

生物科学
生物技术
系 列

CELL BIOLOGY

普通高等教育“十二五”规划教材
精品课程教材

细胞生物学

李瑶 主编



化学工业出版社

第 4 版

CELL BIOLOGY

细胞生物学

细胞生物学

第 4 版

© 2015 Pearson Education, Inc.

普通高等教育“十二五”规划教材
精品课程教材

细胞生物学

李瑶 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

细胞生物学/李瑶主编. —北京: 化学工业出版社, 2011. 6

普通高等教育“十二五”规划教材 精品课程教材.
生物科学生物技术系列

ISBN 978-7-122-10871-5

I. 细… II. 李… III. 细胞生物学-高等学校-教材
IV. Q2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 051040 号

责任编辑: 刘 畅 赵玉清
责任校对: 边 涛

装帧设计: 韩 飞

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: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 25½ 字数 675 千字 2011 年 6 月北京第 1 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: 48.00 元

版权所有 违者必究

《细胞生物学》编写人员名单

主 编：

李 瑶 复旦大学

副主编：

吴超群 复旦大学

沈大棱 复旦大学

编 者 (按姓氏笔画排序)：

王红艳 复旦大学

刘治学 同济大学

曲志才 曲阜师范大学

李 瑶 复旦大学

沈大棱 复旦大学

张红锋 华东师范大学

张 锋 复旦大学

张 森 上海师范大学

张 鹭 复旦大学

吴超群 复旦大学

余庆波 上海师范大学

明 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

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子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。

本教材共包含十四个章节,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,在此表示衷心地感谢!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,在此一并表示衷心地感谢!

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。

目录

第一章 细胞与细胞生物学	1	技术	36
第一节 细胞生物学的发展简史	1	一、细胞培养	36
一、显微镜的发明	2	二、细胞工程	37
二、细胞的发现与描述	3	三、基因转染与敲除	38
三、细胞分裂与染色体的研究	4	四、组学研究技术	39
四、细胞器的发现	5	本章小结	40
五、分子细胞生物学的发展	5	思考题	40
第二节 细胞学说的创立	6	参考文献	41
一、细胞理论	6	第三章 细胞膜与表面	42
二、原生质理论	7	第一节 细胞膜	42
三、现代细胞理论	7	一、细胞膜的组成	42
第三节 细胞的化学组成	8	二、细胞质膜的结构和功能特征	47
一、细胞的化学基础	8	第二节 物质的跨膜运输	50
二、细胞的遗传物质	10	一、跨膜运输	50
第四节 生物体由细胞组成	11	二、主动运输	51
一、细胞是生命活动的基本单位	11	三、离子通道和膜的电化学性质	55
二、细胞的多样性	13	第三节 细胞表面连接	58
三、细胞的统一性	15	一、细胞表面的黏附分子	58
四、细胞的一般结构	17	二、细胞连接	61
第五节 细胞生物学研究进展	21	第四节 细胞外被与细胞外基质	66
一、干细胞工程及其在医学中的应用	21	一、细胞外基质	66
二、人造细胞	22	二、植物细胞壁	69
三、电子细胞	23	本章小结	70
四、细胞组学	24	研究进展	71
本章小结	24	思考题	71
思考题	24	参考文献	71
参考文献	25	第四章 细胞质与核糖体	73
第二章 细胞生物学的研究方法	26	第一节 细胞质	73
第一节 细胞形态结构的观察方法	26	一、细胞质的组成	74
一、光学显微镜技术	26	二、细胞质遗传	76
二、电子显微镜	31	第二节 核糖体	76
第二节 细胞组分的分析方法	33	一、核糖体的基本类型与成分	76
一、用超速离心技术分离细胞器与生物大分子及其复合物	33	二、核糖体的结构与生物发生	77
二、细胞内生物大分子的示踪技术、原位杂交	34	三、核糖体的功能	80
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	35	四、多聚核糖体	85
四、流式细胞技术、技术进展和功能	35	第三节 核酶	85
第三节 细胞培养、细胞工程与组学研究		一、核酶的发现	86
		二、核酶的类型	86
		三、核酶的作用机制	87
		四、核酶的应用研究进展	90

