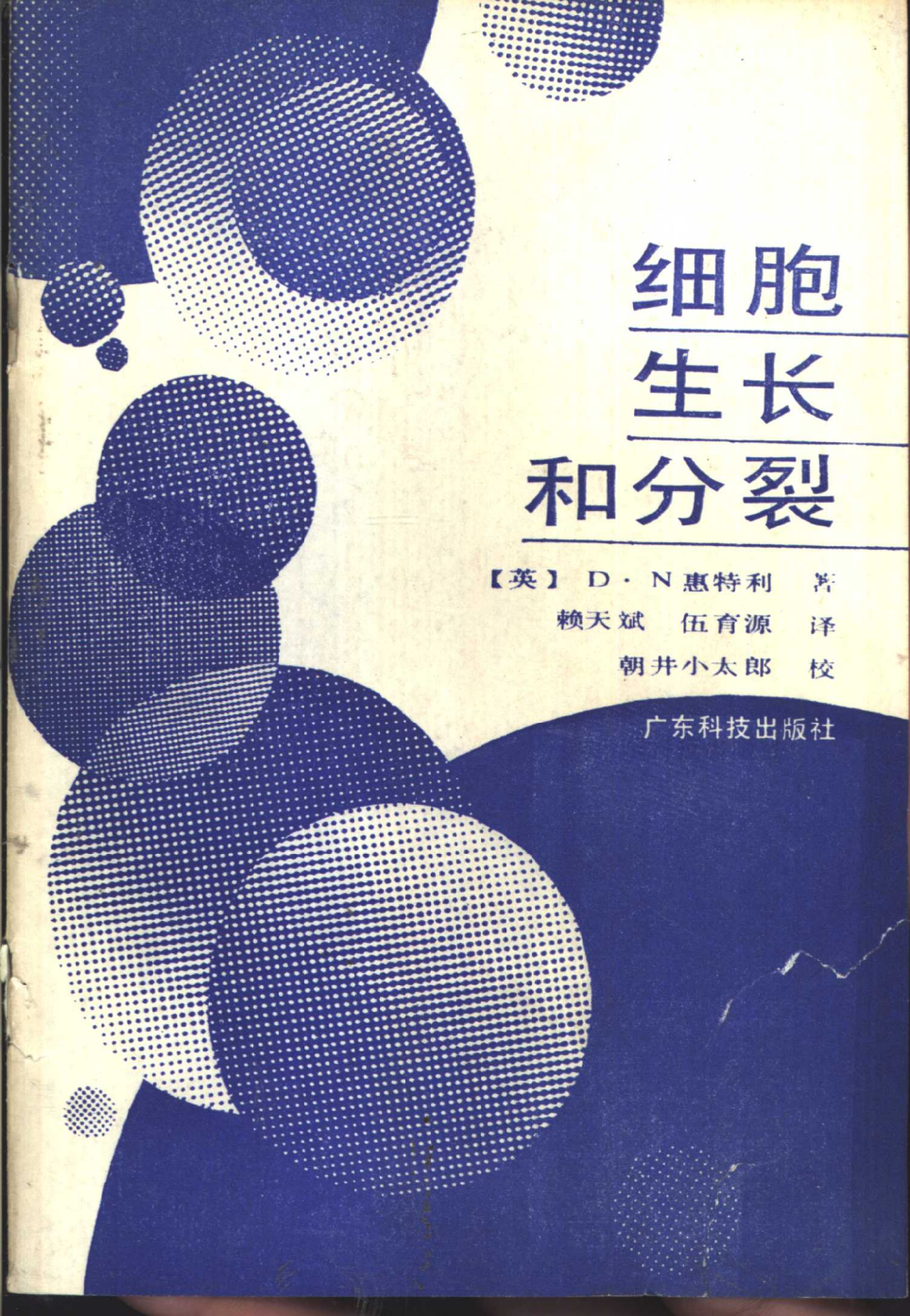




细胞 生长 和分裂

【英】 D·N惠特利 著

赖天斌 伍育源 译

朝井小太郎 校

广东科技出版社

细胞生长和分裂

〔英〕D.N惠特利 著

赖天斌 伍育源 译

朝井小太郎 校

广东科技出版社

内 容 简 介

本书是英国大专院校生物系学习生物学的丛书之一。书中简明扼要地阐述了细胞生长和分裂的过程和细节，着重以实例说明细胞生长与增殖、细胞生长和分裂的协调、对生长与周期分析研究的实验方法，以及生长与分裂机制的假说，并介绍了有关基础知识和研究成果。可供动植物学、细胞学、遗传学和普通生物学科研工作者，以及大专院校师生参考。

Xibao Shengzhang He Fenlie

细胞生长和分裂

[英] D.N.惠特利 著

赖天斌 伍育源 译

铜井小太郎 校

*

广东科技出版社出版发行

广东省新华书店经销

广东新华印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 2.5印张 51,000字

1989年12月第1版 1989年12月第1次印刷

印数 1—3,700册

ISBN 7-5359-0531-5

Q·3 定价1.00元

序

了解细胞生长与细胞分裂的过程，对于学习生物学是非常重要的。然而，目前我们对这些过程的认识仍然是肤浅的。一百年前，E.B.威尔逊首次发表的伟大著作《细胞的发育与遗传》（1896 Macmillan, 纽约），今天仍很有参考价值。许多简单的问题——细胞分裂时细胞怎样“识记”？它怎样分裂为两个同样大小的子代？人们未必能得出简单的答案。这是细胞生物学要研究的课题。

