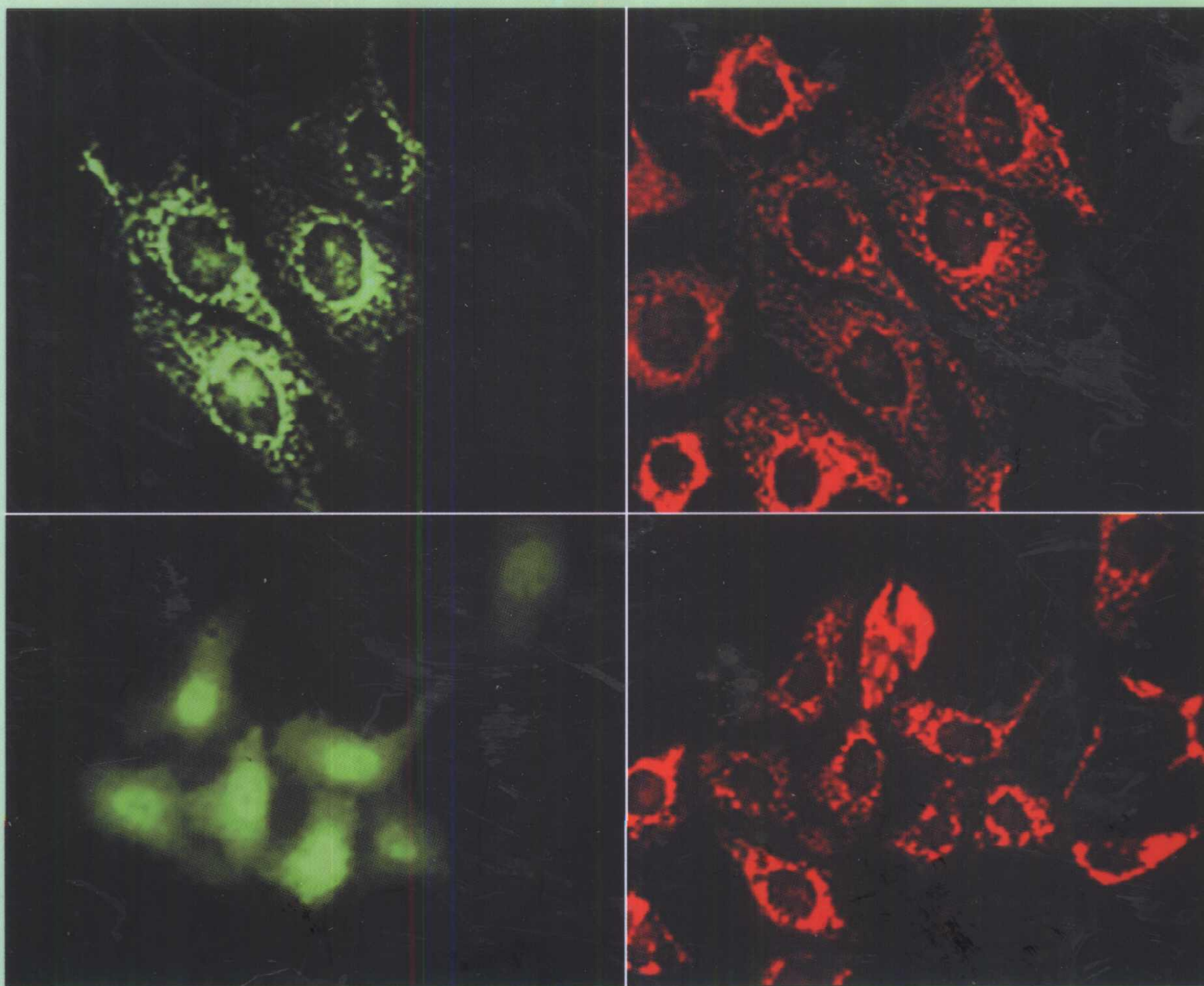


细胞生物学

主 编 刘凌云 薛绍白 柳惠图



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

图书在版编目(CIP)数据

细胞生物学 / 刘凌云 薛绍白 柳惠图主编. - 北京: 高等教育出版社, 2002

ISBN 7-04-011095-4

I. 细… II. 刘… III. 细胞学: 生物学 - 高等学校 - 教材 IV. Q2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 098200 号

封面图片说明 上左: 用 103 - 162 Bid - GFP 转染的 HeLa 细胞呈绿色荧光; 上右: 用 MitoTracker 标记 HeLa 细胞线粒体呈红色荧光; 下左: 用 113 - 162 Bid - GFP 转染的 HeLa 细胞呈绿色荧光; 下右: 用 MitoTracker 标记 HeLa 细胞线粒体呈红色荧光。Bid 蛋白是介导线粒体释放细胞色素 c 的促凋亡因子, 从其与线粒体共定位看, 上边一组照片显示: 103 - 162 Bid 是 Bid 的线粒体定位结构域。这些照片是由美国德州达拉斯(Dallas)西南医学中心方敏博士、Mike Lutte 博士和王晓东教授惠赠(方敏博士和王晓东教授系北京师大生物系的校友)。

