



博
學



JICHU YIXUE XILIE

基础医学系列

医学细胞生物学

(第三版)

● 主编 吴青锋 左 伋

复旦博学·基础医学系列

复旦博学·基础医学系列

复旦博学·基础医学系列

复旦大学出版社



基础医学系列

医学细胞生物学

主编 吴青锋 左

副主编 李红智 张 军 金龙金 谢

编写者 (以姓氏笔画为序)

左 伋 仙玲玲 刘 雯 李红智

吴青锋 张 军 张咸宁 陈丽君

金龙金 祝 建 郭 锋 谢 菁

江苏工业学院图书馆(第1版)

藏书章

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/吴青锋,左伋主编.—3版.—上海:复旦大学出版社,2004.6

(博学·基础医学系列)

ISBN 7-309-04010-4

I. 医… II. ①吴…②左… III. 人体细胞学:细胞生物学
IV. R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第039182号

医学细胞生物学(第三版)

吴青锋 左 伋 主编

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路579号 邮编 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王龙妹

装帧设计 马晓霞

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 上海浦东北联印刷厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 11.75 插页 2

字 数 285 千

版 次 2005年8月第三版第三次印刷

印 数 9 401—14 500

书 号 ISBN 7-309-04010-4/R·849

定 价 35.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

近年来,细胞生物学在理论、技术及医学应用方面都有了飞速的发展,作为医学基础课程,医学细胞生物学在现代医学教育体系中的地位也有了进一步的提升。《医学细胞生物学》(第三版)正是针对临床医学、基础医学、预防医学、护理学、卫生事业管理、医学生物技术、药学等医学专业及相关各专业的教学用书。全书的框架是在集中介绍了细胞结构的基础上,分章系统描述了细胞的功能体系及细胞的整体性,并使之与医学基础和医学实践紧密结合。本版教材以彩印方式出版,以提高教材的使用效果。本教材也可以作为医学各专业研究生入学考试的参考书。

前 言

《医学细胞生物学》(第二版)已出版近5年了。5年来,细胞生物学在理论上和技术上都有了飞速的发展,对现代医学的影响也越来越深入。例如,疾病发生的分子细胞生物学机制的研究、药物功效或不良反应的筛选、克隆技术的开发与利用、干细胞与组织工程、肿瘤的系统研究(发生、转移、诊断与治疗)、细胞治疗等等都已经成为细胞生物学和临床医学研究的热点,有些已在临床上得到了应用。另一方面,细胞生物学课程在我国的医学教育体系中也发生了一定的变化,我国绝大多数医学院校已开设了医学细胞生物学课程,积累了一定的教学经验;教材建设也进入到百花齐放的新局面,不少教材已形成了一定特色。为了适应细胞生物学学科发展及课程建设方面的变化,有必要对第二版教材进行修订。

本次修订是在保持原有框架结构的基础上进行的,因为第二版的编写框架得到了部分院校师生的肯定,因此,按细胞功能体系介绍细胞生物学内容是我们这本教材的主线。

与第二版相比,第三版除更新了部分内容外,还增加了“细胞再生”一章,重新编制了绝大多数的图,并以彩色印刷,旨在提高学习效果,但是否能获得预期成效尚待进一步检验。

本次教材改版得到了各编写者所在单位的大力支持,特别是主编单位复旦大学为教材的编写提供了不少便利,在此表示由衷的感谢。

由于我们的知识水平和编写能力有限,本书一定存在不少的缺点,欢迎读者给予批评指正,以便再版时修正。

左 伋 吴青锋
2004年5月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 医学细胞生物学研究的内容	1
第二节 细胞生物学的发展简史	3
第三节 细胞生物学与临床	5
第二章 细胞的基本特征	8
第一节 细胞的起源与进化	8
第二节 细胞的分子基础	9
第三节 细胞的基本特征	18
第四节 细胞的大小、形态和数目	21
第三章 真核细胞的基本结构	23
第一节 细胞膜和细胞表面	23
第二节 膜性细胞器	33
第三节 线粒体	39
第四节 核糖体	44
第五节 细胞骨架	46
第六节 细胞核	52
第四章 细胞的物质运输	59
第一节 离子和小分子的跨膜运输	59
第二节 生物大分子和颗粒的膜泡运输	65
第三节 细胞内蛋白质的运输和分选	68
第四节 细胞内蛋白质的加工和分泌	72
第五节 细胞核与细胞质间的物质交换	76
第六节 细胞物质运输与医学	77
第五章 细胞的信号转导	78
第一节 受体	78
第二节 G 蛋白	83
第三节 第二信使与蛋白激酶	86
第四节 细胞信号转导联盟	91
第五节 信号转导与医学	92
第六章 细胞的能量转换	94
第一节 细胞呼吸与能量分子	94
第二节 细胞的能量转换	95

