

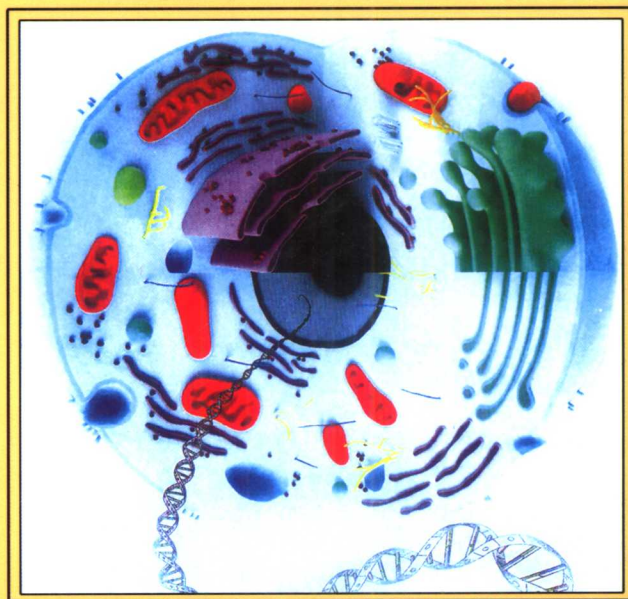
中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校教材 · 供临床、基础、药学、预防、口腔、
护理、检验、影像、麻醉等专业使用

医学细胞生物学

(第二版)

杨建一 主编



科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材

(供临床、基础、药学、预防、口腔、护理、检验、影像、麻醉等专业使用)

医学细胞生物学

(第二版)

主 编 杨建一

副主编 (按姓氏笔画排序)

王培林 李 莉 岳凤珍

编 者 (按姓氏笔画排序)

王培林 李 莉 杨建一 张明亮

张新旺 岳凤珍 单联喆 聂晨霞

殷国荣

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书为全国高等医药院校各专业本科通用教材。全书共13章,介绍了细胞生物学的历史和发展、研究技术与方法,讲述了细胞基础、细胞膜与细胞表面、细胞膜的功能、细胞的内膜系统、线粒体、核糖体、细胞骨架、细胞核、细胞增殖与细胞周期、细胞分化、细胞的衰老与死亡。每章后列出了内容摘要和复习思考题,书后附有细胞生物学相关的网站和英汉词汇对照,增加了本书的参考价值。本书精心编排的200幅插图,有助于读者加深对细胞生物学的理解。

本书总结了第一版的经验,并邀请本学科资深教师参编,使得内容含量与课时一致,更加深浅适中、简洁严谨、新颖实用,符合教材编写特点,增强读者的学习兴趣。本书适合高等医药院校本科各专业学生使用,供研究生、相关专业教师和科研人员参考,也可供自学者使用。

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/杨建一主编. —2版. —北京:科学出版社,2006.8

(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校教材)

ISBN 7-03-016481-4

I. 医… II. 杨… III. 人体细胞学:细胞生物学—医学院校—教材
IV. R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第136102号

责任编辑:李 婷 李 君 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究;未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2000年8月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2006年8月第 二 版 印张:19

2006年8月第十二次印刷 字数:414 000

印数:38 501—43 500

定价:29.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈明辉〉)

再版前言

细胞是生物有机体形态结构和功能活动的基本单位,一切生命现象是细胞活动的体现。细胞生物学是一门从细胞、亚细胞及分子水平上研究细胞结构和细胞生命活动的科学。生命科学的各分支学科无一不与细胞生物学有密切的联系,细胞生物学是生命科学中的前沿学科,又是医学的重要基础学科。细胞生物学现已成为高等医药院校不可缺少的基础课程。为此,我们结合多年教学实践,参考国内外有关书目,在本书第一版的基础上,重新编写了这本主要适合大学低年级学生使用的教材。

本书第一版面世于2000年,时隔六年出版第二版,在这六年的时间里,我们有充足的发现问题、积累资料、思考问题的时间与空间。在这六年的时间里,细胞生物学学科在飞速发展,教学工作欣欣向荣,科学研究的成果日新月异。细胞生物学的内容、概念知识在更新,形势要求我们必须重新编写。在此期间我们征求了学生、读者、专家们对第一版的意见与建议,得到各方面的支持与鼓励。

在编写过程中,我们努力做到:①教材内容的含量与讲课学时数相一致;②以基本理论为基础,尽可能采用新提法、新名词;③要求易懂、易教、易学,以适应本科生的知识水平;④自学者也能无师自通。

本书第二版增加了“核糖体”一章,并将原“细胞膜”一章分为“细胞膜与细胞表面”和“细胞膜的功能”两章。并加进了细胞生物学研究新方法、细胞周期调控、基因表达调控等内容。还编入了一些细胞生物学科有关的网站名,以便同学们在学习这门课程时扩大视野,增长见识。全书共分为13章,由于学时有限,有些章节可作为自学内容。

本书在编写中参阅了大量国内外优秀著作和教材,在此向这些著作和教材的主编和编者表示诚挚的感谢。在编写过程中,王文娟、郭红刚、韩宁和宋春英等同志作了部分校对工作,在此表示感谢。

科学出版社对本书的两次出版均给予了大力支持,为提高本书的出版质量付出了艰辛劳动,特此表示敬意和衷心感谢。

在编写过程中,虽然我们竭尽全力,求其完美,但由于我们的专业知识和能力有限,本书也难免存在瑕疵和错误。敬请读者和使用本书的师生多提宝贵意见,批评荐言,以便第三版时修正。

