细胞生物基础知识

（上）

编者董原

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目 录

历史与展望 1
细胞生物学简史 1
细胞生物学学习方法 13
对未来的展望 15
细胞生物学实验技术 16
显微技术 16
生物化学与分子生物学技术 38
细胞分离技术 43
细胞培养与细胞杂交 48
细胞的基本结构 53
真核细胞 53
原核细胞与古核细胞 60
病毒与蛋白质感染因子 78
细胞的化学成分 90
质膜及其表面结构 99
质膜的化学组成 99
质膜的结构 108
细胞表面的分化 116
跨膜运输 124
被动运输 125
主动运输 135
膜泡运输的基本概念 142

历史与展望

细胞生物学简史

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：

第一阶段：从 16 世纪末—19 世纪 30 年代，是细胞发现和细胞知识的积累阶段。

第二阶段：从 19 世纪 30—20 世纪中期，细胞学说形成后，主要进行细胞显微形态的研究。

第三阶段：从 20 世纪 30 年代—70 年代，以细胞超微结构、核型、带型研究为主要内容。

第四阶段：从 20 世纪 80 年代分子克隆技术的成熟到当前，细胞生物学与分子生物学的结合愈来愈紧密，基因调控、信号转导、细胞分化和凋亡、肿瘤生物学等领域成为当前的主流研究内容。

一、显微镜的发明与细胞的发现

没有显微镜就不可能有细胞学诞生。

1．1590 荷兰眼镜制造商 J.Janssen 和 Z.Janssen 父子制作了第一台复式显微镜，尽管其放大倍数不超过 10 倍，但具有划时代的意义。

2．1665 英国人 Robert Hook 用自己设计与制造的显微镜 (放大倍数为 40-140 倍，图 1-1)观察了软木（栎

树皮)的薄片，第一次描述了植物细胞的构造，并首次用拉丁文 cella (小室)这个词来称呼他所看到的类似蜂巢的极小的封闭状小室（实际上只是观察到到纤维质的细胞壁)。

3．1672，1682 英国人 Nehemaih Grew 出版了两卷植物显微图谱，注意到了植物细胞中细胞壁与细胞质的区别。

4．1680　荷兰人 A．van Leeuwenhoek 成为皇家学会会员，一生中制作了 200 多台显微镜和 500 多个镜头（图 1-2)。他是第一个看到活细胞的人，观察过原生动物、人类精子、鲑鱼的红细胞、牙垢中的细菌等等。

5．1752 英国望远镜商人 J．Dollond 发明消色差显微镜。



图 1-1 Robert Hook 和他的显微镜

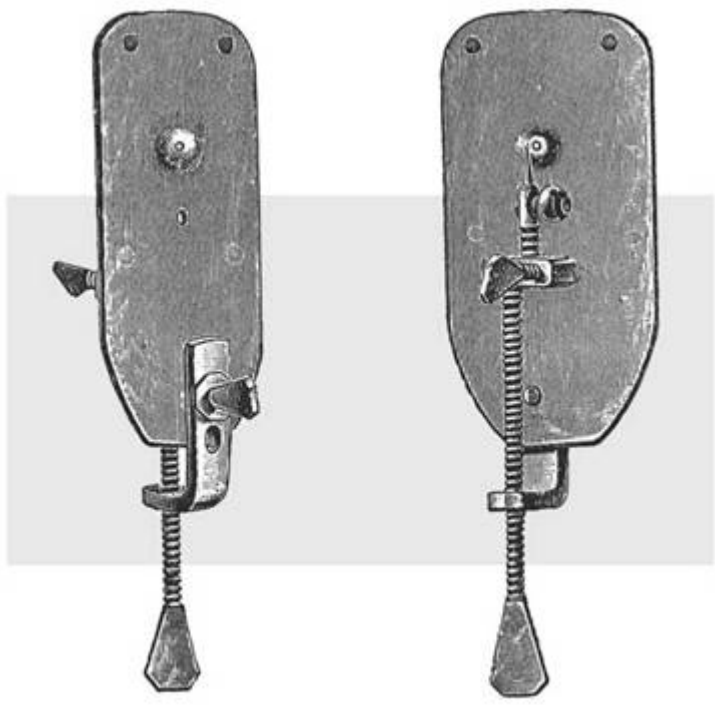


图 1-2 A. van Leeuwenhoek 的显微镜

6. 1812 苏格兰人 D. Brewster 发明油浸物镜，并改进了体视显微镜。

7. 1886 德国人 Ernst Abbe 发明复消差显微镜，并改进了油浸物镜，至此普通光学显微镜技术基本成熟。

8. 1932 德国人 M. Knoll 和 E. A. F. Ruska 描述了一台最初的电子显微镜，1940 年美国和德国制造出分辨力为 0.2nm 的商品电镜。