第三节 细胞能量代谢与医学·····	102
第七章 细胞的运动·····	104
第一节 细胞运动的形式·····	104
第二节 细胞运动的机制与实例·····	106
第三节 细胞运动的调节·····	115
第四节 细胞运动与医学·····	116
第八章 细胞内遗传信息的流动·····	118
第一节 基因的结构·····	119
第二节 DNA 复制 ·····	121
第三节 转录·····	123
第四节 转录后加工·····	124
第五节 翻译·····	125
第六节 遗传信息流动与医学·····	128
第九章 细胞增殖·····	129
第一节 细胞增殖周期·····	129
第二节 G ₁ 期 ·····	131
第三节 S 期和 G ₂ 期 ·····	132
第四节 M 期 ·····	133
第五节 细胞增殖的调控因素·····	135
第六节 减数分裂和生殖细胞的发生·····	139
第七节 细胞周期与肿瘤·····	143
第十章 细胞分化·····	144
第一节 细胞的分化·····	144
第二节 细胞的分化潜能·····	145
第三节 细胞分化的调控·····	147
第四节 影响细胞分化的因素·····	150
第五节 细胞分化与医学·····	153
第十一章 细胞的再生与修复·····	156
第一节 人体细胞的再生·····	156
第二节 干细胞及其生物学特性·····	156
第三节 胚胎干细胞·····	159
第四节 成体干细胞·····	164
第五节 细胞的再生与医学·····	167
第十二章 细胞衰老与死亡·····	169
第一节 细胞的衰老·····	169
第二节 细胞衰老机制学说·····	171
第三节 细胞的死亡·····	174
第四节 细胞凋亡的机制·····	177
第五节 细胞凋亡与疾病·····	180

第一章 绪 论

当今世界面临着人口爆炸、公共安全、生命保障、环境污染、粮食危机、资源匮乏的严重挑战,人们把解决这些问题的希望寄托于生命科学的发展,因此科学的地位越来越突出。科学家们及许多政治家们都毫无例外地把 21 世纪形容成科学的世纪。作为任何生命结构和功能基本单位的细胞,也是连接生命整体与分子的关键一环,一切生命现象都将在细胞中得到诠释。因此研究细胞的细胞生物学作为科学中的核心学科之一,不仅在探索生命的本质方面起关键性作用,而且使科学在农业、林业、医学等关系到国计民生的各方面都起着巨大的促进作用。

第一节 医学细胞生物学研究的内容

一、细胞及细胞生物学

细胞(cell)最早于 1665 年由 Robert Hooke 发现,它是组成包括人类在内的所有生物体的基本单位,这一基本单位的含义既包括了结构上的,也包括了功能上的;因此只有从细胞水平研究生物体的生命现象才是对生命现象最本质的揭示。随着细胞在体外培养的实施及包括分子生物学技术在内的物理、化学技术的进步,使细胞水平的生物学研究日益成为生物学研究的主要方向,从而诞生了细胞生物学(cell biology)这一科学领域中最活跃、最富有发展前景的分支学科。它从细胞角度来研究生命的发生与分化、发育与生长、遗传与变异、健康与疾病、衰老与死亡等基本生物学现象,这些研究内容与现代医学中若干重大问题,如肿瘤的发生与转移、疾病状态下细胞的分子机制、细胞移植治疗等,都有着密切的联系,事实上这类问题的解决将取决于细胞生物学的不断进展,而这些纯粹以人体或医学为对象的细胞生物学研究或学科也被称为医学细胞生物学(medical cell biology)。

二、医学细胞生物学研究的主要任务

细胞是生命的基础,因此一切问题的真正解决都必须在细胞水平上得到真正解决。就医学而言,目前所面临的主要任务是探索疾病的分子机制、疾病的诊断与治疗等。

(一) 疾病的发病机制

人类疾病是细胞病变的综合反映,而细胞病变则是细胞在致病因素的作用下,组成细胞的若干分子相互作用的结果;外在的致病因素(物理的、化学的或生物的)和内在的致病因素(遗传的)都可能通过这种或那种途径影响到细胞内的分子存在及其所形成的网络系统,而导致细胞发生分子水平上的变化,并进一步导致建立在这些分子基础上的亚细胞及细胞