杨建一
2006年5月

第一版前言

细胞生物学是一门从细胞、亚细胞及分子水平上研究细胞生命活动的科学,是生命科学中的前沿学科,又是医学的重要基础学科。细胞生物学现已成为高等医药院校不可缺少的基础理论课程。为此,我们结合多年教学实践,参考国内外有关书目,在校原使用自编教材的基础上,编写了这本适合大学低年级学生使用的教材。

在编写过程中,我们努力做到:①教材内容的含量与讲课学时数相一致;②以基本理论为基础,尽可能采用新提法、新名词;③文字语言要求易懂、易教、易学,以适应刚入学的本科生的知识水平;④自学者也能无师自通。

全教材共分为 11 章,由于学时有限,可能有些章节为自学内容。

山西医科大学殷国荣老师为本教材绘制了大部分插图,为文稿的编排做了大量的工作,付出了辛勤的劳动;科学出版社医学出版中心对本教材的出版给予了大力支持。特此表示衷心感谢。

由于我们的专业知识和能力有限,本教材难免存在缺点和错误。敬请读者多提宝贵意见,批评指正,以便再版时修正。

编者
2000 年 4 月

目 录

第1章 绪 论

- 第1节 细胞生物学的概念 (1)
- 第2节 细胞生物学的发展历史 (2)
 - 一、细胞学说的创立与形成 (2)
 - 二、以显微水平为主的细胞学研究
..... (3)
 - 三、亚显微水平、分子水平的细胞
生物学研究 (4)
- 第3节 细胞生物学研究目的与任务 (6)
- 第4节 细胞生物学与医学 (7)
 - 一、细胞生物学是现代医学的基础
理论 (7)
 - 二、细胞生物学的发展推动了医学
重要课题的研究 (7)
 - 三、细胞生物学研究成果应用于医
学实践 (8)

第2章 细胞生物学常用的研究技术与 方法

- 第1节 细胞形态结构观察研究 (10)
 - 一、细胞显微结构研究的技术与方
法 (10)
 - 二、细胞超微结构研究的技术与方
法 (12)
- 第2节 细胞组分的分析方法 (14)
 - 一、细胞化学免疫荧光技术 (15)
 - 二、细胞显微分光光度测定技术
..... (15)
 - 三、流式细胞计量术 (15)
 - 四、放射自显影术 (16)
 - 五、细胞器的分离与提纯技术 (16)
- 第3节 细胞培养与细胞融合 (17)
 - 一、体外细胞培养技术 (17)

- 二、细胞融合技术 (17)
- 三、细胞显微操作技术 (18)
- 第4节 细胞分子生物学技术 (18)
 - 一、细胞原位分子杂交技术 (18)
 - 二、聚合酶链反应技术 (19)
 - 三、反义技术与RNA干涉技术 (19)

第3章 细胞基础概述

- 第1节 细胞是生命活动的基本单位 (22)
 - 一、细胞是生物机体形态结构的基
本单位 (22)
 - 二、细胞是生物机体生理功能的基
本单位 (22)
 - 第2节 细胞的起源与进化 (23)
 - 第3节 原核细胞和真核细胞 (24)
 - 一、原核细胞 (24)
 - 二、真核细胞 (26)
 - 三、原核细胞与真核细胞的比较
..... (27)
 - 四、非细胞结构生命 (28)
 - 第4节 细胞的形态与大小 (29)
 - 一、细胞的形态 (29)
 - 二、细胞的大小 (30)
 - 第5节 细胞内的化学组成 (31)
 - 第6节 生物大分子 (32)
 - 一、蛋白质 (33)
 - 二、核酸 (37)
 - 三、核酶与脱氧核酶 (45)
- ## 第4章 细胞膜与细胞表面
- 第1节 细胞膜的化学组成 (48)
 - 一、膜脂 (48)
 - 二、膜蛋白 (52)
 - 三、膜糖类 (54)

