

程林 著

细胞 简史



Brief
History
of
Cells



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

细胞 简史

Brief History
of Cells

程林 著



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书是一本介绍细胞来龙去脉的科普读物，讲述了细胞的基本知识、细胞发现背后的故事，以及备受关注的细胞治疗和基因编辑的科学原理及其相关领域的重要事件。本书图文并茂，通过一个个科学家的小故事，理清了细胞生物学的发展脉络，更见微知著、以小写大，引起读者对细胞科学发展的思考和审视。

本书可供中学生、大学生参考学习，也可供对细胞感兴趣的读者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

细胞简史 / 程林著. — 上海: 上海交通大学出版社, 2022.1

ISBN 978-7-313-25922-6

I. ①细… II. ①程… III. ①细胞生物学—研究
IV. ①Q2

中国版本图书馆CIP数据核字(2021)第235433号

细胞简史

XIBAO JIANSHI

著 者: 程 林

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

印 制: 上海万卷印刷股份有限公司

开 本: 880mm × 1230mm 1/32

字 数: 216千字

版 次: 2022年1月第1版

书 号: ISBN 978-7-313-25922-6

定 价: 58.00元

地址: 上海市番禺路951号

电话: 021-64071208

经销: 全国新华书店

印张: 8.625

印次: 2022年1月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 021-56928178

前言

当同事和朋友问我，为什么要写这本书，我通常跟他们说，这源自一老一少两代人向我的提问。“老”指的是我的父亲，他是一名退伍军人，在部队时是一名医生，唐山大地震时还曾去那里支援过，退伍后开过几年诊所，所以对于医学知识还算懂一些。因为我在医院做研究，所以他常常会问我在研究什么，当我告诉他，我在从事细胞重编程或者说细胞命运转变的研究时，他总是满脸茫然。于是我再举个通俗的例子，比如把皮肤或者尿液变成血液，基于他的经验和认识，他便觉得这是天方夜谭，从而对我未来的研究满怀担忧。“少”则指的是我的侄子和女儿，他们都处于最爱思考的年纪，当他们问我在做什么，我把对老父亲的回答再说一遍时，他们总是充满好奇，哇喔哇喔地觉得很神奇，并且过后总会问为什么可以这样，怎么得来的，总之不是一两句能够回答清楚的。当我试图从市场上找些相关的科普书回复他们时，发现这些书不是写得过于专业，就是写得过于幼稚。为此，我萌生了自己写一本书的打算。然而，说起来容易，做起来难，如何起头，写什么内容，毫无头绪，加上研究所里工作紧张，一拖就是几年。直至我的课题组建立5周年，请学生聚餐纪念，聊到当前市场上的细胞治疗乱象，说到了我们科研工作者的社会责任时，我没有多想，一句“写一本靠谱的科普书”当着学生的面脱口而出。随后，我立马觉得自己说了大话，然而，作为老师，总不能食言，于是硬着头皮，终于开始构思和动笔。现在想来，这种无形的压力推动自己不得不前进，也不失为一种不错的懒人写作策略。

由于我是生物学科班出身，对于细胞生物学的知识，可谓驾轻就熟。因此，本书的撰写在很大程度上参考了大学里传统细胞生物学的课程内容，但是省略了很多专业的内容，反而对每一个专业概念的解释，进行了简单的类比，以方便读者理解。同时，本书对这些概念形成的历史进行了挖掘，这也许更值得关注。除此以外，对于当前有关细胞的热门话题，比如干细胞和细胞治疗，尤其是肿瘤免疫治疗，以及与此密切相关的基因治疗等，也进行了介绍。对于与动物细胞平起平坐，却长期被忽视的植物细胞，也进行了描述。因为细胞的发现和研究从头至尾都离不开显微镜，而显微镜的演变历史也十分重要，正所谓，工欲善其事，必先利其器，因此，最后对其做了简单介绍。

细胞是组成生命体的最小单元，每一个细胞、细胞器或细胞现象的发现者也是普普通通的人，两者均是大千世界和历史长河中的沧海一粟，犹如生命的尘埃。但是，在每一粒尘埃背后，都有着自己的故事，这些大大小小的故事构成了本书的主体，既展示了细胞探索的艰辛和历史，也描绘了细胞发现的神奇和价值。