第四节 小 RNA	91	五、微管的功能	156
一、小 RNA 的类型与发现	91	第三节 中间纤维	160
二、miRNA 的发生	92	一、中间纤维的化学组成	161
三、miRNA 的作用机制	92	二、中间纤维的组装	161
四、小 RNA 的研究进展	93	三、中间纤维结合蛋白	162
本章小结	95	四、中间纤维的功能	163
研究进展	95	本章小结	164
思考题	96	研究进展	164
参考文献	96	思考题	165
第五章 细胞内膜系统	97	参考文献	165
第一节 内质网	98	第七章 细胞的能量代谢	167
一、内质网的结构	98	第一节 线粒体的结构与功能	168
二、RER 与蛋白质合成	99	一、线粒体的形态结构	168
三、ER 与蛋白质的修饰、加工和组装	104	二、线粒体的功能	170
四、脂类合成	106	第二节 叶绿体的结构与功能	175
五、ER 的其他功能	107	一、叶绿体的形态结构	175
第二节 高尔基复合体	108	二、叶绿体的功能	177
一、高尔基体的基本结构	108	第三节 线粒体和叶绿体的蛋白质合成与 定位	185
二、高尔基体的主要功能	110	一、线粒体的蛋白质合成与定位	185
三、高尔基体的发生	112	二、叶绿体的蛋白质合成与定位	188
第三节 溶酶体与过氧化物酶体	113	第四节 线粒体和叶绿体的增殖与起源	191
一、溶酶体的结构和性质	113	一、线粒体的增殖与起源	191
二、溶酶体的发生	115	二、叶绿体的增殖与起源	192
三、溶酶体的功能	118	本章小结	193
四、溶解体与疾病	119	研究进展	194
五、过氧化物酶体	120	思考题	194
第四节 膜泡运输	123	参考文献	194
一、膜泡运输的种类	123	第八章 细胞核与染色体	196
二、膜泡运输的定向机制	128	第一节 细胞核的形态和结构	196
三、细胞的内吞作用	130	一、细胞核的形态、大小、数目和位置	196
四、细胞分泌	135	二、细胞核的基本结构和功能	197
本章小结	139	第二节 核被膜与核孔复合体	197
研究进展	140	一、核被膜	197
思考题	140	二、核孔复合体	198
参考文献	140	三、核纤层的结构与功能	204
第六章 细胞骨架	141	第三节 染色质	206
第一节 微丝	141	一、染色质 DNA	207
一、微丝的组成及结构	142	二、染色质蛋白	209
二、微丝的组装及动力学特征	143	三、染色质的基本结构单位——核小体	211
三、微丝结合蛋白	144	四、染色质组装的结构模型	212
四、微丝的功能	146	五、染色质结构和组蛋白修饰决定基因 活性	213
第二节 微管	151	六、常染色质和异染色质	218
一、微管的组成及结构	151	第四节 染色体	219
二、微管的组装及动力学特征	152	一、中其染色体的形态结构	219
三、微管组织中心	155		
四、微管结合蛋白	155		

二、染色体 DNA 的三种功能元件	222	三、赤霉素途径	258
三、核型与染色体显带	224	四、细胞分裂素途径	258
四、巨大染色体	225	五、脱落酸途径	259
第五节 核仁	228	六、乙烯途径	260
一、核仁的超微结构	228	七、油菜素甾醇途径	261
二、核仁的功能	229	本章小结	261
三、核仁周期	231	研究进展	262
第六节 核基质	232	思考题	262
一、核骨架的组成	232	参考文献	263
二、核骨架的功能	233	第十章 细胞分裂和细胞周期	264
本章小结	233	第一节 细胞分裂类型简介	264
研究进展	234	一、细胞分裂类型	264
思考题	235	二、原核生物的细胞分裂——二分裂	265
参考文献	235	三、真核生物的无丝分裂	266
第九章 细胞通讯和信号转导	236	第二节 真核细胞的有丝分裂和胞质分裂	267
第一节 概述	236	一、前期——复制后的中心体移动形成 纺锤体的两极	267
一、细胞通讯方式	236	二、前中期——染色体被“捕捉”到 纺锤体上	270
二、细胞信号转导	238	三、中期——染色体排列到纺锤体的赤道 面上	270
三、信号分子	240	四、后期——姊妹染色单体分开	271
四、信号受体	241	五、末期——细胞核膜的重建	272
五、第二信使	242	六、胞质分裂——子细胞产生	272
六、终效应分子	243	七、有丝分裂中的细胞器	274
七、细胞信号转导途径网络	243	八、有丝分裂与无性繁殖	275
第二节 一氧化氮介导的信号转导	244	第三节 真核细胞的减数分裂、配子形成与 有性生殖	275
一、一氧化氮/环鸟苷磷酸途径	244	一、减数分裂的基本过程	276
二、一氧化氮与其他靶蛋白分子的互相 作用	244	二、染色体联会和染色单体交换	279
第三节 细胞膜受体介导的信号转导	245	三、真核生物的配子发生	281
一、离子通道偶联受体途径	245	第四节 细胞周期	289
二、G 蛋白偶联受体途径	246	一、细胞周期的概念	289
三、酶联受体途径	247	二、细胞同步化	290
第四节 细胞核受体介导的信号转导	250	三、细胞周期调控	291
一、核受体的结构与功能	250	本章小结	298
二、核受体的种类	250	研究进展	299
三、核受体的辅调节因子	252	思考题	299
第五节 细胞连接与黏附依赖的细胞通讯	253	参考文献	299
一、紧密连接与细胞通讯	253	第十一章 细胞分化与基因表达调控	301
二、黏着带与细胞通讯	253	第一节 细胞分化	301
三、桥粒与细胞通讯	253	一、细胞分化	301
四、缝隙连接细胞通讯	254	二、胚胎发育中影响细胞分化的因素	303
五、黏附分子介导的细胞通讯	254	第二节 细胞分化中基因表达的调控	304
六、突触	255	一、管家基因和组织特异性基因	304
七、细胞与外基质的连接通讯	256	二、细胞分化过程中的基因差异性表达	305
第六节 植物的细胞信号转导	257		
一、植物激素	257		
二、生长素途径	257		

