

从胡克到细胞生物学

庄孝德

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

胡克(Robert Hooke)诞生于1635年(1635—1703),今年是他诞生350周年。中国细胞生物学会理事会决定举行纪念会,纪念这位发现细胞的科学家。在查阅了一些资料之后,我觉得可以结合着胡克的事迹对细胞学的早期发展作一个历史性的回顾。这样一个回顾虽是追溯过去,但是科学的发展在某些方面还是有相似性的,从这里可以找到值得学习的地方,也可以找到需要注意去避免的地方,对于我们从事研究工作可能是有益的。

细胞学的发展可以划分为以下几个阶段:(I)细胞学的朦胧阶段;(II)细胞学的奠基阶段;(III)细胞学的经典阶段;(IV)实验细胞学阶段;(V)细胞生物学阶段。

1. 细胞学的朦胧阶段(显微解剖的阶段)

从显微镜的发明到19世纪初,也是显微解剖和胚胎学以及一切使用显微镜做研究的早期阶段。

科学研究离不开工具,一个科学家不论他的思想多么敏锐,观察多么仔细,总是受到时代所能提供的技术条件的限制。细胞学尤其如此,它的发展离不开显微镜。显微镜的发明虽然不是为了发现细胞,在当时首先是要搜寻肉眼看不到的东西;显微镜的使用把人们眼界带进一个崭新的天地,就此也发现了细胞。

细胞学的教本中只简短地提到胡克发明显微镜,第一个看到细胞,其实这仅是他的工作的一个方面,他担任过英国皇家学会的第一任仪器管理员,主管仪器的设计和装备,被认为是17世纪最伟大的科学仪器的发明家和设计家。他担任过几何学教授;在物理方面首先提

出弹性定律;在天文学方面首先提出行星自转;在生物学方面首先正确地认识微化石的性质,对进化论也有一定见解。可以设想,正是由于他渊博的学识,他才能创制显微镜。由于他在各方面的贡献,有人对他评价说:“在聪明才智方面,胡克无疑是那时的显微学家中最杰出的”。也有人说:“胡克是一切年代里最有才华的、艰苦工作的、而又没有得到应有报酬的科学家之一。由于他和牛顿的矛盾,他在科学史中几乎成了被遗忘的人”。

胡克创制了第一台显微镜——在他之前所谓的显微镜实际上都是放大镜——这是一台复合复合显微镜原理的仪器。胡克用它进行了大量观察,他在1665年发表的“显微图谱”(Micrographia)实际上是一本文集,收集了许多述他叙对各种物体所进行观察的短文,比如关于植物他观察了荨麻的叶子、苔藓植物、霉菌以及粘菌的发育;关于动物他观察了苔藓动物(Polyzoa)、鱼鳞的表皮图纹、软体动物的舌片(redula)、苍蝇腿、跳蚤、小蠓虫等。书中的图都是他自己根据显微镜下的观察绘制的,既精确而又漂亮。在这书中最值得讲的当然是他关于软木的叙述。在“关于软木的概貌或构造以及关于某些其它这样泡沫状物体的小室或孔洞”(Of the schematisme or texture of cork, and of the cells and pores of some other such frothy bodies.)一文里他叙述了用小刀从软木切下极薄的薄片,衬在黑的背景上观察,看到整片软木是由蜂窝状的小洞组成的。由于每个洞都有壁围着,他称之为小盒(little box)或小室(Cell,蜜蜂的蜂房)。他还在其它植物叙

述了类似的构造,并且声称,在有些组织细胞中充满液体,有的则是空的。因而他设想,细胞的功能是在植物中运输液体。还应当特别提出的是胡克关于量的概念。他曾计数,在 $1/18$ 英寸的范围之内有60个小室,因而进一步推算一立方英寸应该有10亿(10^9)个小室。