第2节 细胞膜的分子结构	(56)	第4节 细胞膜与疾病	(100)
一、片层结构模型	(56)	一、细胞膜与肿瘤	(100)
二、单位膜模型	(56)	二、膜受体蛋白缺损与功能不全	(101)
三、液态镶嵌模型	(57)	三、膜转运蛋白异常	(101)
第3节 细胞膜的特性	(58)	第6章 细胞的内膜系统	
一、细胞膜的流动性	(58)	第1节 内质网	(103)
二、细胞膜的不对称性	(61)	一、内质网的形态结构与类型	(103)
第4节 细胞表面及其特化	(62)	二、内质网的化学组成	(105)
一、细胞外被	(62)	三、内质网的功能	(105)
二、胞质溶胶	(64)	四、内质网的病理改变	(110)
三、细胞表面的特化结构	(64)	第2节 高尔基复合体	(110)
第5节 细胞间的连接	(65)	一、高尔基复合体的形态结构	(110)
一、紧密连接	(66)	二、高尔基复合体的化学组成	(112)
二、锚定连接	(67)	三、高尔基复合体的功能	(112)
三、间隙连接	(69)	四、高尔基复合体与疾病	(115)
第6节 细胞外基质	(70)	第3节 溶酶体	(116)
一、胶原	(70)	一、溶酶体的形态特征与化学组成	(117)
二、弹性蛋白	(72)	二、溶酶体的类型	(117)
三、非胶原糖蛋白	(72)	三、溶酶体的功能	(119)
四、氨基聚糖与蛋白聚糖	(73)	四、溶酶体的发生	(121)
第5章 细胞膜的功能		五、溶酶体与疾病的关系	(122)
第1节 细胞膜对物质的运输	(77)	第4节 过氧化物酶体	(123)
一、细胞膜对小分子物质和离子的运输	(77)	一、过氧化物酶体的形态结构	(124)
二、细胞膜对大分子物质的膜泡运输	(83)	二、过氧化物酶体的功能	(124)
第2节 细胞膜受体	(89)	三、过氧化物酶体的形成	(125)
一、受体与配体	(89)	四、病变细胞中的过氧化物酶体	(126)
二、受体与细胞识别	(92)	第5节 内膜系统与细胞的整体性	(126)
三、膜抗原与免疫反应	(93)	一、化学组成上的逐渐过渡	(126)
四、受体与信息传递	(94)	二、结构发生上的紧密相关	(127)
第3节 细胞膜受体与信号转导	(94)	三、功能上的协调统一	(128)
一、cAMP 信使体系	(94)	第7章 线粒体	
二、二酰甘油、三磷酸肌醇和 Ca^{2+} 信使体系	(97)	第1节 线粒体的形态大小和分布	(130)
三、cGMP 信使体系	(98)	第2节 线粒体的超微结构	(131)
四、受体酪氨酸激酶及 RTK-Ras 蛋白信使体系	(99)	一、外膜	(132)
		二、内膜	(132)
		三、膜间腔	(134)
		四、内腔及基质	(134)

第3节 线粒体的化学组成和酶蛋白分布 (134)	二、蛋白质的生物合成过程 (156)
一、水 (135)	三、抗生素和毒素对蛋白质合成的 作用 (159)
二、蛋白质 (135)	四、蛋白质的定向运送 (160)
三、酶 (135)	第9章 细胞骨架
四、脂类 (135)	第1节 微管系统 (162)
五、其他成分 (136)	一、微管的形态与分布 (162)
第4节 线粒体的功能 (136)	二、微管的化学组成 (163)
一、乙酰辅酶A的形成 (137)	三、微管的组装 (164)
二、三羧酸循环 (137)	四、微管的功能 (167)
三、电子传递偶联氧化磷酸化 (138)	第2节 微丝 (172)
第5节 线粒体的半自主性 (141)	一、微丝的形态与分布 (172)
一、线粒体DNA (141)	二、微丝的化学组成 (172)
二、线粒体的蛋白质合成系统 (141)	三、微丝的组装 (175)
三、线粒体对核编码蛋白的转运 (142)	四、微丝的功能 (176)
四、线粒体遗传系统与细胞遗传系 统的相互关系 (143)	第3节 中间纤维 (180)
第6节 线粒体的生物发生 (144)	一、形态与分布 (181)
一、线粒体的增殖 (145)	二、类型与化学组成 (181)
二、线粒体的起源 (146)	三、组装 (182)
第7节 线粒体与医学 (147)	四、功能 (183)
一、线粒体病的特征 (147)	第4节 细胞骨架与医学 (185)
二、mtDNA突变所致的疾病 (147)	一、肿瘤细胞中细胞骨架的改变 (185)
三、线粒体与肿瘤的关系 (148)	二、细胞骨架与神经退行性病 (185)
四、线粒体与细胞凋亡 (148)	三、细胞骨架研究的临床应用 (185)
第8章 核糖体	第10章 细胞核
第1节 核糖体的形态结构与存在形式 (150)	第1节 核被膜与核孔复合体 (188)
一、核糖体的形态结构 (150)	一、核被膜 (188)
二、核糖体功能定位 (151)	二、核纤层 (188)
三、核糖体的存在形式 (152)	三、核孔复合体 (189)
第2节 核糖体的理化性质 (153)	四、核孔复合体的功能 (191)
一、核糖体的物理性质 (153)	第2节 染色质与染色体 (193)
二、核糖体的化学组成 (153)	一、染色质的化学组成 (194)
第3节 核糖体的分离与自组装 (154)	二、染色质的结构与染色体的构建 (195)
一、细菌核糖体的分离 (154)	三、常染色质和异染色质 (199)
二、细菌核糖体的自组装 (154)	四、染色体的结构和特征 (200)
第4节 核糖体的功能 (156)	第3节 核仁 (203)
一、蛋白质合成的细胞内定位 (156)	一、核仁的超微结构 (203)