策划编辑	吴雪梅	责任编辑	邹学英	封面设计	张楠
版式设计	李杰	责任印制	陈伟光		

细胞生物学

刘凌云 薛绍白 柳惠图 主编

出版发行 高等教育出版社

社址 北京市东城区沙滩后街 55 号

电话 010 - 64054588

网址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

邮政编码 100009

传真 010 - 64014048

经销 新华书店北京发行所

印刷 北京民族印刷厂

开本 850 × 1168 1/16

印张 24.25

字数 550 000

版次 2002 年 4 月第 1 版

印次 2002 年 4 月第 1 次印刷

定价 31.50 元

版权所有 侵权必究

前 言

细胞生物学是生命科学中一门发展十分迅速的重要基础学科。从细胞学的诞生到细胞生物学,按其自然发展经历了细胞显微、亚显微和分子三个水平的发展时期。细胞学是从显微和亚显微两个结构层次上研究细胞;细胞生物学是细胞学发展的高级阶段,发展到从分子水平研究细胞,从显微、亚显微、分子水平三个结构层次上研究细胞结构和功能以阐明生命活动基本规律的各个方面。由于细胞是生命的基本单位,一切生命现象都要从细胞中获得答案,因此,它是生命科学中一个核心部分。近半个世纪以来,在研究细胞的结构与功能、揭示生命奥秘所取得的一系列突破性进展是自然科学中的伟大成就,对人类的健康和生存,对生物的控制、利用和改造都有重要作用。当今世界面临着人口爆炸、环境污染、粮食危机、资源匮乏的严重挑战,对此,生命科学的地位和作用日益突出重要,其中细胞生物学的作用也不容忽视。

我国高等院校早已将细胞生物学列为生物学及其相关专业必修课或选修课,一些各有侧重和特色的细胞生物学教材相继问世。但从我国高等教育蓬勃发展和教改形势的要求来看,仍感不足。高教出版社希望有一本字数较少、质量较高的本科生教材,并约请我们承担这项任务。我们分析了国内外 20 世纪 80 年代以来出版的细胞生物学和分子细胞生物学教材,根据我校多年的教学经验和体会确定了本书的特点和编写原则。

(1) 本书内容以真核细胞的结构与功能为重点,突出现代细胞生物学最主要的基本内容,由表及里、由结构到功能、按自然的内在联系依次介绍:细胞膜、细胞内膜系统(包括各种具膜细胞器)、细胞骨架、细胞核与染色体、细胞增殖、分化、细胞信号系统、细胞的衰老死亡以及细胞的起源与演化。这些部分相互联系、相互作用、协调地完成各种生命活动。使学生对细胞的主要结构与功能及其复杂关系和作用以及细胞的起源与演化等有一较系统而全面的了解和认识。

(2) 在各章对细胞的主要结构与功能的阐述,由浅入深,一般由显微、亚显微到分子的结构与功能,尽量联系到学科的前沿或热点,介绍较先进的科学结论。在重要的基本问题方面,有些还跟踪国际上最新进展,力求能反映出最先进的科研成果。当我们的书稿完成后正在校稿时,正值人类基因组图谱公布,于是引用了其中一些有关的工作,确感其内容焕然一新。有些内容也联系到作者自己的科研工作结果,并提供照片。

(3) 注意在重要的基本内容方面尽可能作到理论联系实际。

(4) 注意启发性,对某些较复杂内容常提出一些问题或不同看法,或提示一点解决问题的思路,以促进学生思考。在每章之后列出较详细的内容提要及思考题,引导学生掌握基本内容并学习如何钻研问题。

(5) 注意可读性,除了对各部分内容叙述注意系统性、逻辑性以外,文字力求简明、通顺,深入浅出。

由于细胞生物学内容十分广博复杂,我们决定由多作者撰写。参加撰写人员多为从事有关教学与科研多年的教师,也有新秀。撰写分工:第 1 章绪论(刘凌云教授);第 2 章细胞生物学的研究方法(薛绍白教授、张鸿卿教授);第 3 章细胞(质)膜和第 4 章细胞内膜系统

(刘凌云教授);第5章线粒体与叶绿体(柳惠图教授;李杰芬教授写叶绿体);第6章细胞骨架(张鸿卿教授);第7章细胞核与染色体(柳惠图教授;刘凌云教授写染色质、染色体);第8章细胞增殖及其调控(柳惠图教授;刘凌云教授写减数分裂);第9章细胞分化(王端顺教授);第10章细胞的信号系统和第11章细胞的衰老与死亡(薛绍白教授、桑建利教授);第12章细胞的起源与演化(彭奕欣教授)。

本书还有由李素文教授主编的配套实验教材《细胞生物学实验指导》。

限于我们的水平,书中不妥以至错漏之处在所难免,欢迎读者批评指正。

高等教育出版社林金安、吴雪梅二位同志对本书的出版提出了许多宝贵意见和建议,对书中插图的绘制和安排均付出了辛勤的劳动。没有他们的努力这本书是难以问世的。作者对他们致以衷心的感谢。

