、细胞器和细胞膜系统的高对比度、高解析度三维图像。二十一世纪初, 由于物理学界接二连三出现的重大科研进展的推动, 显微观察技术经过长期发展, 终于研制出超高分辨率荧光显微镜, 其分辨率可以达到 20nm 。具有代表性的是光敏定位显微镜 (photoactivated localization microscopy, PALM)、随机光重建显微镜 (stochastic optical reconstruction microscopy, STORM) 和受激发射损耗显微镜 (stimulated emission depletion microscopy, STEDM), 这些显微镜显著提高了荧光成像分辨率, 实现了观测纳米级生物世界的理想。

近年来, 随着三维显示技术的发展, 利用光场显微镜 (light-field microscopy, LFM) 对微观物体三维信息的获取与显示, 从而创造实时的三维图像。2014 年美国麻省理工学院和奥地利维也纳大学的研究人员将这种光场显微镜应用于线虫神经元活动成像, 揭示活体生物大脑里的神经活动规律。用 LFM 只需要几毫秒时间就可以获得神经元互动的 3D 图像, 而利用激光束扫描技术则要求对每一个点都必须单独扫描, 捕捉这样的图片需要耗费大量的时间, 但是 LFM 的分辨率还需要提高。

同时, 由于电子学的进步, 以电子束为光源的电子显微镜 (electron microscopy) 及相关研究进入一个快速发展的阶段。电子显微镜的奋斗目标主要是力求观察更微小的物体结构、更细小的实体、甚至单个原子, 并获得有关试样的更多的信息。经过五十多年的发展, 电子显微镜 (electron microscope, EM) 已成为现代科学技术中不可缺少的重要工具。透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 的分辨率为 $0.1\sim 0.2\text{nm}$, 放大倍数为几万倍至百万倍, 用于观察超微结构, 即小于 $0.2\mu\text{m}$ 的光学显微镜下无法看清的结构, 在基础理论、仪器研制、材料科学、生命科学等领域的应用得到了迅速发展。高压透射电子显微镜 (high voltage transmission electron microscope, HVTEM) 的加速电压可达到 3000kV , 具有穿透本领强、辐射损伤小、可以配备环境样品室及进行各种动态观察等优点, 分辨率也已达到或超过 2nm 。在超高压电镜上附加充气样品室, 使人们可以观察活细胞内的超微结构动态变化。人类可以观察到相当于一百亿分之一米的微观世界。这个历史性的突破使得高分辨透射电镜第一次拥有可直接观察的、优于 0.1nm 的分辨率, 而不需要常规的计算机辅助分析。

二、细胞的发现与描述

绝大多数细胞都非常微小, 超出人的视力极限, 观察细胞必须用显微镜。“cell (细胞)”一词是十七世纪英国科学家 Robert Hooke 在用自制的显微镜观察软木塞的切片时, 看到软木中含有一个个小室而以之命名的。其实当时发现的这些小室并不是活的结构, 而是软木细胞壁所构成的空隙, 但细胞这个名词就此被沿用下来 (图 1-2)。实际上远在公元前科学家就对生物体的细微结构开始了各种探索, 而这种探索的深入与观察工具的不断进步紧密关联, 回顾人类对细胞的认识过程, 应用技术进步与基础科学发展的互相依赖和互相推动

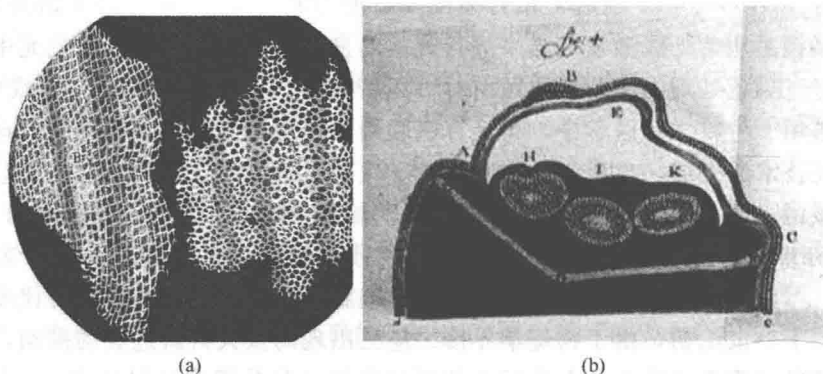


图 1-2 Hooke 描述软木的细胞及 Leeuwenhoek 观察到的小麦胚细胞
(a) 英国科学家 Robert Hooke 描述软木的细胞；(b) 荷兰科学家 Antonie van Leeuwenhoek 第一次观察到小麦胚的活细胞