三、转录水平上对基因表达的调控	307	三、巨噬细胞	349
四、转录后水平上对基因表达的调节	308	四、树突状细胞	350
五、翻译和翻译后加工水平的调控	311	五、NK 细胞	351
六、真核细胞基因表达的表观遗传学 调控	313	六、粒细胞	352
第三节 干细胞及组织更新	315	第三节 适应性免疫系统的细胞	353
本章小结	318	一、适应性免疫的防御机制	353
研究进展	319	二、B 淋巴细胞	354
思考题	319	三、T 淋巴细胞	358
参考文献	319	四、抗原呈递	362
第十二章 细胞衰老与凋亡	321	本章小结	366
第一节 细胞衰老	321	研究进展	366
一、细胞衰老是自然过程	321	思考题	367
二、细胞衰老的学说	324	参考文献	367
三、细胞的衰老途径	327	第十四章 癌细胞	368
第二节 细胞凋亡	328	第一节 癌细胞的基本知识	368
一、细胞凋亡的主要特性	329	一、肿瘤的类型	368
二、参与细胞凋亡的分子	332	二、癌细胞的基本特征	369
三、细胞凋亡的机制	336	第二节 肿瘤的发生	373
第三节 衰老或是凋亡	340	一、肿瘤形成的阶段	373
一、细胞凋亡与细胞衰老是共同的进化 结果	340	二、肿瘤发生的环境因素	374
二、细胞的凋亡与衰老之间的联系	341	第三节 参与肿瘤形成的基因	376
三、细胞的凋亡与衰老途径的“串话”	341	一、原癌基因和癌基因	376
四、p53 调节细胞凋亡与衰老	341	二、抑癌基因	378
五、Bmi1 调节细胞凋亡和衰老	342	第四节 肿瘤的遗传和表观遗传的改变	380
本章小结	343	一、肿瘤分子遗传学	381
研究进展	343	二、表观遗传学变异	383
思考题	344	三、肿瘤的表达调控改变	383
参考文献	344	第五节 肿瘤的诊断和治疗	385
第十三章 免疫系统的细胞	345	一、肿瘤的病理诊断	385
第一节 免疫器官	345	二、分子诊断	386
一、中枢免疫器官	346	三、癌症的治疗	387
二、外周免疫器官	346	本章小结	390
第二节 固有免疫系统的细胞	347	研究进展	390
一、固有免疫的防御机制	347	思考题	391
二、吞噬细胞	348	参考文献	391
		索引	393

第一章 细胞与细胞生物学

本章导言

生物体出现在美丽的地球上，是宇宙的奥秘，一切生物最终由细胞组成，而生命的奥秘则蕴含于它的组成基础——细胞。因此研究细胞及生命的起源，也许是最令人神往的科学探索之一。生命的奥秘需要不断探索，它如同轻柔地拂过湖面的微风，又如树叶飘落地面的悉声，似乎无法触及，但人们却无时无刻不在感受它的存在。科学总是让人充满期待，要了解生命的奥秘，就必须知道细胞的工作原理。而且，认识细胞也是我们探讨生命科学时尚话题的起点。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、细胞又是如何成为生命活动的基本单位的。