二、核仁的形成	(204)	一、生殖细胞的发生	(243)
三、核仁的功能	(205)	二、减数分裂的过程及生物学意义	(245)
第4节 核基质	(208)	第12章 细胞分化	
一、核基质的概念	(208)	第1节 细胞分化的一般概念	(252)
二、核基质的形态结构与基本组分	(208)	一、个体发育的一般过程与细胞的分化潜能	(252)
三、核基质的功能	(208)	二、细胞决定与分化	(254)
第5节 基因信息的传递及其调控	(209)	三、细胞转分化	(255)
一、遗传物质的储存和 DNA 的复制	(210)	四、再生	(256)
二、遗传信息的转录和加工	(210)	第2节 细胞分化与基因表达	(256)
三、基因转录的调控	(213)	一、基因选择性表达	(256)
四、mRNA 与遗传密码	(215)	二、组织特异性基因与管家基因	(256)
五、tRNA 的结构和功能	(217)	三、细胞分化的基因调控	(257)
六、多肽链的合成	(218)	第3节 影响细胞分化的因素	(262)
第6节 细胞核与疾病	(218)	一、细胞核和细胞质的相互作用与分化	(262)
一、细胞核形态结构和功能的异常与细胞病变	(218)	二、胚胎诱导对细胞分化的作用	(263)
二、染色体病	(219)	三、位置信息对细胞分化的影响	(264)
三、染色体异常与肿瘤	(220)	四、激素对细胞分化的影响	(265)
四、核基因病	(221)	第4节 细胞分化与细胞癌变	(265)
第11章 细胞增殖与细胞周期		第13章 细胞的衰老与死亡	
第1节 细胞增殖的意义	(223)	第1节 细胞的衰老	(268)
第2节 细胞增殖的方式	(224)	一、细胞的寿命	(268)
一、无丝分裂	(224)	二、细胞的衰老变化	(269)
二、有丝分裂	(225)	三、细胞的衰老学说	(270)
三、减数分裂	(225)	第2节 细胞的死亡	(272)
第3节 细胞增殖周期	(225)	一、细胞死亡的特征	(272)
一、细胞周期的概念	(226)	二、细胞凋亡	(273)
二、细胞周期室的概念	(227)	三、细胞凋亡的生物学意义	(274)
三、细胞周期同步化	(228)	四、细胞凋亡的调控	(275)
四、细胞周期各时相的特点	(229)	五、细胞凋亡与医学的关系	(277)
第4节 有丝分裂	(235)	主要参考文献	(280)
一、有丝分裂的过程	(235)	附录 I 细胞生物学相关网站	(281)
二、细胞周期的调控	(239)	附录 II 英汉词汇对照	(283)
三、细胞周期中的基因调控	(242)		
第5节 生殖细胞的发生与减数分裂	(243)		

第 1 章

绪 论

第 1 节 细胞生物学的概念

细胞 (cell) 是生物体形态结构和功能活动的基本单位。要了解有机体生命活动的规律, 必须从基础——细胞入手。

细胞学 (cytology) 是生物科学的基础学科, 研究细胞的生命现象, 研究的方法主要是光学显微镜下的形态描述, 研究范围包括细胞的形态结构和功能、分裂和分化、遗传和变异以及衰老和病变等。

现代细胞学的研究, 已远远超出光学显微镜下可见的形态结构, 也不再限于对细胞生理功能变化的简单描述。20 世纪 50 年代以来, 随着分子生物学的发展, 以及生物学科中的新理论、新方法和新技术的涌现, DNA 双螺旋结构的发现, 细胞的超微结构、遗传密码和基因表达的分子基础等的揭示, 使细胞学发展成为从细胞的整体水平、亚显微水平和分子水平探讨细胞生命活动的学科, 出现了细胞生物学 (cytobiology)。细胞生物学是由细胞学发展而来的。

细胞生物学把细胞看做是生物体最基本的生命单位, 以形态与功能相结合、整体与动态相结合的观点, 把细胞的显微水平、亚显微水平和分子水平三个层次有机地结合起来, 探讨细胞的基本生命活动规律。细胞的形态与结构、细胞的兴奋与运动、细胞的增殖与分化、细胞的遗传与变异、细胞的衰老与死亡、细胞的起源与进化、细胞的信息传递等是细胞生物学研究的主要内容。细胞识别、细胞免疫与细胞工程是细胞生物学的新领域。细胞生物学已经不再是孤立地研究单个细胞、细胞器或生物大分子, 而是研究它们的变化发展过程、细胞与细胞之间的相互关系、细胞与环境之间的相互关系。由于细胞生物学在分子水平上的研究工作取得了深入的发展, 所以细胞分子生物学是当前细胞生物学发展的主要方向。

概括地讲, 细胞生物学是应用现代物理、化学技术和分子生物学技术新成就, 研究细胞生命活动的学科。它研究细胞各种组分的结构、功能及其相互关系, 研究细胞总体的和动态的功能活动, 以及研究这些相互关系和功能活动的分子基础。

随着学科研究的深入发展, 细胞生物学已经形成了许多的分支学科, 主要包括:

细胞形态学 (cytomorphology) : 研究细胞的形态结构及其在生命过程中的变化。

细胞化学 (cytochemistry) : 研究细胞结构成分的定位、分布及其生理功能。采用切片或分离细胞组分,对单个细胞或细胞各个部分进行定性和定量化学分析。

细胞生理学 (cytophysiology) : 研究细胞的生命活动过程,包括细胞摄取营养、生长、发育、分裂等功能活动,细胞对周围环境的反应,细胞的兴奋性、收缩性、分泌细胞的活动,以及能量传递、生物电等。

细胞遗传学 (cytogenetics) : 研究染色体的结构与异常、染色体行为、染色体与细胞器的关系,从而探讨遗传现象,阐明遗传与变异的机制等,其核心是染色体-基因。

细胞社会学 (cytosociology) : 研究细胞整体和细胞群中细胞间的社会行为,包括细胞识别、细胞通讯、细胞间的相互作用,以及对细胞生长、分化等活动的调控,细胞外环境中可溶性分子和不可溶性分子对细胞的影响。