主 编

2001年4月

目 录

第 1 章 绪 论	(1)
1.1 细胞生物学及其在生命科学中的地位	(1)
1.1.1 细胞生物学的研究对象和内容	(1)
1.1.2 细胞生物学在生命科学中的地位	(2)
1.2 细胞生物学发展简史	(2)
1.2.1 细胞的发现和细胞学说的建立	(2)
1.2.2 细胞学发展的显微水平时期	(3)
1.2.3 细胞学发展的亚显微水平时期	(4)
1.2.4 细胞生物学的形成和发展	(5)
1.3 细胞生物学研究的实践意义	(7)
1.3.1 医药方面	(7)
1.3.2 农业方面	(9)
内容提要	(9)
思考题	(10)
参考资料	(10)
 第 2 章 细胞生物学的研究方法	 (11)
2.1 光学显微镜技术	(11)
2.1.1 普通复式光学显微镜术	(11)
2.1.2 相差显微镜术和微分干涉显微镜术	(12)
2.1.3 荧光显微镜术	(13)
2.1.4 视频反差增强显微镜术	(13)
2.1.5 激光扫描共焦显微镜术	(14)
2.1.6 定量细胞化学技术	(14)
2.2 电子显微镜技术	(15)
2.2.1 透射电子显微镜术及超薄切片技术	(15)
2.2.2 扫描电子显微镜术	(15)
2.2.3 扫描隧道显微镜术	(16)
2.3 细胞培养	(16)
2.4 细胞及其组分的分离和纯化	(17)
2.4.1 从组织中分离出不同类型的细胞	(17)
2.4.2 用超速离心机分离细胞器和大分子	(17)

2.5	放射自显影技术	(19)
2.6	单克隆抗体	(20)
2.7	重组 DNA 技术	(21)
2.7.1	目的基因的获取	(21)
2.7.2	核酸杂交构成重组 DNA	(22)
2.7.3	重组 DNA 导入受体细胞	(23)
2.7.4	筛选含有重组 DNA 分子的受体细胞	(24)
	内容提要	(24)
	思考题	(25)
	参考资料	(25)
第 3 章	细胞(质)膜	(26)
3.1	膜的分子结构	(26)
3.1.1	流体镶嵌模型	(27)
3.1.2	膜脂双层	(28)
3.1.3	膜蛋白	(31)
3.1.4	膜蛋白与膜脂的结合方式	(33)
3.1.5	膜的流动性	(37)
3.2	细胞被(细胞表面)	(44)
3.2.1	概 念	(44)
3.2.2	细胞被与分子识别	(45)
3.2.3	细胞被与血型抗原	(46)
3.3	通过膜的物质运输	(47)
3.3.1	被动运输	(48)
3.3.2	主动运输	(56)
3.3.3	内吞作用和外排作用	(59)
	内容提要	(70)
	思考题	(72)
	参考资料	(73)
第 4 章	细胞内膜系统	(74)
4.1	细胞内的房室化和蛋白质的分选	(74)
4.1.1	房室化中蛋白质的重要作用	(74)
4.1.2	蛋白质的分选和运输途径	(75)
4.1.3	两种类型的分选信号	(76)
4.2	胞液(细胞质基质)	(77)
4.2.1	胞液的概念和组成	(77)
4.2.2	胞液的功能	(77)

4.3	内质网	(79)
4.3.1	内质网的形态结构和类型	(80)
4.3.2	内质网的功能	(84)
4.4	高尔基器	(95)
4.4.1	高尔基器的形态结构	(96)
4.4.2	高尔基器的功能	(98)
4.5	溶酶体	(102)
4.5.1	溶酶体的形态结构	(102)
4.5.2	溶酶体的形成	(104)
4.5.3	溶酶体的功能	(107)
4.5.4	溶酶体与疾病	(109)
4.6	过氧化物酶体	(111)
4.6.1	过氧化物酶体的结构与功能	(111)
4.6.2	过氧化物酶体的发生	(113)
	内容提要	(114)
	思考题	(117)
	参考资料	(118)

第 5 章 线粒体与叶绿体 (119)

5.1	线粒体	(119)
5.1.1	线粒体的形态、大小、数量和分布	(119)
5.1.2	线粒体的结构	(121)
5.1.3	线粒体的功能与氧化磷酸化	(122)
5.1.4	线粒体是一个半自主性的细胞器	(129)
5.1.5	线粒体的增殖	(136)
5.1.6	线粒体与疾病	(136)
5.2	叶绿体	(138)
5.2.1	叶绿体的结构	(138)
5.2.2	叶绿体的主要功能——光合作用	(141)
5.2.3	叶绿体 DNA	(147)
	内容提要	(150)
	思考题	(151)
	参考资料	(151)

第 6 章 细胞骨架 (152)

6.1	微 丝	(152)
6.1.1	微丝的成分及组装	(152)
6.1.2	微丝结合蛋白	(156)

6.1.3	微丝的功能	(158)
6.2	微 管	(164)
6.2.1	微管的形态结构	(164)
6.2.2	微管的成分与组装	(165)
6.2.3	微管组织中心	(166)
6.2.4	微管的功能	(167)
6.3	中等纤维	(171)
6.3.1	中等纤维的化学组成	(171)
6.3.2	中等纤维的组装	(172)
6.3.3	中等纤维的功能	(174)
	内容提要	(175)
	思考题	(176)
	参考资料	(176)

第 7 章 细胞核与染色体

7.1	核被膜与核孔复合物	(178)
7.1.1	核被膜与核孔复合物的结构	(178)
7.1.2	核孔复合物的功能——核质分子双向选择性交换通道	(178)
7.1.3	核纤层的结构与功能	(182)
7.2	染色质	(183)
7.2.1	染色质 DNA	(183)
7.2.2	染色质蛋白	(188)
7.2.3	染色质结构的基本单位——核小体	(190)
7.2.4	核小体链如何形成 30 nm 染色质纤维	(193)
7.2.5	常染色质和异染色质	(194)
7.3	染色体	(195)
7.3.1	染色体结构模型	(195)
7.3.2	染色体的数目、形态和类型	(197)
7.3.3	染色体 DNA 的关键序列和人工染色体	(204)
7.3.4	核型和染色体带型	(207)
7.3.5	巨型染色体	(208)
7.4	核 仁	(212)
7.4.1	核仁的超微结构	(212)
7.4.2	核仁周期	(214)
7.4.3	核仁的功能——核蛋白体的生物发生	(214)
7.5	核基质(核骨架)	(217)
7.6	真核细胞基因表达在转录水平上的调控	(219)
7.6.1	启动子与增强子——基因调控的顺式作用元件	(220)
7.6.2	转录因子——基因调控的反式作用因子	(221)