9. 1932 荷兰籍德国人 F. Zernike 成功设计了相差显微镜（phasecontrast microscope），并因此获 1953 年诺贝尔物理奖。

10. 1981 瑞士人 G. Binnig 和 H. Roherl 在 BM 苏黎世实验中心（Zurich Research Center）发明了扫

需要全本请访问 www.ertongbook.com

描隧道显微镜而与电镜发明者Ruska同获1986年度的诺贝尔物理学奖。

二、细胞学说

在十九世纪以前许多学者的工作都着眼于细胞的显微结构方面，从事形态上的描述，而对各种有机体中出现细胞的意义一直没有作出理论的概括，直到 19 世纪 30 年代德国人施莱登 Matthias Jacob Schleiden 、施旺 Theodar Schwann 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)”，在 19 世纪已有不少科学家的工作对细胞学说的创立做出了很大的贡献，如：

1. Jean-Baptiste de Lamark （1744~1829)，获得性遗传理论的创始人，法国退伍陆军中尉，50 岁成为巴黎动物学教授，1909 年他认为只有具有细胞的机体，才有生命。“ It has been recognized for a long time that the membranes which form the envelopes of the brain, of the nerves, of vessels, of all kinds of glands, of viscera, of muscles and their fibers, and even the skin of the body are in general the productions of cellular tissue。 But no one, so far as I know, has yet perceived that cellular tissue is the general matrix of all organization and that without this tissue no living body would be able to exist, nor could it have been formed。”

2. Charles Brisseau Milbel (1776~1854)，法国植物学家，1802 年认为植物的每一部分都有细胞存在，“the plant is wholly formed of a continuous cellular membranous tissue。Plants are made up of

cells，all parts of which are in continuity and form one and the same membranous tissue。”。

3. 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 “All organic tissues are actually globular cells of exceeding smallness，which appear to be united only by simple adhesive forces; thus all tissues， all animal (and plant) organs, are actually only a cellular tissue variously modified。This uniformity of finer structure proves that organs actually differ among themselves merely in the nature of the substances contained in the vesicular cells of which they are composed” 。

4. Matthias Jacob Schleiden (1804~1881)，德国植物学教授[1]，1938 年发表“ 植物发生论 ”(Beitr?ge zur Phytogenesis)，认为无论怎样复杂的植物都有形形色色的细胞构成。他认识到了 Brown 发现细胞核的重要意义，这一点 Brown 本人并未做到，他试图重建细胞发育的过程，为此他聪明地选择了胚胎细胞作为他研究的起点，他还在细胞中发现了核仁。

5. Theodor Schwann (1810~1882)，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；1939 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 Sehwann 两个人，而且年份也被定到 1839 年。

Schwann 提出：

1) 有机体是由细胞构成的；

2) 细胞是构成有机体的基本单位。

1855 德国人 R. Virchow 提出“一切细胞来源于细胞”（omnis cellula e cellula）的著名论断，进一步完善了细胞学说。

把细胞作为生命的一般单位，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的接受。恩格斯将细胞学说誉为 19 世纪的三大发现之一。

三、细胞生物学的发展

19 世纪后期显微技术的改进，生物固定技术（如：Fleming 1882，1884；Canoy 1886）和染色技术的出现极大的方便了人们对细胞显微结构的认识，各种细胞器相继被发现，20 世纪 30 年代电子显微镜技术的问世，是细胞形态的研究达到了空前的高潮。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。

1. 1831 英国人 Robert Brown 发现植物细胞核。

2. 1832 德国人？C. J. 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。

3. 1835 德国人 H. von Molh 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。

4. 1835 法国人 F. Dujardin 观察动物活细胞时发现“肉样质”（Sarcode)。

5. 1839 捷克人 J. E. Pukinye 用 protoplasm 这

一术语描述细胞物质，“Protoplast”为神学用语，指人类始祖亚当。

6. 1841 波兰人 R. Remak 发现鸡胚血细胞的直接分裂（无丝分裂）。

7. 1846 德国人 H. von Mohl 研究了植物原生质，发表了“identifies protoplasm as the substance of cells”。

8. 1848 德国人 W. Hofmeister 描绘了鸭跖草 Tradescantia 的花粉母细胞，明确的体现出染色体，但他没有认识到之一重要性，40 年后德国人 H. von Waldeyer 因这一结构可被碱性染料着色而定名为 Chromosome。

9. 1861 德国人 M. Shultze 认为动物细胞内的肉样质和植物体内的原生质具有同样的意义。他给细胞的定义是：“the cell is an accumulation of living substance or protoplasm definitely delimited in space and possessing a cell membrane and nucleus。”