细胞分子生物学 (cell molecular biology) : 从分子层次分析细胞与细胞中各种结构的核酸和蛋白质等大分子的结构组成、功能及相互作用,尤其是从遗传信息流向的角度探讨细胞内遗传物质的表达调控。

除上述分支外,还有细胞生态学 (cytoecology)、细胞工程学 (cytoengineering)、细胞动力学 (cytodynamics)、细胞病理学 (cytopathology)、神经细胞生物学 (neural cell biology)、癌细胞生物学 (cancer cell biology)、膜生物学 (membrane biology)、染色体生物学 (chromosome biology)、细胞生物化学、微生物细胞学和原生动细胞学等,众多的分支学科极大程度上丰富了细胞生物学的内容,促进了细胞生物学的发展。

第2节 细胞生物学的发展历史

从人类第一次发现细胞到现在,已有 340 余年的历史。随着科学的发展、技术和实验手段的进步,推动了细胞生物学从兴起到当今的发展。根据其发展过程,大体上可分为以下几个阶段。

一、细胞学说的创立与形成

细胞的发现与光学镜片的研制、复式显微镜的出现是分不开的,因为细胞的大小超出了肉眼直接可见的范围。1665年,英国物理学家 Hook (1663 ~ 1703) 用自己制作的有科学研究价值的显微镜观察木栓,发现其中有许多蜂窝状的小室,由此将这些小室命名为“cell”,这一词是由中世纪拉丁语 cellulae 演变而来,实际上观察到的是植物组织死细胞的细胞壁。此后,生物学家用“cell”一词描述生物体的基本结构单位。Hook 在 1665 年发表的木栓显微图像是细胞学史上的第一个细胞模式图。

真正观察大量活细胞的是荷兰科学家 Leeuwenhoek (1632 ~ 1723),他在 1667 年用自制的高倍放大镜观察池塘水中的原生动物、鲑鱼血液的红细胞核等。

由以上可见,细胞生物学的基础建立于 17 世纪,并且 Hook 和 Leeuwenhoek 两位科学家为此做出了重要的贡献。

直到19世纪30年代,随着分辨率提高到 $1\mu\text{m}$ 以内的显微镜的诞生,人们对细胞有了更深入的认识。经过许多科学家的不断探索,细胞核、核仁、细胞原生质等被揭示,积累了大量的细胞学数据。德国植物学家 Schleiden(1838年)和动物学家 Schwann(1839年)总结了前人的工作,综合了植物和动物组织中细胞的结构,提出“细胞学说”(cell theory),宣称“一切生物从单细胞到高等动、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”。这一学说阐明了生物界的统一性和共同起源。恩格斯曾对细胞学说给予高度评价,把它与进化论和能量守恒定律并列为19世纪自然科学的三大发现,他指出:“首先是三大发现,使我们对自然过程的相互联系的认识大踏步地前进了。”由于发现了细胞,我们知道了有机体生长发育的共同规律;同时,由于细胞的变异而知道了有机体能改变自己。所以,细胞学说的建立在生物学发展史上确实占有非常重要的地位。

“细胞学说”的三个基本要点是:第一,细胞是多细胞生物的最小结构单位;第二,多细胞生物的每一个细胞即是一个活动单位,执行特定的功能;第三,细胞都是来源于已有的细胞的分裂。

1855年,德国细胞病理学家 Virchow 提出:“细胞来自细胞”,并把细胞理论应用到了病理学,证明了病理过程发生在细胞和组织中,支持和丰富了细胞学说。由于细胞学说的建立,立即就有了每个细胞都是由其他细胞分裂而形成的概念,开辟了生物科学的新时期,促使细胞学发展成为一门学科。

二、以显微水平为主的细胞学研究

细胞学说的创立把生物学家的注意力引导到了细胞内部结构观察上,推动了对细胞的研究。19世纪下半叶是细胞研究的繁荣时期,许多重要的细胞器及细胞活动现象被逐一发现。这一时期主要是显微镜下的细胞形态描述。

Schultze(1861)认为,动物细胞内的“肉样质”和植物细胞内的原生质(1846年由 von Mohl 提出)为同一种物质,并提出原生质理论。从此,细胞被看做是由细胞膜包围的一团原生质。细胞核周围的原生质成为细胞质(cytoplasm),细胞核内的原生质称为核质(karyopiasm)。

1888年,Boveri 和 Beneden 在细胞质中发现中心体,Altmann(1894)和 Benda(1897)发现了线粒体,1898年 Golgi 发现了高尔基器。

1841年,Remak 发现鸡胚血细胞的直接分裂。

Flemming 改进了固定和染色技术,于1882年在动物细胞首先精确地描述了细胞的有丝分裂过程,把细胞分裂命名为有丝分裂(mitosis);Strasburges 根据植物细胞染色体的变化行为把有丝分裂分为前期、中期、晚期、末期,并证实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。1883年 van Beneden,1886年 Strasburger 分别在动物与植物细胞中发现减数分裂现象,通过减数分裂可以保持各种染色体数目的稳定。至此,已发现了细胞分裂的主要方式。