7.6.3 转录因子被激活的途经	(229)
7.6.4 染色质结构与基因转录水平的调控	(229)
内容提要	(231)
思考题	(234)
参考资料	(234)

第 8 章 细胞增殖及其调控

(236)

8.1 细胞周期概述	(236)
8.2 细胞同步化	(237)
8.2.1 自然同步化	(238)
8.2.2 人工同步化	(238)
8.3 细胞周期时相的主要事件	(239)
8.3.1 细胞周期检验点	(239)
8.3.2 G_1 期	(241)
8.3.3 S 期	(242)
8.3.4 G_2 期	(245)
8.4 有丝分裂	(245)
8.4.1 前 期	(246)
8.4.2 前中期	(248)
8.4.3 中 期	(248)
8.4.4 后 期	(249)
8.4.5 末 期	(251)
8.4.6 胞质分裂	(251)
8.5 减数分裂	(254)
8.5.1 减数分裂的 3 种类型	(254)
8.5.2 减数分裂过程及各期特征	(254)
8.6 细胞增殖调控因素	(261)
8.6.1 细胞周期引擎分子 Cdk 激酶和周期蛋白及相关周期调节 蛋白与细胞增殖调控	(261)
8.6.2 生长因子	(272)
8.6.3 癌基因与细胞增殖	(276)
8.6.4 抑癌基因与细胞增殖	(280)
内容提要	(283)
思考题	(284)
参考资料	(284)

第 9 章 细胞分化

(286)

9.1 细胞决定	(286)
----------------	-------

9.1.1	细胞分化的潜能与决定	(287)
9.1.2	卵细胞质在早期胚胎细胞决定中的重要性	(287)
9.1.3	细胞决定的稳定性和遗传性	(289)
9.2	胚胎细胞分化	(289)
9.2.1	细胞核和细胞质相互作用	(289)
9.2.2	胚胎诱导对细胞分化的作用	(290)
9.2.3	激素对细胞分化的调节	(296)
9.3	同源盒基因复合物的结构同系物在调节细胞分化中的共性	(297)
9.3.1	同源盒序列编码的蛋白质	(297)
9.3.2	<i>HOM</i> 基因与 <i>Hox</i> 基因间的结构同系物的共同特征	(298)
9.4	细胞分化与动物组织的维持	(300)
9.4.1	干细胞增殖与分化	(300)
9.4.2	细胞凋亡在胚胎发育及组织维持中的作用	(302)
9.5	细胞分化的机理	(302)
9.5.1	细胞分化与基因组变化	(302)
9.5.2	细胞分化与特异蛋白基因表达的调节	(305)
	内容提要	(309)
	思考题	(310)
	参考资料	(310)

第 10 章	细胞的信号系统	(312)
10.1	细胞间信号分子传递信号的方式	(312)
10.1.1	膜结合信号分子的信号传递	(312)
10.1.2	间隙连接中信号分子的信号传递	(312)
10.1.3	分泌信号分子的信号传递	(313)
10.2	信号分子与靶细胞效应	(315)
10.2.1	信号分子类型	(315)
10.2.2	信号分子具有的特异性	(315)
10.2.3	每种类型的细胞受到多种信号的调控	(316)
10.2.4	不同细胞对相同信号的反应各异	(317)
10.3	蛋白质的可逆磷酸化与信号传递	(317)
10.4	胞内受体介导的信号传递	(318)
10.5	细胞表面受体介导的信号传递	(320)
10.5.1	连接离子通道受体的信号传递	(320)
10.5.2	连接 G 蛋白受体的信号传递	(321)
10.5.3	酶连受体的信号传递	(330)
10.5.4	与酪氨酸蛋白激酶结合的受体	(335)
10.6	细胞信号转导通路间的相互关系	(336)
	内容提要	(337)

思考题	(338)
参考资料	(338)
第 11 章 细胞的衰老与死亡	(340)
11.1 细胞的衰老	(340)
11.1.1 离体培养细胞的衰老现象	(340)
11.1.2 衰老细胞的变化	(340)
11.1.3 细胞衰老的机制	(341)
11.1.4 细胞衰老研究的常用方法	(343)
11.2 细胞的死亡	(343)
11.2.1 细胞坏死与细胞凋亡的比较	(343)
11.2.2 细胞凋亡的生物学意义	(345)
11.2.3 细胞凋亡的分子机制	(346)
内容提要	(349)
思考题	(350)
参考资料	(350)
第 12 章 细胞的起源与演化	(351)
12.1 从分子到原始细胞	(351)
12.1.1 原始地球的条件	(351)
12.1.2 星际分子和深海热泉	(352)
12.1.3 原始生命体的可能类型	(353)
12.1.4 原始细胞的形成	(356)
12.2 从原核细胞到真核细胞	(358)
12.2.1 原始细胞的演化	(358)
12.2.2 真核细胞的起源	(360)
12.3 从单细胞生物到多细胞生物	(362)
12.3.1 生物从单细胞到多细胞的可能途径	(362)
12.3.2 细胞分化的类型和机理	(364)
内容提要	(365)
思考题	(365)
参考资料	(366)
名词索引	(367)

