



# 细胞分化

## 内 容 简 介

本书简单扼要地介绍了在研究细胞分化方面长期累积的各种资料及有关观点。作者特别注意从进化的观点和从活细胞方面所得的资料，对微生物细胞、动物细胞、植物细胞和癌细胞等的分化现象及其遗传机制加以分析。为了引起读者深入研究的兴趣，作者在最后一章中还介绍了研究细胞分化时值得注意的一些悬而未决的重要问题，以及研究细胞分化的一些有效方法和途径。可供细胞生物学、遗传学研究工作者及高等院校有关专业师生参考。

Norman Maclean

## THE DIFFERENTIATION OF CELLS

Edward Arnold 1977

## 细 胞 分 化

〔英〕N. 麦克利恩 著

严绍颐 译

责任编辑 姜梦兰

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

\*

1982 年 2 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1982 年 2 月 第一次印刷 印张: 7 7/8

印数: 0001-6,800 字数: 179,000

统一书号: 13031·1827

本社书号: 2485·13-10

定价: 1.25 元

A

## 前 言

本书是想对最吸引人的问题之一——活细胞的分化提供一些介绍。由一个受精卵所产生的同一个体内的各类细胞怎么会变得如此不同？这个问题是在我读大学时有一位老师偶然提到的，至今还一直使我感到兴趣。我希望本书将有助于对它的一些读者唤起与我同样的兴趣和好奇心。

我深深地感到我在写这本书的时候，往往是过于简化了。当你阅读原著时，你很难会发现本书中所列出的某个实验或发现会象我所写的那样简单明了，但我猜想这就是科学的本质。肯定地说，象分化那样在一个总的区域内进行合成，有些象用不同地区的不同原料所制成的砖来建造一所房屋。为了创造一个模型提出了一个又一个证据，它们可能是得自相差很悬殊的系统，有的是被病毒感染的肝细胞，有的则是海藻。正如我在本书的其他部分中曾指出，那些最容易提出理论，但又得益最小的正是那些我们了解得很少的领域。在我看来，现在的生物科学已进入到一个时期，即我们有可能作出有益的尝试来制造分化。本书就是这样来写的。但是因为这仅仅是一种相当新的发展，所以很容易作出不切实际的结论，或者采用了很不恰当的例证。

另一点是属于时间上的困难。我曾经用了二年以上的时间来写这本书，而在这段时间内，细胞遗传学的领域已经有了很大变化。尽管作了少数修正，书中的某些部分在出版时已经显得过时了。但我确信其中的大多数在一定时间内还是适用的。

# 目 录

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 导言 问题及其重要性 .....                                                                                                   | 1   |
| 第一章 分化在进化上的重要性 .....                                                                                               | 4   |
| 1.1 分化的起源 .....                                                                                                    | 4   |
| 1.2 干细胞和丧失可塑性 .....                                                                                                | 15  |
| 1.3 细胞的老化和去分化 .....                                                                                                | 19  |
| 1.4 分子水平上的分化的进化 .....                                                                                              | 21  |
| 1.5 在进化和分化过程中基因的复制 .....                                                                                           | 34  |
| 第二章 分化的基因表达 .....                                                                                                  | 38  |
| 2.1 在正常发育过程中,或在从单个细胞长成个体的<br>过程中,细胞的差别是如何产生的? .....                                                                | 39  |
| 2.2 在早期发育之后是否所有成体组织都把一些细胞<br>群规定为只表达某些基因而不表达另一些基因呢?<br>如果由于环境变化而出现新的蛋白质,那么这是否<br>由于从干细胞发育产生一些新的细胞系所造成<br>的呢? ..... | 47  |
| 2.3 如果已分化细胞中的细胞群能改变它们的表达,<br>那么这是否必须涉及细胞分裂? .....                                                                  | 58  |
| 2.4 如果基因表达的变化发生在两次分裂之间,则它们<br>是如何被控制的?这些变化通常是根椐蛋白质产物<br>的水平来判断的。这些变化是在转录水平还是在转<br>录以后出现的呢? .....                   | 69  |
| 第三章 控制基因表达的机制 .....                                                                                                | 74  |
| 3.1 转录控制的基因频率的变换 .....                                                                                             | 74  |
| 3.2 转录后的控制 .....                                                                                                   | 114 |
| 第四章 细胞质的分化 .....                                                                                                   | 123 |
| 4.1 细胞质分子对细胞核基因活性的控制作用 .....                                                                                       | 127 |
| 4.2 合成新的结构所必需的预先存在的细胞质结构 .....                                                                                     | 129 |

