

全国高等医学院校教材

医学细胞生物学

(第2版)

主编 安威

Medical Cell Biology



北京大学医学出版社

第 2 版

医学细胞生物学

（第 2 版）

主编 王 健

Medical Cell Biology



人民卫生出版社

全国高等医学院校教材

医学细胞生物学

Medical Cell Biology

(第 2 版)

主 编 安 威

编 委 (以姓氏拼音排序)

安 威 (首都医科大学)

范礼斌 (安徽医科大学)

关 晶 (济宁医学院)

李丽英 (首都医科大学)

刘睿智 (吉林大学白求恩医学院)

王宇童 (首都医科大学)

徐 晨 (重庆医科大学)

闫晓红 (内蒙古医学院)

杨建一 (山西医科大学)

张海燕 (首都医科大学)

赵俊霞 (河北医科大学)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

医学细胞生物学/安威主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2009. 8

ISBN 978-7-81116-816-7

I. 医… II. 安… 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 (2009) 第 108479 号

医学细胞生物学 (第 2 版)

主 编: 安 威

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 安 林 责任校对: 王怀玲 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 16 字数: 473 千字

版 次: 2009 年 8 月第 2 版 2009 年 8 月第 1 次印刷 印数: 1 - 6000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-816-7

定 价: 26.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材编审委员会

主任委员 王德炳

副主任委员 (以姓氏拼音排序)

曹德品 程伯基 王 究 钱福华 毅 和 张文清

秘 书 长 陆银道

委 员 (以姓氏拼音排序)

安 威	安云庆	蔡景一	蔡焯基	曹 凯
陈 力	陈锦英	崔 浩	崔光成	崔慧先
戴 红	付 丽	傅松滨	高秀来	格日力
谷鸿喜	韩德民	姬爱平	姜洪池	李 冲
李 飞	李 刚	李 松	李若瑜	廖秦平
刘艳霞	刘志宏	娄建石	卢思奇	马大庆
马明信	毛兰芝	乔国芬	申昆玲	宋诗铎
宋焱峰	孙保存	唐 方	唐朝枢	唐军民
童坦君	王 宇	王建华	王建中	王宁利
王荣福	王维民	王晓燕	王拥军	王子元
杨爱荣	杨昭徐	姚 智	袁聚祥	曾晓荣
张 雷	张建中	张金钟	张振涛	赵 光
郑建华	朱文玉			

序

在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，北京大学医学部联合国内多家医学院校于2003年出版了第1版临床医学专业本科教材，受到了各医学院校师生的好评。为了反映最新的教学模式、教学内容和医学进展的最新成果，同时也是配合教育部“十一五”国家级规划教材建设的要求，2008年我们决定对原有的教材进行改版修订。

本次改版广泛收集了对上版教材的反馈意见，同时，在这次教材编写过程中，我们吸收了较多院校的富有专业知识和一线教学经验的老师参加编写，不仅希望使这套教材在质量上进一步提升，为更多的院校所使用，而且我们更希望通过教材这一“纽带”，增进校际间的沟通、交流和联系，为今后的进一步合作奠定基础。

第2版临床医学专业本科教材共32本，其中22本为教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材。教材内容与人才培养目标相一致，紧密结合执业医师资格考试大纲和研究生入学考试“西医综合”的考试要求，严格把握内容深浅度，突出“三基”（即基础理论、基本知识和基本技能），体现“五性”（即思想性、科学性、先进性、启发性和适用性），强调理论和实践相结合。

在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，使新版教材更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。教材中增加了更多能够帮助学生理解和记忆的总结性图表，这原是国外优秀教材的最大特点，但在本版我国自己编写的教材中也得到了充分的体现。

除了内容新颖、具有特色以外，在体例、印刷和装帧方面，我们力求做到有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式都双双跃上一个新的台阶。

在编写第2版教材时，一些曾担任第1版主编的老教授由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作给予了高度的关注，并提出了很多宝贵的意见，对他们作出的贡献我们表示诚挚的感谢。

本套教材的出版凝聚了全体编者的心血，衷心希望她能在教材建设“百花齐放”的局面中再次脱颖而出，为我国的高等医学教育事业贡献一份力量。同时感谢北京大学医学出版社的大力支持，使本次改版能够顺利完成。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳

前 言

本书第一版于2003年与同学们见面，迄今已过6年。以历史的角度来看，6年可谓弹指一挥间，但从现代生命科学发展角度来看，6年绝非短暂！因为许多重大发现就发生在此阶段；许多的科学假说就在这6年内变为真理；相反许多“真理”经过这6年的检验变成谬误。可以说生命科学的发展日新月异，生命科学的历史当以天为计。由此可见，再版《医学细胞生物学》教材属当务之急。