第1章

绪 论

1.1 细胞生物学及其在生命科学中的地位

1.1.1 细胞生物学的研究对象和内容

细胞生物学的研究对象是细胞。细胞是生物结构与功能的基本单位。也可以说,细胞是生命的基本单位(非细胞形态的病毒除外),因此一切生命现象都要从细胞中获得答案。细胞的生命活动基本规律的研究是一切生命科学研究的基础。随着科学技术的发展和一些现代物理学、化学以及现代实验生物学技术应用于细胞的研究,对细胞结构与功能的认识不断深入、更新与拓展,特别是分子生物学的成就与技术方法的引入、渗透,深刻地影响到对细胞的研究和认识,使细胞学发展到一个新阶段——细胞生物学。细胞学主要是从显微和亚显微两个结构层次研究细胞的结构与功能,在此基础上,细胞生物学又发展到从分子水平上研究细胞的结构与生命活动。

概括地说,细胞生物学是研究细胞的结构与功能以阐明其生命活动基本规律的科学。它从细胞的显微、亚显微和分子 3 个结构层次及细胞间的相互关系来研究生命活动的基本规律,如增殖和生长、发育和分化、遗传和变异、兴奋传导和运动、细胞通讯、细胞识别和免疫、衰老和死亡、起源和演化等。

为什么要从 3 个结构层次上研究细胞,因为细胞作为整体是生命活动的基本单位,其生命活动的结构基础是细胞内高度有序且为动态的结构体系:大致可归纳为遗传信息结构体系、膜结构体系和细胞骨架结构体系,它们都是由分子组成的。细胞内许多代谢活动常是以蛋白质与蛋白质或与核酸、磷脂等组装成特定的复合物,由这些复合物构成细胞体系的结构基础和功能单位。如在遗传信息结构体系中,DNA 和组蛋白组装成的核小体是染色质结构的基本单位,DNA 的复制与转录是在染色质水平上进行的。核蛋白体 RNA 与蛋白质组装成的核蛋白体(ribosome)是蛋白质合成的场所,在进行蛋白质合成时,还与由 DNA 转录出的 mRNA 组成多聚核蛋白体,进一步又与膜系统(如内质网、高尔基器)或骨架系统相结合行使其功能活动。只有这样合成的蛋白质才能正确折叠、组装、运输,并受控于整个细胞代

谢活动,参与细胞的生命活动。如果在试管中合成的蛋白质,即使其一级结构完全与之相同,但其折叠、修饰加工以及调控等均无法与之比拟。正如膜结构系统中质膜的内在蛋白,在活细胞的脂双层中表现出不同的生物活性,如果将其从脂双层中分离出来,则失去其活性。这些说明细胞的生命活动在3个层次上是这3个结构体系按一定的严格的时空顺序、高度精密地协调活动。如果脱离细胞的整体和亚细胞结构,仅单纯从分子水平来研究,就无法解释复杂的生命现象。研究细胞的分子,也需要了解它是在细胞的哪个部位、什么结构上发生作用。

对细胞某部分内容的深入研究,发展有膜生物学(Membrane Biology)、溶酶体生物学(Biology of the Lysosome)、核学(Karyology, Caryology)、染色体学(Chromosomology, Chromosomics)、染色体生物学(Chromosome Biology)、基因组学(Genomics)、功能基因组学(Functional Genomics)、基因分子生物学(Molecular Biology of the Gene)等。根据研究内容领域的不同,则有医学细胞生物学(Medical Cell Biology)、癌细胞生物学(Cell Biology of Cancer)、神经细胞生物学(Nerve Cell Biology)、植物分子细胞生物学(Plant Molecular and Cell Biology)、逆境细胞生物学(Adverse Circumstance Cell Biology)和进化细胞生物学(Evolutionary Cell Biology)等。

1.1.2 细胞生物学在生命科学中的地位

由于细胞是生命的基本单位,对各种生命现象的探索都需要深入到细胞,因此细胞学、细胞生物学是生命科学中的重要分支学科,也是基础学科。诸如形态学、解剖学、分类学、组织学、胚胎学、生理学、遗传学等的发展,均离不开细胞研究的基础。从生命的结构层次看,细胞生物学位于分子生物学和个体生物学之间,与它们相互衔接、相互渗透,从这个意义上说,细胞生物学又是一门承上启下的学科。

由于细胞生物学研究的内容十分广博,涉及生命现象的各个方面,在其发展过程中细胞学已与许多分支学科有交叉、渗透,以至融合形成一些交叉学科,如细胞遗传学、细胞生理学、细胞病理学、细胞化学及生化细胞学、细胞生态学、细胞分类学等。

1.2 细胞生物学发展简史

研究一个领域的历史,是理解这个领域的概念的最好途径。

1.2.1 细胞的发现和细胞学说的建立

细胞的发现和显微镜的发明是分不开的。第一台复式显微镜一般认为是由荷兰的两位眼镜制造者詹森(Z. Janssen 和 H. Janssen)发明的。其后,英国人胡克(Robert Hooke)1665年在他发表的《Micrographia》(《显微图谱》)中首次描写了细胞的存在。他用自制的显微镜观察软木薄切片,发现软木是由许多小室构成的,并将这些小室称为细胞(cell,原意小室),实际他所看到的是软木组织中死细胞的细胞壁。随后,学者们陆续在不同的生物体中重复看到了细胞、细胞核,并在原生动物中看到了细胞内容物。在100多年间早期显微镜工作者累积大量观察资料的基础上,终于由德国植物学家施莱登(M. J. Schleiden)和动物学家施旺(T. Schwann)最后作了结论,施莱登(1838)提出所有植物体都是由细胞组合而成,这一结果