|      |                                |     |
|------|--------------------------------|-----|
| 4.3  | 异型核细胞和细胞核移植 .....              | 134 |
| 4.4  | 细胞质 DNA .....                  | 142 |
| 第五章  | 激素的作用 .....                    | 159 |
| 5.1  | 外激素 .....                      | 160 |
| 5.2  | 在不同物种间传递的类激素物质 .....           | 161 |
| 5.3  | 脊椎动物的甾体激素 .....                | 162 |
| 5.4  | 脊椎动物的非甾体激素 .....               | 163 |
| 5.5  | 神经分泌激素 .....                   | 169 |
| 5.6  | 昆虫激素 .....                     | 172 |
| 5.7  | 植物激素 .....                     | 176 |
| 5.8  | 抑素 .....                       | 182 |
| 5.9  | 评论 .....                       | 184 |
| 第六章  | 游离基因、病毒和其他异常遗传物质 .....         | 186 |
| 6.1  | 细菌中的游离基因和质粒 .....              | 186 |
| 6.2  | 病毒感染和潜伏状态 .....                | 189 |
| 6.3  | 异常的遗传物质 .....                  | 191 |
| 第七章  | 细胞表面和细胞接触 .....                | 195 |
| 7.1  | 细胞与细胞间的接触 .....                | 196 |
| 7.2  | 细胞运动 .....                     | 200 |
| 7.3  | 细胞对表面分子的反应 .....               | 205 |
| 7.4  | 总结 .....                       | 206 |
| 第八章  | 能控制和不能控制的分化 .....              | 207 |
| 8.1  | 异型小白鼠中基因的表达 .....              | 207 |
| 8.2  | 癌和分化 .....                     | 211 |
| 8.3  | 致癌病毒和癌 .....                   | 216 |
| 8.4  | 化学对分化的影响——应用 5-溴-2'-脱氧尿苷 ..... | 222 |
| 第九章  | 分化——目前的展望 .....                | 225 |
| 9.1  | 在分化领域内有特殊意义的问题 .....           | 228 |
| 9.2  | 在分化领域内特别有希望的技术和系统 .....        | 229 |
| 参考文献 | .....                          | 232 |

## 导言 问题及其重要性

有两种生物学现象,由于它们是众所周知的,所以大家总把它们看成是想当然的事。科学家们对此已冥思苦想和缠结不解达二世纪以上,而且迄今我们对这两种现象还很不明白。我这里所指的是,生物按各自独立的物种类别而存在,以及活细胞有组织地构成我们称之为组织的不同组群。第一个问题我们必须留给达尔文和他的继承者来解决,而我们在本书中则致力于讨论第二个问题,即对分化的认识。

当一个受精卵发育成一株植物或一个动物时,它并不是简单地产生了一些相同细胞所组成的多细胞团。相反,由它产生了一个由各种不同的细胞有组织地装配成的有机体,其中不同的细胞多半归属于不同的组织。分化过程的奥秘,由于了解到同一生物体的不同细胞都拥有一套相同而又完整的遗传物质,而显得更加深奥莫测。这一发现排除了下述可能性,即分化的实现是由于将受精卵内的遗传物质分配到相当于各种组织的那些独立部分所引起。很明显,一般来说,已分化的细胞保留着一整套基因,但只动用其中的一部分。

不过我们应当认识到,关于分化过程中选择性基因活性的学说是真实的。因为虽然它有助于我们了解已分化的细胞如何利用其遗传信息,但它本身并不能被用来解释分化的现象。分化的基因活性往往是分化的结果,而不是分化的原因。此外,对于认为分化最好是用分化的基因活性来解释这样的观点还伴随有另一个困难,即真核细胞中特殊基因的活性很难准确地加以监测。这是因为由基因转录为RNA后并

不一定再继续被翻译成蛋白质。事实上,在有些情况下,基因可以被转录为 RNA,但后者从来没有被翻译。在不同的信使 RNA 分子能被准确地分离和鉴定前,我们只能依靠对作为单个基因活性的指示物的特异蛋白质的认识。因此必须指出,目前根据对蛋白质产物水平的判断所提出的,关于细胞分化过程中有分化基因活性的那些概念,主要都是一些推论。因此分化的基因活性应当被看成是分化过程中的一种重要机制,而不一定是其主要的起因。那么一个细胞怎么会“知道”哪些基因应当被表达而哪些又不被表达呢?

这就使我们必须就细胞分化问题强调指出另外一点。那就是,即使在最复杂的真核生物中,也只有很少几种不同类型的细胞。人们往往强调一个多细胞有机体内细胞的种类和多样性。但这不应当使我们忽视甚至令人印象更深的另外一点,即在一个拥有亿万细胞的有机体中只有几十种或者至多只有几百种不同类型的细胞。分化是一种严格有限的活动。在每一细胞类型中可能有数百万基本上相同的细胞。正确评价真核细胞结构的这一点,对于正确了解细胞分化是非常必要的。它告诉我们,不管其中所涉及的机制是什么,它在很多方面与洗衣机中的程序选择是相似的。一些基本的不同类细胞可以通过一种极简单的开关,可能是一种单一的“组织特异性主基因”而被分别加以选择。这种开关一旦被打开,它便会自动地选择适当的基因表达程序,在特定的时间开上和关掉与某一细胞类型有关的许多不同的基因。这种程序选择往往必须在由它所决定的那些细胞的特征趋于明确以前很久就被完成,而且在经历很多次细胞分裂之后它们能明显地继续存在。这种程序一旦被选择以后通常是很稳定的,很少会和基因表达的其他程序相混淆。

让我再强调下面两点,因为我相信这对于一种具有启发

性的分化观点是必要的。首先，分化的基因表达虽然对细胞分化来说无疑是重要的，但它本身并不能说明如何承担其最初的义务。其次，这种最初的义务可能只须在一百个左右这样的基因表达程序中作出选择。在同一种分化类型中，不同的细胞有极其相似之处，这可能反映了从中选择的程序性质相同。

在本书中，我尽力试图提出一个综合的观点来说明，许多相互作用的因素可结合起来诱导并维持细胞的分化。这些不同方面的相对重要性，因细胞类型的不同和生物种类的不同而异。

鉴于要想了解什么叫分化的简易方法之一就是要明确什么叫不分化，我想在第一章中来介绍这个问题，其中一部分是谈到象细菌那样彼此并无分化的细胞，同时注意到原始细胞和有机体中那些分化的最早症候。