坦率地讲，编写《医学细胞生物学》第二版教材不是我的初衷。因为当初编写《医学细胞生物学》第一版教材时，我是抱着一种忐忑不安的心情接过编写重任，因为我在高中和大学时就没有显示语文的天赋，只是在攻读博士期间，受导师梅懋华教授熏陶，开始感悟到文字表达的重要性，不时写上几段“小作”。当时更没有把握的是担当第一版教材的四位编委平均年龄刚过40，虽说风华正茂，但在细胞生物学教学工作中都可谓是“青年教师”，编出的教材能满足21世纪新一代医学生之需吗？庆幸的是同学和任课教师接受了我，接受了我们这本处女作教材，并在日常使用中提出了一些中肯的意见，对此我一直铭记。作为主编我感谢你们的信任。就编写第二版教材而言，我心情无异于上次。因为目前国内高校老师普遍面临的问题是工作繁忙，压力大，投入科研与教学的时间精力不成比例。然而，学校领导和出版社非常信任我，推举我再次作为新版教材的主编，虽然我知道，担任主编就意味着要花费难以计数的时间，但同学们的信任与理解就是我们老师最大的欣慰，同学们的愿望与需求就是老师的首要职责，我必须“欣然”接受。

我始终坚信，一本书的生命力源于其特色所在，因此再版本教材时，我们充分考虑到这一点。为了使教材更有代表性，我们特意邀请了8所医学院校的11位老师参加编写，他们常年耕耘在细胞生物学教学一线，对本学科教学有独到见解，有些编者还曾有过细胞生物学方面的大作。可见，比起本书第一版，这版教材的编者队伍更加强大。再有，针对医学的特点，本书在每一章最后独辟一节，专门介绍该章相关内容与医学的联系，旨在使同学们及早地探察到细胞生物学在医学中的重要所在。最后，为便于同学学习理解，我们将配套出版一本复习指导。

还是那句话，我们初衷是想把一本“新”与“实”的教材奉献给大家，但是真正有资格评价本书质量的还是同学们自己。我们恳切希望同学与老师在使用中提出宝贵意见，以便使本书未来的“第三版、第四版、第N版”能更加完美，成为大家心目中的一本精品之作。

本书再版时，得到我系吴媛、杨琳、杨荟敏和张静同志的帮助，特别是张海燕、吴媛同志对插书的绘制与校对贡献很大，在此表示衷心感谢。

安威 教授

2009年6月20日于首都医科大学细胞生物学系

目 录

第一章 细胞的概论..... 1	三、COP I 囊泡的运输 38
第一节 细胞的概念与细胞生物学..... 1	四、COP II 囊泡运输 39
第二节 细胞生物学简史..... 1	五、囊泡的锚定与融合 39
一、细胞的发现..... 1	第五节 胞吐与胞吞作用 41
二、细胞器的发现..... 3	一、胞吐作用 41
三、电子显微镜的发现..... 4	二、胞吞作用 43
四、分子生物学时代..... 4	第六节 细胞膜与疾病 45
第三节 细胞的基本知识..... 7	一、载体蛋白异常与疾病 45
一、细胞的组成..... 7	二、离子通道异常与疾病 46
二、细胞的形状、大小和数量..... 9	三、膜受体异常与疾病 46
三、细胞的基本共性 10	四、膜运输疾病 47
第四节 原核细胞 11	第三章 细胞内膜系统 49
第五节 真核细胞 13	第一节 内质网 49
一、真核细胞的基本结构体系 13	一、内质网的来源 49
二、原核细胞和真核细胞之比较 15	二、内质网的类型和形态结构 50
第六节 细胞生物学与医学 16	三、内质网膜的化学组成 51
一、疾病的原因是细胞分子水平 16	四、内质网的功能 52
发生了紊乱 16	五、内质网与疾病 59
二、现代医学的几个热点问题及 17	第二节 高尔基复合体 60
与细胞生物学的关系 17	一、高尔基复合体的形态结构 60
第二章 细胞膜与物质运输 22	二、高尔基复合体的化学组成 62
第一节 细胞膜研究的发展历程 22	三、高尔基复合体的功能 63
一、细胞膜由双层脂分子构成 22	四、高尔基复合体与疾病 66
二、细胞膜学说的纷争 23	第三节 溶酶体 66
三、细胞膜流动镶嵌模型是最佳的 24	一、溶酶体的一般特征 67
学说 24	二、溶酶体的类型 68
第二节 细胞膜的化学成分 25	三、溶酶体的功能 70
一、膜脂 25	四、溶酶体与疾病 71
二、膜蛋白 27	第四节 过氧化物酶体 72
三、膜糖类 30	一、过氧化物酶体的结构 72
第三节 小分子物质的跨膜运输 30	二、过氧化物酶体的功能 73
一、被动运输 31	三、过氧化物酶体的来源 73
二、主动运输 33	四、过氧化物酶体与细胞病变 73
第四节 大分子和颗粒物质的跨膜运输 35	第四章 线粒体 75
一、囊泡的类型与组成 36	第一节 线粒体的起源 75
二、网格蛋白囊泡的运输 36	一、内共生假说 75
	二、非内共生假说 76
	第二节 线粒体的形态结构 76