细胞生物学 (cell biology) 是以动态的观点、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。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 20 世纪 80 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。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奥秘的道路。随着现代科学技术的发展，对组成细胞的 DNA、mRNA、蛋白质和代谢产物等分子的鉴别、研究与功能的探索是现代细胞生物学的宗旨，所以人类认识细胞的脚步从未停歇过。

第一节 细胞生物学的发展简史

一个多世纪以来，细胞生物学不断地从其他的科学中吸取精华，逐渐形成和发展。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》，这可以视作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，也要以前人知识为基础；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。光学显微镜的光源不可能超出可见光的波长范围（0.4~0.7μm），而数值孔径值（numerical aperture, NA）又称为物镜口率，取决于物镜的镜口角和玻片与镜头间介质的折射率，因此显微镜分辨力数值不会小于0.2μm，人眼的分辨力是0.2mm，所以一般显微镜设计的最大放大倍数通常为1000倍。而后的科学家不仅从理论上论证了，而且用实验证明了使用光学显微镜能达到纳米级分辨率。

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）。

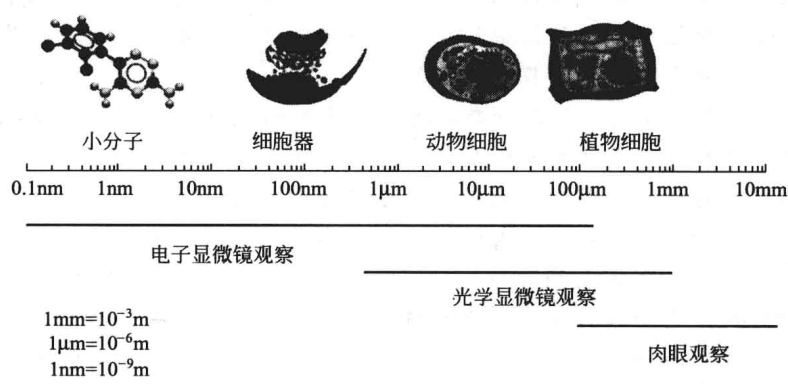


图 1-1 细胞的大小

电子显微镜可以观测小于 100μm 的物体，而光学显微镜最大分辨率为 1μm 左右

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。17 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。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，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，19 世纪 70 年代，德国物理学家、光学家 Ernst Karl Abbe 关于显微镜成像的古典理论奠定了现代显微技术的基础。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，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光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，以紫外光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。显微镜与计算机联用，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 0.2μm，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。21 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, STED), 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。

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, EM) 及相关研究领域将进入一个快速发展的阶段。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 microscopy, 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, 为此他们三人共享了 1986 年诺贝尔物理学奖。

经过 70 多年的发展, 电子显微镜已成为现代科学技术中不可缺少的重要工具。透射电子显微镜的分辨率为 $0.1 \sim 0.2\text{nm}$, 放大倍数为几万到上百万倍, 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, 它在基础理论、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。超高压透射电子显微镜 (high voltage transmission electron microscope, HVEM) 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。这就是说, 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”一词是 17 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 19 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 Sigismund 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 19 世纪中期到 20 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原有细胞分裂产生的。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 and 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, 命名为染色质 (chromatin)。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体正式命名为染色体 (chromosome)。