可见一斑。

1590 年，荷兰人 Hans Jansen 和 Zacharias Jansen 父子用两个透镜简单组合制造出的原始复合式显微镜，为人类打开了微观世界的大门。

1665 年，英国科学家 Robert Hooke 使用有两片凸透镜组成的显微镜，检查了多种日常所见的生物样本，例如低等的海绵、木头、海草、树叶表面、头发、孔雀羽毛、苍蝇翅膀、蚕卵、小虱、跳蚤和虱子等的结构，还包括对软木细胞结构的描述。

1668 年，意大利医生 Francesco Redi 第一次用实验证明腐肉不能生蛆，蛆是苍蝇在肉上产的卵孵化而来。有力地否定了十九世纪前广泛流传的关于生命起源的自然发生说 (spontaneous generation)。

1674 年，荷兰科学家 Anton van Leeuwenhoek 通过改进透镜加工技术，生产出短焦距、大孔径透镜，大大提高了显微镜的放大倍数，用于观察微生物。

1676 年，Anton van Leeuwenhoek 首次报道了水滴中的微小动物 (animalcules)。

1683 年，Anton van Leeuwenhoek 首次报道观察到细菌 (bacteria)。

1759 年，德国胚胎学家 Caspar Friedrich Wolff 推测动物胚胎中的所有器官都由显微镜下才能观察到的许多小球组成。

1774 年，意大利生理学家 Felice Fontana 利用简单的显微镜描述了美洲电鳗 (electric eel) 皮肤细胞核 (nucleus) 中的核仁 (nucleolus)，但是核仁的功能在两个世纪后才得到全面描述。

1809 年，法国生物学家 Jean Baptiste de Lamarck 提出：物体若其组成部分不是细胞性组织，或不由细胞组织所形成者，不可能有生命。他假设了所有生物体都由细胞组成，但是当时还没有详细证据支持这个说法。

1824 年，法国生理学家 Henri Dutrochet 进一步描述了细胞的原理，他认为所有的有机组织实际上都由非常小的球形细胞组成，由简单的黏附力组合在一起。

1830 年，德国内科医生与植物学家 Franz Meyen 描述每个植物细胞是独立的、非依赖性的完整体，可以自我营养和自我增大。

1831 年，英国植物学家 Robert Brown 报告了他对植物细胞的显微镜观察结果，确定细胞中广泛存在细胞核 (nuclei)。

1832年,比利时人 Barthelemy C. Dumortier 观察了藻类的细胞分裂,并认为细胞来源于原来存在的细胞。

1838年,德国植物学家 Matthias Jakob Schleiden 发现无论怎样复杂的植物都由形形色色的细胞构成。

1839年,德国人 Hugo von Mohl 研究了植物原生质,仔细观察了植物的细胞分裂,认为是植物的根和芽尖极易观察到的现象。

1839年,德国生理学家施旺(Theodor Schwann)发现动物体由细胞组成。以后又进一步发现动物细胞内也有细胞核的存在,在此基础上他成为细胞学说的创立者之一。

1855年,德国病理学家魏尔啸(Rudolph Virchow)是细胞病理学创始人,他应用光学显微镜观察到所有活细胞只来源于活细胞。即认为个体的所有细胞都是由原有细胞分裂产生的,现在除细胞分裂外还没有证据说明细胞繁殖有其他途径。

1861年,英国内科医师、显微学家 Lionel Smith Beale 和德国动物学家 Max Johann Sigmund Schultze 在前人工作的基础上,提出了“原生质理论”(protoplasm theory),把细胞明确地定义为“细胞是具有细胞核和细胞膜的活物质”。

1866年,奥地利遗传学家孟德尔(Gregor Mendel)宣读了自己的豌豆杂交实验结果,遗憾的是其工作的价值被埋没了三十多年后才被重视,使孟德尔成为现代遗传学之父,是这门重要生物学科的奠基人。

三、细胞分裂与染色体的研究

从十九世纪中期到二十世纪初,关于细胞核和染色体的研究有了长足的进展。1855年魏尔啸用光学显微镜观察到所有细胞都是由已有细胞分裂产生的。1873年,德国动物学家施耐德(Anton Schneider)发现了细胞分裂过程中的染色体。1875年,德国科学家 Eduard Strasburger 发现植物细胞核的分裂,发表在题为“Zellbildung und Zellteilung”(Cell Formation And Cell Division)的论文中。1878年,德国细胞学家 Walther Flemming 首次发现动物细胞的有丝分裂,并提出有丝分裂(mitosis)的概念,同时还首先观察到细胞核里存在着嗜碱性染料的细丝状物质,命名为 chromatin(染色质)。接着,1888年德国解剖学家 Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz 才把细胞分裂时出现的着色物质正式命名为 chromosome(染色体)。

海胆卵细胞(sea urchin egg)的减数分裂(meiosis)于1876年首先由德国动物学家 Oscar Hertwig 描述,比利时胚胎学家 Edouard Van Beneden 于1883年再一次报告了蛔虫卵的减数分裂,1890年德国生物学家 August Weismann 首次指出了减数分裂在生殖和遗传中的重要意义,合理地解释了生殖细胞的分裂与遗传物质向子代传递的方式。