一、线粒体的形状、大小、数目和分布	76	一、核被膜	112
二、线粒体的超微结构	77	二、核周池	112
第三节 线粒体的化学组成和酶的分布	80	三、核孔复合体	112
一、线粒体的化学组成	80	四、核纤层	115
二、线粒体中酶的分布	80	第三节 染色质	115
第三节 线粒体的功能	81	一、染色质的化学组成	115
一、糖酵解	82	二、染色质的结构	117
二、乙酰辅酶 A 生成	83	三、常染色质和异染色质	118
三、三羧酸循环	83	四、染色质结构和基因转录	119
四、电子传递耦联氧化磷酸化	84	第四节 染色体	121
第五节 线粒体的半自主性	86	一、中期染色体的形态结构	121
一、线粒体 DNA	86	二、染色体 DNA 的三种功能元件	123
二、线粒体蛋白质合成	87	三、核型与染色体显带	123
第六节 线粒体的增殖	88	四、特殊染色体	124
第七节 线粒体与疾病	89	第五节 核仁	125
第五章 细胞骨架	91	一、核仁的超微结构	126
第一节 微丝	92	二、核仁的功能	127
一、微丝的组成和装配	92	第六节 细胞核基质(核骨架)	129
二、微丝的生物学功能	95	一、核基质的结构和化学组成	129
第二节 微管	99	二、核基质的生物学功能	129
一、微管的组成与形态	99	第七节 细胞核与疾病	130
二、微管的装配	101	第七章 细胞信号转导	132
三、微管相关蛋白	103	第一节 信号分子与受体	132
四、微管的功能	103	一、细胞内外信号分子	132
第三节 中等纤维	105	二、细胞膜与细胞内受体	133
一、中等纤维的组成与结构	105	第二节 信号通路	134
二、中等纤维的装配	107	一、G 蛋白耦联受体信号通路	134
三、中等纤维的生物学功能	107	二、酪氨酸蛋白激酶受体信号通路	141
第四节 三种细胞骨架系统间的关系	108	三、细胞因子受体信号通路	145
一、三者互相配合, 在功能上相互呼应	108	第三节 细胞信号转导的几个特点	146
二、三种细胞骨架均有可能参与细胞外来的信息传递	108	一、收敛作用	147
第五节 细胞骨架与疾病	108	二、波散作用	148
一、细胞骨架和遗传性疾病	108	三、相互讲通	148
二、细胞骨架和神经系统疾病	109	第四节 信号转导与疾病	150
三、细胞骨架和肿瘤	109	一、受体相关性疾病	150
第六章 细胞核	111	二、G 蛋白与疾病	150
第一节 细胞核的形态与结构	111	三、蛋白激酶功能异常与疾病	151
第二节 核膜与核孔复合体	112	第八章 细胞连接与细胞外基质	153
		第一节 细胞连接	153
		一、细胞连接的类型和组成	153
		二、细胞连接的结构和功能	154

三、细胞连接与疾病·····	161	二、细胞分化的特点·····	199
第二节 细胞外基质·····	162	三、细胞分化的潜能·····	200
一、细胞外基质的化学组成·····	162	四、细胞决定与分化·····	201
二、细胞外基质的形态结构和功能 ·····	163	第二节 细胞分化的调控·····	202
三、基膜的形态结构与功能·····	169	一、影响细胞分化的内在机制·····	202
四、细胞外基质与细胞的相互作用 ·····	171	二、影响细胞分化的外在因素·····	204
五、细胞外基质与疾病·····	174	第三节 细胞分化与疾病·····	211
第九章 细胞增殖与细胞周期·····	177	一、细胞癌变是细胞去分化的结果 ·····	211
第一节 细胞增殖·····	177	二、肿瘤细胞的分化特征·····	211
一、细胞增殖的概念·····	177	三、肿瘤细胞的诱导分化·····	212
二、细胞增殖的作用·····	177	四、先天性非梗阻性无精子症与 细胞分化不足·····	212
三、细胞增殖的方式·····	177	五、干细胞治疗·····	213
第二节 细胞周期·····	184	第十一章 细胞衰老与死亡·····	216
一、细胞周期的概念·····	184	第一节 细胞的衰老·····	216
二、细胞周期时间的测定·····	185	一、哺乳类动物的细胞寿命·····	216
三、细胞同步化·····	186	二、Hayflick 界限·····	217
四、细胞周期各时相的特点·····	187	三、衰老细胞的变化·····	217
五、细胞周期的调控·····	188	四、细胞衰老机制·····	218
第三节 细胞增殖与疾病·····	196	第二节 细胞死亡·····	221
一、细胞周期与肿瘤·····	196	一、细胞凋亡的概念·····	221
二、细胞周期与组织再生·····	197	二、细胞凋亡的生物学意义·····	223
三、细胞周期与衰老·····	197	三、细胞凋亡的特征·····	223
第十章 细胞分化·····	199	四、细胞凋亡的调控·····	228
第一节 细胞分化概述·····	199	五、细胞凋亡与疾病·····	238
一、细胞分化的概念·····	199		

第一章 细胞的概论

第一节 细胞的概念与细胞生物学

细胞是生物体的结构和功能的基本单位，是生命活动的基本单位。细胞或是独立组成生命单位，例如细菌，只有单个细胞组成 (uni-cellular organism)；或是相互之间组成细胞群体、组织或器官、系统和整体 (动物，人体)，例如人体，由约 10^{14} 细胞组成。大多数生物体都是由多细胞组成 (multi-cellular organisms)。细胞是由一层膜性结构包围着含有细胞核 (或拟核) 的原生质所组成。细胞具有分裂而增殖功能，因而是生物体个体发育和系统发育的基础。细胞也是遗传的基本单位，并具有遗传的全能性。