1876年,德国解剖学家和胚胎学家 Hertwig 发现卵的受精和受精后两个亲本细胞

核融合现象。1888年, Waldeyer 把分裂细胞核内的染色小体命名为染色体(chromosome)。

19世纪的最后25年,被认为是细胞学发展的经典时期。至此,人们对细胞结构的复杂性有了较为深入的了解。

三、亚显微水平、分子水平的细胞生物学研究

20世纪中叶,电子显微镜与超薄切片技术相结合,以及其他物理、化学、数学等技术方法应用到生物学、医学等各学科领域,产生了细胞超微结构学,开创了一个细胞学发展的新时期。1931年,德国科学家 Ruska 在 Siemens 公司设计制造出第一架电子显微镜。电子显微镜的放大倍数比光学显微镜要高得多,可达几十万倍。

20世纪50年代,人们利用电子显微镜观察了各种超微结构,内质网(Porter, Claude 和 Fullan, 1945)、叶绿体(Porter 和 Granick, 1947)、高尔基体(Dalton Felixsjastrand, 1950)、核膜(Callon 和 Tombin, 1950)、溶酶体(De Dave, 1952)、线粒体(Palade, Porter, Sjostrand, 50年代初)、核糖体(Palade, 1953)和单位膜(Robertson, 1958)等相继被进行了观察研究。可以想到,在电子显微镜下观察到的各种细胞器结构,比在光学显微镜下看到的形态复杂得多。

人们了解到了细胞具有不同水平的结构:细胞整体结构、超微结构、分子结构,细胞中的一切功能和物理变化均是在分子结构和超分子结构水平的变化。1944年, Avery 等在微生物的转化实验中证明了 DNA 是遗传物质;1948年, Boivin 等测定生殖细胞与各种体细胞中 DNA 含量,提出了 DNA 含量恒定理论。1953年, Watson 和 Crick 用 X 射线衍射法发现了 DNA 的双螺旋结构,从分子水平上揭示了 DNA 结构与功能的关系,这是一个划时代的伟大成就,奠定了分子生物学的基础。

1956年, Kornberg 从大肠杆菌提取液中获得了 DNA 聚合酶,并以该菌的 DNA 单链片段为引物(primer),在离体条件下成功地合成了 DNA 片段的互补链(complementary strand)。1953年, Meselson 和 Stahl 等用放射性核素与梯度离心法分析了 DNA 的复制过程,证明 DNA 的复制是半保留复制。1958年, Crick 创立了遗传信息流向的“中心法则”(central dogma),这个法则是近代生物科学中最重要的基本理论。进入20世纪60年代, Nirenberg 和 Matthaei 通过对核糖核酸的研究,确定了氨基酸的“密码”。同年, Jacob 和 Monod 提出了操纵子学说(operon theory)。

细胞学的研究渗入了分子生物学的新成就、新概念和新技术。所以目前是从细胞整体水平、亚细胞水平和分子水平研究细胞各种生命活动,细胞学发展成为细胞生物学。1965年, De Robertis 将原其编著的《普通细胞学》教科书第4版更名为《细胞生物学》。细胞生物学由细胞学发展而来,但不同于细胞学。细胞生物学从细胞整体、超微和分子结构层次对细胞进行分析,把细胞的生命活动现象同分子水平和超分子联系起来,并且涉及许多科学领域,如遗传学、生物化学、生理学和发育生物学等。

生命具有自我复制、自我装配和自我调控的基本特征,这些现象反映在细胞的各级水平上,特别是分子水平上。近50年来,从分子水平揭示细胞生命活动的机制,取

得了许多成就,从而形成一门独立学科——分子生物学。20世纪70年代,DNA限制性内切酶等工具酶的发现、DNA重组技术的问世、基因克隆和DNA核苷酸序列的测定;80年代中期,聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)技术的发展,使DNA片段可以在实验室条件下扩增。1990年,人类基因组计划(human genome project,HGP)开始实施。1997年,Dolly羊的出生为细胞核基因组调节、分化、衰老等生物学难题的研究开拓了视野。2001年,人类基因组全序列测序基本完成,现已进入功能基因组学和蛋白质组学的后基因组时代。本世纪初,RNA研究也成为热点,RNA干扰技术(RNA interference,RNAi)的应用,在研究基因的功能、基因敲除、药物筛选、制定基因治疗策略等方面显示出了前景。

分子生物学以核酸和蛋白质为研究对象,细胞生物学以细胞为研究对象,细胞生物学与分子生物学有着内在的、不可分割的关系,两者之间相互渗透、相得益彰。细胞生物学进一步发展为分子细胞生物学(molecular cell biology),分子细胞生物学的兴起是细胞生物学研究重点转移的反映,是现代细胞生物学的基本特征,已成为生物学科中最有生气与活力的分支,是本世纪生物学的又一次革命。

21世纪无疑是生命科学的世纪,在我国基础科学发展规划中,把细胞生物学、分子生物学、神经生物学与生态学并列为生命科学的四大基础学科,反映了现代生命科学的发展趋势。“每一个生物科学问题的关键必须在细胞中寻找”(引自著名细胞学家Wilson)。细胞生物学作为一门综合的新兴基础理论学科,在医学科学中占有重要地位。