1956年,蒋有兴(美籍华人)利用徐道觉发明的低渗处理技术,证实了人体细胞的染色体数量为 $2n$, 46条。1959年,法国遗传学家 Jérôme Jean Louis Marie Lejeune 发现先天愚型患儿的体细胞内比正常人多了一条21号染色体。这是人类发现的第一种染色体异常导致的疾病,从而开创了医学研究的一个新领域——医学细胞遗传学(medical cytogenetics)。

四、细胞器的发现

19世纪,高质量消色差浸液物镜的出现,使显微镜观察微细结构的能力大为提高。19世纪70年代,德国物理学家、光学家 Ernst Karl Abbe 奠定了显微镜成像的古典理论基础。以后随着显微镜本身结构发展的同时,显微观察技术也在不断创新。1850年出现了偏光显微术,1893年出现了干涉显微术,1935年荷兰物理学家 Frits Zernike 创造了相衬显微术。

进入二十世纪,光电子技术得到了长足的发展,1933年德国物理学家 Ernst Ruska 和 Max Knoll 证实了电子显微镜放大成像的可能性,从而制成了第一台透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM),突破了光学显微镜分辨极限。然后,1935年 Max Knoll 首先获得硅钢材料的表面电子扫描照片,1965年剑桥大学教授 Sir Charles Oatley 根据德国应用物理学家 Manfred von Ardenne 1938年的研究成果,生产了第一台扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 并走向市场。1981年 IBM 苏黎世实验室的 Gerd Binnig 和 Heinrich Rohrer 根据 Ernst Ruska 的理论发明了扫描隧道显微镜 (scanning tunneling microscope, STM),其特点是具有原子量级高分辨率,并可在大气、真空、溶液等环境下实时地得到真实空间中导电物体表面的三维图像。1986年 Ernst Ruska、Gerd Binnig 和 Heinrich Rohrer 被授予诺贝尔物理学奖。随着显微镜制造和显微观察技术的迅速发展,为发现细胞器并研究它们的分子结构不断地提供有效的工具。

1880年,德国生物学家 Rudolf Albrecht von Kölliker 首先观察到细胞内细小的线状结构,1882年德国细胞学家 Walther Flemming 称之为“fila”,1892年德国病理学家 Richard Altmann 描述为“bioplasts”,1897年德国医生 Karl Benda 命名为线粒体。

1883年,法国植物学家 Andreas Franz Wilhelm Schimper 观察到高等植物细胞的叶绿体,在此基础上,1905年俄罗斯植物学家 Konstantin Mereschkowsky 提出了线粒体的内共生起源理论。

1888年,德国动物学家 Theodor Heinrich Boveri 发现细胞的中心体 (centrosome)。

1895年,德国生理学家 Charles Ernest Overton 提出假设认为细胞膜由脂质分子组成,具有半透性。

1898年,意大利医生 Camillo Golgi 发现高尔基器。

1945年,加拿大细胞学家 Keith R. Porter、比利时生物学家 Albert Claude 和 Ernest F. Fullam 共同发现内质网。

1952年,罗马尼亚-美国生物学家 George Emil Palade 观察到细胞的线粒体。

1954—1959年,比利时细胞学家 Christian de Duve 发现过氧化物酶体 (peroxisomes) 和溶酶体 (lysosome)。

1958年,罗马尼亚-美国生物学家 George Emil Palade 发现粗面内质网表面附有富含 RNA 的颗粒,1958年 Richard B. Roberts 命名这些颗粒为“ribosome”(核糖体)。

五、分子细胞生物学的发展

在 20 世纪 30 年代,许多生物化学家发现细胞内的许多分子参与了各种复杂的化学反应,因此分子生物学 (molecular biology) 逐步建立。分子生物学是从分子水平研究生物大分子的结构与功能,从而阐明生命现象本质的科学,自 20 世纪 50 年代以来,分子生物学成为生物学的前沿与增长点。分子生物学是跨生物学和化学的研究,涵盖了遗传学、生物化学和生物物理学等学科。分子生物学主要以细胞为模型,致力于对细胞中不同系统之间相互作用的理解,包括 DNA、RNA 和蛋白质等大分子生物合成之间的关系,以及它们之间相互作用的调控。由此可见,细胞生物学作为分子生物学发展的基础,分子生物学的发展给细胞生物学以新的内涵,实际上两者已经难以决然区分。分子细胞生物学 (molecular cell biology) 就是细胞生物学与分子生物学结合,并且以细胞为对象,侧重于分子水平上研究细胞生命活动的分子机制,即研究细胞器、生物大分子与生命活动之间的变化发展过程,研究它们之间的相互关系,以及它们与环境之间的相互关系。还包括了细胞在发育、遗传、信息传递中的