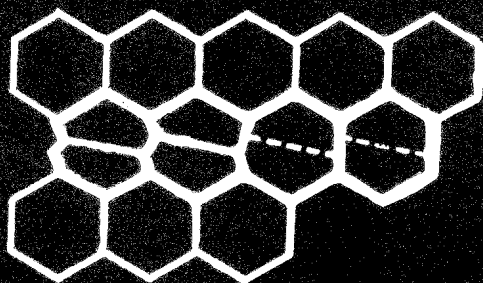


CELL BIOLOGY



江苏科学技术出版社

细胞生物学丛书
细 胞 的 发 育
尤复翰 陆佩洪 主编

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：淮阴新华印刷厂

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 12.5 插页 2 字数 300,000

1983 年 5 月第 1 版 1983 年 5 月第 1 次印刷

印数 1—6,000 册

书号：13196·132 定价：1.60 元

责任编辑 张湘君

前 言

当代生物科学已经获得了巨大的进展。在性质上由经典的以单纯描述现象为主的形态性学科提高为以现代化手段从事模拟与分析为主的功能性学科；其研究领域亦有了重要的延伸，纵深方面已达到了分子和电子的水平，并且正面临着新的突破。由于自然科学其它部门与生物科学的合作，出现了分子生物学、量子生物学、宇宙生物学、生物环境保护学、生物控制论与信息论、生物能力学、生物系统及生物工程学等新学科。“细胞生物学”与传统的“细胞学”有着根本的区别，她代表了现代生物科学向微观世界发展的分支。因为生命的物质基础虽然是象蛋白质与核酸那样的生物大分子，但任何分子本身决不能表现完整的生命活动，只有当它们处于“细胞”这样的特定系统中，才能真正出现典型的生命现象。细胞又是一切宏观生命现象的结构、机能与发展的最小基本单位。所以，细胞生物学是一门承上启下的学科，是用新观点和新方法研究生命活动的部门，是衔接宏观生物界与微观生物界研究的关键，她有责任找出从无生命物质到生命、从细胞到生物体之间活动规律的内在联系，并用以解决许多农业、医学、工业中的实践问题。

为了给大学生以现代生物学的启蒙，提供生物学的新知识，我国部颁综合性大学生物学系的教学计划中，将细胞生物学列为继生物化学之后开设的第一门公共必修生物学课程。

本课程虽然已有统编教材，但鉴于细胞生物学发展很快，积累资料十分丰富，学科的范围和内容均未定型，我们认为有必要编写这套《细胞生物学丛书》。它基本上是一组高等学校的教学参考书，供有关专业教师的备课与参考；并推荐作为大学高年级学生和研究生提高课、选修课和专业课的教材；它适合于分子生物学、生物化学、生物物理学、生物能学、生物力学、生理学、理论免疫学、生物信息论、生物控制论、生物无机化学、酶学、生物膜学、生物工程学、生物系统学、仿生学、遗传学、生物进化论、细胞动力学、组织学、胚胎学、微生物学、化学生物分类学等课程的需要。也可作为中学教师和农业、医学实际工作者进修生物学基础理论知识的读物；凡是愿意涉猎生物学领域，有志于从事仿生学与生物工程学的数学、物理学与化学以及工程技术工作者们，在本丛书中也可能会发现他们感到兴趣的东西，并找到与生物学工作者之间的共同语言和合作项目。

为了理论联系实际，根据当代技术科学基本分成材料科学、能源科学与信息科学等三大系统，本丛书亦从材料（结构）、能源与信息等三个方面来说明微观生物界的现象和机理，以适应仿生学、生物工程学、生物系统学的需要。

鉴于生物学界擅长形象思维而不惯于运用抽象思维的特点，本丛书尽量采取直观的叙述形式，尝试着从头说起，并且一讲到底，即所谓从A B C到X Y Z，把专门名词和术语的由来，问题的来龙去脉，直至最新的进展，存在的疑难问题和争论，都予以系统的阐明。

本丛书分成五册陆续出版：《细胞的结构与细胞的代谢》、《细胞的运输与细胞的能源》、《细胞的通讯与细胞的防御》、《细胞的遗传》、《细胞的发育》。

本丛书资料来源，绝大多数直接采用1975~1981年间出版的各种外文书籍和杂志，其中包括有关方面的现期期刊、各种年鉴，以及各种专著、丛书、手册和高级教科书等。

由于本丛书的内容遍及生物学各个领域，因此，我们组织了动物生理学、植物生理学、组织胚胎学、遗传学、生物化学等有关方面的教师共同编写，以保证科学质量。

尽管我们作了努力，但是限于时间的仓促，更限于我们的水平，本丛书仍然存在不少问题，读者也一定会发现书中的缺点和错误，我们诚恳地欢迎你们提出意见、建议和批评，作为我们修改时的依据。

本丛书在编写过程中，承蒙南京医学院葛志恒、李葆华、郭仁强、程宝庚，南京大学朱洪文、金以丰，江苏农学院高煜珠，江苏农科院奚元龄，中国科学院生物化学研究所徐京华和南京师范学院金安定等同志审稿，并提出重要的修改意见，在此表示衷心的感谢。

编 者

1981.4

目 录

第一章 细胞的生长	1	第五节 肿瘤细胞的生长	84
第一节 大分子的自我装配	1	5.1 肿瘤细胞的增殖周期与肿瘤治	
1.1 烟草花叶病毒(TMV)的分子装配		疗的关系	85
.....	2	5.2 肿瘤细胞的转移	87
1.2 脊髓灰质炎病毒的分子装配		5.3 培养细胞的恶性转化	89
.....	6	5.4 转化细胞生长异常机制的探讨	
1.3 T ₄ 噬菌体的分子装配	8		91
1.4 细胞器和细胞装配的概况	11	第六节 细胞再生	94
第二节 细胞的生长	13	6.1 植物细胞的再生	94
2.1 细胞的生长和增殖	13	6.2 动物细胞的再生	95
2.2 细胞生长的类型	14	第二章 细胞的分化	102
2.3 细胞生长的几何学	17	第一节 分化的生物学基础	102
第三节 细胞周期	23	1.1 细胞的全能性	104
3.1 原核细胞的细胞周期	24	1.2 细胞的异质性	109
3.2 真核细胞的细胞周期	30	1.3 分化的环境影响	111
3.3 细胞周期的同步和同步法	35	1.4 体内微环境对分化的影响	119
3.4 细胞周期中的大分子合成	37	第二节 形态发生	124
3.5 细胞周期的调节	39	2.1 发育程序及其预定	124
3.6 细胞周期中核-质关系的研究及		2.2 生物学极性	134
遗传分析	43	2.3 分化的场	139
第四节 细胞动力学	46	第三节 细胞的群体行为	149
4.1 细胞动力学系统	46	3.1 细胞的聚合	149
4.2 生长系统与生长速率	49	3.2 细胞的运动	152
4.3 无限生长系统的生长规律	52	3.3 细胞间的分化诱导	164
4.4 有限生长系统的生长规律	61	3.4 相对生长速度	181
4.5 细胞池(室)增殖模型及动力		参考文献	184
学参数	68	中英名词对照	186
4.6 细胞动力学系统的动力学	75		

第一章 细胞的生长

生物体的一生是一个生长发育过程。在此过程中，生物体不但有量的变化，并且还有质的变化。量的变化表现为生物体的生长，而质的变化则表现为生物体的细胞分化、形态发生、成熟和衰老等生命现象。