被施旺(1839)在动物中证实。由此首次提出了“细胞学说”(cell theory),明确地指出,“细胞是有机体,整个动物、植物这些有机体都是细胞的集合物,它们按照一定的规律排列在动植物体内”,即一切动物和植物体均由细胞组成。细胞学说为人们所公认,它很快被推广到单细胞生物,人们认识到原生动物是只具一个细胞的动物(Von Siebold, 1845);并先后证明精子和卵在组织学上也是一种细胞。魏尔啸(R. Virchow, 1858)把细胞学说应用到病理学,证明病理过程是在细胞和组织中进行的。细胞学说的建立不仅说明了生物界的统一性和共同起源,成为建立生物界进化发展学说的基础,而且也开辟了生物学研究的一个新时期,促使细胞学发展成为一门学科,并渗透到生物科学的其他分支学科,成为一些学科的基础。恩格斯在《自然辩证法》一书中把细胞的发现列为 19 世纪自然科学 3 大发现(能量转换的证明,达尔文的进化学说)之一。

从细胞学的诞生到细胞生物学,经历了显微、亚显微、分子水平 3 个发展时期(或阶段)。

1.2.2 细胞学发展的显微水平时期

细胞学说建立后,引起了人们对多种细胞进行观察研究的兴趣。首先将所发现的动、植物细胞的内容物称为原生质(protoplasm)(Pukinji, 1840; Von Mohl, 1846)。到 1861 年, M. Schultze 总结过去研究累积的资料,确定动、植物细胞中的原生质本质上是相同的,认为动、植物有机体的组织单位是一小团原生质。有人(J. von Hanstein, 1880)又提出原生质体(protoplast)的概念,其后称之为原生质理论(O. Hertwig, 1892)。这一理论丰富了细胞的内容,认为细胞是一团生活物质或原生质,在空间上有一定界限,有一个核和一层细胞膜。有些有机体其细胞结构不很清楚,但还是由原生质组成,如粘菌。这些见解虽比原来意义的细胞(cell, 小室)内涵更深,但由于 cell 一词简明,已被广泛接受,故一直沿用至今。

当时,细胞核在细胞分裂中的变化引起了研究者的注意,如发现了鸡胚血细胞的直接分裂(R. Remak, 1841),魏尔啸(1855)提出了“一切细胞来自细胞”的著名论断,在动物细胞(W. Flemming, 1879)和植物细胞(E. Strasburger, 1880)分别发现并描述了间接分裂,有人(Scheicher, 1878)称之为核分裂(karyokinesis)。Flemming(1882)又将直接分裂称为无丝分裂(amitosis),将间接分裂称为有丝分裂(mitosis),并证实有丝分裂实质是核内丝状物(染色体)的形成及其向两子细胞的平均分配。1888 年 W. Waldeyer 将有丝分裂中出现的染色深的小体命名为染色体(chromosome)。接着又相继在动物(Van Beneden, 1883)和植物(E. Strasburger, 1886)发现了减数分裂(meiosis)。至此,已发现了细胞分裂的 3 种类型。

这时显微镜的分辨率已大为提高,并发明了石蜡切片法(Klebs, 1860)及一些重要染色方法,随之各种细胞器如中心体(Van Beneden, 1883; T. Boveri, 1888)、线粒体(R. Altmann, 1894; C. Benda, 1897)、高尔基器(C. Golgi, 1898)等被相继发现。

值得注意的是,细胞学的发展与对胚胎发育和遗传的研究密不可分。从细胞学说建立后,1841 年 Albert Kölliker 首先将细胞学说应用到胚胎方面的研究,证实精子也是一种细胞,是由睾丸中的细胞转化的。继之又将这一概念推广到卵。其后又发现卵的受精作用是两个原核的融合(O. Hertwig, 1875),并发现配子细胞的染色体数为体细胞的一半(Van Beneden, 1883),而且认为所有有性生物中染色体数目一定作周期性减半(A. Weismann, 1887)。同时 O. Hertwig 和 R. Hertwig(1887)用实验的方法研究海胆卵、蛔虫卵的受精作用,研究在外界条件影响下,刚受精的卵,雌雄原核能否合并,去掉细胞核的卵核能否继续发

育。也有不少学者(如 R. Hertwig, 1896; J. Loeb, 1899; T. H. Morgan, 1899, 1900)用物理、化学的方法刺激未受精卵也能使其发育(为人工孤雌生殖)。有学者认为这是实验细胞学的开始,它促进了细胞学的发展。