水平上的病变。在人类的疾病谱中绝大多数疾病的发病机制尚不清楚,因而还不能提出针对性的分子干预措施,相应地就不会有有效的临床治疗药物,因此从细胞水平深入地研究疾病的发病对揭示疾病本质、探讨有效治疗方法具有重要的意义。

(二) 疾病的诊断

疾病的诊断除了必要的病原学检查外,更主要的是有赖于疾病所带来的异常特征,整体水平、生化水平、细胞水平或分子水平的变化,都可能是疾病诊断的依据,然而整体水平或生化水平的变化,往往是细胞已经发生了严重的,甚至是不可恢复的变化以后才出现的,因此依靠这些特征进行诊断往往无助于疾病的治疗;而细胞或分子水平的变化往往是在疾病的早期,甚至是在尚未对细胞代谢产生某种影响的情况下就已存在或已发生。因此通过细胞或分子水平的变化来进行诊断就很容易获得早期诊断,也就十分有利于疾病的早期治疗,而研究和探索疾病状态下的细胞及分子水平的变化是现代医学领域中最令人鼓舞的领域,并因此诞生了分子诊断学(molecular diagnostics)这一前沿学科。

(三) 疾病的治疗

一方面,疾病的治疗有赖于对疾病机制的深入了解,只有这样才能筛选出具有针对性的药物以获得最大的治疗效果并最大限度地减少不良反应;另一方面,基因治疗已成为21世纪具一定潜力的治疗方法之一,而基因治疗是建立在分子生物学,特别是细胞生物学的基础上的。即用特定的细胞携带特定的基因转入到特定的患者细胞中,再回输入患者体内,弥补患者细胞基因表达上的缺陷,提高细胞的抗病能力,减低细胞内毒性物质的作用,恢复细胞内已紊乱的新陈代谢,从而达到治疗目的;再一方面,细胞或经过修饰的细胞(例如干细胞)移植在现代疾病治疗学上具有重大的应用前景。被移植的细胞和一定的生物材料(或高科技材料)相结合也是现代医学组织工程学的基础;最后,通过细胞融合或细胞杂交技术生产某些生物大分子,后者则可用于疾病的治疗和诊断。

总之,作为生命科学领域的前沿学科之一,医学细胞生物学已处于探索和解决生命科学领域中所有重大问题的时代。在医学领域,21世纪的医学也将全面走向分子医学(molecular medicine)的时代,疾病的诊断和治疗都有赖于疾病细胞机制的最终揭示,其中,细胞生物学的研究是不可缺少的。

三、细胞生物学的分支学科

与许多学科一样,随着学科的发展,细胞生物学也已形成了许多分支学科,概括起来有以下几个方面。

(一) 细胞形态学

细胞形态学(cytomorphology)是研究细胞形态及其亚细胞结构的一门分支学科,着重于探讨亚细胞结构或细胞器的起源、形成机制及发展过程,从医学角度更侧重于在病理状态下细胞形态的改变及其在医学实践中意义的研究。

(二) 细胞生理学

细胞生理学(cytophysiology)是研究细胞生命活动规律的分支学科,着重于细胞生物学行为的探讨。从生理学角度讲,它也是生理学研究从整体水平深入到细胞水平的一个分支。

(三) 细胞遗传学

细胞遗传学(cytogenetics)也是遗传学学科的一个分支学科,它从细胞的角度研究遗传及其变异的规律;在临床医学,尤其是疾病的发生、发展中,细胞遗传学也有其特定的意义,

如研究肿瘤的形成与发展等。

(四) 细胞化学

细胞化学(cytochemistry)是以化学的方法研究细胞的化学组成、分布及其相应的生物学功能。根据研究方法的不同,细胞化学又可分为免疫细胞化学、放射细胞化学等。

(五) 细胞社会学

细胞社会学(cytosociology)从系统论的观点出发,研究整体和细胞群中细胞间的社会行为(包括细胞间的识别通讯、集合和相互作用等),以及整体和细胞群对细胞的生长、分化和死亡(如细胞死亡的社会控制)等活动的调节控制。

(六) 分子细胞学

分子细胞学(molecular cytology)从细胞遗传信息流脱氧核糖核酸(DNA)→核糖核酸(RNA)→蛋白质的角度,研究细胞内遗传物质的结构和表达的调控;在医学领域,分子细胞学还研究遗传结构异常或表达调控失常与疾病的关系。