细胞生物学发展大事记见表1-1。

表1-1 细胞生物学发展大事记

年代	学者	事件发现
1665	R. Hook	用自制的显微镜发现软木片中蜂窝状的小室,命名为“cell”
1667	A. v. Leeuwenhoek	首次发现细菌、红细胞、精子等活细胞,以及某些细胞中的细胞核
1838	M. Schleiden	植物体由细胞组成
1839	T. Schwann	动物体是由细胞组成,总结出“细胞学说”
1840	J. Purkinje	提出动物细胞的原生质概念
1855	R. Virchow	细胞由细胞分裂而来
1866	G. Mendel	分离定律和自由组合定律
1873	A. Schneider	首先提到有丝分裂
1879	W. Flemming	动物细胞间接分裂
1883	van Beneden	动物细胞减数分裂
1887	O. Hertwig	海胆卵的受精作用
1888	T. Boveri	发现中心体
1889	R. Altmann	“核酸”命名
1897	C. Benda	发现线粒体
1898	G. Golgi	发现高尔基体
1902	Boveri & Sutton	染色体遗传学说
1924	Feulgen	Feulgen 反应
1926	T. H. Morgan	基因论
1931	M. Knoll & E. Ruska	电子显微镜出现
1935	F. Zernicke	相差显微镜出现,1953年获诺贝尔奖
1953	J. D. Watson & F. H. C. Crick	DNA分子双螺旋模型,1962年获诺贝尔奖
1958	F. H. C. Crick	“中心法则”创立

续表

年代	学 者	事 件 发 现
1958	J. D. Robertson	单位膜模型
1960	E. Jacob & J. Monod	操纵子学说,1965年获诺贝尔奖
1961	M. W. Nirenberg & Matthaei	揭示遗传密码,1968年获诺贝尔奖
1969	T. C. Hsu	染色体分带技术
1970	Nathans & Smith	发现限制性内切酶
1970	D. Baltimore	发现反转录酶,1975年获诺贝尔奖
1972	S. J. Singer & G. L. Nicolson	生物膜的液态镶嵌模型
1973	Cohen, et al	DNA 重组技术
1974	R. D. Korberg	核小体命名
1975	F. Sanger, et al	DNA 序列分析技术
1975	G. Blobel	胞内蛋白质运输信号学说,1999年获诺贝尔奖
1976	E. Neher & B. Sakmann	细胞质膜上的离子通道,1991年获诺贝尔奖
1986	K. Mulis, et al	PCR 扩增 DNA 技术问世
1990	Dullbecco, Watson	人类基因组计划项目启动
1997	Wilmot	用乳腺细胞与去除染色质的卵细胞融合,制成克隆羊
2000	美、英、日、法、德、中	人类基因组工作框架图完成
2002	Horvitz, Brenner & Sulston	器官发育和细胞凋亡过程中的关键基因和调节规律,获诺贝尔奖
2003	IHGSC	人类基因组计划完成
2004	Hershko & Rose	细胞内泛素调节的蛋白质降解机制,获诺贝尔奖
2005	B. J. Marshall & J. R. Warren	胃炎和胃溃疡的细菌——幽门螺杆菌

第 3 节 细胞生物学研究目的与任务

细胞生物学是生命科学的重要分支,是生命科学研究的基础。细胞生物学除了要阐明细胞的各种生命活动的本质和规律外,还要进一步利用和控制其活动现象和规律,达到造福于人类的目的。

细胞生物学研究的任务是多方面的。从三个水平层次上研究细胞,不仅了解细胞的显微结构,而且在形态学上,要探讨用新的工具和方法观察分析细胞的亚显微结构和分子结构及结构变化过程。在功能上,要研究细胞各部分的化学组成的动态变化,阐明细胞与有机体各种生命活动的现象与规律。

细胞生物学既要研究基本理论问题,又要解决实际问题。当前蓬勃发展的生物技术就是以细胞生物学为基础进行的。生物技术包括细胞工程、遗传工程、蛋白质工程、发酵工程及发育工程等。如细胞工程可以利用基因工程或基因操作,将人的胰岛素基因和有关的载体结合,连接成为重组 DNA,导入大肠杆菌内,在大肠杆菌内生产出胰岛素。目前,已能利用细胞工程生产出胰岛素、生长素、干扰素、促细胞生成素等,产生了巨大的经济效益和社会效益。利用细胞融合或细胞杂交技术,可以产生某种单克隆抗体或因子,用于某种疾病的早期诊断和治疗。对于细胞癌变的研究,推动了对正常细胞基因调控机制的阐明,为尽快揭示癌细胞的本质,控制癌细胞生长提供防治措施。以上都是理论与实际结合揭示自然规律、发展细胞生物学科范例。

总之,细胞生物学与其他学科一样,根据理论与实践相结合的原则,正确地揭示自

然规律,并不断地提出新任务,来探讨控制这些规律的途径,这样不断地揭开细胞奥秘,为发展生命科学、解决实践问题而做出贡献。

第4节 细胞生物学与医学

细胞生物学既是一门综合性的基础理论学科,又是与生产实践紧密相联系的学科。细胞生物学与医学的关系十分密切。医学是研究疾病的发生、发展、转归的规律,借以诊断、治疗、预防、达到增强人体健康为目的的学科,这就决定了医学研究使用的方法是综合性的,要吸收与利用各种学科的科学技术成果为自己服务。而细胞生物学正是研究生命活动基本规律的学科,所以其研究成果自然和医学理论和实践紧密相关。

人体是由细胞组成的,细胞正常结构和功能的损伤,必然导致细胞结构的破坏和功能的紊乱,并由此而引起疾病。正如细胞病理学鼻祖 Virchow 所说:“一切疾病都来自细胞的改变。”