希望本书能够让读者，无论是老人、小孩，还是中青年朋友，都了解细胞科学中的大事件，认识科学家的普通人生，理解细胞科学并不是高高在上的，细胞的发现源于身边的点点滴滴，细胞的应用也正在影响我们的生活，从而引起读者对细胞的好奇心。

上海交通大学医学院附属瑞金医院、

上海血液学研究所 研究员

程林

目 录

1. 细胞的发现	1
2. 细胞的外观	15
3. 细胞的内脏	28
4. 细胞的社交圈	46
5. 细胞也可以被“养”大	62
6. 血液里的细胞	76
7. 血细胞家族的老祖宗	92
8. 干细胞知多少	104
9. 细胞家族的祖先	119
10. 乘坐时光机器的细胞	133
11. 克隆源自细胞	146
12. 精子和卵子相遇记	158
13. 细胞治疗的医学革命	168
14. 细胞治疗与基因编辑的联姻	179
15. 不安分的肿瘤细胞	196
16. 肿瘤细胞的永生	211
17. 千奇百怪的生物	220
18. 植物细胞也疯狂	232
19. 细胞的未来畅想	244
20. 不可或缺的显微镜	251
参考文献	265
后记	270

1

细胞的发现

时间倒流回 300 多年前，公元 17 世纪，世界正处于文艺复兴后期。在此之前，公元 14—16 世纪，整个欧洲几乎都被笼罩在教会的压抑性统治之下，民众早已厌倦这样的生活，开始眷念起源于希腊和罗马的自由思想，并试图复兴当时的文化和艺术，这一思想文化运动史称文艺复兴。然而，善于探索的人们并不满足于对先哲思想的简单继承，虽然柏拉图和亚里士多德等人的哲学思想在很大程度上引领了人们对世界的认识和思考，但是这些仍旧属于思辨性质，并不具有实打实的证据。在新思潮的影响下，伴随着技术的发展，人们逐渐开始从抽象思索走向实证观察，并试图建立对自然的客观认识和描述，从而开启了现代科学的实验之门。

文艺复兴始于意大利，之后迅速席卷整个欧洲，自由的文化激活了一大批热爱艺术和探索自然科学的民众，也由此诞生了众多影响历史的伟大科学家、文学家和艺术家。而在这些科学探索者中，既有热爱艺术的科学家，也有热爱科学的艺术家。现代科学的早期不同于现在各专业之间的泾渭分明，而是互相交融，因此，涌现了不少前无古人、后无来者的学识通才。这一时期的代表性人物和他们的成就，至今仍为人们耳熟能详，并被铭记于历史。

在天文领域，波兰牧师和天文学家尼古拉斯·哥白尼（Nicolaus Copernicus）建立了日心说，取代原有的地心说，提出太阳是宇宙的中心，而非地球。虽然从今天的视角来看，两种学说均是错误的，但是基于当时的认识，日心说的提出仍然是科学上巨大的进步。德国天文学家约翰尼斯·开普勒（Johannes Kepler）在日心说的基

础之上，指出行星的运动轨迹为椭圆形。在他们之后，意大利天文学家和物理学家伽利略·伽利雷（Galileo Galilei）第一次采用天文望远镜观察星空，发现了木星的卫星，考虑到地球也有月亮作为卫星，因此，他认为地球也只是一颗可以运动的行星而已。然而，他的观点遭到了当时教皇的反对和排斥，为此，在之后的日子里，他不得被软禁在家中，为坚守自己的发现奉献余生。

在物理领域，最知名的人物当数解决苹果自由落体之谜的英国物理学家和数学家艾萨克·牛顿（Isaac Newton），他于1687年发表了传世之作《自然哲学的数学原理》。语言的差异会导致沟通障碍，为了促进交流，当时人们采用拉丁语作为通用的专业语言，类似于当今的英语。牛顿的力作也是如此，但毕竟是专业语言，同时描绘的数学原理也较为生涩，因此，当时能够理解这本书的人寥寥可数，直至1729年才出现该书的英译本。据说，后世阿尔伯特·爱因斯坦（Albert Einstein）的《相对论》发表时，能读懂的人也是屈指可数。难怪大家常说，真理总是掌握在少数人手里，原因之一可能就是真理太难，大多数人读不懂，自然也就不理解吧。