尽管胡克所看到的不是细胞本身而只是细胞的外壳——小室的四壁实际上是植物细胞的细胞壁,因为他首先叙述了这样的构造,Cell一词还是被沿用下来了,其主要原因可能因为继胡克之后首先是植物学家对植物细胞进行观察,而植物细胞都是有细胞壁的,和胡克的叙述很一致。中文把Cell翻译为细胞,可能是从日文借用过来的,这译名和下面要提到的马尔比基的命名utricle意义更相近,后者可以理解为由小囊袋。

和胡克同时的,对细胞学和显微解剖有开拓性贡献的还有列文虎克(A. Van Leeuwenhoek 1632—1723),马尔比基(M. Malpighi 1628—1694),Swammerdam(1637—1680)和N. Grew(1641—1712),尤其前面二位。列文虎克用自己磨制的高倍放大镜发现了infusoria(一个很笼统的名词,现在理解为纤毛虫类,那时的理解,除纤毛虫外还包括轮虫、自由生活的线虫等),细菌和精子等;他还是第一个在鲑鱼的血液中看到红细胞并且观察了细胞核的人。解剖学教授马尔比基也把动植物的解剖深入到显微领域。他在植物观察到一些细小的构造,称之为utricul(1675),可能这和胡克的Cell是同意语。

继之而来的是一个较为广泛的用显微镜进行观察的时期。因为,一旦可见的与不可见的界限被冲破,可以想象会有更多的人去探索原来是不可见的领域。尽管那时的观察正具还相当简单(胡克的复式显微镜并未能去除色差(chromatic aberration),大量的工作一再证实,在有机体中都存在着细微的或非常细微的构造。甚至于一直被认为毫无组织的物体也具有细致的结构。但是也出现一些在当时使人难

以理解的情况。例如在即将化蛹的毛虫身体中已经具备了蝴蝶的某些构造。这样一些观察当然反映客观事实,但是正确地解释就很困难了。一方面由于对这样一些正确观察的错误解释;另一方面,由于受到一些不够正确的观察的影响,产生了先成论。这一学说不仅严重地影响了关于胚胎发育的研究,关于细胞的研究也未能避免。直到1759年C. F. Wolff(1733—1794)在他的工作中指出,在鸡胚的发育中根本没有任何预先存在的构造,一切都是在发育中逐渐形成的——例如神经管就是褶皱才成为管状——先成论的影响才开始消退。

II、细胞学的奠基阶段 时间大致自19世纪初到19世纪中期。在这一阶段,虽然发明了消色差物镜(1830年),但是还不可能很快地普遍使用。可以想象,工作还是在相当艰苦的条件下进行的。另一方面也可以理解有些观察可能会失实。因为不排除色差,高倍放大时($\times 500$)图象往往模糊不清而且常有光学假象,粗心的人会把这样的假象和所要研究的物体混淆起来,或者甚至“演义”出去。

在这一阶段,贝尔(K. E. v. Baer 1792—1876)发现了哺乳动物卵子,在蛙卵和几种无脊椎动物的卵中看到了细胞核(1827)。Purkinje看到鸟卵中的细胞核。R. Brown(1831)也在兰科和其它几种植物的表皮细胞中看到细胞核。Schleiden把他看到的核内的小结构称之为核仁,在细胞质方面,Purkinje(1839)首先提原生质的概念,后来被H. von Mohl应用到植物细胞。在当时光学显微镜的水平,一些主要的细胞结构都被看到了,但是都是作为零散的事实,还未能从理论上把它们统一起来。

在这阶段最值得提出的是细胞学说的建立——也有人说,这学说如其说是学说,到不如说是归纳已有事实得出的结论。耶拿的植物学家M. J. Schleiden(1804—1881)在他的“关于植物发生”(On phytogenesis 1838)一书中提出:“植物,不论发展到多么高级,都是由充分个体化的、各自独立的、分离的物体组成的聚合

体, 这些物体就是细胞”(Plants, developed in any higher degree, are aggregates of fully individualized, independent, separated beings, namely the cells themselves”。)他认为植物作为细胞的共同体可以与水螅虫的群体相比。由此出发, 他提出“每个细胞都有双重生命, 一是独立自主的, 只是和它自己的发育有关; 另一则是作为一株植物为保持其完整性所需要的部分, 是比较不重要的”(Each cell leads a double life; one independent, pertaining to its own development alone; the other incidental, as an integral part of a plant.)