生物体生长的细胞基础为组成它身体的细胞体积（干重）或数目的增加。由于组成生物体的细胞增加了体积（干重）或数目，生物体及其组织和器官的体积和重量就增加了。

单有体积的增加，不一定就是生长现象，因为细胞有时可以仅仅通过吸收水分而膨胀，但又可以排出水分而重新缩小细胞的体积，所以仅是一种可逆的“物理”现象。生长中的细胞，随着体积的增大，必然有组成细胞干物质的增加。除了贮藏性组织的细胞主要增加糖类和脂类分子外，生长中的功能性细胞则主要增加功能性蛋白质和核酸的数量。所以，生长的分子生物学基础，是蛋白质和核酸的生物合成。

生物化学比较注意细胞中功能性成分的生物合成问题，而细胞生物学则更进一步重视那些合成后的生物大分子如何装配成各种超分子结构以至细胞器的问题，因为只有探究了生物合成和生物装配的全过程，才能掌握细胞以至个体生长的物质基础。

生长也是分化、形态发生、成熟和衰老等生物学过程的基础，因为生长和分化同样要通过细胞分裂活动才能表现出来，其区别仅在于生长时的细胞分裂，其产物是与母细胞相同的子细胞，而在分化时的细胞分裂，则可能产生与母细胞在形态和功能上有区别的子细胞。生物体生长的客观表现为生物体的个体、组织或器官的体积增大或其同名器官（如植物的叶片、分枝和侧根等）的数目增加；而分化则反映在生物体出现新的细胞（如性细胞）、组织（如内、外及中胚层）或器官（如花）等方面。

细胞的生长在整个细胞周期内进行，一般在间期内实现细胞体积（干重）的增加，因为主要的生物合成和装配活动均在间期时进行；而在细胞分裂期内实现细胞数目的增多。本章将着重阐述细胞周期内间期细胞的活动情况。

正常生物体中的生长活动是受到严格控制的，即使因遭遇损伤而进行再生和修复作用时亦然，但也有失却控制的生长现象，诸如各种肿瘤的出现即是。

第一节 大分子自我装配

宏观的生长现象来源于微观的细胞分裂，微观的细胞分裂来源于分子水平上的蛋白质和核酸的自我增殖作用。如每个大肠杆菌细胞，在合适的生活条件下，每秒钟能增干重 3.8×10^{-16} 克，约等于增加了 1.6×10^7 道尔顿的分子量，相当于合成了 1,000 个小型蛋白质分子或 100,000 个代谢型分子；每秒钟还能组成 23 个核糖核蛋白体，并能装配 3,000 对核苷酸的 DNA 分子和 50 条 mRNA 分子，其结果使细胞的直径每秒钟增大约 $15 \text{ \AA}$ ，即等于增加 1.5×10^{-15} 厘米³ 的细胞体积，如果连续生长而不进行细胞分裂，则在 20 小时后将长成直径为 32 微米的巨大细胞。真核细胞的生长亦很迅速，如培养的 HeLa 细胞，每秒增长半径 $1.3 \text{ \AA}$ ，体积 1.3×10^{-14} 厘米³，重量 1.3×10^{-15} 克或 4.6×10^8 道尔顿。

生物大分子包括蛋白质、核酸都有一定的自我装配能力，即在适合的环境条件下，能按一定的程序和规律，自行装配成更高级的结构，如纤毛、鞭毛、微管、病毒衣壳等，以执行细胞的各种功能。这是细胞形态建成的分子基础。

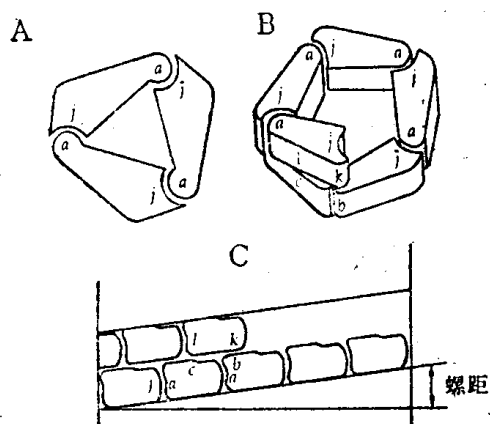


图 1-1 相同蛋白质亚基通过不同键进行粘合

A. 环状；B. 螺旋状；C. B的辐射投影。
a、b、c、j、k、l代表不同的键区。

自我装配是大分子之间相互作用的结果，只有在分子表面结构相互补时，两个大分子才能紧密连接和相互结合，反之如果不具备互补结构，则没有这种作用。大分子的这种互补结合，也有人称为选择性粘合。(图 1-1)

图 1-1 中的A为三个相同的蛋白质亚基之间的结合，每一个亚基有一a区与另一个亚基的j区相互补，并彼此粘合，这样三个亚基可以互相粘合为一闭环状三聚体。根据亚基的几何图形，也可以形成四聚体或五聚体。三聚体的每一个亚基如旋转 120° 即可与另一个亚基重合，故称为周期性对称。很多细胞结构就是由排列成周期性对称的3个、5个，或更多的相同蛋白质亚基相互粘合形成的。

如果a、j间的界面角稍有不同，则不是粘合成闭环而是成螺旋形。螺旋形(图 1-1 之B)的每一圈亚基数可以是整数也可以是非整数，亚基间除a、j区互补而相互作用外，b、k和c、l区也互补而结合。如a、j，b、k和c、l间的相互作用都比较强，而亚基间整个表面积大而高度互补，则可以形成十分坚固的结构，如构成真核生物鞭毛的微管，如果相互作用比较弱，则可以形成在细胞内时隐时现的不稳定结构，如纺锤体的微管。有时可以观察到鞭毛微管末端散成微丝，这是由于b、c、l、k相互作用强于a、j相互作用的缘故。许多细胞器如细菌的鞭毛和纤毛、肌肉纤维的肌动蛋白微丝、以及烟草花叶病毒的衣壳等，都是由许多相同蛋白质亚基装配成的螺旋形结构。

烟草花叶病毒衣壳和细菌鞭毛可认为是由蛋白质亚基组成的单螺旋管，而肌动蛋白微丝是由两条蛋白质亚基链盘绕而成。大肠杆菌和伤寒杆菌的鞭毛则可看作是5条蛋白质亚基链盘绕而成。

蛋白质亚基还可以聚集成更复杂的结构，如由多数不同蛋白质亚基聚集成肌纤维以及T偶数噬菌体等。

下面以几种病毒和细胞器为例，说明大分子的装配过程。

1.1 烟草花叶病毒(TMV)的分子装配

TMV 结构简单，是研究分子装配的好材料，因此它是最早被拆开并且在试管中重新装配起来的一种病毒。病毒呈棒状颗粒，长约 $3,000\text{\AA}$ ，直径约 $180\text{\AA}$ 。由蛋白质衣壳和包在中间的RNA单链组成。(图 1-2)

TMV 衣壳由2,130个完全相同的蛋白质亚基(分子量为17,500)组成。其RNA为单链，共有6,400个核苷酸，代表四个基因，盘绕在

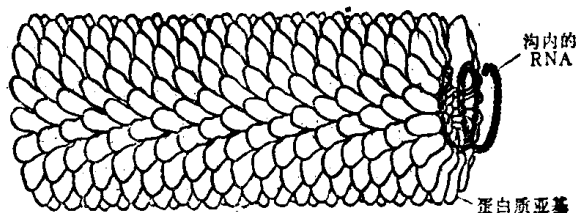


图 1-2 TMV 病毒粒子的一部分(约为全长的1/6)，示RNA链和围绕RNA链呈螺旋形排列的蛋白质亚基

衣壳中心，大约每 3 个核苷酸与一个蛋白质亚基结合。

1955年有人进行了一系列TMV的重建试验，他们将从病毒颗粒分离到的蛋白质和RNA成分，于常温与中性条件下在试管中进行混合，可以得到在结构上与原来病毒完全没有区别而能够感染的病毒颗粒。说明重建病毒需要的全部信息都在它们本身的组成成分之中。人工重建还表现出了与自然装配相同的特异性，即蛋白质与同株或相近株系病毒的RNA最容易起反应，与其它天然RNA或合成RNA则很难起作用或完全不起作用。