除以上各分支学科外,还建有若干研究领域及分支学科,如细胞生态学(cytoecology)、细胞能力学(cytoenergetics)、细胞动力学(cytodynamics)、细胞工程学(cytoengineering)、癌细胞生物学(cancer cell biology)、生殖细胞生物学(reproductive cell biology)和神经细胞生物学(neural biology)等等,这与细胞生物学学科的飞速发展及其众多领域的广泛应用有关。

第二节 细胞生物学的发展简史

一、细胞学说

1665年,Robert Hooke 在用自己创制的简陋显微镜观察木栓薄片时发现了细胞(图 1-1),命名为 cell(希腊文 kytos,小室;拉丁文 cella,空的间隙)。1674 年还进一步观察到纤毛虫、细菌、精子等自由活动的细胞。在延续一个世纪之后,由植物学家 Matthias Jacob Schleiden(1838)和动物学家 Theodar Schwann(1839)综合了植物与动物组织中的细胞结构,归纳成细胞学说(cell theory)(图 1-2)。在当时这一学说对生物科学各个领域的影响很大,人们几乎不能想像差别如此巨大的虫鱼鸟兽、花草、树木,甚至人类,居然都有着共同的细胞基础。

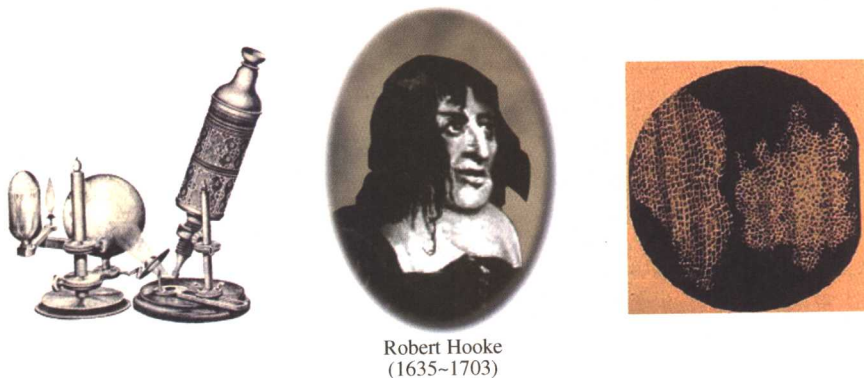


图 1-1 Robert Hooke 用其发明的显微镜发现了细胞



Matthias Jacob Schleiden Theodor Schwann

图 1-2 植物学家 Matthias Jacob Schleiden
和动物学家 Theodor Schwann

Brown(1831)发现一切细胞都有细胞核; Purkinje(1839)提出原生质这一术语,乃为细胞化学成分的总体称。Schulze(1861)把细胞描述为“细胞是赋有生命特征的一团原生质,其中有一个核”。

细胞病理学家 Virchow(1855)提出的名言:“一切细胞只能来自原来的细胞”是细胞学说的重要发展,他提出了生物体的繁殖主要是由于细胞分裂的观点。

Flemming(1880)采用固定和染色的方法,在光学显微镜(简称光镜)下观察细胞的形态、结构,发现了细胞的延续是通过有丝分裂进行的,在分裂过程中有染色体形成,接着在光镜下相继观察到线粒体、中心

体和高尔基复合体等细胞器。

胚胎发育开始于精、卵结合即受精,它是 Hertwig(1875)的另一重大发现。19 世纪末,又发现了性细胞形成过程中的减数分裂现象,通过减数分裂可以保持各物种染色体数目的稳定。

综合以上发现,Hertwig(1892)在他的《细胞和组织》一书中写道:“各种生命现象都建立在细胞特点的基础上”。该书标志着细胞学(cytology)已成为一门生物学科。至此,对于细胞的概念已经进一步发展,可归纳为以下几点:①细胞是所有生物体的形态和功能单位;②生物体的特性决定于构成它们的各个细胞;③地球上现存的细胞均来自细胞,以保持遗传物质的连续性;④细胞是生命的最小单位。