在细胞与遗传方面,魏斯曼(A. Weismann, 1883)提出生殖细胞连续性理论来解释遗传性状的传递。认为遗传性不是通过体细胞而是通过性腺中的细胞传递的。1892年他出版《种质论》(Keimplasma Theorie)。认为种质世代相继连续不绝,所以也称种质连续学说。体质随个体的死亡而消失,种质存在于细胞核染色体,它包含无数小单位(如决定子),在胚胎中这些遗传小单位的不同分布导致并决定细胞的发育分化。这一学说对以后染色体遗传和基因学说的建立都有意义。遗传的基本规律是孟德尔(Gregor Mendel)在1865年发现的,当时对性细胞中细胞学变化不甚了解,无法解释遗传因子的分离和自由组合规律,孟德尔的工作被忽视了,直到1900年,才分别被3位从事植物杂交试验的工作者(H. de Vries, C. Correns, E. von Tschermak)所发现。那时细胞学已能解释孟德尔提出的遗传因子的分配机制。知道两性机体具有二倍的遗传成分,生殖细胞或配子中具有单倍的遗传成分。随后又发现了性染色体,提出性别决定与染色体有关(C. E. McClung, 1902),以后的研究(Stevens, Wilson, 1905)证实了这一点。美国的 W. S. Sutton 和德国的 T. Boveri, 不约而同地于1902年提出遗传的染色体学说(chromosome theory of heredity),但是为染色体学说最后奠定实验基础的是摩尔根(T. H. Morgan)及其合作者,他们将基因(gene, 遗传单位)落实到染色体上(Morgan, 1910, 1912...), 1917年摩尔根发表“基因论”(the theory of gene)论文,1926年出版了名著《基因论》,它对遗传学、细胞学的发展产生了巨大的推动作用。提出基因在染色体上成线性排列,成为一个个连锁群。他从染色体和基因的角度科学地解释了遗传的3大定律(孟德尔的遗传因子分离律和自由组合律,以及摩尔根的基因连锁遗传规律)。细胞学与遗传学紧密结合,形成并发展了细胞遗传学。

由上述可见,从19世纪中期到20世纪20年代,细胞学的发展与遗传和发育的研究紧密结合。在细胞水平研究遗传和发育的基础上,胚胎学家、细胞学家 Edmund B. Wilson 出版了3版的巨著《发育和遗传中的细胞》(The Cell in Development and Heredity, 1896, 1900, 1925),对这一时期细胞学的发展作了全面细致的概括和总结,反映了当时细胞学发展的主流。1932年英国细胞遗传学家 C. D. Darlington 出版了《细胞学的最新进展》(Recent Advances in Cytology),概括了 Wilson 巨著第3版以后细胞学研究的成就。

这一时期的细胞学工作处于显微水平,有人称之为古典细胞学时期,也有人将19世纪最后25年称为经典细胞学时期,而将1887年以后称为实验细胞学时期。也有将20世纪40年代以后称为实验细胞学时期。在20世纪30年代初就有《实验细胞学教科书》(A Text Book of Experimental Cytology, J. Gray, 1931)出版。而且直到现在,细胞生物学的研究也必须通过实验进行,因此实验细胞学如何划分,值得考虑。

1.2.3 细胞学发展的亚显微水平时期

从20世纪30年代开始,细胞学逐渐进入发展的新时期。细胞学的发展与电子显微镜的发明及其他物理学、化学技术的建立分不开。1931年德国柏林大学的 M. Knoll 和 E. Ruska 研制出电子显微镜的雏型,1933年末研制出可供使用的能放大10 000倍的电子显微镜,以后不断提高电镜的分辨率和改进超薄切片技术。从20世纪40年代以来,特别是50

年代应用于对细胞结构的研究,大量的电镜工作揭示出惊人的细胞亚显微世界,发现了一些过去在光镜下看不见的细胞器及其结构,如内质网(Porter, Claude 等, 1945)、过氧化物酶体(Johannes, Rhodin, 1954)、溶酶体(Novikoff, Beaufay, de Duve, 1956)、核蛋白体(Robertis, 1958)等;观察到各细胞器的精细结构,如叶绿体(Granick, Porter, 1947)、线粒体(Palade, 1952, 1953)、高尔基器(Dalton, Felix, 1953, 1954; Sjöstrand, Hanzon, 1954)等;解决了许多悬而未决或争议的问题,如质膜的存在与否、高尔基器的形态结构问题等,电镜工作作了肯定的回答。学者们广泛地对多种细胞进行电镜研究,累积了大量细胞亚显微结构的资料后,不少学者又侧重于对其功能进行研究。20 世纪 60 年代开始已能分离出具膜的细胞器,同时生化离心技术与电镜技术结合,对分离出的较纯净的细胞器进行化学组分分析。还用同位素标记电镜放射自显影术、电镜细胞化学、免疫组织化学等技术,对细胞的物质和能量代谢、蛋白质合成、分泌,以及一些酶的结构蛋白在细胞内的空间排布及其催化反应、细胞代谢的时空顺序性等种种复杂生命现象已有一定认识,但对细胞结构的许多功能尚属推测。

1959~1964 年 Jean Brachet 和 Alfred E. Mirsky 主编出版了 6 卷具有划时代意义的巨著《细胞:生物化学、生理学、形态学》(The Cell—Biochemistry, Physiology, Morphology),全面、系统地概括了这一时期细胞学发展的主要成就和研究的诸方面。

对细胞的研究,从早期显微水平的形态描述,深入到电镜下亚显微水平结构的研究,进而结构与功能和生化生理相结合,对细胞结构和功能研究的层次越来越深入,细胞学的发展已超出原来的范围,向细胞生物学转变。