细胞生物学是研究细胞生命活动的科学，它在显微、亚显微和分子水平三个层次上，以研究细胞之功能，结构之特点，亚细胞器组成为主，并不断向探究细胞与细胞间，细胞与细胞外界相互作用等领域拓展，向探究细胞增殖、分裂、死亡等生命活动内在规律纵深的一门系统科学，可以说细胞生物学的研究目标是揭示生命的本质。细胞生物学是现代生命科学的前沿分支学科之一，主要是从细胞的不同结构层次来研究细胞的生命活动的基本规律。从生命结构层次看，细胞生物学位于分子生物学与发育生物学之间，同它们相互衔接，互相渗透。

第二节 细胞生物学简史

一、细胞的发现

从研究内容来看细胞生物学的发展可分为三个层次，即：显微水平、超微水平和分子水平。从时间纵轴来看细胞生物学的历史大致可以划分为四个主要的阶段。从 16 世纪后期到 19 世纪 30 年代可谓是细胞研究的第一阶段，也是细胞发现和细胞知识的积累阶段。通过对大量动、植物的观察，人们逐渐意识到不同的生物都是由形形色色的细胞构成的。典型的代表是英国大科学家罗博特·虎克 (Robert Hooke)。Hooke 可谓多才多艺，尤其对物理学、机械制造、光学以及化学造诣颇深。同时，他对生物学也兴趣颇浓。1665 年作为英国皇家学会会员的他，设计了一台复杂的复合显微镜。有一天，他把一块橡木切成一片片薄片，放到自己发明的显微镜下观察。他发现，镜下显示的橡木薄片为边界清晰、规则排列、形状犹如一个个小盒子，有点像教士们所住的单人房间。因此，他把细胞命名为 *cellula* (拉丁语，意为 small room)。这是为史上第一次有人成功观察到细胞。实际上，Hooke 所描述的 *cellula* 不过是植物细胞死亡后留下的细胞壁。同年，他出版了《Micrographia》(显微图谱) 一书，该书实际上是 Hooke 的自传，描述了他在过去的 28 年间，采用不同镜片所观察到的各种实验所得，因此可以说 Hooke 为细胞发现之父。

与 Hooke 齐名，并对细胞发现做出同等贡献的是荷兰人安东尼·范·列文虎克 (Antoni Van Leeuwenhoek, 1632—1723)。与 Hooke 相比，Leeuwenhoek 家境贫寒，以至于少年的他不得不在布店中打工学徒。1671 年才开始学术生涯，是年他已近 40 岁，可谓大器晚成。他磨制透镜的最初目的是检验布匹的质量，后来他进一步把磨制的透镜装配成了显微镜，对许多物体进行了观察。他利用显微镜在液体标本中发现了许多微生物，他认为所观察到的那些能动的物体是小动物。1673 年，也就是 Hooke 发表《Micrographia》专著后的 8 年，他把所观察到的结果写信报告给了英国皇家学会，他

的报告在学会中引起了轰动，因为这是第一次观察到了过去谁也没有看到过的微小生物。此后，他又陆续把观察到的结果不断向皇家学会报告，先后共写了 30 多封信。Leeuwenhoek 一生中并没有发表过论文，也没有出版过专著，这些信实际上就是 Leeuwenhoek 的学术论文，报告了他的许多重大发现，如细菌、原生动物、轮虫和性细胞等。他还测量了一些细胞的大小，如红细胞为 $7.2\mu\text{m}$ ；细菌为 $2\sim 3\mu\text{m}$ 。40 余年中，他观察了节肢动物、软体动物、鱼类、两栖类、鸟类和哺乳动物（包括人）的精子。由此可见，Leeuwenhoek 是一位名符其实的卓越的生物学家。他虽然没有使用 cell 一词，然而他确实首先观察到了完整的活细胞。由于 Leeuwenhoek 所报告的都是些重大发现，英国皇家学会把他的信件全部由荷兰文译成了英文，并汇编成了论文集，冠名为《Philosophical Transaction》（哲学汇报 1673—1724）。他所观察到的细菌、红细胞、精子都是游离的活细胞，因此之故把细胞的发现归功于 Leeuwenhoek，他是当之无愧的。鉴于 Leeuwenhoek 在生物学研究中做出的卓越贡献，1680 年他当选为英国皇家学会会员；1699 年获得了巴黎科学院通讯院士的荣誉称号。

继细胞发现之后，不断有人利用显微技术对细胞的形态进行研究，其间，虽有不少科学家曾对细胞的作用提出不同的解释，但对细胞存在的意义与作用一直没有作出理论概括。如：法国人 Jean-Baptiste de Lamarck (1744—1829)。Lamarck 早先从军，1766 年作战负伤退役，先进入医学院学习医学，又对植物学产生浓厚兴趣。真正使他成名的领域则是在后来的动物学研究，1793 年他获得动物学教授职位，但随后的 6 年中，他只发表 1 篇论文，低效率的科研产出令他非常尴尬。这是因为作为动物学家的他始终坚信：一切物种 (species) 是终生不变的。1801 年他发表了专著，对无脊椎动物进行详细分类，在书中他首次提到进化 (evolution) 这一概念。可以说这是对他过去长时间坚信物种不变理论的一次洗心革面。他抛弃了过去一直坚信的物种是终生不变理论，提出生物体不断进化假说，并且认为外界环境是生物体不断进化的主要原因。同时他认为，没有细胞与组织，就不可能有活的生物体。而法国植物学家 Charles Brisseau Milbel (1776—1854) 更是认为，组成植物的基本单位是细胞。与后来的细胞理论而言，这是当时对细胞最正确的描述。Henri Dutrochet (1776 ~1847)，法国生理学家，1824 年进一步描述了细胞的原理，他认为：“所有组织都由细胞所组成，这些细胞向外生长，彼此间靠微小的黏附力相互依托，而所谓动物器官不过就是由不同组织组合而成”。