Schleiden 也在植物细胞观察到原生质流动。他也看到细胞核, 而且注意到细胞核出现的形式不同。他认为这一情况与细胞的发育密切相关。这一推论是正确的, 但是推论的根据并不符合事实, 因为他认为细胞的形成是在粘液状的母质(cytoblastem)中通过一种“结晶”的过程首先产生出细胞核。此外, 在这方面他没有考虑 H. von Mohl 在 1828 年已经在植物细胞观察到细胞分裂了。

和他同时的 T. Schwann(1810—1882)在他的影响下发表了“关于动植物在结构和生长中的相似性的显微研究”(Microscopical researches on the similarity in structure and growth of animals and plants. 1839)。在 Schleiden 的影响下, Schwann 深信植物是由细胞组成的, 想在动物得到同样的证据。这点他是做到了。根据他的观察, “哺乳动物身体的基本成分, 至少有 99% 是由具有细胞核的细胞组成的”。这一论断当然重要, 因为这是细胞学说的依据。但是对他来说, 更重要的是想证明动物细胞之间以及与植物细胞之间的共同性, 因此他强调动植物细胞在发生中的共同原则, 关于动物细胞的发生, 他写道: “首先形成核仁, 围着它沉积下一层通常是细胞核的物质, 但是朝外的界限尚不清楚。由于新的分子不断地加到这层的分子之间, ……产生出界限或多或少明确的细胞核。当细胞核达到了一定的发育阶段, 就形

成了细胞”。可以看出, 在这方面他也深刻地受到 Schleiden 的影响, 现在看来当然是完全错误的。

Schwann 的著作对他的同代人以及后代人都有极为深刻的影响, 可以称之为划时代的。但是他的动人之处不是他的观察的精确性, 而是他的伟大的想法。他直觉地认为这想法是正确的, 竭力地去证实, 但是他的观察在某些方面却不够精确。因为这样, 他的著作既具有极大的学术意义, 又包含一些错误的观察, 对于以后一段时间, 既起了促进的同时也起了阻碍的影响。所谓阻碍是因为 Schleiden-Schwann 细胞学说中关于由未分化的母质产生细胞的见解, 一旦被接受之后只能慢慢地从人们的思想中消除。

这一见解得到纠正, 首先是在植物方面。在 40 年代 v. Mohl 和 Naegeli 用植物细胞观察有丝分裂图象, 彻底地研究了细胞形成的问题, 为细胞分裂的学说打下良好基础。在动物方面, Kölliker(1844)在乌贼卵观察到, 卵裂时总是由前一代裂球一分为二产生出新裂球, 他不承认有任何其它形式的细胞形成。在解剖方面是 Virchow(1855), 他在前人的基础上而且根据他自己对结缔组织的研究, 提出“一切细胞来自细胞”(Omnis cellula e cellula), 细胞形成的问题才算彻底解决。

关于什么是细胞, 认识的统一也费了一些周折。对于 Schleiden 和 Schwann 细胞学说中的细胞, 在那时理解并不一致, 例如 Schwann 自己曾把细胞膜看做是最主要的标志, 但是细胞核也有膜, 这就会引起误解, 把细胞核看做特别的细胞。另一方面, 也有些细胞在当时并看不到细胞膜。以细胞膜为主要标志显然不合适。关于细胞的内部, 首先是 F. Dujardin(1835)根据在根足类的观察, 提出这类动物是由一团“肉质”(sarcode)构成的, 可以把这种特别的粘性物质看做是生命的真正载体。另外, Mohl 观察植物细胞认为其中的环流运动是由于一种物质, 他称之为原生质(Protoplasm)。

Fred. Cohn 把当时知道的关于“肉质”和原生质的性质——例如透明度、折光度、溶于水但逐渐分解、可以用酒精或硫酸沉淀、碱破坏等——加以比较，认为二者实际上相同，选用了原生质一词。在这基础上，**M. Schultze**(1861)给细胞下了如下的定义：“细胞是赋有生命特征的一团原生质，其中有一个核”。