10. 1864 德国人 Max Schultze 观察了植物的胞间连丝。

11. 1865 德国人 J. von Suchs 发现叶绿体。

12. 1866 奥地利人 G. Mendel 发表了对豌豆的杂交试验结果，提出遗传的分离规律和自由组合规律。

13. 1868 英国人 T. H. Huxley 在爱丁堡作题为“生命的物质基础”（the physical basis of life）的演讲报告时首次把原生质的概念介绍给了英国公众。

14. 1869 瑞士人 F. Miescher 从脓细胞中分离出核酸。

15. 1876 德国人 O.Hertwig 发现海胆的受精现象，

其论文题目为“observe the fertilization of a sea urchin egg”。

16. 1879 德国人 W. Flemming 观察了蝾螈细胞的有丝分裂，于 1882 年提出了 mitosis 这一术语。后来德国人 E. Strasburger(1876~80)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 提出了 Prophase 和 Metaphase 的概念。

17. 1882 德国人 E. Strasburger 提出细胞质（cytoplasm）和核质（nucleoplasm）的概念。

18. 1883 比利时人 E. van Beneden 证明马蛔虫 Ascaris megalocephala 配子的染色体数目是体细胞的一半，并且在受精过程中卵子和精子贡献给合子的染色体数目相等。

19. 1883 比利时人 E. van Beneden 和德国人 T. Boveri 发现中心体。

20. 1884 德国人 O.Hertwig 和 E. Strasburger 提出细胞核控制遗传的论断。

21. 1886 德国人 A. Weismann 提出种质论。

22. 1890 德国人 Richard Altmann 描述了线粒体的染色方法，他推测线粒体就像细胞的内共生物，并认为线粒体与能量代谢有关。他还于 1889 年提出了核酸的概念。

23. 1892 德国人 T. Boveri 和 O. Hertwig 研究了减数分裂的本质，并描述了染色体联会现象。

24. 1898 意大利人 C. Golgi 用银染法观察高尔基体。

25. 1900 孟德尔在 34 年前发表的遗传法则被重新发现。

26. 1905 美国人 Clarence McClung shows that female mammals have 2 X chromosomes and that males have an X and a Y

27. 1908 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)

28. 1910 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。

29. 1935 美国人 W. M. Stanley 首次得到烟草花叶病毒的结晶体。

30. 1940 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。

31. 1941 美国人 G. W. Beadle 和 E. L. Tatum 提出一个基因一个酶的概念。

32. 1944 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。

33. 1945 美国的 K. R. Porter、A. Claude 和 E. F. Fullam 发现小鼠成纤维细胞中的内质网。

34. 1949 加拿大人 M. Bar 发现巴氏小体。

35. 1951 美国人 James Bonner 发现线粒体与细胞呼吸有关。

36. 1953 美国人 J. D. Watson 和英国人 F. H. C. Crick 提出 DNA 双螺旋模型。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

37．1955 比利时人 C．de Duve 发现溶酶体和过氧化物酶体。

38．1955 美国人 Vincent Du Vigneaud 因人工合成多肽而获诺贝尔奖

39．1956 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的 2n 为 46 条，而不是 48 条。

40．1957 J．D．Robertson[2]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。

41．1961 英国人 P．Mitchell 提出线粒体氧化磷酸化偶联的化学渗透学说，获 1978 年诺贝尔化学奖。

42．1961~64 美国人 M．W．Nirenberg 破译 DNA 遗传密码。

43．1968 瑞士人 Werner Arber 从细菌中发现 DNA 限制性内切酶。

44．1970 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 的逆转录酶而获 1975 共享诺贝尔生理医学奖。

45．1971 美国人 Daniel Nathans 和 Hamilton Smith 发展了核酸酶切技术。

46．1973 美国人 S．Cohen 和 H．Boyer 将外源基因拼接在质粒中，并在大肠杆菌中表达，从而揭开基因工程的序幕。

47．1975 英国人 F．Sanger 设计出 DNA 测序的双脱氧法。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。

48．1982 美国人 S．B．Prusiner 发现蛋白质因子

Prion，更新了医学感染的概念，于 1997 年获诺贝尔生理医学奖。

49. 1983 美国人 K. B. Mullis 发明 PCR 仪，1987 年发表了 “Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction”，于 1993 年获诺贝尔化学奖。

50. 1984 德国人 G. J. F. Kohler、阿根廷人 C. Milstein[3]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医学奖。