# 第一章 分化在进化上的重要性

## 1.1 分化的起源

分化一般是指多细胞有机体的细胞和组织变成彼此互异的那个过程。这种差别无疑是机体多细胞化的必然结果之一，因为任何一种拥有成千上百万个细胞的有机体都面临着血液循环、骨骼支持和运动等各方面的问题。如果整个有机体的各部分在形态和功能上不发生一些特化，它就无法克服这些困难。

甚至在原核细胞的结构中，也可觉察到真核细胞分化过程的某种征兆。因此，细菌操纵子的开和关就能根据环境的变化对细胞中的一部分及其代谢机器，提供一种可变换的保险机构，而分裂和出芽这两者则要求对某一特殊通路有一种稳定而更周密的保险装置。有些细菌和蓝藻能形成多细胞的链或聚合体，但在这些群体中，很少或根本没有发现细胞分化的象征。不过，有一类大家所熟悉的原核细胞——粘细菌(myxobacteria)却提供了一个显示真正不分化的例子。这是一种短杆状单细胞生物，它能在固体培养基上形成分散的菌落层。粘细菌中有一个亚族叫做子实体粘细菌(fruiting myxobacteria)，它在一定条件下可以产生比较密集的细胞集合体，其中出现了分化现象并产生一些大的子实体(Dworkin, 1973)。在这种细胞团的表面上产生了一些闪闪发光的有色球状体，每一个球状体都由许多从正常的杆状细胞分化发育而成的，叫做小细胞(microcytes)的圆形细胞所组成(图

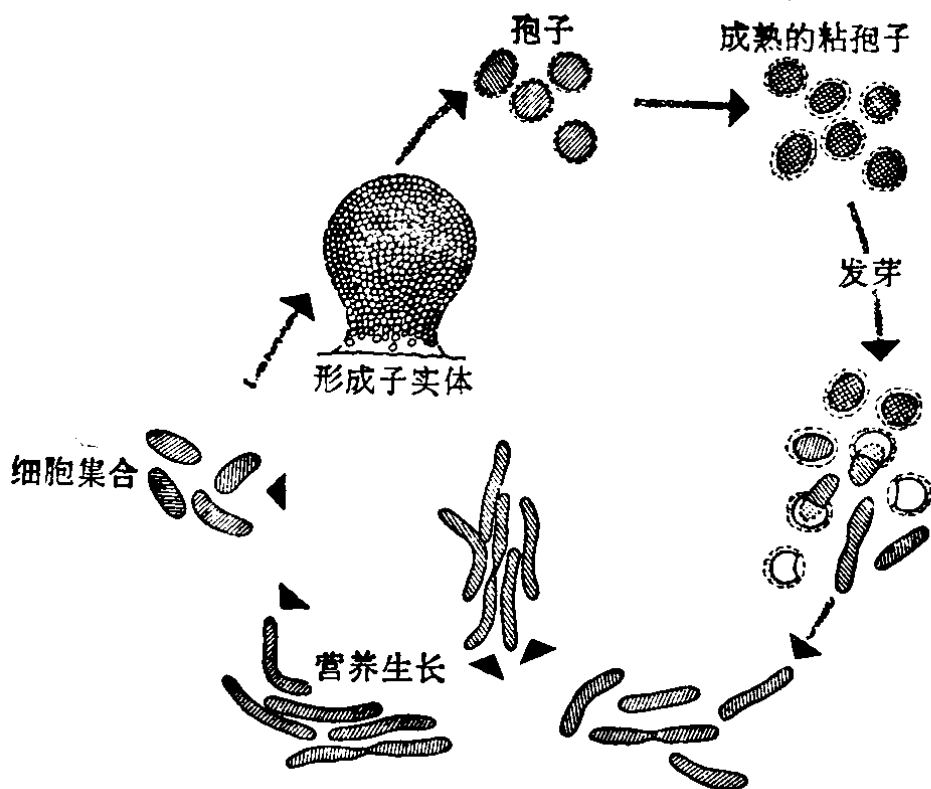


图 1.1 黄色球粘细菌(*Myxococcus xanthus*) 的生活史(这是粘细菌 (myxobacteria) 中的一种)。本图应与图 1.7 作比较,后者表示另一种生物——粘菌 (*Dictyostelium*)。 (引自 Ashworth, J. M. and Smith, J. E., 1973. *Microbial Differentiation*. In *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, 13. Cambridge University Press)

1.1)。

粘菌不仅可作为原核细胞真正分化的一个实例,而且它也是进化合一(evolutionary convergence)的一个突出例子,因为另一种粘菌细胞[集胞粘菌亚纲(*Acrasidae*)\*]也有一个与此类似的集合细胞和产生子实体的过程。

虽然细菌的分化曾被看成是真核细胞分化的一种前兆,但看来这些原核细胞并不是生物进化中某一主干的组成部分。象枝原体 (mycoplasma) 这样的有机体,倒更象是原核细

\* 原文为 *Acrasieae*, 有误。——译者注

胞和真核细胞的共同祖先。因此很值得考虑一下，单细胞真核生物中所出现的分化，是否有可能为真核细胞中更复杂分化型式的起源提供一种更可靠的评价。

例如，已证明原生动物的分化有三个重要的方面。首先是单个细胞内各部分的高度分化和特化。在这种情况下我们不仅发现它们的线粒体、叶绿体和皮层在很大程度上都不受细胞核控制，而且还发现，皮层中有一些特殊部位又可特化为更复杂的结构，其中包括纤毛和鞭毛，它们能帮助运动和使食物通过口凹送入消化泡。有些这样的特征也可在一种大鞭毛虫，即披发虫 (*Trichonympha*) 中得到很好的证明，这是一种在白蚁肠道内共生的动物(图 1.2)。我们还应注意到，原生动物(以及所有其他的真核细胞)的这种分隔化作用 (compartmentalization) 能使一些相互矛盾的反应得以在一个细胞的不同部分中圆满地进行。