但在这一阶段,由于方法上的局限性,对细胞的研究只停留在形态观察上,对功能的研究则少有进展。

二、多学科渗透

多学科渗透是现代科学,特别是生命科学发展的特点。以 2003 年度的诺贝尔奖为例可以清楚地看出这一点:2003 年度的诺贝尔奖生理和医学奖授予了物理学家 Paul C. Lauterbur 与 Peter Mansfield,以表彰他们在磁共振领域所做的工作。他们的发现使得现代磁共振诊断手段的产生,这一方法可以产生人体器官的三维图像,使潜伏的疾病得以发现,这是物理学与医学结合的成果;与此同时,约翰·霍普金斯大学医学院教授 Peter Agre 的研究发现了细胞膜上存在水通道(water channel),洛克菲勒大学医学院教授 Roderick Mackinnon 对细胞的离子通道结构和机制的研究取得了巨大的成就,这些对于治疗许多与肾脏、心脏、肌肉和神经系统有关的疾病十分重要,因此这两位教授获得了 2003 年度的诺贝尔化学奖。

事实上,从 20 世纪初至 20 世纪中叶,细胞学的主要特点是与生物科学的相邻学科之间的相互渗透,其中尤其与遗传学、生理学和生物化学的结合,并采用了多种实验手段,对细胞的遗传学(主要是染色体在细胞分裂周期中的行为)、细胞的生理功能和细胞的化学组作作了大量的研究,对细胞运动、细胞膜的特性、细胞的生长、细胞分泌、细胞内的新陈代谢和能量代谢等提出了新的观点。这一阶段的细胞研究已逐步由纯形态的细胞学阶段发展为细胞生物学阶段;20 世纪中叶之后,细胞生物学的发展还得到了非生物学科的支持,如物理学、化学、计算科学等。

三、电子显微镜与分子生物学的结合

进入到 20 世纪 50 年代,电子显微镜(简称电镜)技术和分子生物学技术被用于细胞的研究中。在过去的研究中,由于技术上的局限,很难研究细胞内部复杂的结构成分,电镜的出现与应用使观察细胞内部亚微结构成为可能,从而使细胞生物学的研究进入一个崭新的领域;另一方面,自从 20 世纪 50 年代 Watson 和 Crick 阐明了 DNA 分子的双螺旋模型以后,基因的结构、基因的表达及表达的调控、基因产物如何控制细胞的活动有了越来越多的阐明,细胞内信号传导、物质在细胞内转运、细胞增殖的调控以及细胞衰老与死亡机制的不断积累,所有这些都使细胞的研究进入了全新的境界,即从分子角度、亚细胞角度探讨细胞的生物学功能,由此细胞生物学已发展成为分子细胞生物学(molecular cell biology)。

综上所述,细胞学研究经历了从细胞学说的确立、细胞形态的描述到从分子和亚细胞角度全面研究细胞生物学功能的漫长阶段;展望未来,细胞的研究将进一步揭示生命的基本特征,并广泛用于工业、农业、环境和医学卫生等各个领域。

第三节 细胞生物学与临床

如前所说,细胞生物学与临床医学有着很大的关系,而且这种关系直接影响着 21 世纪临床医学的发展,特别是在以下一些领域中。

一、生殖

生殖是生物的普遍现象,人类的生殖是两性的生殖细胞通过受精形成受精卵,再经过胚胎发育过程。目前关于人类生殖的研究集中于人口数量的控制和人类质量的提高两个方面,与之相关的细胞生物学问题很多,如精子的发生、成熟和黄体萎缩的机制,受精机制及胚胎植入机制等等,这些都对生殖医学的发展起关键性作用。

二、肿瘤

细胞与分子生物学的大量资料已经充分证明,肿瘤是一种多因素引起的疾病,在外界的病毒及其他微生物等生物因素、辐射和微波等物理因素、亚硝氨等化学因素的影响或诱导下,体内的遗传因素(染色体、癌基因、抑癌基因)的表达发生变化,最终形成肿瘤。这其中涉及细胞的增殖问题、细胞的分化问题、细胞的凋亡问题等等。肿瘤细胞生物学将揭示正常细胞向肿瘤细胞转化过程中的结构、机制、信号转导、增殖及分化调控机制的变化,为肿瘤的发病、转移、预防、诊断和治疗提供理论依据和实验手段。

目前肿瘤细胞生物学研究的主要方向包括:肿瘤细胞结构生物学、细胞周期与肿瘤的关系、肿瘤发生发展过程中的细胞凋亡、肿瘤细胞的信号转导、肿瘤细胞侵袭与转移的分子机制、用于肿瘤早期诊断的肿瘤标志和肿瘤的基因治疗等。