一、细胞生物学是现代医学的基础理论

基础医学的各个学科,如人体解剖学、组织学与胚胎学、生物化学、生理学、病理学、微生物学、医学免疫学、人体寄生虫学、药理学、分子生物学等,均是以细胞生物学为理论指导的,并且与这些学科相互渗透、相互联系、相互促进。细胞生物学的发展必然带动各个专业基础学科的发展。所以,对于医学生来讲,学好细胞生物学的基本理论,掌握细胞生物学研究的基本技能,将为其他专业基础课的学习打下坚实的基础。

细胞生物学与临床医学领域的各学科也联系紧密。要正确地认识疾病、预防治疗疾病,必然离不开细胞生物学的基础理论作指导。如膜结构是生物体的基本结构之一,细胞通过其质膜有选择地从外界吸收营养,接受信息,并排斥有害物质;激素、神经递质以及某些药物等,都首先与细胞表面的受体蛋白结合,才能把信息传到内部,从而调节细胞的新陈代谢以适应外部的环境。现已证明,许多种内脏器官和组织细胞的疾病涉及膜的异常,称为膜疾病。如膜受体理论证明,膜受体数量增减和结构上的缺陷以及特异性结合力的异常改变,会引起膜受体病。常见的家族性高胆固醇血症患者,是由于其肝细胞膜上低密度脂蛋白(LDL)受体蛋白基因缺陷,从而引起先天性受体缺陷,使得 LDL 在血液中累积而患病。膜抗原的研究,促进了免疫机制、免疫性疾病及器官移植等临床医学的发展。缺血性心脏病和脑血管病是由于动脉内皮细胞的变化而引起的动脉粥样硬化所致,对动脉内皮细胞的结构和功能变化的探索,也是细胞生物学的研究内容。

二、细胞生物学的发展推动了医学重要课题的研究

恶性肿瘤是危害人类健康的三大疾病之一,对恶性肿瘤(癌)防治机制的研究,是现代医学特别是临床医学中非常重要的课题。癌细胞是机体内一类非正常增殖的细

胞,其脱离了细胞增殖的接触抑制,无限制地分裂,恶性生长。这些未分化好的细胞,转移、扩散,并浸润周围组织,形成恶性肿瘤。正常细胞如何转化成了癌细胞?癌细胞是否能逆转成正常细胞?这些问题的解决依赖于细胞生物学对细胞的生长、分裂、分化、遗传与变异等生命现象的研究与解决,从而找到癌细胞逆转为正常分化细胞的方法。目前大量实验证明,人类恶性肿瘤的形成与癌基因的表达密切相关,在癌细胞逆转的研究方面也取得了可喜进展,使癌细胞在特定的条件下逆转成正常细胞的希望将成为现实。

遗传病是现代医学中又一个重要课题。就人类单基因病而言,现已认识到近万种,其发病机制、诊断、治疗等,也都依赖于细胞生物学的更深入发展。现在可用克隆的基因片段标以放射性核素,借助于同源 DNA 片段的互补特性,而找到有缺陷的基因(基因探针方法)来进诊断单基因遗传病。染色体病为染色体数目与结构异常引起的,可用分析核型的方法加以诊断。对于不明病因的遗传病,在其 DNA 序列的某些突变位点上,可用切割 DNA 的限制性内切酶进行检查。

在细胞与分子水平上阐明神经活动的基本规律,进而诊治神经和精神疾患,是神经科学的基本内容。如对老年痴呆症(Alzheimer's disease, AD)的基因的定位已成功。AD 的主要表现为记忆力和推理能力进行性丧失。现在证实是一种常染色体显性遗传病,AD 基因定位于 21q21.3-q22.5,从而为 AD 的发病的细胞分子机制、产前诊断和基因治疗奠定了基础。利用基因工程技术移植胎儿神经细胞治疗帕金森病的动物实验,已获得了可喜成果。

三、细胞生物学研究成果应用于医学实践

细胞生物学实验技术应用于医学研究与实践已成为现实。细胞生物学在昨天看来是“纯理论”的研究,今天就可能会展现出巨大价值的应用前景。利用细胞生物学的技术和方法,按照预定的设计,改变或创造细胞的遗传物质,不但可以对癌症和遗传病进行诊治,还可以为人类生产高效的生物医药制品。

目前,可以采用细胞融合的方法,依靠病毒将动物的正常细胞和癌细胞融合在一起,或将癌细胞的细胞核移植到去核的卵细胞内,让其发育一段时间,以减轻毒性,再制成疫苗,注入患有癌症的动物体内,具有抑制癌症的作用,为治疗人类癌症提供了新的途径。用单克隆抗体技术,已研制出几百种体外诊断药盒。利用单克隆抗体中和病原毒素或病毒达到治疗目的是颇有前途的。若获得特异性极高的人的单克隆抗体,并配有具杀伤作用但副作用较小的作为“弹头”的药物,可以利用单克隆抗体的导向作用将药物集中于所需部位,以发挥更大的杀伤作用。

应用基因工程生产细胞因子、激素及血液因子等,已作为商品广泛应用于临床。各种内源性微量生理活性物质,包括各种生长因子、细胞因子、活性肽、神经递质和激素,将成为某些新药研究的出发点和归宿。

利用细胞生物学技术为人类服务,将来的设想也很多。如研究设计开发能阻断遗传密码转录的药物,将其用于防止产生由致癌基因编码的或能引起遗传病的致病蛋