在原生动物中所见到的分化的第二个方面是形成一种多核结构，换句话说就是在一大块细胞质中包含许多细胞核。在单细胞生物中有各种各样的细胞核构型。例如在纤毛虫[喇叭虫属(*Stentor*)图 1.3]和微口涡虫属(*Microstomum*)中都含有一个高度复杂的多倍体大核。而另外象通常寄生在青蛙直肠内的大纤毛虫[蛋白虫属(*Opalina*), 图 1.4]则有无数个小核。在单细胞生物中，最明显的多核发育可在一族绒泡菌(即 *Physarum*)的生活史中找到。绒泡菌或粘菌都是与真菌相近的真核生物。绒泡菌的生活周期中有一段时期是分散生活的变形虫状细胞，但它们之中有许多可以合并成为一种含有数千个细胞核的多核变形体 (multinucleate plasmodium) (Dee, 1962; Sauer, 1973)。这些细胞核的 DNA 合成和分裂表现出高度的同步性 (Cummins, 1969)。如果食物不足，则这种变形体中便会出现细胞分裂，而且还会分化成单倍体

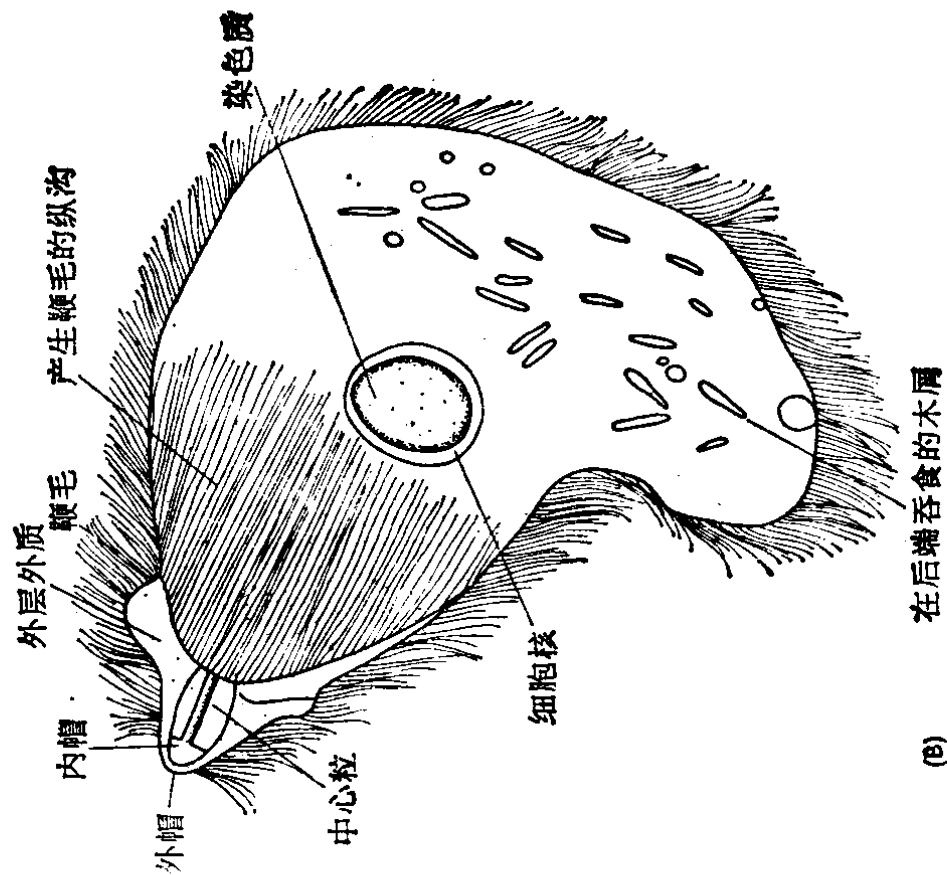
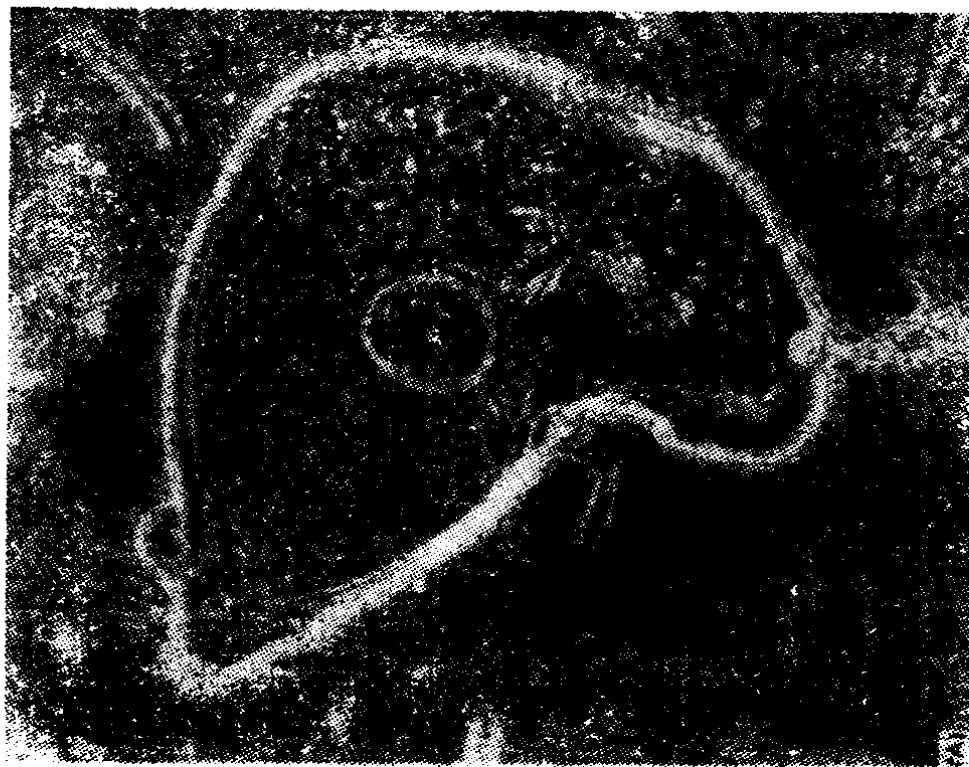