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）。

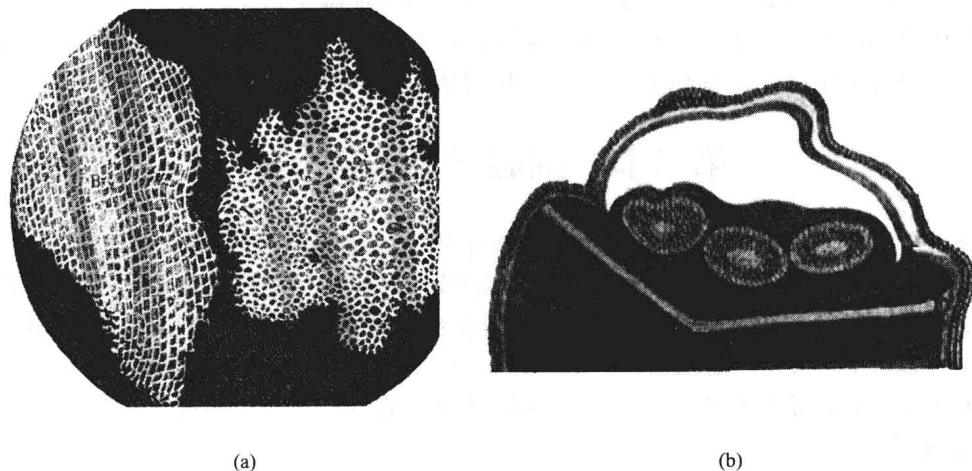


图 1-2 Hooke 描述软木的细胞及 Leeuwenhoek 观察到的小麦胚细胞
英国科学家 Robert Hooke 描述软木的细胞 (a)，以及荷兰科学家
Anton van Leeuwenhoek 第一次观察到小麦胚的活细胞 (b)

四、细胞器的发现

进入 20 世纪，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 将细胞内细小的线状结构描述为“bioplasts”。

1897 年，德国医生 Karl Benda 将细胞内细小的线状结构命名为线粒体。

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 发现高尔基体。

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“核糖体”（ribosome）。

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各种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。而细胞生物学作为分子生物学发展的基础, 同时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截然区分, 分子细胞生物学 (molecular cell biology) 就是将细胞生物学与分子生物学相结合, 并且以细胞为对象, 侧重于在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作用。现代分子细胞生物学还包括了细胞在发育、遗传、信息传递中的活动和细胞生物工程等内容。

从人类认识细胞的历史不难看出, 从宏观到微观的探索使得我们逐渐了解了生命的物质基础, 展现了一幅五彩缤纷的生命画卷, 并帮助我们认识了生命系统的结构层次。

第二节 细胞学说的创立

早在公元前 300 年左右, 古希腊唯物主义哲学家、伦理学家德谟克里特斯 (Democritus) 认为所有的物体都由肉眼看不到的、细小的、不能破坏的纯物质微粒组成, 特别提出了人体是由肉体原子和灵魂原子构成的假想。但是直到 17 世纪下叶, 英国科学家 Robert Hooke 对软木细胞的描述, 以及荷兰科学家 Antonie van Leeuwenhoek 代表人类第一次观察到完整的活细胞, 才真正实现了对古希腊科学家假设的“物质微粒”的观察, 这之间整整间隔了两千年。

一、细胞理论

1838~1839 年间德国植物学家施莱登 (Matthias Jakob Schleiden) 与生理学家施旺 (Theodor Schwann) 分别对植物和动物细胞进行了大量的研究, 发现无论怎样复杂的植物和动物体都由形形色色的细胞构成。于是施莱登和施旺共同指出: 一切植物、动物都是由细胞组成的, 细胞是一切动植物的基本单位, 这就是著名的“细胞理论” (cell theory), 宣告了细胞学说基本原则的创立。这个细胞理论提出了一切生物体都由一个或多个细胞组成, 认为细胞是生命的基本单位, 但是这个学说还假设了细胞来自非细胞, 即细胞通过自发结晶 (spontaneous crystallization) 的非细胞方法形成 (free cell formation)。

此后的二十年里, 科学家对细胞分裂的观察积累了大量的证据, 否定了早期细胞学说认为细胞来自于非细胞的错误观点, 进一步完善了的细胞理论。在这点上, 德国病理学家魏尔肖 (Rudolf Ludwig Karl Virchow) 作了重大的贡献。1858 年他用光学显微镜观察到所有活细胞只来源于活细胞, 进一步指明了细胞作为一个相对独立的生命活动基本单位的性质。魏尔肖的研究通常被认为是细胞学说的一个重要补充, 现在除细胞分裂外, 还没有证据说明细胞繁殖还有其他途径。而 1880 年德国生物学家 August Weismann (魏思蒙) 更推论说: “今天活着的细胞, 都可以追溯出它们的祖先, 直到最早之生活物质”。

经典的细胞理论主要包括:

- (1) 一切动植物都是由一个或多个细胞所组成;
- (2) 细胞是生命的基本单位;
- (3) 新细胞是由已存在的细胞分裂而来;
- (4) 细胞是生物体的结构与生理功能的单位;
- (5) 细胞既可以作为独立的个体存在, 也可以作为构成生物体的基础单位。