当不存在RNA时，解离的蛋白质亚基本身，于不同的溶液pH和离子强度（盐浓度）条件下，也可以聚集成不同形式的结构。（图 1-3）

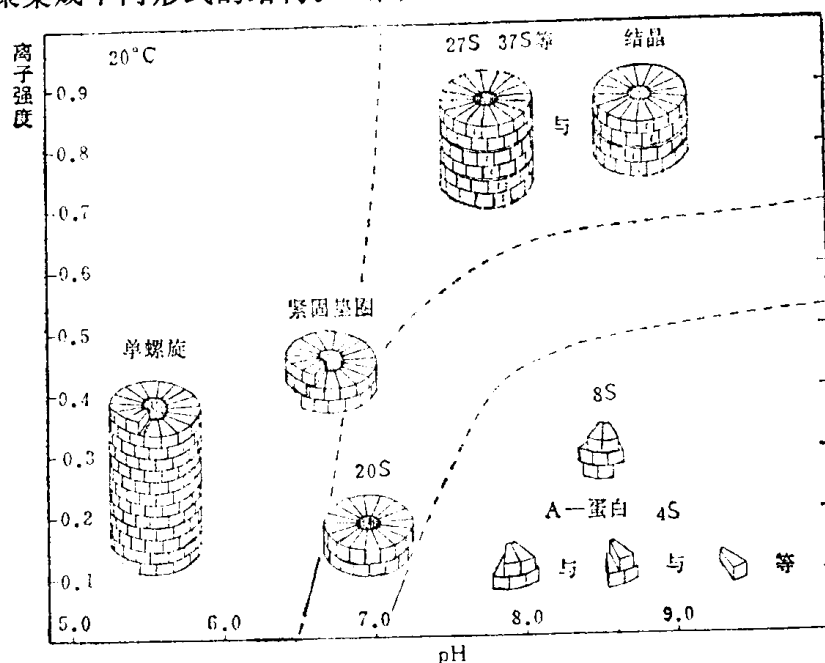


图 1-3 不同pH及离子强度下，TMV蛋白质亚基的聚集情况

单个蛋白质亚基只有在低离子强度和强碱性(pH 9)条件下才出现。弱碱性(pH 8)时则出现3~4个亚基组成的聚集体，称A蛋白(4S, 8S)。中性条件下(pH 7，即相当于在宿主细胞中)，蛋白质亚基可以排成由 34 个亚基组成的扁平圆盘(20S)，其中蛋白质亚基组成 2 个圆圈，这时如果使溶液处于酸性条件下(pH 6.5 左右)，则蛋白质圆盘能装配成单螺旋体，除不存在 RNA 外，和完整病毒颗粒不能区别。在装配过程中，圆盘要转变为“紧固垫圈”式结构。

蛋白质亚基的装配和它的表面构象有关系(图1-4)。一系列特异构象的二维结构的蛋白质亚基，彼此紧密互补，则只能排成一定大小的环。如果是三维构象的亚基，则可以排成一定大小的圆柱体。在亚基上没有多余结合点时，生长就停止。由于组成 TMV 衣壳的蛋白质亚基属于同一种蛋白质类型，装配的全部信息由一种蛋白质携带，因而由一种基因编码，可称为一级形态建成。

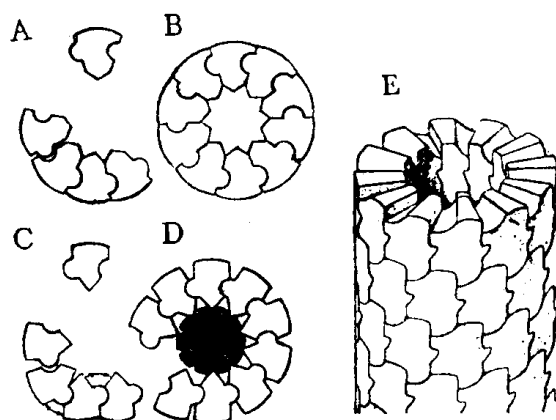


图 1-4 蛋白质亚基装配成二维环状结构

A、B. 亚基严格互补，可以自行装配；C、D. 亚基不严格互补，装配时需要“核心蛋白”进行辅助；E. 三维结构的蛋白质亚基，装配成圆柱体。

关于 TMV 装配的全过程，已进行过多方面研究，分启动和延长两步。启动阶段的关键是蛋白质圆盘和RNA链启动区的结合。根据从病毒颗粒分离到的RNA启动区的研究，证明这是具有特异核苷酸排列顺序的一段RNA，约长65个核苷酸，刚好和圆盘的一圈 17 个蛋白质亚基结合，它们具有和圆盘特异结合以启动装配所需要的全部信息。启动区的 RNA 已证明具发夹形结构，包括顶部一个不成对核苷酸环和环以下不完全成对的核苷酸双螺旋链——臂部。（图 1-5）

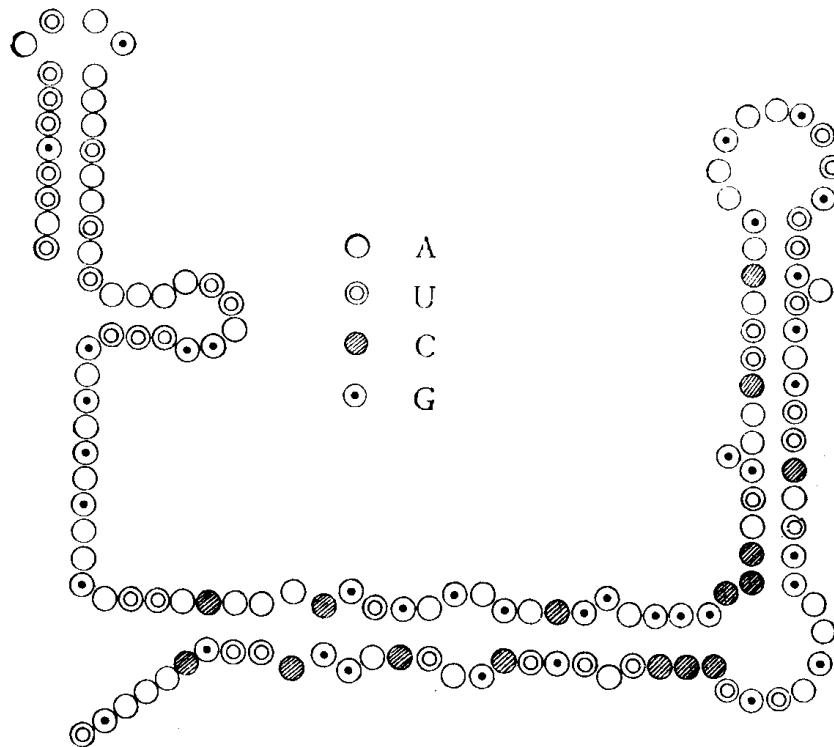


图 1-5 RNA启动区及其发夹形结构（图中右边部分）

核苷酸环和其相邻部分的核苷酸碱基，常排列成以 G 在中间的三联体：AGA、AGA、AGU、UGU、UGA、UGA。因为每一蛋白质亚基有三个核苷酸结合点，故推测这一段RNA的这种特殊的三联体核苷酸排列，启动装配时有引导圆盘蛋白质识别结合点的作用。

研究还证明了发夹形启动区RNA不在病毒RNA链的端部，而是在RNA链3'-末端约1/6处，从发夹形启动区到RNA的两端，为不相等的两条核苷酸链段，长链段约有 5,000 个核苷酸，短链段约有 1,000 个核苷酸。