图 1.2 (A) 寄生在白蚁肠道内的钟形披发虫的相差显微镜照片,放大约 500 倍; (B)图 1.2 A 照片的图解。

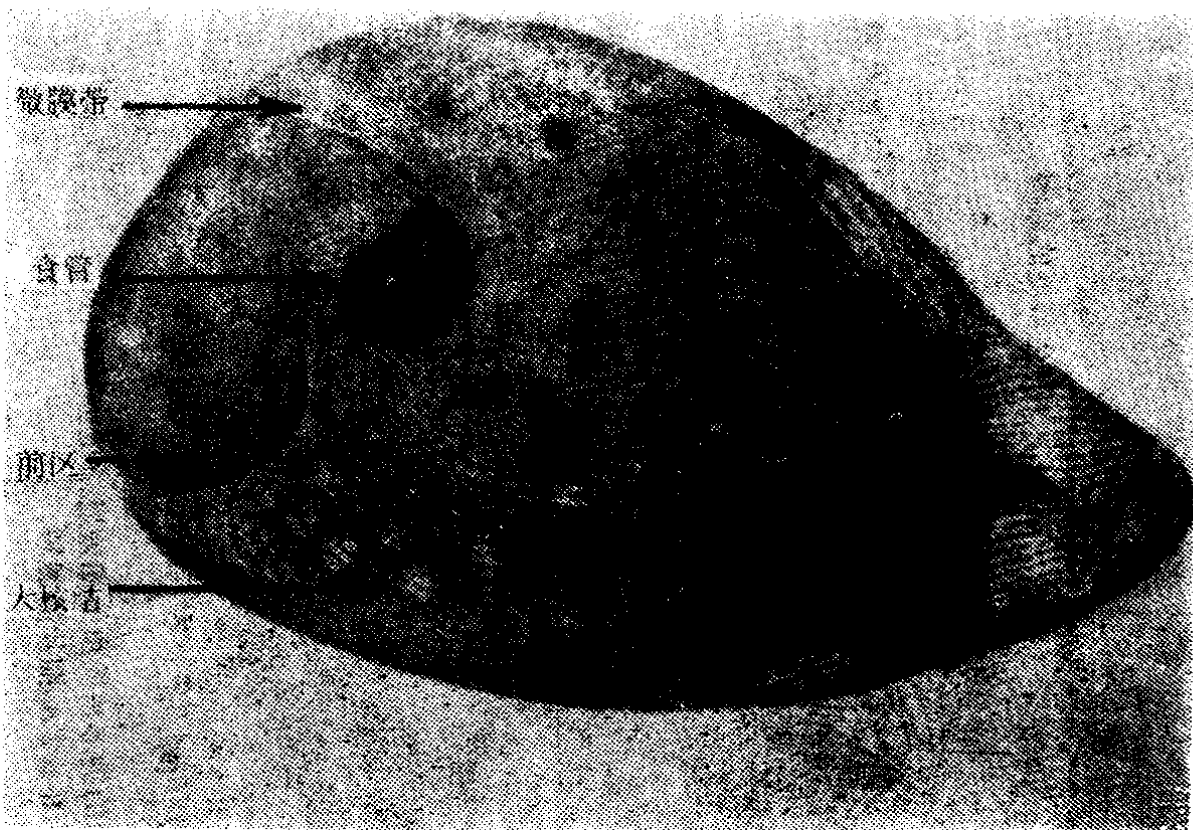


图 1.3 在一个显微压缩小室内摄制的一帧活的天蓝喇叭虫 (*Stentor coeruleus*) 照片, 放大 190 倍。在细胞质内可见到许多食物泡。(仿 De Terra, N., 1970. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 24, Copyright Academic Press Inc.)