细胞学说提出不久, 就迅速被推广到许多领域的研究, 对当时生物学的发展起了巨大的促进和指导作用。但是细胞学说也是不断地在各领域的科学家努力下加以充实、修正而日臻完善。例如, 施罗德 (Sichold) 等通过对原生动物的研究证明, 除了动植物以外, 原生动物 (protozoan) 也是由细胞组成的, 它是只含一个细胞的动物, 它能独立地进行全部生命活动。艾伯特可里克 (Albert Kolliker) 通过胚胎研究, 证明了生物个体发育的过程就是细胞不断繁

殖和分化的连续过程。尽管如此，细胞学说还是没有能明确细胞本身的定义。

二、原生质理论

在施莱登与施旺提出细胞理论的同时，1835年法国自然学家 F. Dujardin 对有孔虫 (Foraminifera) 研究时发现它们的软组织由一团细胞质构成，是十分均匀、有弹性、能收缩的胶状物质，他称之为“肉质” (sarcode)，意为原始生命物质。德国植物学家 Hugo von Mohl 在 1846 年命名植物细胞壁包绕的坚韧黏液状颗粒内容为“原生质” (protoplasma)，不包括细胞核与细胞壁。1861 年德国动物学家舒尔策 (Max Johann Sigismund Schultze) 认为动物细胞内的“肉样质”和植物细胞内的“原生质”具有同样的意义。同年舒尔策在前人工作的基础上，提出了“原生质理论” (protoplasmic theory)，把施莱登和施旺的“cell”重定义为“是一小团由外层膜包围的具有生命特性的物质，中间有一个核”。而后舒尔策报告他的观察结果：“植物细胞膜包裹的原生质可以是裸露的，而在许多动物体组织和单细胞生物体中原生质可以没有细胞膜包裹。”，他由此得出了：“在许多情况下细胞膜不是必须的”的结论。显然舒尔策还没有观察到真正的细胞膜结构，而把植物细胞壁误认为是细胞膜。而后 1880 年韩士汀 (J. von Hanstein) 起用了“原生质体” (protoplast) 的概念。

原生质理论认为有机体的组织单位 (细胞) 是一小团原生质，这种物质在一般有机体中是相似的，动物细胞中的“肉样质”和植物细胞中的“原生质”具有同样的意义；一个细胞内的原生质称为原生质体，它是细胞最主要的部分，一切生命活动都在这里进行。至此，细胞的含义就和最初发现时大不相同了，这比 Robert Hooke 提出的“细胞” (cell) 概念更为确切，但由于“cell”一词沿用已久，因此人们没有采用“protoplast”来替代“cell”。

1892 年德国动物学家 Otto. Bütschli 首先认识到原生质中存在当时未能观察到的结构。在那个时代有许多关于原生质本质的理论和假设被提出，其中 1893 年德国组织学家 Richard Altmann 提出的“颗粒学说” (granular theory) 最为公认。他认为原生质包含着无数的细小颗粒位于半液体基质中，这些颗粒就是现在观察到的细胞器。

“原生质”与“原生质体”的概念一直沿用至今。原生质体由原生质分化形成，具体包括细胞膜和膜内细胞质及其他具有生命活性的细胞器，例如植物和动物的细胞核、线粒体和高尔基体等；以及细菌的核糖体、拟核等。植物细胞和细菌 (或其他有细胞壁的细胞) 可通过酶解使其细胞壁溶解而得到具有质膜的原生质球状体，即植物原生质体，是开展基础研究的理想材料，而动物细胞本身就相当于具有细胞质膜的原生质体。现代的“原生质体”已成为一个生物工程学的概念，植物原生质体的分离、融合与培养是植物学研究的常用手段，在理论和实践上都有很大的意义，在植物遗传工程和育种研究上具有广阔的应用前景。

三、现代细胞理论

现代细胞理论由经典的细胞理论发展而来。经典细胞理论是关于细胞结构与功能 (包括染色体) 的研究，现代细胞生物学则结合了分子生物学、遗传学、生物化学等各相关领域的最新研究成果，从显微水平，超微水平和分子水平等不同层次研究细胞的结构、功能及生命活动。广为接受的现代的细胞学说包括：

- (1) 所有的生物都由细胞组成；
- (2) 细胞是生物的基本结构与功能单位；
- (3) 所有细胞都由已存在细胞分裂形成；
- (4) 所有细胞具有基本相同的化学组成；
- (5) 细胞含有遗传信息 (DNA)，在分裂时遗传信息传递给子细胞；
- (6) 细胞内存在生命活动需要的能量代谢过程；
- (7) 单细胞生物由一个细胞组成，多细胞生物由许多个细胞组成；