关于蛋白质圆盘结构，根据 X 光衍射分析，它包括上下两圈紧密排列的蛋白质亚基，每圈 17 个，共 34 个亚基，内含大约 50 个核苷酸的 RNA 链段（分子量为 600,000），并证明圆盘的两圈蛋白质亚基仅在圆盘的外侧相接，这样上下圈之间就有空隙，类似一“钳口”结构。（图 1-6）

假设 TMV 启动装配过程为：首先 RNA 发夹形环通过圆盘中央孔插入“钳口”内，与蛋白质亚基结合，双螺旋链分开，圆盘移位而转变为“紧固垫圈”型结构，随之钳口关闭，将 RNA 环封入圆盘内。这就是 TMV 装配的启动阶段，以此为核心，病毒粒子再逐步延长。

这一 TMV 启动模型已经为实验所证实，并已取得了正在生长中的病毒颗粒的电子显微镜图像（图 1-7）。从图像中能观察到由病毒启动端伸出两条长度不等的 RNA 链，说明 TMV

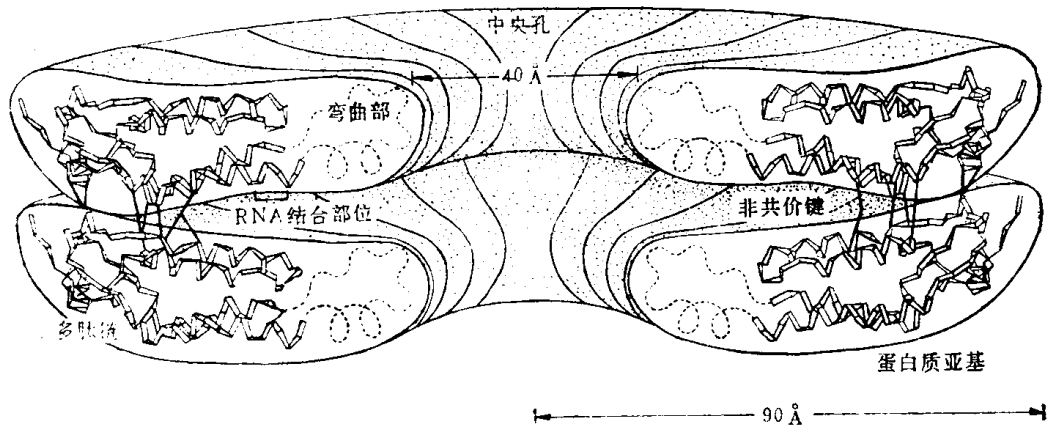


图 1-6 TMV衣壳蛋白亚基组成的圆盘中心切面示意图

示上下圈形成“错口”（RNA结合部位）

的装配启动，是从RNA链3'端的1/6处开始的。（图1-7）

紧接着启动阶段为延长阶段，TMV的延长为双方向性，即反应开始的5~7分钟，以较快速度自核心向5'端方向延长，而得到一个长260毫微米的中间体。紧接着的30~50分钟内，再向相对的一端即3'端方向延长，速度比前者要慢约1/10，直至最后装配成完整的长约300毫微米的棒状颗粒为止。（图1-8）

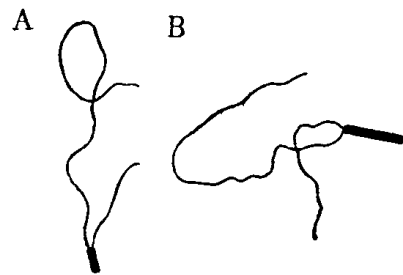


图 1-7 生长中的 TMV 电子显微镜图像

示两条不等长的RNA尾从病毒一端伸出

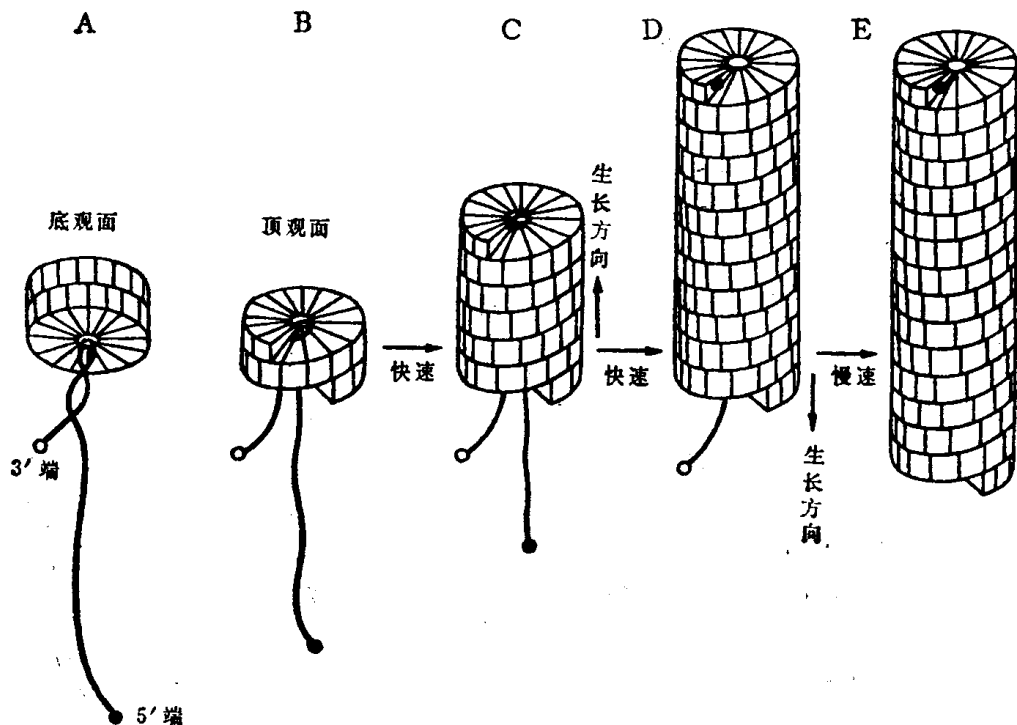


图 1-8 TMV 的 装 配 全 过 程

A、B 为启动阶段，RNA 链的特异核苷酸（发夹型环）与圆盘蛋白质亚基结合，成为核心；C、D。蛋白质亚基沿RNA链5'端加入，病毒粒子向5'端快速延长；E。蛋白质亚基沿RNA链3'端加入，病毒粒子向3'端延长，直至全部装配完毕。

在病毒颗粒的延长过程中，不需要特异的核苷酸顺序，也即蛋白质亚基可以和从中央孔伸出的任何顺序的核苷酸 RNA 链于结合点结合。（图 1-9）

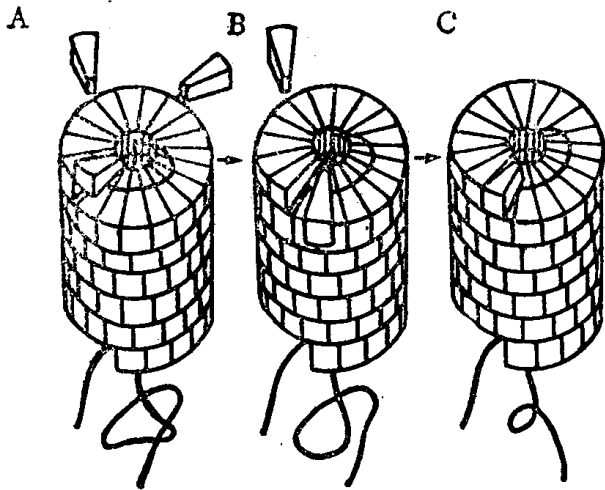


图 1-9 TMV 装配的延长阶段中蛋白质亚基和 RNA 链相结合的过程

利用高分辨力电子显微镜，还能看到延长阶段的内部构造图像，RNA 链的长链段（5' 端）从启动圆盘的中心孔上升，穿过螺旋体的中心，至生长端的中心孔伸出后，又向后折回。它能进一步了解 TMV 装配过程的延长阶段中，RNA 链和蛋白质亚基的相互关系。（图 1-10）