直到 19 世纪 30 年代德国人施莱登 (Matthias Jacob Schleiden, 1804—1881) 和施万 (Theodor Schwann, 1810—1882) 提出：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。这一学说即“细胞学说 (Cell Theory)”，是建立在不少大科学家前期的研究结果之上而形成。

Schleiden 是德国植物学教授，1838 年发表“植物发生论” (Beiträge zur Phytogenesis) 一书。他认为无论多么复杂的植物，任其形形色色，甚至五彩斑斓，都是由细胞所构成。

Theodor Schwann, 德国解剖学教授，一开始就研究 Schleiden 的细胞形成学说，他完全接受了这个学说，并把它扩展为所有生命现象的起源和基础的一般理论。他把 Schleiden 在植物中的发现应用到动物中去，并于 1838 年提出了“细胞学说” (Cell Theory) 这个术语；1839 年发表了“关于动植物结构和生长一致性的显微研究” (Mikroskopische Untersuchungen über die übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen)。因此细胞学说的创立被认为归功于 Schleiden 和 Schwann 两个人，而且年份也被定到 1839 年。最初的细胞理论之核心有两条：①所有生物体都是由细胞构成的 (All living things are composed of one or more cells)；②细胞是构成生物体的基本单位 (The cell is the most basic unit of life)。关于细胞的来源，Schleiden 认为细胞乃由非细胞而形成 (free-cell-formation)，其过程好比自发晶体形成 (spontaneous crystallization)。1858 年，被称为“病理学之父”的德国人 R. Virchow 提出“一切细胞来源于细胞” (Omnis Cellula e Cellula, 英文意思是 every cell originates from another existing cell like it) 的著名论断，使细胞学说得以进一步完善。因此，细胞理论的第三条为：③所有细胞来自于已有细胞 (All cells come from pre-existing cells)。

细胞理论的重要意义在于把细胞作为生命的组成单位，以及作为动植物界生命现象的共同基础的

这种概念立即受到了普遍接受。恩格斯将细胞学说誉为 19 世纪的三大发现之一。鉴于细胞是生物体的组成单元，可以说疾病则是细胞发生了病变所致，这就是 Virchow 于 19 世纪提出著名细胞病理学 (Cytopathology) 的基础所在。

二、细胞器的发现

从 19 世纪 30 年代到 20 世纪初期可谓是细胞研究的第二阶段。经过 200 多年的发展，显微术运用已经相当深入，因此利用该技术研究细胞的结构与功能是这一时期的主要特点。形态学、胚胎学和染色体知识的积累，使人们认识了细胞在生命活动中的重要作用。1831 年苏格兰人 Robert Brown 发现植物细胞核。他早年学医后从军，作为外科军医。1800 年他参加探索号 (Investigator) 科考船远赴澳洲，在那他收集到 3400 多种植物，并带回英国继续研究。1831 年他首次提出并正式命名细胞核。其实，早在 1802 年奥地利人 Franz Bauer 就发现并描绘出细胞中这一椭圆形结构，但并未命名。

德国植物学家 Hugo von Mohl (1805~1872) 毕业于图宾根大学 (University of Tuebingen)，27 岁时，便获得植物学教授头衔。他对植物学兴趣可谓到痴迷程度，图书馆和实验室几乎是他生命中的一切，乃至终生未娶。他的研究前后贯穿 40 年，发表大量的文章，其中于 1845 年间发表“Vermischte Schriften” (杂文集)，书中首次提到原生质 (protoplasm) 这一概念。von Mohl 认为动、植物细胞的内容物乃为一体，称为 protoplasm。Protoplasm 取自希腊文，英文为 the substance of a living cell (including cytoplasm and nucleus)。他观察到 protoplasm 在细胞分裂中的特征，后来成为 Schleiden 细胞学说中 free-cell-formation 的理论基础；他首先发现细胞壁结构，迄今仍是植物细胞区别于动物细胞的特点之一。他发现细胞内存在管腔和纤维结构，乃为后来发现的细胞骨架之雏形。

由于显微镜分辨率的提高和石蜡切片法及其他重要染色方法的发明，一些重要细胞器相继被发现。例如，Van Beneden 和 Boveri 发现中心体 (1883 年)；Richard Altmann 发现线粒体 (1894 年)；Golgi 发现高尔基体 (1898 年)。

德国神经解剖学家 von Waldeyer-Hartz 发现分裂的细胞中存在大量的嗜碱性微丝，它们全部位居细胞核内，虽然其功能尚不明确，但它们与细胞分裂密不可分，例如有丝分裂 (mitosis) 和减数分裂 (meiosis)。无独有偶，作为 Waldeyer 的同事德国人 W. Flemming 早在 1879 年就观察了蝶螈细胞的有丝分裂现象，但确是 Waldeyer 于 1882 年首先提出了 mitosis 这一术语，据此，他又在 1888 年提出染色体“chromosome”这一概念。这一现象后来被德国人 E. Strasburger 在植物细胞中发现有丝分裂，认为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，动植物的受精实质上是父本和母本配子核的融合，并于 1984 年提出了 Prophase (分裂前期) 和 Metaphase (分裂中期) 的概念。