三、细胞分化

细胞分化贯穿于多细胞生命的整个过程,但以胚胎发育期最为活跃。以往人们在探讨

细胞分化时多注意在组织与细胞水平上,近年来的研究则已深入到基因水平,并将基因水平的研究与细胞功能结合起来。认识到细胞分化需要多个基因以及一系列调控因子的协同作用方能完成,例如胚胎形体的发育便是受到数个基因群(分节基因、母体基因以及同源异型基因)的相互作用而完成的;另一方面,干细胞的研究既为分化的研究提供了思路,又提供了良好的模型。

尽管对克隆技术及克隆动物(特别是高等动物)的诞生在科学界尚存在争议,但无疑对细胞分化上的老问题有了新的注解,即高度分化的遗传物质在一定条件下再分化;与此同时,也为临床医学带来了机遇与挑战。

四、细胞衰老

在细胞成熟与行使功能的后期,它们即走向衰老,细胞总体的衰老导致个体的老化。细胞衰老由诸多因素所调控,当前则多集中于分子水平的研究,如探索癌基因或抑癌基因等肿瘤相关基因与细胞衰老的关系、染色体端粒(telomere)与细胞衰老的关系、一些与疾病有关的物质(如阿尔茨海默病中类淀粉前体蛋白)在衰老中的作用等等;另一方面则有一些研究人员从事筛选衰老相关基因(senescence-associated gene, SAG)的工作。

五、细胞死亡

细胞终末分化与衰老最终都要导致细胞死亡。细胞死亡包括两种主要类型:一为细胞坏死(necrosis),另一为程序性细胞死亡(programmed cell death)或细胞凋亡(apoptosis)。这两种不同类型的死亡方式不仅诱因不同,病理改变后果也各异。近年来,科学界对于程序性细胞死亡的研究方兴未艾,因为它与个体的生长、发育、畸形、衰老和疾病(特别是肿瘤和退行性疾病)的发生和防治有着重要的关系。目前认为肿瘤的形成不只是与细胞的过分增殖有关,而且与细胞该死而未死有关,后者的重要性不亚于前者。由此不难看出,今后关于细胞死亡的研究将主要集中在两个方面:一方面是找出有关程序性细胞死亡的更多、更关键的调控基因及其作用机制;另一方面则是从实用出发,找到更有效的途径来诱发癌细胞的凋亡,为治疗肿瘤提供更有效的手段。

六、细胞信号转导

早在20世纪初,就已提出细胞表面存在受体的设想,用以解释生物体内“活性物质”(即后来的激素或神经递质等)以及某些药物或毒物对细胞实现其作用的途径。随着这些设想成为现实,人们开始把控制论的观点引入细胞信号传导的研究。在作为协调身体各部分细胞活动的体内通讯系统中,细胞作为生命的基本单位,作为一个相对独立的系统,对于外界输入的信号,如何接受信号、传递和处理信号,乃至作出反应,有一套自身的规律。现在人们把它归纳为:①信号分子受体;②跨膜信号传导系统;③胞内信号传导途径等3个方面。疾病机制的研究(如肿瘤、药物中毒)、药物的筛选及不良反应的研究都是以此作为基础开展的。

七、细胞工程

它是应用细胞生物学技术和分子生物学技术改造细胞,使之有利于医学实践,造福人

类。目前的细胞工程包括两个方向:一是定向地改变细胞的遗传组成(通过定向诱导突变或通过转基因方法),使之获得新的遗传性状,通过体外培养,提供细胞产品,或者用于临床上的细胞移植治疗,或者用于生产胰岛素、生长因子、干扰素等生物制剂,再用于临床的疾病治疗中;二是制作人工细胞,为了防止生物体的排他性及对进入机体的药物破坏作用,常利用细胞膜的结构特点,制成由脂质双分子膜构成的微囊,把药物封入囊中,以达到最大的治疗效果;三是把特定的细胞与生物材料或其他材料相结合形成人工组织或器官,用于临床治疗。

由上可见,在细胞生物学各研究领域,都与医学科学的发展有着密切的关系。事实上,许多医学重大问题的最终解决必须以细胞水平的突破为基础,而分子水平所取得的进展也必须在细胞这一基本水平上得到阐明。

(复旦大学上海医学院 左 伋 吴青锋)

第二章 细胞的基本特征

所有的生物都由细胞组成。最简单的低等生物由单个细胞构成,而复杂的高等生物则由各种行使特定功能的细胞群组成。组成生物体的细胞,虽然在外观上千差万别,但它们的化学成分非常相似,都含有水、无机盐、蛋白质、糖类、脂类、核酸和各种微量的有机化合物等。在漫长的生命演化过程中,先由简单的有机分子结合成多聚体,再构成蛋白质和核酸等大分子,之后进一步演变成具有外膜的原始细胞。原始细胞没有完整的细胞核,称为原核细胞(prokaryotic cell),再由原核细胞进化成具有细胞核和丰富细胞器的真核细胞(eukaryotic cell),以后又由真核细胞聚合成群体,发展成为多细胞生物。