形成特异的蛋白质圆盘结构是 TMV 装配的第一步，它是从个别蛋白质亚基装配成完整病毒颗粒过程中的稳定产物，由于它的存在，解决了螺旋体启动装配的困难。

同时，蛋白质圆盘具有和特异顺序的 RNA 核苷酸相互作用的位点，提供了识别病毒 RNA 的机构（排斥外来 RNA）。关于延长阶段双向装配的生物学意义，有人认为 3' 端尾部一段 RNA 具有复制衣壳蛋白 mRNA 的功能，在双向延长时，3' 末端尾部可以长时间地不被蛋白质衣壳封闭，这样就可以继续不断产生衣壳蛋白信使 RNA。

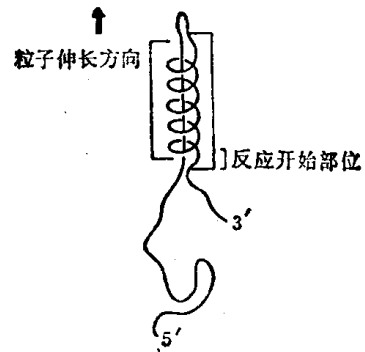


图 1-10 高分辨力电子显微镜下，病毒中间体的内部结构图

1.2 脊髓灰质炎病毒的分子装配

多数感染人体和动物的病毒不是象 TMV 那样成棒状颗粒，而是接近球状的颗粒，也是由许多相同的蛋白质亚基组成衣壳，这种构型是对于只含少数基因的遗传信息的最有效的利用，因为只需一种基因即能规定所有亚基的结构。经过 X 光衍射分析，蛋白质衣壳是有规则的晶状结构，称二十面体。每个面为一等边三角形，共有二十个面，三十条边（棱）和十二个顶。此二十面体具有三种对称轴，即五重对称轴、三重对称轴和二重对称轴（图 1-11），所以它不是一个真正的球体。这种构形不仅决定于亚基的几何图形，同时

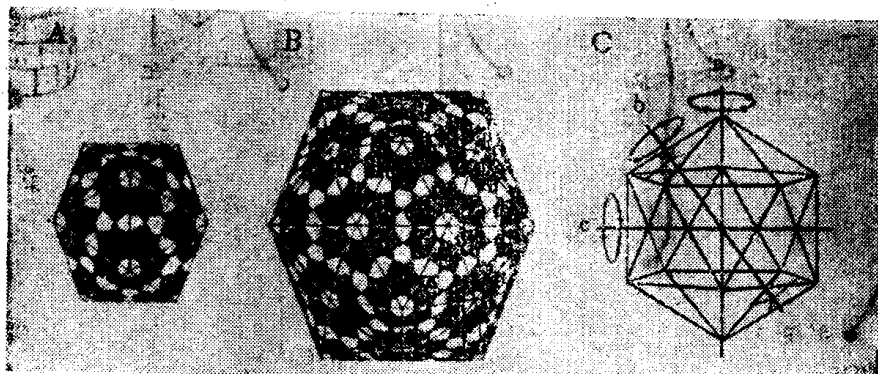


图 1-11 二十面体晶状结构

A. 由 60 个亚基组成的二十面体。B. 由 180 个亚基组成的二十面体。C. 二十面体的对称轴，a. 五重对称轴；b. 三重对称轴；c. 二重对称轴。

也决定于蛋白质分子链的性质和所含的能量。

如何由一系列具特殊形态的不对称蛋白质亚基形成二十面体的晶状结构?可以这样设想:在任何一个二维平面上的六角形晶格中,可以区别出成群的六聚体和三聚体。(图1-12A)

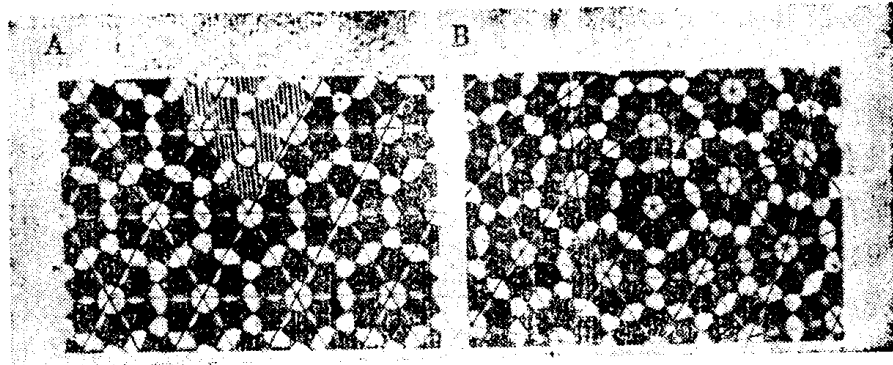


图 1-12 组成病毒的衣壳蛋白从六聚体向五聚体的转化

A. 六聚体 (带线条部分为拟切除的扇面区); B. 中心为五聚体, 周围为六聚体。

如果切除一个 60° 的扇形面, 使晶格边缘重新连接形成一个锥体, 则所有锥体顶端为五聚体。如果12个相邻的六聚体都作为切除 60° 扇形面的中心, 则结果就可以由这种晶格形成一个最小的二十面体 (图 1-11 A)。它具有 12 个顶, 每个顶是五聚体的中心, 一共有60个相等的亚基。这个最小二十面体上的所有亚基, 均处于完全相等位置。这种二十面体为完全对称型, 也属一级形态建成。脊髓灰质炎病毒就属于这种结构类型。至于其它比较大的球状病毒颗粒, 其二十面体衣壳与以上严格的二十面体比较, 亚基间的键角有变化, 可能不完全对称。亚基数比较多, 处于类似相等的位置上, 组成六聚体、五聚体、三聚体等 (图1-11B)。这种晶体多少有一定伸缩性, 在完全建成以前, 不是很牢固的构形, 这种构形可能不属一级形态建成。

脊髓灰质炎病毒是一小型球形病毒颗粒, 直径25毫微米。蛋白质衣壳呈二十面体, 由60个结构一致的亚基组成, 形成 12 个五聚体。衣壳中间为单链 RNA, 含有 7,500个核苷酸。病毒粒子的装配过程, 是在 HeLa 细胞中观察到的, 现在已经能在体外用无细胞系进行研究。

病毒感染宿主后, RNA 分子进入宿主细胞, 很快吸附到核糖体上, 合成分子量为250,000的巨大多肽链, 称 P_0 。以后为蛋白水解酶在两处切割形成 P_1 、 P_x 和 P_2 三个产物, P_x 、 P_2 代表复制酶。 P_1 是构成病毒衣壳的蛋白质前体, 它能继续被切割, 并聚合成更高级的结构。首先 P_1 切割为 VP_0 、 VP_1 和 VP_3 , 由这三个产物聚集成一个蛋白质亚基, 五个这样的亚基聚集成一个五聚体, 再由12个五聚体形成一蛋白质空壳, 此即为病毒衣壳前体。一个病毒衣壳前体与一分子病毒 RNA 结合, 即装配成一个病毒前体。最后病毒前体的 VP_0 又切割为 VP_2 和 VP_4 两个不同的蛋白质, 最终建成新的病毒颗粒。(图 1-13) VP_4 蛋白可能与病