在人文领域，意大利的代表人物包括著有《神曲》的诗人但丁·阿利吉耶里（Dante Alighieri），绘有《蒙娜丽莎》的画家列奥纳多·达·芬奇（Leonardo da Vinci）和雕刻有《大卫》的雕塑家米开朗基罗·博那罗蒂（Michelangelo Buonarroti）；西班牙的代表人物有《唐吉珂德》的作者米格尔·德·塞万提斯·萨韦德拉（Miguel de Cervantes Saavedra）；英国的代表人物有家喻户晓的作家威廉·莎士比亚（William Shakespeare），他的代表作不胜枚举，包括脍炙人口的爱情戏剧《罗密欧与朱丽叶》和四大悲剧之一的《哈姆雷特》等。

经历了文艺复兴运动洗礼的欧洲正处于鼎盛时期，各种前沿思潮和发现在各国竞相开放，争奇斗艳，荷兰也不甘示弱，迎来了前所未有的发展。荷兰位于欧洲西部，地处英国和德国之间，

南临比利时，首都是阿姆斯特丹，从首都往南约 50 千米便是紧邻海牙的代夫特市，约翰内斯·维米尔（Johannes Vermeer）的故乡。与荷兰的其他城市差不多，代夫特市至今仍保留着古老的运河和拱桥，河道两旁的一座座民宅紧密排列，门前种满花草，清新雅致，颇有我国云南丽江古城的味道。即便是今天，当你踏足这里，依旧能感受到它数百年来历史沉淀，无论是建筑、道路，还是遍布其中的餐馆、酒吧和咖啡厅，都是典型的欧洲风情。得益于文艺复兴促进的航海发展，中国的青花瓷器风靡欧洲，并因此促成了代夫特市陶瓷、颜料和绘画产业的兴起。商人约翰内斯·维米尔通过经营小旅馆和卖画，艰难地维持着 11 个子女的生计。除此以外，他也尝试自己绘画，但与他人不同，他借鉴了当时已得到发展的光学透视理论，尤其是大量运用了暗箱成像技术，使自己的画自成一派，具有三维透视的光影效果。然而，他的画在其生前并未得到世人的认可，直至他去世后 200 多年，才逐渐得到肯定。因此，其流传下来的作品并不多，一方面是因为没有得到足够的保护，另一方面也是因为他并非高产的画家。在他遗留的 30 多部作品中，广为人知的画作包括《代夫特风景》《倒牛奶的女仆》和《戴珍珠耳环的少女》等。

与维米尔同在一个时代、同处一个城市生活的另一位，便是我们即将出场的主人翁。他于 1632 年 10 月 24 日出生于名为狮门街角的一栋带有斜屋顶的砖砌屋子里，此时，屋子里还有他的祖父、父母、叔叔和婶婶们。起初，主人公的小名是托尼斯·菲尼普斯（Thonis Philipsz），姓则来源于出生地名称的变更——列文虎克，意思是“来自狮子的角落”。多年之后，主人公改名为安东尼，并且在其中间名中加入了家族的名——范，从而成为该领域内后人所熟知的安东尼·菲利普斯·范·列文虎克（Antonie Philips van Leeuwenhoek）。有人说维米尔和列文虎克是好朋友，尤其是维米尔去世之后，便由列文虎克帮忙打理他的遗产，所以维米尔的暗



列文虎克

箱绘画技术可能来源于列文虎克的帮忙。但是至今没有证据表明他们两人之间存在直接的交流，无论是书信往来，还是同在一个咖啡馆喝下午茶，因此，更大的可能性是他们只是彼此擦肩而过、从未打过招呼的路人甲和路人乙。



荷兰, 代夫特市

列文虎克总共有 7 个兄弟姐妹，他在 6 岁那年，相继失去了其中两位和自己的父亲。两年后，他的母亲带着 5 个孩子改嫁，继父是一位 60 岁的画家。列文虎克的家族信奉基督教，尽管当时很多基督徒都是将他们的子女送到公办学校