第一节 细胞的起源与进化

最初的生命是非细胞形态的,现存的病毒(virus)就是一类非细胞生物。病毒虽能进行繁殖、遗传变异等生命活动,但它必须依靠宿主细胞才能生存,因而它还不是真正意义上的细胞。

细胞的出现是生命进化史上一次最重要的、质的飞跃。最早出现的细胞是原核细胞。从原核细胞进化到真核细胞,期间又经历了漫长的 20 亿年。从单细胞真核生物演变到多细胞真核生物,是生命发展史上又一个重要阶段,由此产生了生物界最高级的被子植物和哺乳动物,包括人类的祖先在内。从最原始的非细胞生命到高级真核生物的产生,经历了 4 个时期:非细胞生命→原核生物→单细胞真核生物→多细胞真核生物。

最初的细胞是如何发生的?现在的细胞又怎么会呈现出这么多的复杂性和差异性呢?通常认为生命起源的时间大约相当于地球形成后 10 亿年,即 38 亿~35 亿年前。从现存化石所提供的情况来看,生命起源的发生是集中在一个相对较短的时间段中(至少从进化的角度来看是这样)。目前所能找到最早类似细胞的化石存在于 35 亿年前的地质层中,而在地球形成的早期,生存环境过于恶劣,因此生命的出现似乎也不大可能会早于 38 亿年前。

生命是如何起源的?最初的细胞又是怎么产生的?由于这一切事件都不可能在实验室里得到重现,所以也就一直存在争议。不过,有几个实验为整个进化过程中的某些环节提供了有力的证据。

早在 20 世纪 20 年代就有人提出在原始地球大气的条件下,简单的有机分子可以组合起来,可能会自发聚合成大分子。在生命出现时的地球大气中,氧气(O_2)的含量极少,甚至根本没有氧气,空气中主要的成分是二氧化碳(CO_2)和氮气(N_2),还有少量其他气

体,如氢气(H_2)、硫化氢(H_2S)、一氧化碳(CO)等。如果有日光或大气放电提供能量,这些组分就能为有机分子的自发组合提供最简化的环境。有机分子自发组合首次在实验室中被实现是在 20 世纪 50 年代,当时还只是研究生的 Stanley Miller 向人们证明,在 H_2 、甲烷(CH_4)、氨气(NH_3)的混合气体内制造人工放电,在有水存在的情况下,可以形成多种有机分子,包括某些氨基酸。尽管 Stanley Miller 的实验不能精确地重现早期地球环境,但却清楚地证明了有机分子自发组合的可能性,这些有机分子为有机生命的出现提供了基本原料。

进化的下一个步骤是形成生物大分子。现已证明在生命起源前某些可能的条件下生物大分子的单体可以自发聚合。例如,加热干燥的氨基酸混合物,可以使它们聚合形成多肽。但是要从生物大分子进化演变为生命必须具备能复制自身的特性,只有一种大分子可以做到。

现在的细胞具有两种蕴含信息的大分子:核酸和蛋白质,只有前者可以指导其自身的复制。核酸自我复制时可以以自身为模板,通过特定的核苷酸碱基配对形成互补链。在 20 世纪 80 年代早期,在 Sid Altman 和 Tom Cech 的实验室里发现 RNA 可以催化包括聚合核苷酸等生化反应,于是 RNA 就被认为是最早的遗传系统,而且早期进化被认为是建立在 RNA 分子自我复制的基础上的,该阶段被称为进化的 RNA 时期。RNA 与蛋白质之间相互作用的规律逐渐演变成今天的遗传密码,DNA 也最终取代了 RNA 成为遗传信息的载体。

最初的细胞被认为是由被磷脂膜包裹的能自我复制的 RNA 演变而来。磷脂膜是现今所有生物膜的基本组分,也包括原核生物与真核生物的细胞膜。磷脂膜能形成膜主要是因为它们是双亲媒性分子,这意味着它的一部分是水溶性的,而另一部分则正好相反。由磷脂构成的囊膜可以提供一個稳定的屏障,将细胞的内部与外部分隔开。在这个空间里,RNA 与其他有关的分子可以保持它们的相对独立,以完成自我复制和将来的进化。这时可能已经出现由 RNA 指导合成的蛋白质了,这样最初的细胞就应该具有能自我复制的 RNA 和由它所编码的蛋白质。