Ⅲ、细胞学的经典阶段 时间大约从19世纪中期到20世纪初期，在这阶段细胞学得到较大的发展，人材辈出当然是主要原因，但是技术的进步也是必要的条件。

Böhm 首先使用苏木精(1865)，**Corti**(1851)、**Hartig**(1854)等则使用洋红，作为使细胞染色的染料。**Purkinje** 授意他的学生 **Oschatz** 设计出第一台切片机。不少重要的是 **Ernest Abbé**(1878)设计出近代的复合显微镜，具有消色差物镜连同载物台下照明和台下聚光器。这一切都对细胞学的发展起了极大的推动作用。

在当时已知的细胞结构里，细胞核因为最容易被看到，首先引起人们的注意，虽然关于它的巨大意义还一无所知。固然那时已经知道细胞通过分裂增殖，但是在分裂期间细胞核的情况，在相当长的时间并不清楚。直到70年代，三位细胞学家几乎同时叙述了细胞核在分裂时的变化。**Strasburger** 在植物细胞的、**Bütschli** 在原生动物的、以及 **O. Hertwig** 在海胆卵子受精时的观察几乎是一致的。他们都看到静止核转化为纺锤体，看到在纺锤体当中有颗粒状或棒状物体组成的板，还看到这板分为二半，在子核形成时向二端移动。因为 **Hertwig** 曾用硼酸洋红染色，他看到在赤道板上的是着色的线状或棒状物体。

这些结果很新奇，很多人意识到这工作的重要性，加入到研究的行列，其中主要的有解剖学家 **Flemming**，他利用特别有利的材料——蝶螈幼虫的组织细胞——逐步地追踪从母细胞到子细胞期间细胞核的变化(1880)，发现了着色的线(1888年被 **Waldeyer** 命名为染色体)在纵的方向一分为二。虽然他曾考虑到每条线的两

半各自到一个子核中去，但是在文章中没有明确表达出来。由于当时很多人都集中搞这方面的研究，一年之后在他的基础上其它人把这情况完全搞清楚。此后不久，**Flemming** 把细胞分裂命名为有丝分裂(mitosis)；**Strasburger** 根据染色体的行为把有丝分裂分为前期、中期、晚期、末期。也是在80年代，**Baranetzky** 叙述了染色体的螺旋结构；**Pfitzner** 看到了染色粒(**Chromomere**)。 **McClung**，**Stevens**，**Sutton** 等分别地发现 Y-染色体并认为和性别的决定有关(1902)。

另一有意义的进展，是关于物种染色体数目的恒定性。**Strasburger**(1882)首先发现一种百合科植物总是有12条染色体，一种石蒜科植物总是有8条。在他之后(1885)，**Rabl** 才在蝶螈数出24条染色体，但是一般认为是他首先提出在一个物种中染色体数目不变的定律。**Nussbaum** 和 **van Beneden** 在马蛔虫证实了染色体数目不变，对于研究数目这种动物特别有利，因为它们只有4条染色体，而一种变种(单价体)只有二条。

从以上所说可以看出，关于细胞核的研究在那时已经相当深入，但是，与此相比，关于细胞质除去对中心体有些认识之外，了解得却不够清楚。

O. Hertwig 和 **Bütschli** 在1875年就看到细胞分裂时在星光的中央有个小体，1887年 **Boveri** 和 **van Beneden** 才发现这个被命名为中心体的构造本身也通过分裂增殖，因而可以称之为自主的细胞器。**van Beneden** 并且首先认为中心体与核一样是一个器官，它是分裂的直接原因，细胞分裂后每个子细胞得到一个。

1898年高尔基发现高尔基器，但是由于只有用特殊染色才能看到，而且看到的把握又不大，因而不断地有人怀疑它的存在，甚至认为是假象。直到使用电子显微镜才得到肯定。在同一年 **Benda** 发现了线粒体，在光学显微镜下只能看到这是一些线状的构造，关于它们的功能也是长期未得解决。