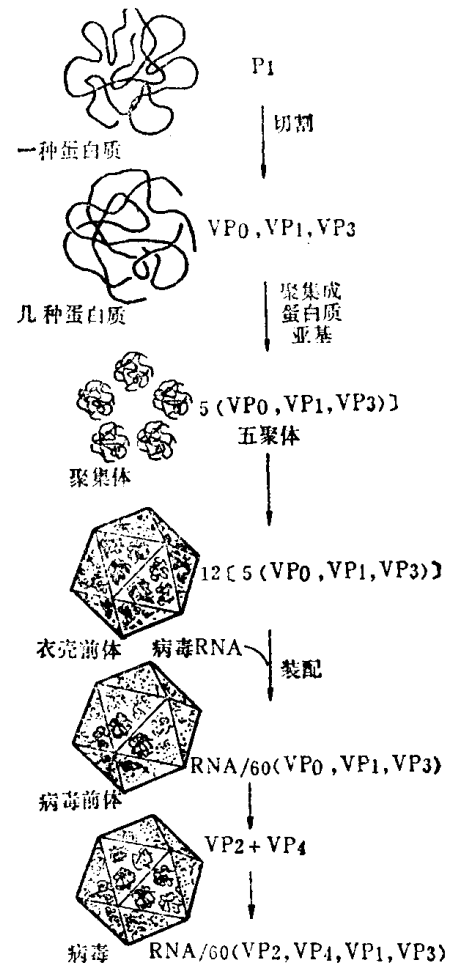


图 1-13 脊髓灰质炎病毒的装配

毒颗粒吸附到宿主细胞受体上有关。

1.3 T₄ 噬菌体的分子装配

大肠杆菌 T₄ 噬菌体是一种比较复杂的病毒，包括一个多角形的头部和由多种成分装配成的尾部。

头部衣壳可看成为延长了的二十面体或者是三十面体。（图1-14）

与二十面体比较，三十面体缺少三重对称轴。在装配过程中，可能有少数蛋白质亚基形成起支架作用的衣壳芯子，决定衣壳的构形，以后并成为头部衣壳蛋白装配的核心。它强迫头部衣壳蛋白质亚基装配成延长的二十面体形。不久前已有人证明，T₄ 噬菌体头部衣壳内确有芯子蛋白的存在。

经过基因分析，知道头部的形成需要18个基因参与，其蛋白质产物大部分直接参加衣壳的建成，少数具有酶的作用。如果一个基因发生变异，就会失去其蛋白质产物，也就不能装配成正常的噬菌体头部。（表1-1）例如23基因负责头部衣壳的主要蛋白质编码，这种蛋白质占整个噬菌体蛋白质的80%。66和20基因具有头部衣壳形态建成的功能。66基因指导合成“延长因子”，缺此不能形成正常的延长头部，而将出现不正常的“短头”。短头的DNA含量比正常的要少20%，所以此种噬菌体无活性。20基因负责形成一种“聚拢因子”，使头部封闭成三十面体形，此因子若失去作用，将形成管状“多头病毒”。另外，还有四种基因，为形成稳定的头部所必需的。如21基因，如果缺少，将导致形成不含或含极少DNA的不正常头部。又如31基因产生溶解因子，缺少此因子，衣壳蛋白将成为不溶的堆集物，而阻碍头部衣壳的装配。还有22和24基因也具有稳定头部的特殊功能。（表1-1）

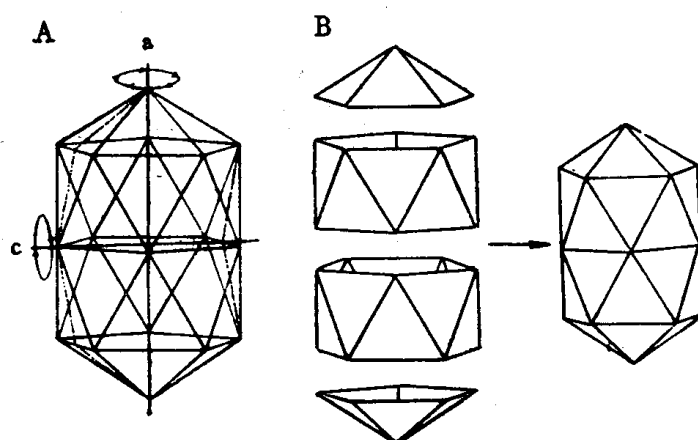


图 1-14 T₄ 噬菌体头部衣壳

A. 示对称轴；a. 五重对称轴；c. 二重对称轴。
B. 三十面体解剖图。

表 1-1 T₄ 噬菌体 7 个头部基因的功能

头 部 基 因							结 果
20	21	22	23	66	24	31	
+	+	+	+	+	+	+	正常头部
0	0	0	0	-	0	0	短头
-	-	-	+	+	-	+	多头
0	-	0	0	0	0	0	21颗粒
-	0	0	+	0	0	-	堆聚物
0	?	-	0	0	0	0	无可见蛋白质
0	0	0	-	0	0	0	无可见蛋白质
0	0	0	0	0	-	0	无可见蛋白质

注：+ 示提供基因有效产物，- 示失去基因有效产物，0 示基因产物的作用不表现。

多方面证明：装配过程中蛋白质的切割是和装配密切相关的，如果切割作用被阻断，将不能形成成熟的头部。已测得 T_4 噬菌体成熟头部的衣壳蛋白质，都是原有蛋白质的切割后产物。

噬菌体头部衣壳的装配受多种基因信息所控制，故属多级形态建成。头部衣壳的具体装配过程见图 1-15。

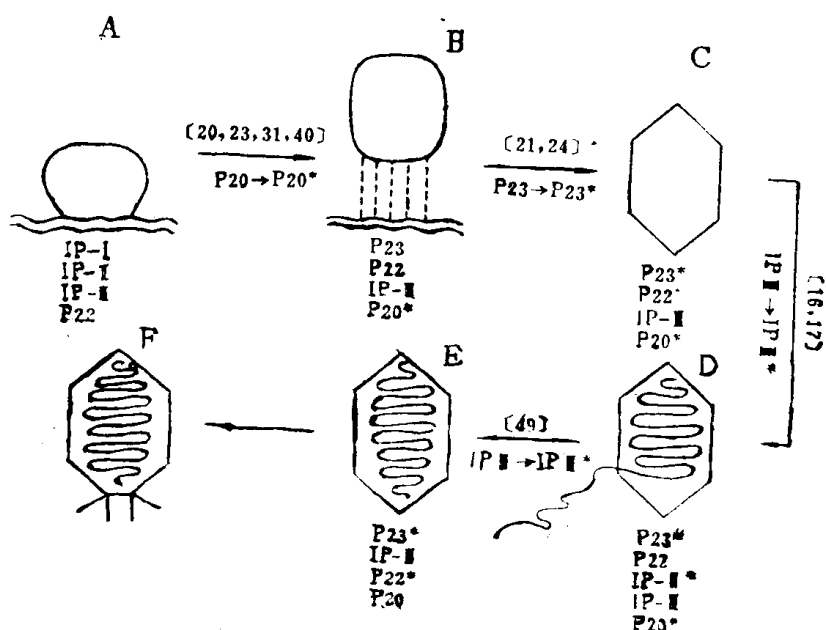


图 1-15 T_4 噬菌体头部的装配

A. 由三种内部蛋白 (IP—I、IP—II、IP—III) 和 P22 蛋白与宿主膜形成一复合物，成为装配核心。B. 原头 I，400S，由未切割的 P23、P22 及 IP—III 以及其它的小量蛋白组成，P20 可能已切割。C. 原头 II，350S，P23 切割成 P23* (经切割后的活性产物；[] 为参与这一特殊过程的基因，P 为参与形成头部衣壳的蛋白质)。D. 原头 III，320~550S，一半的 P23 和 IP—III 切割。含有 DNA 的 40%±。E. 成熟头，1100S，DNA 分子切去超长部分后，全部进入衣壳，所有衣壳蛋白都为切割产物。F. 装配头须，为与尾部相接的位置。