上学，但是列文虎克的母亲在他 8 岁时将他送到了新教教会开办的学校，并在那里学习了简单的拉丁语。14 岁时，列文虎克开始和他的叔叔一起生活，叔叔主要从事类似地方法官的工作，他便跟随叔叔学习了法律的基本准则。两年后，16 岁的列文虎克又被其母亲送到阿姆斯特丹学习服装贸易。首都的生活虽然丰富多彩，但是作为学徒的列文虎克无暇去享受这些，为了将来能够自谋生计，他不得不听从他师傅的嘱托勤学苦练，学习如何订货、讨价还价和报税等。在这期间，列文虎克第一次接触到了放大镜，这是一种两面凸起的透镜，并利用其对纺织品的品相进行观察。

凸透镜的发现和使用可以追溯到公元前，主要用于辅助雕刻和聚光点火，11 世纪之后，才逐渐被用于放大文字以方便阅读。直至 13 世纪后半叶，透镜才开始被固定在金属框内，形成眼镜的

锥形，以提高老年人的视力。在这之后，逐渐又有了凹透镜的应用，可以帮助近视者提高视力。彼时，欧洲各国已经出现了大大小小的眼镜店，除此以外，有人开始尝试将多个透镜组装在同一根管子内，试图观察更远处的事物，但对于谁是历史上第一位制造望远镜的人，已无从考证。伽利略也是在这一时期开始利用望远镜观察星空，并对其改造，大大提高了望远镜的性能，由此成就了他后来的伟大发现。虽然有记录表明，此后不久，伽利略也制作过显微镜，但他是否是第一个发明人，已无从得知。而推动显微镜的广泛流行要归功于当时的仪器制造商科内利斯·德雷贝尔（Cornelis Drebbel），他同时也是一位发明家和工程师，设计并制造了历史上第一艘潜水艇。

自列文虎克来到阿姆斯特丹拜师学艺，一晃6年过去了，他终于学有所成，回到阔别已久的家乡，并在22岁那年，喜结良缘，和妻子共同经营一家属于自己的服装店。不久，他们买了一栋属于自己的小屋，在这里抚育了3个儿子和2个女儿，但只有女儿玛利亚长大成人，陪伴列文虎克直至终老，其他孩子都在幼年时不幸夭折。由于市场上兜售的显微镜要么放大倍数不够，要么存在各种瑕疵，不能满足检测布匹质量的需要，因此，列文虎克决定自己制作显微镜。据估算，他一生共制作了500多台显微镜，而保存至今的只有8台半。为什么还有半台呢？因为其他8台显微镜都是完整的，包括镜片和支架，而第9台的透镜已经丢失，空有支架。根据现代技术的测算，这8台可用的显微镜，最小的放大倍数为69倍，最大的放大倍数可达266倍。早期的显微镜装置相对来说比较简单，只有一个金属托盘或支架，上面嵌有一颗玻璃珠或一个微小的透镜。而对于列文虎克来说，要做就要做到极致，因此，他不但亲自用火烧制玻璃珠，用砂打磨透镜，就连金属支架也是自己冶炼浇铸的。由此可见他精益求精的态度，我们也就不难理解为什么他能用显微镜发现别人发现不了的世界。

虽然在此之前显微镜已经被发明了几十年，但绝大多数人只是拿它进行娱乐性的观察。

近而立之年，列文虎克在政府部门谋得了一官半职，其聘书至今依旧被保存在代夫特市城市日志中。作为政府职员，他获得了可以维持家庭富足生活的稳定收入。在这样的经济基础之上，加上当时科学的兴起，同时伴随他对显微镜制作的痴迷以及制作技术的炉火纯青，列文虎克的兴趣爱好也由此被激发。他不再仅仅满足于对布匹中丝线的观察，而是利用显微镜观察他身边一切可以收集到的物品，甚至是昆虫。伟大的发现往往依赖于技术的发展，对于微小生物的观察也是如此。凭借这些在当时独一无二的先进显微镜，列文虎克积攒了大量昆虫的显微学解剖图谱，如苍蝇、飞蛾和蠕虫等。在拿到一系列标本的显微图谱之时，列文虎克已经渐渐从一位业余科学家向专业科学家转变。因此，他不再满足于自娱自乐，急切地希望获得领域内专家的认可。