51. 1989 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医学奖。

52. 1997 多利羊在卢斯林研究所诞生，成为世纪末的重大新闻。多利是 Ian Wilmut 领导的研究小组克隆的（图 1-3)。



图 1-3 多利和邦妮

53. 1998 美国人 T. Wakayama 和 R. Yanagimachi 成功地用冻干精子繁殖出小鼠。

54. 2000 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。

55. 2001 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医学奖。

56. 2002 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诺贝尔生理学或医学奖。

57. 2003 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。

细胞生物学学习方法

第一、认识细胞生物学课程的重要性，正如原子是物理性质的最小单位，分子是化学性质的最小单位，细胞是生命的基本单位。50 年代以来诺贝尔生理与医学奖大都授予了从事细胞生物学研究的科学家，可见细胞生物学的重要性。如果你将来打算从事生物学相关的工作，学好细胞生物学能加深你对生命的理解。

第二、明确细胞生物学的研究内容，即：结构、功能、生活史。生物的结构与功能是相适应的，每一种结构都有特定的功能，每一种功能的实现都需要特定的物质基础。如肌肉可以收缩、那么动力是谁提供的、能量从何而来的？

第三、从显微、超微和分子三个层次来认识细胞的结构与功能。一方面每一个层次的结构都有特定的功能，另一方面各层次之间是有机地联系在一起的。

第四、将所学过的知识关联起来，多问自己几个为什么。细胞生物学涉及分子生物学、生物化学、遗传学、生理学等几乎所有生物系学过的课程，将学过的知识与细胞生物学课程中讲到的内容关联起来，比较一下有什么不同，有什么相同，为什么？尽可能形成对细胞和生命的完整印象，不要只见树木不见森林。另一方面细胞

生物学各章节之间的内容是相互关联的，如我们在学习线粒体与叶绿体的时候，要联想起细胞物质运输章节中学过的 DNP、FCCP 等质子载体对线粒体会有什么影响，学习微管结构时要问问为什么 β 微管蛋白是一种 G 蛋白，而 α 微管蛋白不是，学习细胞分裂时要想想细胞骨架在细胞分裂中起什么作用，诸如此类的例子很多。

第五、紧跟学科前沿，当前的热点主要有“信号转导”、“细胞周期调控”、“细胞凋亡”等。细胞生物学是当今发展最快的学科之一，知识的半衰期很短（可能不足 5 年），国内教科书由于编撰周期较长，一般滞后于学科实际水平 5-10 年左右，课本中的很多知识都已是陈旧知识。有很多办法可以使你紧跟学科前沿：一是选择国外的最新教材，中国图书进出口公司读者服务部 http://link.clubol.com/link/index.php 那里可以买到很多价廉物美的正宗原版教材（一般 200-400 元，只相当于国外价格的 1/5）；二是经常读一些最新的期刊资料，如果条件所限查不到国外资料，可以到中国期刊网、万方数据等数据库中查一些综述文章，这些文章很多是国家自然科学基金支助的，如在中国期刊网的检索栏输入关键词“细胞凋亡”，二次检索输入关键词“进展”，你会发现一大堆这样的文章，都是汉字写的比读英文省事。

第六、学一点科技史，尤其是生物学史，看看科学家如何开展创造发明，学习他们惊人的毅力、锐敏的眼光和独特的思维。牛顿说过：“我之所以比别人看得更远，是因为站在巨人的肩膀上。”

对未来的展望

人类经历了漫长的采猎文明后，约在一万年前进入农业经济时代，18 世纪 60 年代，英国率先进入工业经济，20 世纪 50 美国最早走完工业经济的历程，进入信息时代。据专家估计这一经济形态的“寿命”为 75~80 年，到本世纪 20 年代将渐渐失去活力，届时人类迎接下一个经济时代，即生物经济时代的到来，生物经济的资源为基因，其核心技术为建立在细胞与分子生物学理论基础上的各类生物技术。

生物经济时代特点是：

1．基因克隆和重组技术日趋成熟,人类将根据经济需要去开发和操纵遗传资源，如通过转基因的方法生产人类生长素、干扰素（每千克价值 440 亿美元）等昂贵的药物；培育具有特殊功能的转基因动植物，如具有苏云金毒素的抗虫棉。在商业目的的驱使下，大量的改造物种，开始了偏离自然进化规律的二次“创世纪”，由此所产生的基因污染和伦理问题将越来越突出。

2．人类基因组[4]大约 10 万个基因的作图和测序完成，进入以揭示基因功能为主的后基因组计划，人类遗传病的基因治疗成为常规技术。

3．动物克隆技术和人类干细胞定向分化技术取得突破，人工创建的组织，器官将用于医学治疗的目的。

4．神经生物学、信息生物学、细胞生物学等学科的发展，为实现人工智能奠定了理论基础。

5．基因武器可能成为继核武器以后又一种足以令人类毁灭的武器。

需要全本请访问 www.ertongbook.com