关于细胞质是一种什么样的结构,则是议论纷纷。有的人(如 Koelliker, 1867)从理论上推测,细胞质可能是由更小的有机体组成的,如同细胞组成组织一样。但是有的人却以为看到了什么结构, K. C. Schneider 在 1891 年还认为在细胞质中看到一些乱糟糟的同样粗细的纤维。还有人以为看到了一些螺旋状的、中空的纤维称之为螺旋纤维(Spirofibril)。更有甚者, Altmann 则提出颗粒学说, 其实, 他头发胡子一把抓, 把看到的叶绿体、色素颗粒、卵黄粒、油滴都算做颗粒, 甚至认为非颗粒性的纤维也是由颗粒组成的。他走得有多远, 从他的一本书: “基本有机体和它们与细胞的关系”(Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen) 可以看出来。这本书竟至风靡一时, 在短期内出了两版, 产生了一定影响。

往往和颗粒学说相提并论的是 Bütschli 的蜂房学说。虽然后者同样站不住, 其实二者在本质上不同。首先 Bütschli 承认细胞是生命的基本单位; 其次他是根据在原生动物的观察, 放射虫的细胞质确实象蜂窝状。

最后还要提一提原生动物是不是单细胞的问题。这问题争论了将近 50 年。特别是纤毛虫, 使人很难相信单细胞能够达到那样复杂的构造, 以致于有人(甚至包括 Balbiani 在内)认为钟形虫的皮层里有许多小的细胞核; 有人认为草履虫的大核是卵巢, 小核是睾丸。尤其由于 Balbiani 的论点, 许多认为原生动物是单细胞的人都不再那么坚持了。直到 1875 年, Bütschli 把正常细胞的有丝分裂与小核在接合时的行为做了严格的对比, 证明小核确是细胞核, 才最终解决了纤毛虫确是单细胞生物。

IV、实验细胞学阶段 时间大约自 20 世纪初期到中期。

在这一阶段细胞学的研究不再象从前那样偏重形态的观察, 而是在相邻学科的渗透下采用了实验的手段。相邻学科之所以能发挥作用, 当然由于它们自身也发展到适当阶段。实验手段是各式各样的, 因而学科的内容更加广泛了。

我们曾经就工作的性质划分出细胞遗传学、细胞生理、生化细胞学、细胞化学、显微及亚显微形态几个分支学科。在这里只能把一些影响深远的成就简要地提一提。

自从 Morgan 根据性染色体的分布解释了果蝇白眼突变遗传的问题, 关于染色体以及它们在成熟分裂中行为的研究被看做是性状遗传的细胞学基础, 进展得非常广泛而且深入, 建立了细胞遗传学, 这门分支学科也可以列入遗传学范围, 因此不在此谈论。

Harrison (1907) 用淋巴液成功地培养神经细胞之后, A. Carrel (1912) 在这原则的基础上发展起一整套, 包括严格消毒、应用鸡胚抽提液和一些专用器皿的在体外培养动物组织的组织培养技术。这套技术虽然到现在已经有所改进, 但是基本上还在应用。组织培养的早期, 主要是成功地培养各种组织, 以后发展到用培养物做实验研究。这样, 细胞学就增加了一个重要的研究手段。象过去那样靠切片研究已固定的细胞、研究体内细胞的局面被打破了, 可以在体外研究活的细胞以及各因素对细胞的影响。植物的组织培养, 由于细胞壁的存在以及其它原因比较困难, 所要求的培养液也与动物的不同, 建立得晚些。终于在 1940 年前后, Gautheret 和 White 先后完成根尖部分的培养。