T_4 噬菌体 DNA 分子在头部衣壳内为双链结构，比头部约长 500 倍左右，DNA 分子上至少有 160 个基因，已知位置的有 70 个基因。装配成完整的噬菌体的全部信息也都在此 DNA 分子内。DNA 的装配是在头部衣壳形成后，再盘绕入衣壳内，并同时将其多余的核苷酸切去。这过程是由三种基因 (16、17、49) 所规定的。

T_4 噬菌体尾部的装配 (图 1-16~17) 也已有详细的研究。尾部包括尾和尾丝。共有 21 种基因的蛋白质产物参与尾部的建成。其中多数蛋白质均用于装配成基板。尾管和尾鞘则分别只有 1 种蛋白质组成。3 种蛋白质 (5P、27P、29P) 装配成基板中心的栓子，另外 7 种蛋白质 (10P、11P、7P、8P、6P、53P、25P) 按顺序形成基板的楔状片，6 块这种楔状片围绕栓子共同装配成一六角形的基板。以后有两种蛋白 (9P、12P) 成为尾丝附着器和小钩，两种蛋白质 (48P、54P) 加至基板表面成为聚合尾管的基础，并激活基板开始进行尾管 (19P) 的聚合。在尾管开始聚合后，接着进行尾鞘 (18P) 的聚合。二者到达规定的长度后，终端蛋白 (3P、15P) 盖住顶端，并在规定附着点处与头部连接。尾与头部接触后，尾丝才能附着于尾。

尾丝的装配需要 7 种基因产物的参与。首先由 6 种基因产物 (P34→P38, P57) 分别装配成一条尾丝的两段 (A 和 BC)，然后在另一基因的参与下，两个片段尾丝以 $\angle 156^\circ$ 相连，

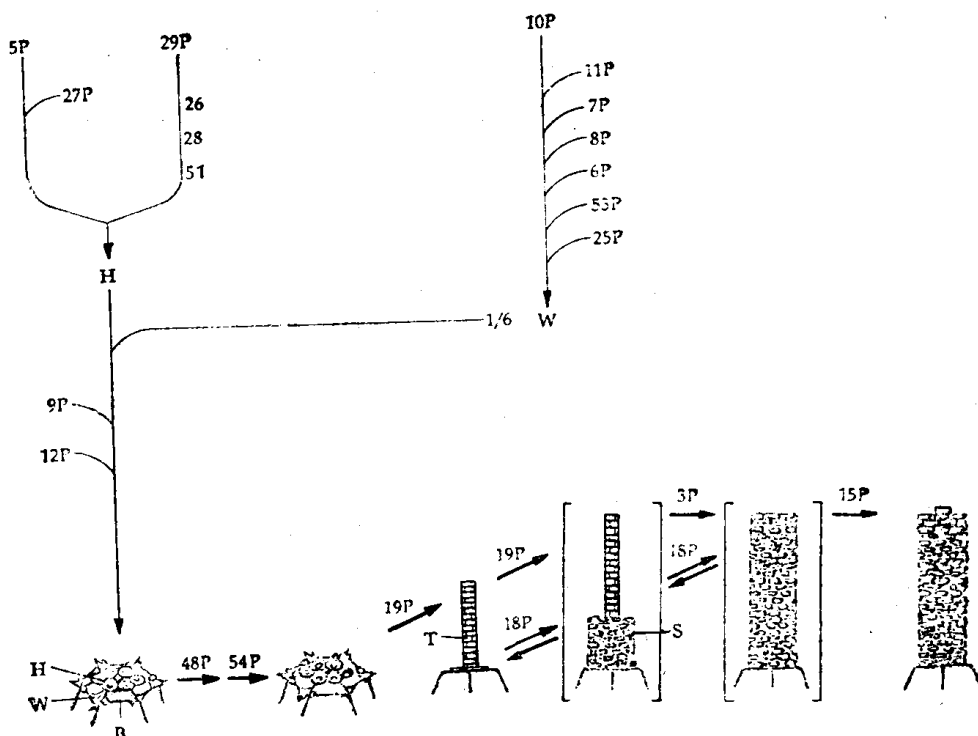


图 1-16 T_4 噬菌体尾部的自我装配

数字表示 T_4 噬菌体染色体图上的基因；数字后加 P 表示参与尾形成的蛋白质，不加 P 的数字表示装配过程中需要的酶。B. 基板；H. 栓子；W. 楔状片；T. 尾管；S. 尾鞘。

成为一条完整的尾丝，一端与尾部基板连接，另一端当感染宿主时，与宿主受体接触。(图1-17)

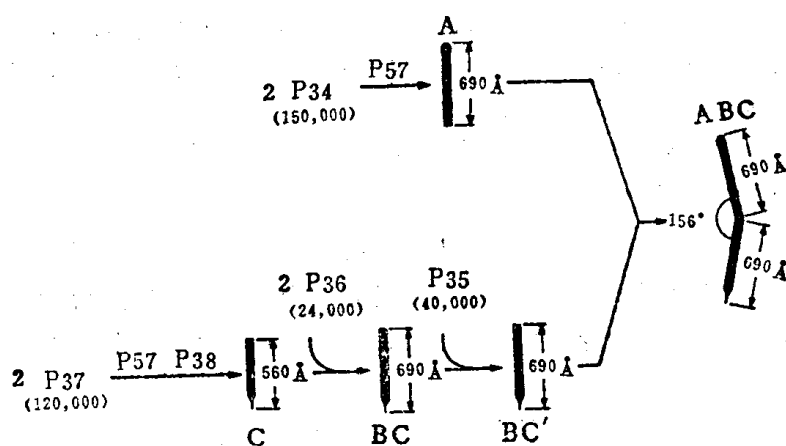


图 1-17 T_4 噬菌体尾丝的装配

噬菌体感染宿主时，尾丝起着识别宿主受体的作用。基板成为六角星芒形，以每个角突出的尾丝吸附菌体，同时触发基板栓子释放溶菌酶作用于细菌细胞壁，然后尾鞘收缩，迫使尾管穿过细胞被膜（包括细胞壁和细胞膜），并将 DNA 注射至宿主细胞内。

T_4 噬菌体尾和尾丝的装配时，没有蛋白质的切割现象。尾部装配时，各种蛋白质严格按一定顺序作用，每加入一种蛋白质就为下一种蛋白质的加入创造了一个结合点。已观察到缺乏合成其中某一种蛋白质的突变体时，其余各种蛋白质则均堆集在宿主细胞内，没有自我聚集成整体的倾向。如果加入同系病毒的这种所缺的蛋白质，所有的蛋白质就很快聚集成完整

的病毒颗粒。

在以上复杂的装配过程中，如何能一步紧接着一步地严格按顺序进行？现在已经能够证明新合成的蛋白质在与另一蛋白质相互作用前是稳定的，但当这些蛋白质之间相互作用时，就足够激发蛋白质构象的改变，并产生与另一种蛋白质之间的互补性。这种自我激活特性在每一个基板蛋白质中表现得都很明显。它不仅在噬菌体中有，也存在于微管和肌原纤维等的建成中。研究这种机制，有助于对细胞器和细胞装配的理解。