于此年代发生在遗传学的最伟大贡献莫过于奥地利人孟德尔 (Gregor Johann Mendel) 提出的分离与组合定律。这位“现代遗传学之父 (father of modern genetics)” 经过整整 8 年 (1856—1864) 的不懈努力，终于在 1865 年发表了《植物杂交试验》的论文，提出了遗传单位是遗传因子 (现代遗传学称为基因) 的论点，并揭示出遗传学的两个基本规律——分离规律和自由组合规律。这两个重要规律的发现和提出，为遗传学的诞生和发展奠定了坚实的基础，这也正是孟德尔名垂后世的重大科研成果。遗憾的是，这一伟大贡献直到 1900 年被三位科学家 (Carl Correns, Hugo de Vries, Erich von Tschermak) 重复后才得到举世公认。

或许是孟德尔提出的“遗传因子”激发了瑞士科学家 F. Miescher 研究遗传物质本质的兴趣。他 17 岁时在德国哥廷根大学学习医学，但只读了一年便放弃了，因为他对细胞学产生了更加浓厚的兴趣，并立志解释所谓 protoplasm 的化学本质。在德国图宾根大学实验室，Miescher 起初想分离淋巴细胞，再来分析其成分，但当时非常困难，后他依从导师 Hoppe-Seyler 的建议，开始从脓液中分离得到较纯的淋巴细胞。受困于当时落后的分析手段，Miescher 无法获得细胞蛋白质的特性与成分。

但成功永远属于细心的人。他发现，在制备蛋白质过程中，有一种细胞提取物随着加入酸而沉淀，加入碱后又溶解。Miescher 认定这一成分来自“nuclei”，但并不知道其化学特点。经过后来无数次实验，终于在 1869 年 2 月 26 日在写给叔叔 Wilhelm His（神经科学大师）的信中描述道：这种物质不溶于水和酸，但却易溶于碱，它有别于蛋白质，是一种完全未知的新物质。该物质称为“nuclein”，即沿用至今的“deoxyribonucleic acid”。同时，他还用火焰燃烧方法证明“nuclein”主要由碳、磷、氮等物质组成。

1908 年，美国人 T. H. Morgan 以 *Drosophila melanogaster* 为材料开始著名的遗传学实验，1910 年提出遗传的染色体理论，1919 年发表“遗传的本质”（Physical Basis of Heredity），1926 年发表“基因学说”（The Theory of the Gene）。

三、电子显微镜的发现

从 20 世纪 30 年代到 70 年代，借助于电子显微镜技术，把细胞学带入了第三发展阶段。Ernst August Friedrich Ruska (1906 - 1988) 为德国物理学家，1936 年由于发明了电子显微镜而获得诺贝尔物理学奖。Ruska 在慕尼黑工业大学完成大学学业后，转到柏林工业大学从事博士研究。发明电子显微镜时刚满 25 岁，博士还没有毕业。在博士实验中他发现传统意义上的光学显微镜由于受到光的波长限制，放大倍数难以提高。如果使用比光波长短 1000 倍的电子作为光源，其拍摄出物体照片的清晰程度远比光学显微镜高得多。按照这一原理，他把几个磁线圈串联起来作为电子镜片，成功地建造出世界上第一台电子显微镜。其后的 40 年间，人们利用电镜不仅发现了细胞的各种超微结构，而且也认识了细胞膜、线粒体、叶绿体等不同结构的功能，使细胞学发展为细胞生物学。De Robertis 等人 1924 年出版的有关生物学教材取名为《普通细胞学 (General Cytology)》，而在 1965 年第四版的时候，书名已经更为为《细胞生物学 (Cell Biology)》，这是最早的细胞生物学教材之一。

四、分子生物学时代

细胞学研究发展到第四阶段可以说始于 20 世纪 70 年代。随着分子生物学技术的迅猛发展，带动细胞生物学研究不断向分子与基因水平深入。值得注意的是，人类基因组计划的顺利完成成为细胞生物学、发育生物学、遗传学等为代表生命科学提供了有力支撑。由于基因组计划只是针对编码人类基因序列与结构分析，未涉及其功能的探究。因此，后基因组计划，即蛋白质组计划应运而生。这一计划更加着重基因以及蛋白质功能，因此越来越受到学界的广泛关注。与此同时，细胞生物学与分子生物学的结合愈来愈紧密，研究细胞的分子结构及其在生命活动中的作用成为当今生命科学的主要任务，而围绕这一任务形成了基因调控、信号转导、肿瘤生物学、细胞分化和凋亡等许多研究热点。

近代细胞生物学的重大突破

20 世纪 50 年代分子生物学的兴起，推动细胞生物学的研究进入了分子水平。现将重点科学成就罗列如下：

1. 1910 年，德国人 A. Kossel 获得诺贝尔生理医学奖，他首先分离出腺嘌呤、胸腺嘧啶和组氨酸。
2. 1935 年，美国人 W. M. Stanley 首次得到烟草花叶病毒的结晶体。
3. 1940 年德国人 G. A. Kausche 和 H. Ruska 发表了世界第一张叶绿体的电镜照片。
4. 1941 年，美国人 G. W. Beadle 和 E. L. Tatum 提出“一个基因编码一个酶”的概念。
5. 1944 年，美国人 O. Avery, C. Macleod 和 M. McCarthy 等人通过微生物转化试验证明 DNA 是遗传物质。
6. 1949 年，加拿大人 M. Barv 发现巴氏小体。
7. 1951 年，美国人 James Bonner 发现线粒体与细胞呼吸有关。
8. 1953 年，美国人 J. D. Watson 和英国人 F. H. C. Crick 提出 DNA 双螺旋模型，被后人称为 20 世纪人类最伟大的发现之一。
9. 1955 年，比利时人 C. de Duve 发现溶酶体和过氧化物酶体。