从胚胎学的问题出发, J. Brachet 用组织化学方法研究核酸在发育中的变化。他认为, 在较早时期随着发育的进展细胞核中不断进行去氧核糖核酸的合成, 细胞质中核糖核酸的量则相应地减少, 最早指出核酸与细胞生命活动的关系, 另一方面 Caspersson 设计出十分精密的显微分光光度计, 根据极小范围内的吸收光谱可以超微量地测定细胞中的核酸含量。虽然起初仅限于核酸, 而且难以区分去氧核糖核酸与核糖核酸, 但是用相应的核酸水解酶处理可以弥补。这二方面的成就可以说是研究细胞中核酸的先驱, 对细胞学产生了重大影响。

随着生物化学的发展, 一些生化方法, 尤其是主要地由 A. Claude 进一步发展起来的组

织匀浆的差速离心方法被应用到对细胞的研究。后来放射性同位素也开始被使用。这样就使人们对细胞的代谢以及某些细胞器的功能获得新的认识。

从40年代开始电子显微镜的使用使细胞形态学的研究深入到亚显微水平。不仅搞清楚了大部分细胞器的结构(例如线粒体、叶绿体、高尔基器、中心体、纤毛等),而且结合着细胞生化的成果,逐渐把结构和功能统一起来。但是和用光学显微镜研究细胞形态相比,电子显微镜的研究使人们对细胞质比对细胞核有更为深入的了解。

在实验细胞学的阶段之后,在20世纪60年代和以后,就是细胞生物学阶段了。从学科发展的现实情况看,细胞生物学是在分子遗传学和分子生物学取得了巨大成就,以及形态的研究深入到亚显微水平的共同推动下发展起来的。但是在学术思想上则不能不使人想到几位卓识灼见的科学家。

首先是Th. Boveri,他通过对海胆卵子双精受精并观察其发育的实验,以及周密而精确的分析,论证了各个染色体在质上是不同的,提出染色体个体性(individuality of chromosomes)的学说(1907)使染色体和发育联系起来。其次是Th. Morgan,他既是胚胎学家又是遗传学家,在他企图联系起胚胎学和遗传学的著作里(Embryology and Genetics, 1934)就曾指出,是细胞质和细胞核的相互作用导致分化和胚胎各区域的建立。

最后要特别提出E. B. Wilson这位胚胎学出身的细胞学家。他的著作“细胞——在发育和遗传中”(The cell—in development and heredity, 1925),总结了前人关于细胞研究的成果,但是还应当说,他是用此提出了从细胞的角度考虑发育和遗传问题的见解。书名就表达得

再清楚不过了。如果按照一般理解,细胞生物学是以细胞为对象研究生物学问题,尤其是发育和遗传等生命现象,那么,这方面的学术思想,可以追溯到更早的年代。

为了纪念胡克整理了这份材料,如果说在整理的过程中有什么体会的话,那就是:

1. 胡克创制显微镜,发现细胞,开阔了人们的眼界。他和他同代的显微学家使人了解到,看不见的物体并不是不存在,打破了人们思想上的局限性。

2. 显微镜是工具,有了工具并不就能看得清、看得准,要使用工具精确地观察。显微镜发明之后曾导致唯卵说或唯精说见解的泛滥;在19世纪末关于原生质的颗粒学说也曾颇有影响。这两件事虽然影响的大小不同,可能有共同的思想根源,就是带着主观去观察,要客观事物符合主观愿望。

3. 正因为上述的原因胡克之后的细胞学家用比较简陋的显微镜做了大量相当精确的观察,是值得崇敬的。他们在艰苦条件下的辛勤工作为细胞学奠定基础。

4. 细胞学的发展虽然首先是对于形态的叙述,认识细胞,但是学科的发展不能停在对细胞的认识。细胞既是有机体的基本单位,就要和生命现象联系起来,要从生命现象中提出问题,学科才会有更大发展。

5. 最有创造性的、最有启发性的想法,没有适当的工具或手段去进行实验,也会严重地受到限制。例如虽然较早地就出现过细胞生物学的学术思想,但是限于细胞学自身的发展(工具不够,对细胞各方面的认识不够),而且限于相邻学科的发展,一定要经过一个适当的阶段,待到对细胞积累了足够的认识,相邻学科也发展到能够产生影响的阶段,时机成熟,发展起细胞生物学。