1.4 细胞器和细胞装配的概况

对细胞器和细胞的装配亦进行过很多研究，并进行了人工装配的实验，即利用生物体原有的建筑材料，在体外于一定条件下使其恢复具备原有生物活性的结构成分。

1.4.1 核糖核蛋白体的装配 在活体和离体的条件下都做过大量的工作。其中对大肠杆菌核糖核蛋白体的装配，研究最广泛。现已成功地将 16S RNA 与分离下来的 20 种蛋白质重建成 30S 亚基。蛋白质是逐个地连接的，并且其中有不少蛋白质以一种精确的顺序连接着，说明这是一系列非常精巧的特殊反应。50S 亚基的重建，由于 RNA 和蛋白质的连接很慢而较为困难，但最近已有很大进展。有人在离体条件下做了 50S 亚基的重建工作，发现需要经过三个中间体阶段： $RI_{(50)}(1)$ 、 $RI^*_{(50)}(1)$ 和 $RI_{(50)}(2)$ ，其 S 值分别为 33、41 和 48，和活体装配过程中生成的三个蛋白质前体 P_1-50S 、 P_2-50S 和 P_3-50S （其 S 值分别为 32、43 和 50 左右）十分相似。具体装配过程见表 1-2：

表 1-2 大肠杆菌 50S 亚基离体装配实验

23 S RNA + 5 S RNA + 18/19 种蛋白质	L1 L2 L3 L4 L5 L8/9 L10 L11 L13 L17 L19 L20 L21 L22 L23 L24 L29 L33	$\xrightarrow{0^\circ\text{C}, 4\text{mM Mg}^{2+}}$	$RI_{(50)}(1)(33S)$
	$RI_{(50)}(1)$	$\xrightarrow{44^\circ\text{C}, 4\text{mM Mg}^{++}}$	$RI^*_{(50)}(1)(41S)$
$RI^*_{(50)}(1) + 8$ 种蛋白质	L6 L5 L16 L25 L27 L28 L30 L32	$\xrightarrow{\text{或 } 44^\circ\text{C}, 4\text{mM Mg}^{2+} \text{ 或 } 50^\circ\text{C}, 20\text{mM Mg}^{2+}}$	$RI_{(50)}(2)(48S)$
	$RI_{(50)}(2)$	$\xrightarrow{50^\circ\text{C}, 20\text{mM Mg}^{2+}}$	50S (重建完成)
未被利用的蛋白质	L7/L12、L14、L18、L26、L31和L34		

表中从 $RI_{(50)}(1)$ 到 $RI^*_{(50)}(1)$ ，所含的 RNA 和蛋白质成分都没有改变，即包括 23S、5S RNA 和 18~19 种蛋白质，但 S 值从 33S→41S，经历了剧烈的变化，这种变化反映了因受热而引起的构象上的改变。参与组成的蛋白质中，L3、L4、L13、L20、L22 和 L24 等是合成 $I^*_{(50)}$ 最基本的必需成分，失去任何一种都将使 $RI^*_{(50)}(1)$ 颗粒无法形成，也就不能最后装配成 50S 亚基。 $RI^*_{(50)}(1)$ 颗粒是重建 50S 亚基最关键的中间体前。面所述的 5 种基本蛋白质 L4、L13、L20、L22、L24 以及 L3 均出现在活体装配过程的 $P50S$ 前体中，其中 L3 极微量。由于离体装配时所有的前期蛋白质均属于活体装配中最早参与的 10 种蛋白质。更说明人工装配和活体装配的相似性。

至于蛋白质和RNA的结合,离体实验发现其5种基本蛋白质L4、L13、L20、L22、L24都与23S RNA近5'端前半段结合,只有L3结合在3'端的后半段处,而活体装配时则RNA似乎也是从5'端开始与蛋白质结合,沿着23S RNA向3'端延伸。(图1-18)

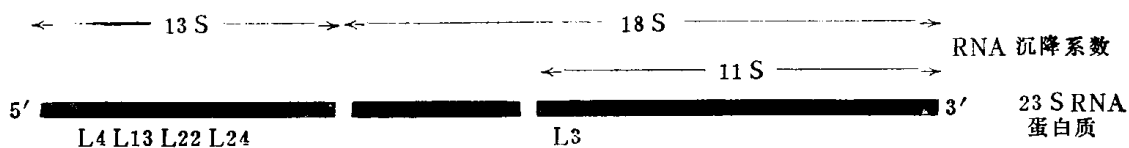


图 1-18 形成 $RI^{\bullet}_{(50)}$ (1)的主要蛋白质与23S RNA的结合位置

关于核蛋白体装配过程中RNA如何分配到大小二亚基内的问题,用HeLa细胞做过很多工作,认为首先在核仁内合成一个S值为45的RNA大分子,经过修饰后才成为核蛋白体RNA,其修饰过程即称为rRNA的成熟过程。具体经过如图1-19。

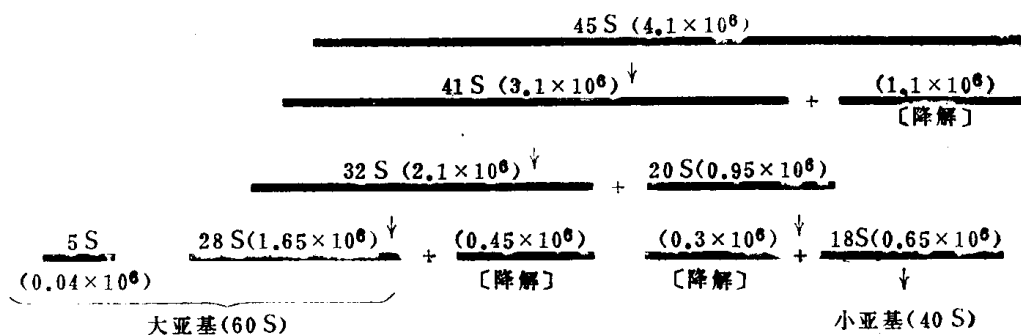


图 1-19 HeLa 细胞 rRNA 的成熟过程

45S RNA 的分子量为 4.1×10^6 , 而28S RNA 和18S RNA 的分子量, 总共为 2.3×10^6 , 仅为45S的一半, 所以还有1/2的RNA在成熟过程中降解而丢失了。28S、18S RNA 离开核仁进入胞质, 在胞质中再和5S RNA 分别与各种蛋白质结合, 组成60S大亚基和40S小亚基。其中5S RNA 并非由45S RNA 来, 它有独立的来源。它与28S共同参与HeLa细胞60S大亚基的装配。

1.4.2 线粒体等其它细胞器的装配 线粒体的装配, 主要集中研究了内膜的装配。用溶解的大豆等细胞的膜脂质和牛心线粒体内膜蛋白质可以装配成一些具备合成ATP功能的闭合囊泡, 但与完整线粒体内膜相比, 这些囊泡的取向是“里面翻到外面的”。光合磷酸化系统的离体装配工作, 只有利用细菌材料获得成效。利用光合细菌的完全溶解了的载色体膜, 装配成闭合的囊泡, 与完整的载色体比较, 可以有原来1/3到1/2的光合磷酸化效率。在细胞膜的装配方面, 已能在适当条件下, 使红细胞的空壳重新闭合形成有一部分生理功能的小泡, 如具有依赖于ATP的钾离子运输的功能。同样有人从细菌中获得去除细胞质成分的单位膜小泡, 保留着完整细菌细胞质膜的许多性质, 如电子传递、磷脂的生物合成以及糖和氨基酸的运输等。这些工作为人工装配细胞膜提供了条件。现在很多种类的生物膜, 都能加以溶解、分级, 然后重新组合而产生与膜相似的结构, 并还保留了这个系统的功能。

1.4.3 活细胞的装配 活细胞的装配, 也做了不少实验, 用分离得到的细胞成分, 即细胞核、细胞质和细胞膜, 再重新装配成一个完整的细胞。这方面工作在动物、植物中都做