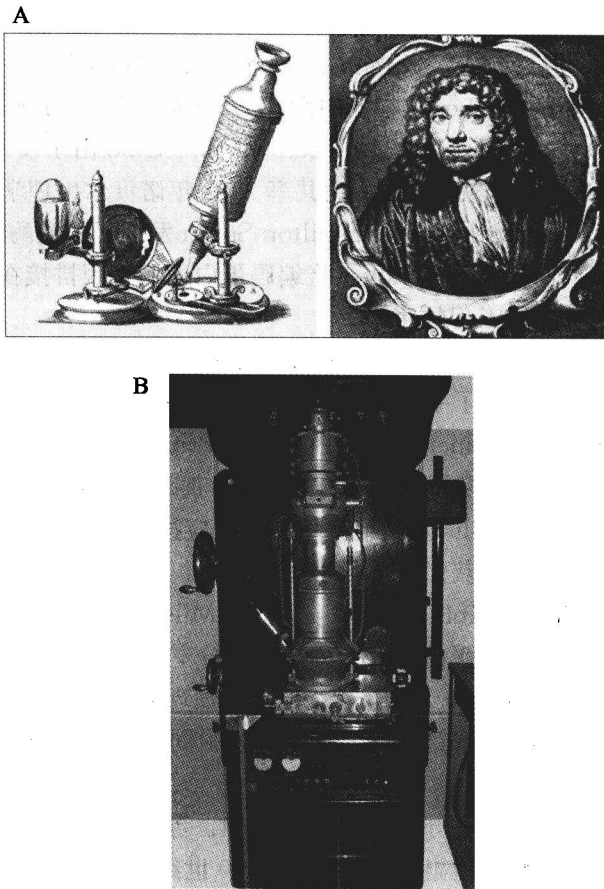


图 1-1 A, R Hooke 发明的显微镜 (1665) 和 B, Ernst Ruska 发明的电子显微镜 (1933)

细胞生物学重大事件

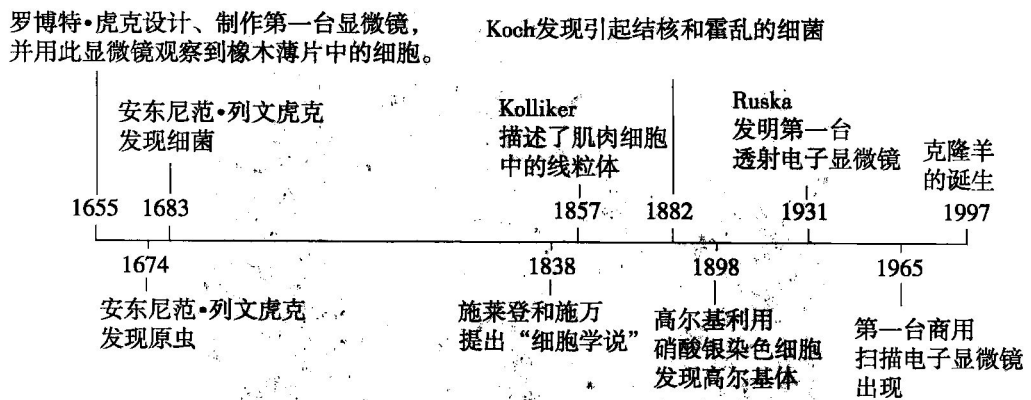


图 1-2 细胞生物学发展大事记

10. 1955 年, 美国人 Vincent Du Vigneaud 因人工合成多肽而获诺贝尔奖。
11. 1956 年, 蒋有兴 (美籍华人) 利用徐道觉 (另一位美籍华人) 发明的低渗处理技术证实了人的染色体数目为 46 条, 而不是早先认为的 48 条。
12. 1957 年, J. D. Robertson 用超薄切片技术获得了清晰的细胞膜照片, 显示暗-明-暗三层结构。
13. 1961 年, 英国人 P. Mitchell 提出线粒体氧化磷酸化耦联的化学渗透学说, 获 1978 年诺贝尔

化学奖。

14. 1961-64 年间, 美国人 M. W. Nirenberg 破译 DNA 遗传密码子。

15. 1968 年, 瑞士人 Werner Arber 从细菌中发现 DNA 限制性内切酶。

16. 1970 年, 美国人 D. Baltimore、R. Dulbecco 和 H. Temin 由于发现在 RNA 肿瘤病毒中存在以 RNA 为模板, 逆转录生成 DNA 的逆转录酶而共享 1975 年诺贝尔生理学或医学奖。

17. 1971 年, 美国人 Daniel Nathans 和 Hamilton Smith 发现了核酸酶切技术。

18. 1973 年, 美国人 S. Cohen 和 H. Boyer 将编码蛋白质的基因拼接在质粒中, 导入大肠杆菌并成功得到表达产物, 从而揭开基因工程的序幕。