彼时，文艺复兴的号角吹醒了一批自然哲学家，代表性人物之一的弗朗西斯·培根（Francis Bacon）认为自然科学的认知应该基于客观的观察和严谨的实验验证，除此以外，对于客观知识的归纳、总结和分析也是必不可少的。因此，他算得上是英国唯物主义的开创者，得到了卡尔·海因里希·马克思（Karl Heinrich Marx）的高度肯定。然而，培根的认知虽然符合历史的发展趋势，但他终究只是一位哲学家，并未真正开展过任何科学的实验研究，顶多算是科学的布道者。真正继承他的思想并将其付诸实施的当数伦敦皇家学会。1660年12月28日，在罗伯特·波义耳（Robert Boyle）、约翰·威尔金斯（John Wilkins）、罗伯特·莫瑞（Robert Moray）和威斯康·特布隆克尔（Viscount Brouncker）等12位绅士的倡议下，英国成立了伦敦皇家学会，其宗旨是通过开展科学实验探索自然，解析万事万物背后的科学规律。正是这些实验开启了物理学和数学等现代科学研究的先河。

为了促进学会的健康成长，学会拟定了三件事：其一，每周三开一次例会，讨论将要开展的实验内容以及将来的科学研究方向；其二，创建自己的会刊，发表会员的科研进展以促进交流，会刊除了在英国流传外，也开始传播到其他欧洲国家，其中就包括荷兰；其三，招募一位管理员，其职责包括向政府申请经费以及根据各位会员讨论的科学议题开展实质性的具体实验。在这些需求下，我们的第二位主角终于盛装登场啦，他就是罗伯特·胡克（Robert Hooke）。

至于胡克为什么可以担任历史上第一个科学学会的管理员，得从他的个人经历开始说起。胡克于1635年7月18日生于英国怀特岛的一个小村庄，出生后一直病恹恹的，所以在年少时，他的父母一直未送他去学校学习，完全在家自学，或者说自娱自乐，他整天忙于把各种机械装置拆得七零八落，再进行重新组装。他父亲的身体也一直不好，长期遭受各种疾病的困扰，在他13岁时，父亲不幸去世。之后，胡克不得不背井离乡，来到伦敦谋求生计，开始在威斯敏斯特学校的一个实验室担任伙计。在这里，他较为系统地学习了拉丁语和希腊语，并不幸认识了赫赫有名的威尔金斯和波义耳。尤其是后者，对胡克的评价极高，正是在胡克的帮助下，波义耳才成功地搭建了空气压力泵，并取得了令人瞩目的成就。因此，在



学会成立之初，作为两位学会创始人看中的小伙子，胡克顺理成章地受雇于学会，成为第一任管理员。

然而，如果要认真履行这个职务，并不是件十分轻松的事情。作为管理员，除了要协调各位会员的时间，召开每周例会，还要承担技术员的角色，针对会员提出的各种奇怪的科学想法，设计精巧的实验去进行验证，尽量满足他们的好奇心。由于早期的研究方向不受限制，研究内容几乎包罗万象，因此，胡克不得不在多个领域之间穿梭，包括钟摆、呼吸、燃烧、磁场、重力、电报、天文，甚至音乐等。正是这些学科的交叉，一方面促成了胡克在科学领域的茁壮成长，另一方面也为他和其他会员之间的摩擦埋下了隐患。因为在科学研究领域，有时想法很重要，有时实验很重要，有时两者同等重要。作为会员之一的牛顿，我们知道他是第一个提出太阳光是由7种不同颜色组成的人。然而他在1675年提出这一观点时遭到胡克的极大抱怨，因为胡克曾在十年前就做过类似的实验，为此，牛顿后来不得不承认他的发现确实受到了胡克实验结果的启发。两人自此从合作伙伴走向老死不相往来，1687年，牛顿发表他最伟大的运动定律时，压根没提胡克，尽管有人认为胡克确实有过贡献。我们都知道牛顿有过一句名言：“如果说我比别人看得更远些，那是因为我站在了巨人的肩膀上。”每每提到此句，我们都认为这是牛顿对自己伟大发现的谦逊之辞。然而，事实并非如此，他这样说完全是想表明自己的发现和胡克没有任何关系，因为胡克是个非常矮的人，所以这其实是对胡克的侮辱和否定。