第二节 细胞的分子基础

细胞是非常奇妙的复合体,有着复杂的结构,不仅能自我复制(这是生命的基本特征),而且可以进行许多特殊的功能。当然细胞同样要遵循适用于非生命环境的理、化原则,因此现代细胞生物学试图从理化特性来理解细胞的作用。

从化学角度来看,细胞由小分子物质和生物大分子两类物质组成(表 2-1)。这两类物质的差别在于它们的相对分子质量(Mr)和分子结构不同,因此它们所承担的功能也不同。小分子物质的 Mr 一般 < 50 ,且每一种分子都有其特定的结构。生物大分子也称多聚体(polymer),由许多小分子单体(monomer)通过共价键联结而成, Mr 比较大。本节将分别介绍几种小分子和生物大分子物质。

表 2-1 细菌和哺乳类动物细胞的化学组成

组 分	占细胞总重量(%)		组 分	占细胞总重量(%)	
	大肠埃希菌	哺乳类动物细胞		大肠埃希菌	哺乳类动物细胞
小分子			大分子		
水	70	70	蛋白质	15	18
无机离子	1	1	RNA	6	1.1
小代谢物	3	3	DNA	1	0.25
			磷脂	2	3
			其他脂质	/	2
			多糖	2	2

一、小分子物质

小分子物质主要包括水(H_2O)、无机盐和离子、小分子有机物等,它们都是维持细胞生命活动所必需的。

(一) 水

细胞中水的含量约占细胞总重量的 80%,是细胞里最丰富的物质,也是细胞十分重要的组成物质。首先,水是无机离子和各种大分子物质的天然溶剂,也是原生质的分散介质;其次,细胞的各种生理过程只能发生在水中,故水分子参与了细胞的各种代谢活动,而细胞的代谢过程也能生成水分子;再者,水能吸收热量,从而防止细胞内温度的剧烈变化,对细胞有一定的保护作用;最后,水还能维持细胞内外的离子及酸碱平衡。

细胞中的水以游离水和结合水两种形式存在,其中 95% 是游离水。结合水是指以氢键结合于蛋白质分子中的水分。由于电荷分布的不对称性,水分子形成了一种强的偶极分子。水分子的极性使其通过氢键形成水分子聚集体,从而具有独特的溶剂性质:比热大、熔点高、表面张力大,极性化合物易溶于水。

细胞中水的含量与机体的年龄有一定关系,胚胎细胞的水含量最高,占细胞总重量的 90% ~ 95%,随着年龄的增长,含量逐渐降低。

(二) 无机盐和离子

无机盐在体液内一般都以离子的形式存在。细胞内含量较多的阳离子有钾离子(K^+)、钠离子(Na^+)、镁离子(Mg^{2+})、钙离子(Ca^{2+})等,阴离子有氯离子(Cl^-)、碳酸氢根离子(HCO_3^-)、磷酸二氢根离子(H_2PO_4^-)和磷酸氢根离子(HPO_4^{2-})等。这些离子在细胞内、外液的分布和含量有显著的差别,例如, K^+ 和 Mg^{2+} 在细胞内浓度较高,而 Na^+ 和 Cl^- 主要分布在细胞外液中。磷酸根离子(PO_4^{3-})则是细胞内含量最高的阴离子。

细胞内的无机盐和离子的含量虽然只占细胞总重量的 1% 左右,但对于细胞内渗透压与酸碱平衡的维持是十分重要的。如各类磷酸盐能起缓冲作用,以稳定细胞内的 pH。很多无机离子还是酶的辅助因子,如磷酸化酶和多种激酶常需要 Mg^{2+} 的参与。 Ca^{2+} 对细胞的多种生理功能有作用,它还与肌细胞的收缩有关,并作为第二信使参与细胞跨膜信号传递。

有些无机成分是以非解离的形式存在于细胞,如血红蛋白中的铁、磷脂中的磷等。还有一些微量元素,如铜、锌、钴、钼、硒、碘等,在细胞中的含量很低,但对于细胞正常的生命活动却是必不可少的。

(三) 有机小分子

细胞内有机小分子的 Mr 为 100 ~ 1 000,含有多达 30 个碳原子。估计细胞内有近千种有机小分子,主要分 4 类:单糖、脂肪酸、氨基酸和核苷酸。它们通常游离在细胞质溶液中,