19. 1975 年, 英国人 F. Sanger 发明了 DNA 测序的双脱氧法, 该项成果于 1980 年获诺贝尔化学奖。此外 Sanger 还由于 1953 年测定了牛胰岛素的一级结构而获得 1958 年诺贝尔化学奖。

20. 1982 年, 美国人 S. B. Prusiner 发现蛋白质因子 Prion (朊病毒), 认为蛋白质作为独立的感染物质也能传播, 从而更新了医学感染的概念, 于 1997 年获诺贝尔生理学或医学奖。

21. 1983 年, 美国人 K. B. Mullis 发明聚合酶链式反应技术 (polymerase chain reaction, PCR) 用于体外快速扩增 DNA, 于 1993 年获诺贝尔化学奖。

22. 1984 年, 德国人 G. J. F. Kohler、阿根廷人 C. Milstein 和丹麦科学家 N. K. Jerne 由于发展了单克隆抗体技术, 完善了极微量蛋白质的检测技术而分享了诺贝尔生理学或医学奖。

22. 1989 年, 美国人 S. Altman 和 T. R. Cech 由于发现某些 RNA 具有酶的功能 (称为核酶) 而共享诺贝尔化学奖。Bishop 和 Varmus 由于发现正常细胞同样带有原癌基因而分享当年的诺贝尔生理学或医学奖。

23. 1997 年, 克隆技术成功地应用于体细胞无性繁殖。苏格兰卢斯林研究所 Lan Wilmot 领导的研究小组利用分化成熟的乳腺细胞克隆出多莉羊, 成为 20 世纪末的重大新闻 (图 1-3)。



图 1-3 多莉与“母亲”邦妮

24. 1998 年, 美国人 T. Wakayama 和 R. Yanagimachi 成功地用冻干精子繁殖出小鼠。

25. 2000 年, 世界首例克隆猪在苏格兰诞生, 是由 Alan Coleman 领导的研究小组克隆的。

26. 2001年, 美国人 Leland Hartwell、英国人 Paul Nurse、Timothy Hunt 因对细胞周期调控机理的研究而获诺贝尔生理学或医学奖。

27. 2002年, 英国人 Sydney Brenner、美国人 H. Robert Horvitz 和英国人 John E. Sulston, 因在器官发育的遗传调控和细胞程序性死亡方面的研究获诺贝尔生理学或医学奖。

28. 2003年, 美国科学家 Peter Agre 和 Roderick MacKinnon 分别因对细胞膜水通道, 离子通道结构和机理研究而获诺贝尔化学奖。

29. 2006年的诺贝尔生理学或医学奖授予了美国人 Craig Mello 和 Andrew Z. Fire, 以表彰他们发现了 RNA 干扰技术 (RNA interference, RNAi)。

30. 2007年, 意大利出生的美国科学家 Mario Capecchi, 英国人 Martin Evans 以及 Oliver Smithies 因发明了基因敲除技术, 对于阐述基因的功能具有重要帮助而获得诺贝尔生理学或医学奖。

第三节 细胞的基本知识

一、细胞的组成

(一) 细胞与细胞器

自从 1665 年 R. Hooke 发现了细胞 (*cellula*) 以后, 经过 174 年的漫长经历, 随着细胞学说的提出才取得共识, 即细胞是一切生物体进行生命活动的基本结构、功能和发育单位。后来又经过许多学者们的研究, 对细胞的认识更为深刻。现在认为, 细胞是有膜包围的进行独立繁殖的最小原生质团(体)。如前所述, 原生质 (protoplasm) 一词是捷克人 Purkinje 于 1839 年首先提出来的, 它是指构成活细胞的全部物质, 包括了质膜、细胞质和细胞核 (或拟核)。细胞质是细胞核以外, 质膜以内的原生质。我们知道细胞质并不是匀质的, 其中包含了许多有形结构。凡是在光镜和电镜下能够分辨出的具有一定形态特点, 执行特定功能的结构, 称之为细胞器 (organelle), 如线粒体、核糖体、内质网、高尔基体、溶酶体、液泡等。细胞器所占细胞的体积见表 1-1。细胞质除去这些细胞器就是细胞质基质 (cytoplasmic matrix) 或胞质溶胶 (cytosol), 为一多相胶体 (习惯上常称细胞浆), 占有细胞总体积的 50%~60%, 内含水分、生物大分子、酶、代谢产物以及可溶性前体物。细胞的构成大体上可用图 1-4 表示:

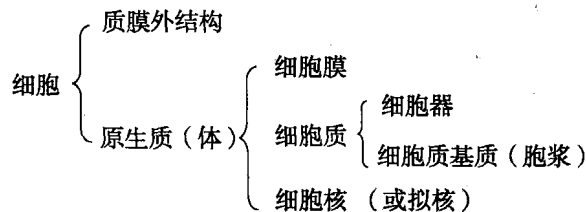


图 1-4 细胞组成部分

表 1-1 典型肝细胞中各种结构所占的体积

各种区室化结构	所占细胞体积的百分比	每一细胞的数量
细胞浆	54	1
线粒体	22	1700
内质网与高尔基体	15	1
细胞核	6	1
溶酶体	1	300