1.2.4 细胞生物学的形成和发展

从 20 世纪 60 年代起,细胞学发展成为细胞生物学。细胞生物学这一名词在 Wilson 的巨著第 1 版(1896)曾提出过。亚显微水平的细胞学为其形成创造了条件,但是现代意义的细胞生物学是随着分子生物学的发展而兴起的。1953 年 J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 提出 DNA 双螺旋结构模型,是生物科学在分子水平上发展的一项重大突破,从此生物化学家和遗传学家开始探明基因的结构、表达和调控等细节,发展了分子生物学和分子遗传学。分子生物学和分子遗传学的成就和方法对细胞生物学的形成和发展起了极为重要的作用。在这方面最突出的成就之一,就是在微生物上发现了蛋白质合成的遗传信息传递途径——中心法则(central dogma)(Crick, 1957),继之从 20 世纪 60 年代以来 DNA 遗传密码的破译,基因作用操纵子学说的提出以及 DNA 重组技术和淋巴细胞杂交瘤技术的发明和应用等,无一不渗透融合于对细胞的研究。再加上分子生物学又不断取得进展,一批重要的生物大分子、大分子复合物和超分子体系(如受体、离子通道、间隙连接等)的三维结构陆续得到解决,这些进展促进了对细胞在分子水平上的研究。

由于分子生物学、分子遗传学以及一些新的物理学、化学的技术方法不断地应用于细胞的研究,再结合细胞学方法定位研究的特点,不仅为细胞生物学的形成发展创造了条件,也极大地促进了细胞结构和功能深入到分子水平上的研究。从 20 世纪 60 年代以来,特别是 20 世纪 80 年代以后,细胞生物学在分子水平上逐渐地获得了全方位的进展:如细胞膜的结构与功能的研究在分子水平上的深化、已知细胞器新功能的发现、活细胞内蛋白质的折叠、蛋白质通过分选信号的分选和定向运输、细胞核染色质的 DNA 的复制与转录、表达调控、细胞骨架、细胞周期的调控等研究均在分子水平上取得了迅速进展。细胞通讯、信号传导通

路的发现,发展为更深层次的研究——信息相互交谈(cross talking)。细胞分化的研究已认识到分化需要多个基因以及一系列调控因子的作用。对高等动物发育的研究取得了惊人的进展,从卵子发生到形态发生等方面正在基因水平上进行全面分析。对细胞衰老、死亡等研究也都在基因水平上取得了很大进展。另一方面基因工程技术也不断发展,如基因分离、重组、转基因以及基因治疗等。通过研究,人们逐步认识到生理过程或病理过程不仅涉及单个基因,也涉及不同的基因网络。因此应从基因组整体进行研究,鉴于此,美国科学家首先倡议开展基因组计划的研究。

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)是从1989年开始组织,1990年正式实施,由国际人类基因组组织来统一协调计划。计划用15年左右时间耗资30亿美元,测定包含 3×10^9 bp(碱基对)的人类基因组(24条染色体:22条常染色体和X、Y染色体),绘制遗传连锁图、物理图、序列图和转录图,由世界各国科学家共同承担。因此它是当今一项跨世纪、跨国界的生命科学最大的科学工程,其意义堪与阿波罗登月计划及曼哈顿原子弹计划相媲美,它对人类的影响极为深远。该计划的实施,将对整个生命科学和人类健康产生巨大的变革和作用。人类基因组蕴涵着人类生老病死的绝大多数遗传信息,破译它将为疾病的诊断、新药物的研制和新疗法的探索带来一场革命。我国在上海、北京相继成立了两个人类基因组研究中心,已在人类疾病基因(如高血压、糖尿病及多种肿瘤病相关基因)和重要功能基因研究中获得进展,并于1999年9月参加了这一计划。1999年12月初英国的《Nature》杂志报道了完成人22号染色体DNA核苷酸序列测定的工作,这是世界首次提供的在一条完整染色体上的全部遗传信息;2000年6月27日科学家公布完成人类基因组结构草图;2001年2月12日美、英、日、法、德、中6国科学家和美国Celera测序公司联合公布人类基因组图谱及分析结果,分别发表在2月15、16日出版的国际著名杂志《Nature》和《Science》上。初步分析表明,人类基因组由31.647亿bp组成,共有3~4万个基因,远小于原先10万个基因的估计。对此人类基因组研究的突破性进展,全世界科学家为之振奋和鼓舞,轰动世界。

此外,水稻基因组计划也已获得突破性进展。对一些模型生物如酵母、线虫、果蝇等不同门类生物的基因组、调控基因群以及发育调控模式的比较研究,在基因和细胞水平探索遗传、发育和进化的关系。

人类基因组计划主要解决基因组结构问题,接着就是基因组功能的研究,研究的重心将逐步转移到对基因组功能信息的提取、鉴定和开发利用等方面。真核细胞基因组结构与功能调控研究是细胞研究的核心问题,它主要探索基因产物如何构建细胞结构以及如何行使和调节细胞功能。在细胞分子水平研究上,细胞生物学、分子生物学和分子遗传学已交织融合难以区分。

1998年开展的生物芯片(biochip)技术已在生命科学研究领域崭露头角。它是把半导体工业中微加工和微电子技术有关的生物技术相结合,将生命科学研究中的许多不连续的分析,如样品制备、化学反应和分离检测等,缩微到半导体硅芯片中,从而具有高速度、分析自动化和高度并行处理能力。如高密度基因芯片上集成的成千上万密集排列的基因探针,能够在同一时间内分析大量的基因,准确高效地破译遗传信息;又如芯片毛细管电泳检测,在微型通道中完成毛细管电泳分子分离,分析速度可成千上万倍地提高,所需样品和化学药品的量可成百上千倍地减少。生物芯片实验室的出现,对分子生物学、细胞生物学、疾病诊断和治疗、新药开发、作物育种与改良、司法鉴定、食品卫生监督等领域的工作起推动作用。