的孢子。这里我们看到了一个非细胞结构化的实验, 可能这是对同步分裂的一种帮助。在低等真核细胞中[包括藻类(无隔绿藻 *Vaucheria*)和许多真菌在内], 还可看到另一些合胞化现象。

值得注意的是, 由原生动物所提示的有关分化的第三个方面, 就是它们的多细胞结构化。这种结构化的例子比较少见, 最好的例子是团藻 (*Volvox*, 图 1.5) 和水网藻 (*Hydrodictyon*)。在一系列非常吸引人的藻类物种中越来越多地出现了复杂的多细胞结构, 包括从最起码的单细胞衣藻 (*Chlamydomonas*) (图 1.6), 经过 16 个细胞的实球藻 (*Pandorina*) 到有几百个细胞的团藻 (图 1.5)。水网藻也是一种由许多细胞组成

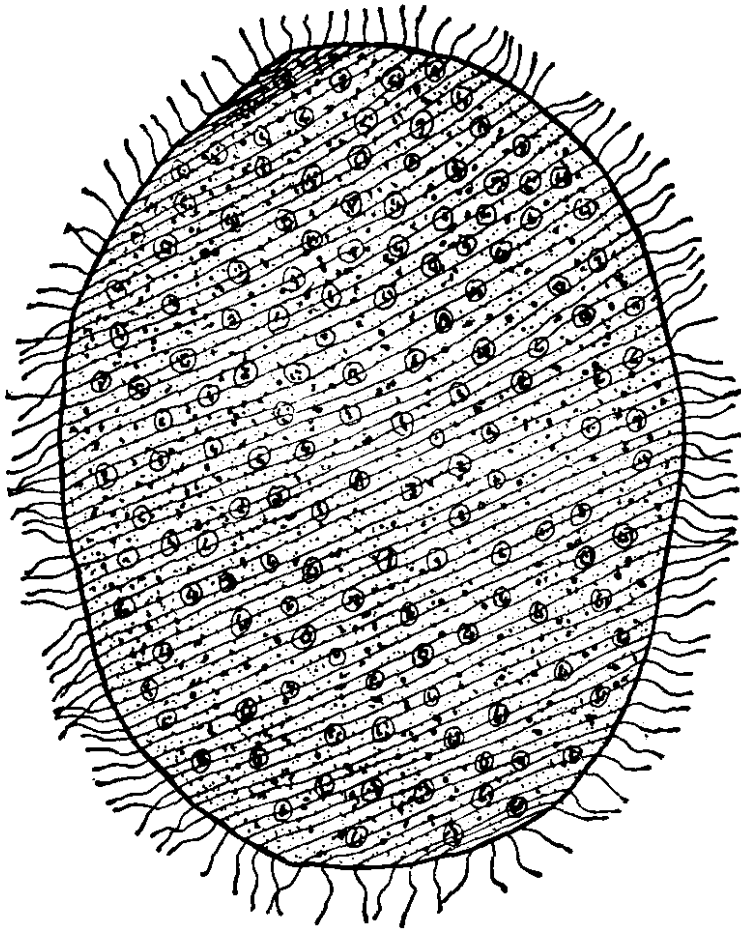


图 1.4 一种蛋白虫(*Opalina ranarum*)的细胞,示其中有无数  
的细胞核。约放大 150 倍。

的大型三维结构,但它和团藻一样,其中很少迹象表明不同细胞之间有分工的现象。同样在粘菌中又可找到最吸引人的例子。有些粘菌属于集胞粘菌之列。其中最著名的一种叫盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*),因为它有许多特性相当于真正的分化,所以被广泛用作为研究材料。

盘基网柄菌也和绒泡菌一样,通常是以一种分散的、自由生活的变形虫状细胞生活在土壤表面,吞食细菌。当食物缺乏时,这些变形虫状细胞的行为便发生剧烈的变化。它们不再保持彼此未分化的状态,而是相互集合成为由数千个细胞组成的大块组织。这种集合物的形成可能是由于释放了一种