当然，牛顿的否定并没有影响胡克在其他领域的探索。老话说得好，是金子总会发光！当时开展显微镜观察微观事物的研究人员远不止列文虎克一人，胡克也是其中一员。他开创性地把植物软木组织切割后放置在显微镜下进行观察，从而发现了一个个小室，其排列整齐有序，并且紧密相连，故将其命名为细胞，这

前尚存的往来书信之中，只有少数发表于学会会刊。

我们常说，科学的发现往往来自兴趣。正是因为列文虎克对科学的热爱，才有了对显微观察的执著，虽然当时他仍无所成就，但受到胡克细胞学说的启发，他转而尝试观察更为细小的生物体。在一个阳光明媚的午后，他和朋友带着显微镜来到湖边的绿地中嬉戏游玩，并无意中从湖水里取了一滴水进行观察。出乎意料的是，他发现清澈的水中存在许多肉眼无法直接看到的小生物，而且这些细小的生物从未被世人所发现，它们还会在水中游动。这些水滴中微小生物的发现意义，绝对不亚于细胞的发现，它首次向世人证明了另一个生物界的存在，正如当时对地球以外星系的观察，一个是微观的世界，一个是宏观的世界。

醉心于这些精彩的微观世界，列文虎克几乎收集了任何你能想象到的水源样本，并观察其中的微小生物，包括雨水、屋檐后的阴沟水、刚刚收集的水和存放多年的水等。基于简单的工具，开展大量、繁复的样品观察，并因此获得了众多经得住历史验证的发现和科学结论，这也许就是早期现代科学的真实写照。通过长期对不同水源的显微观察，列文虎克发现密封的蒸馏水，无论放置多久也不会产生微小生物，一旦暴露于空气之中就会有微小生物的产生，这应该算是微生物学的开山鼻祖实验。除此以外，他还尝试利用多种化学试剂处理含有微小生物的水，然后观察、统计和分析其中的生命个体变化，并且发现了某些化学品具有明显抑制这类微小生物生长的功效，尤其是针对自己口腔来源的液体样本。观看事物往往需要一分为二，既有美好的一面，也有不如意的一面。列文虎克觉得水中的微小生物很精彩且不可思议，同时也觉得口腔中微小生物的存在很恶心，一心想将其去除。因此，基于自己的体外实验，他开始将抑制水中微小生物的化学品应用于自己的口腔清理，从某种意义上说，这也算是现代牙膏的雏形了吧。虽然这些发现当时均未引起人们的足够重视，但是现在看来，

这些发现是那么的伟大。如同流传历史的艺术瑰宝，历久弥坚，科学的魅力也因此隐藏其中。

成名后的列文虎克也开始带学徒学习制作显微镜和观察显微世界。出于好奇心，列文虎克和他的学生开始观察不同动物以及人的精液，发现了形状类似于蝌蚪、可以游动的生物，这应该是最早针对精子的观察与发现。然而，在后续的历史记载和转载



中，人们普遍认为列文虎克将观察到的精子简单地等同于微小的人类，并举证其在信件中的描述。事实上，这些只是他学生的推论，他在与皇家学会的通信中，针对这一结论进行了客观描述和否定。由此可见，列文虎克是一位极其严谨且尊重事实观察的科学家，并且保持了对科学的终生热爱。此外，由于他持之以恒的努力，才铸就了其大器晚成的人生。列文虎克的很多发现都属于无意中的发现，除了水中的微生物以外，他还是第一个利用显微镜观察到血液中存在红细胞的人。然而，当时他在观察自己的大拇指挤出的一滴血时，其目的是想看看其中是否有盐颗粒，没想到却看到了无数个红色且悬浮的圆球。为了验证这些有趣的发现，他还观察了兔子的血，并通过大量的观察和统计，计算得到每个红细胞的直径为1英寸（1英寸 \approx 2.54厘米）的 $1/30$ ，约为8.5微米，这个值非常接近于现代科学技术所测定的红细胞直径，即7.7微米。从这些发现中，我们了解到“有心栽花花不开，无心插柳柳成荫”的事件在科学发现中不胜枚举。但如果我们由此将科学归功于运气，那就大错特错了，因为还有一句话叫作“机会是留给有准备