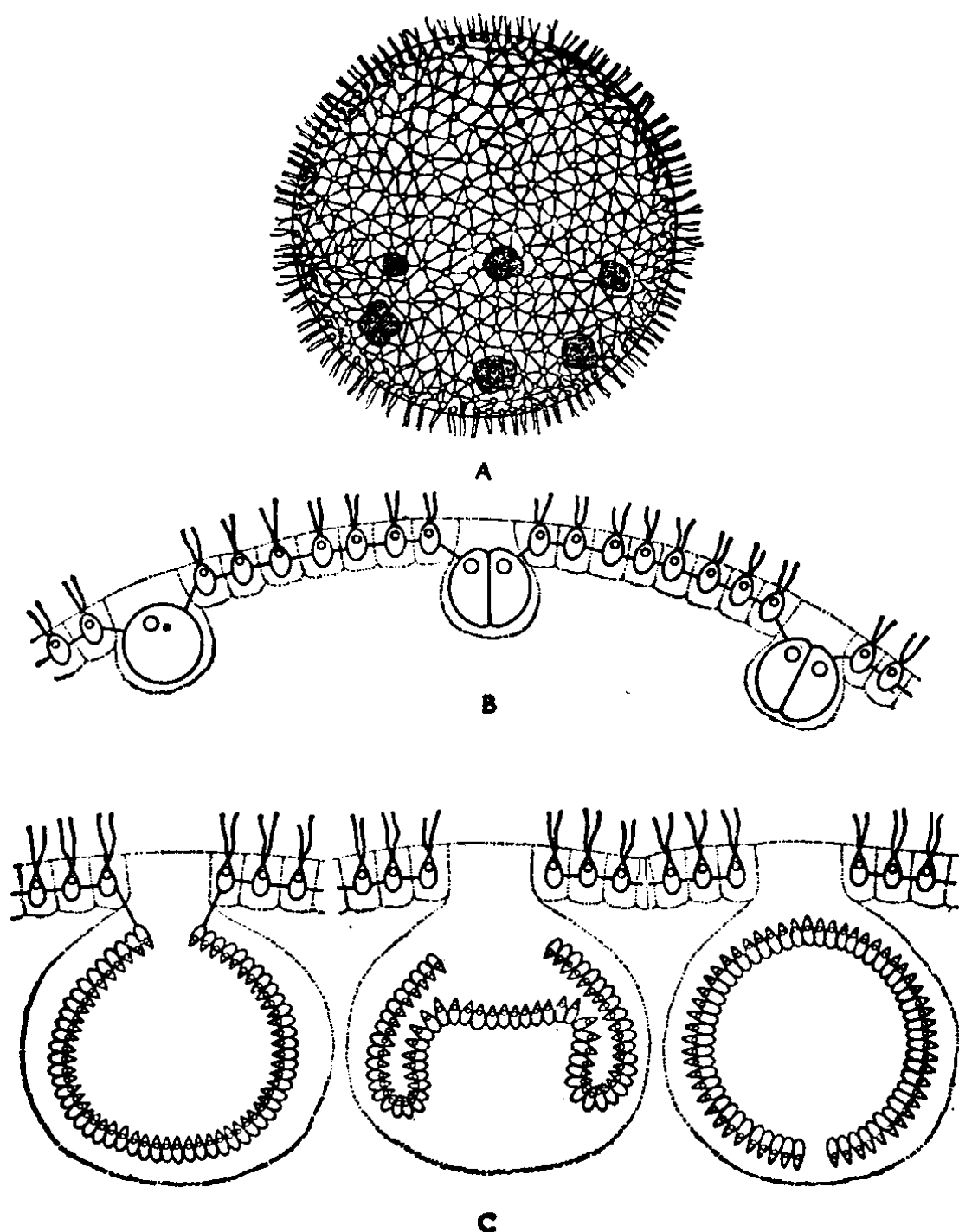


图 1.5 (A)团藻(*Volvox*)的群体，在球体的下半部有它产生的下一代群体；(B)一个团藻中一部分的放大图，示其相邻细胞之间的细胞质连接和正在生长的三个下一代群体；(C)和上面(B)图类似的一个切面图，表示已形成一定数目细胞的倒挂的下一代群体。(A和B仿 Hyman, L., 1940. *The Invertebrate, Protozoa Through Ctenophora*. McGraw-Hill; C仿 Smith, G.M., 1955. *Cryptogamic Botany*, Vol. 1 2nd edn. McGraw-Hill.)

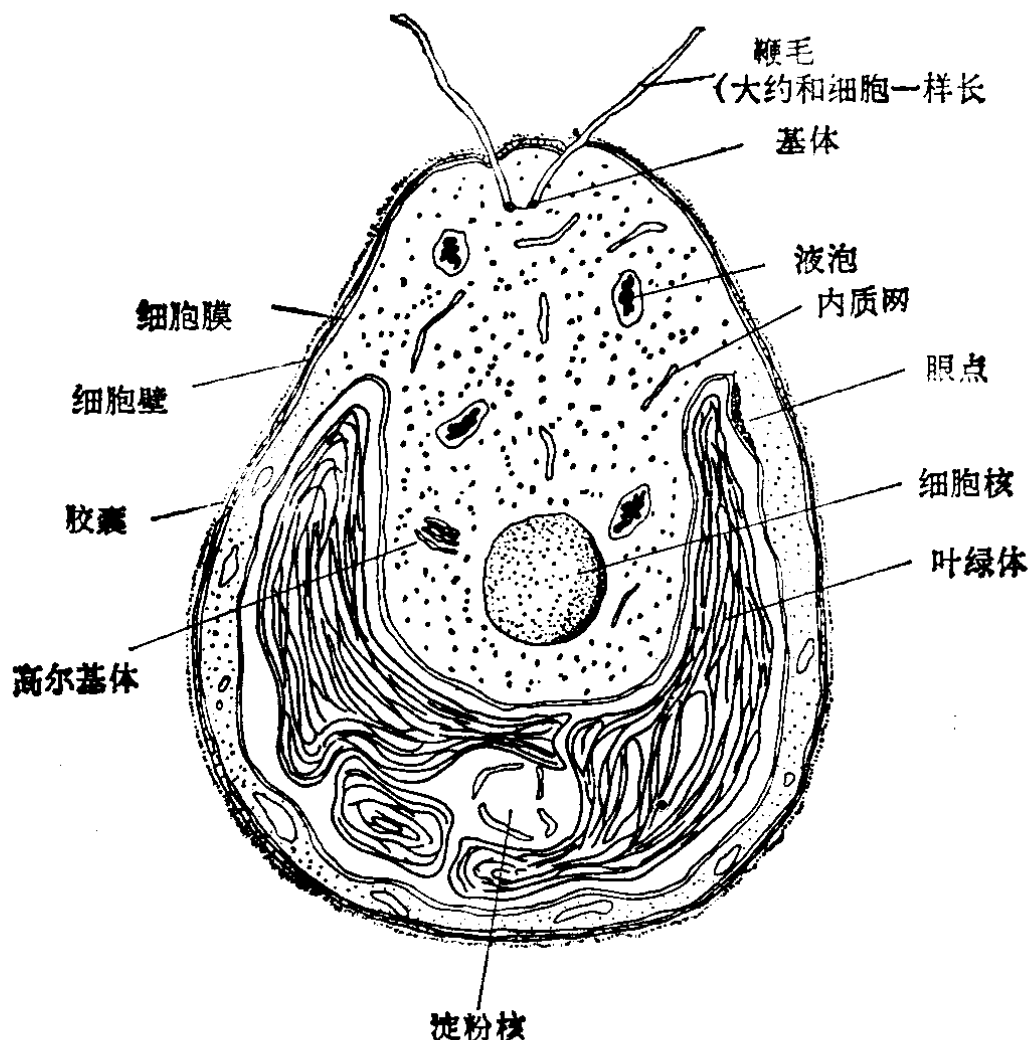


图 1.6 衣滴虫(*Chlamydomonas*)的细胞。约 10,000 倍。

已被证明是环腺苷酸 (cAMP) 的、有吸引力的物质而引起的 (见 164 页)。这种集合体就叫做懒虫(slug 或 grex)，它能沿着光或温度梯度进行协调一致的运动。它的表面包有一层粘鞘,但对这种懒虫运动的机制尚不了解。如果缺乏食物,则这种多细胞化的结构状态还要进一步复杂化。在这些条件下,懒虫将停止运动,变圆,而成为一种包含许多孢子的子实体 (见图 1.7)。此时出现了明显的分化,因为位于懒虫前端的那些细胞变成了柄细胞,而留在后面的那些细胞则变成孢子细胞 (Ashworth, 1971) (见图 1.8)。在粘细菌中通过这一现象所显示的明显的汇合进化 (convergent evolution) 和产生孢子

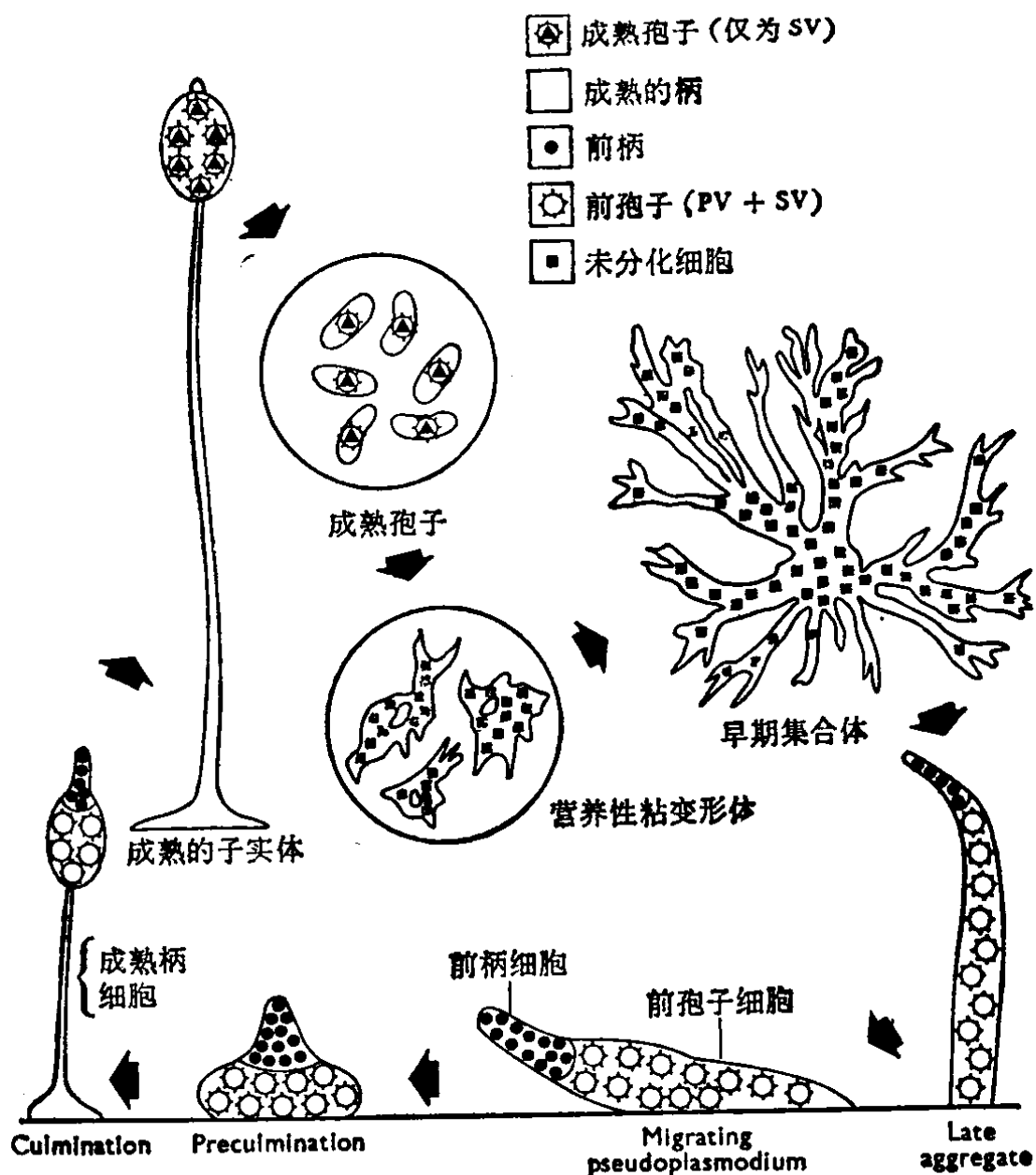


图 1.7 一种盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*)生活史中的各个时期和其发育,示细胞分化成孢子和柄。(仿 Gregg, J.H.,1971. *Developmental Biol*, 26,479. Academic Press Inc.)

早已有人报道过。在盘基网柄菌中我们看到了可能是所有单细胞机体中最有代表性的分化结构。正如 Ashworth (1973) 所指出,它还有一种方便的地方,即这种有机体的分化并不依赖于饲养,所以不大会出现细胞和组织生长的混乱。这就使