本书的目的不仅是研究一些关于细胞生长与分裂的直截了当的细节，而且提供一些正在解决这些问题的思路。当人们能凭直观地感觉对某一课题提出精明有理的问题时，那么这个课题也就已经被“领悟”了。象探索任何科学课题一样，这也许是我们采用的最好方式。

生物学丛书No.21有关细胞分裂和遗传的研究，指出了基因在子代的分离情况，但没有研究有丝分裂前细胞的变化情况。因此，本书是前者的补充。

144 7

目 录

1 绪论	1
1.1 多样性的统一	1
1.2 生长与癌	3
1.3 自我装配	4
1.4 理想化的细胞	5
1.5 生长的控制	6
1.6 退化与死亡	6
2 细胞生长与增殖	8
2.1 生长与细胞大小	8
2.2 细胞数目	14
2.3 细胞动态	18
2.4 单细胞的动态	21
3 细胞生长与分裂的协调——细胞周期	23
3.1 细胞周期	23
3.2 细胞周期间物质的增加	25
3.3 G_1 期	27
3.4 S期	30
3.5 G_2 期与有丝分裂的开始	33
4 有丝分裂(核分裂)和胞质分裂	37
4.1 前期	37
4.2 中期	40
4.3 后期	43
4.4 末期与胞质分裂	44
4.5 分裂时的代谢	47

5 对生长与周期分析研究的实验探讨	48
5.1 引言	48
5.2 细胞培养	48
5.3 放射性同位素标记	51
5.4 同化与异化	52
5.5 抑制剂	53
5.6 同步性	54
5.7 融合与细胞周期	55
5.8 温度敏感突变体	56
6 生长与分裂调控的假说	57
6.1 引言	57
6.2 中心粒与细胞中心的作用	57
6.3 储存器、大小与比率	60
6.4 分裂的程序	63
6.5 转换概率假说	63
7 细胞生长与分裂的调节	66
7.1 细胞营养	66
7.2 接触与细胞密度	66
7.3 膜现象	67
7.4 细胞分裂抑制素	68
7.5 再生、徒长与增生	68
7.6 癌	68
7.7 细胞死亡与增殖的关系	71

1 绪论

1.1 多样性的统一

自然界是千变万化的，而构成生物界的细胞也是多种多样的。为了了解细胞如何生长和分裂，科学家已经从许多主要的生物种类中筛选出代表品种，有些作肤浅表面的研究，有些作深入细致的分析，后者包括如下较为典型的种类，如细菌 *Escherichia coli*，众所周知的纤毛原生动物 *Tetrahymena pyriformis*，分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe*，洋葱 (*Allium*) 分生细胞，真菌 *Physarum polycephalum*，海胆卵及小鼠成纤维细胞 (如3T3细胞)。本书仅仅叙述有关这些有机体细胞生长和分裂的某些方面的例证。而我们必须寻找其根本的原理。目前还没有较为完整的细胞增殖理论，所以必须比较多种不同类型的细胞之间的异同，才能得出其共通的特性。然而，有没有理由假定不同的有机体之间存在着起共通作用的法则呢？

从广义上说，当我们观察有机体细胞的细胞器或它们的蛋白质和核酸时，细胞的相似性远大于其多样性。这说明形态上的多样性主要表现在大分子的装配模式上。在分子水平上，洋葱根尖细胞的细胞质成分与海胆卵子细胞质成分是很难区分的。当生命出现在地球上时，便包含碳、氢、氧、氮及微量元素等化学物质。科学家们公认地球上的有生命物质的四

种共通的属性：蛋白质、核酸、细胞和膜。在生理学术语上，科学家们公认生物具有三种普遍的机能：细胞生长、细胞分裂和自我复制。尽管生理学家们对这些机能如何加以评论，但终究不能否认生长和分裂是生物界最基本的生命现象的事实。进化越完善越远古的生物，其共通的机制包含得越多。然而进化只产生在进化过程中的各种变异而已。

细胞分裂的过程与贮藏遗传信息的染色体的分离关系密切，遗传信息必须代代相传。与遗传学家观察减数分裂过程一样，Dr. Kemp 专一地研究了分裂过程中基因的组合与分离的重要性和必要的条件。细胞是基因复制与保存本身的机构，这一观点是大家熟知的（DAWKINS, 1978）。这也正好说明了基因的复制是细胞保全本身的手段的看法。无论我们从基因或细胞的角度去探讨问题，细胞分裂的过程都包含细胞质和细胞核的分离。

细胞分裂前细胞为分裂所做的准备过程是不能低估的。一般，正在产生粘液或传递电刺激的后生动物细胞是不能分裂的，这就是通常所称的“功能分化”。而当分裂进行时，细胞必须几乎投入所有的能量和物质，这时对某些与细胞分裂无关的功能停止能量和物质的供应。连续不断分裂的细胞，实际上没有任何功能分化的痕迹，这时的细胞被称为未分化或脱分化的细胞，可能因为分裂是如此基本的现象，因而很少考虑到分裂是分化的一个状态。

当细胞继续分裂时，生长发生在相继的两个分裂之间，即称为间期，间期是细胞为下一次分裂作准备的时期。过去认为细胞分裂的准备工作只是发生在分裂前的几分钟内，这种观点是不正确的。为分裂做好充分准备的细胞以协调的方式进入分裂，分裂产生的每个后代一定具有数量粗略相等

(但不完全相等)的遗传物质及均等的生存机会。如果分裂前的准备被打乱,细胞分裂时就会发生各种类型的畸变,导致显著的变态或不能繁殖后代。

Daniel Mazia是一位研究细胞分裂的科学家,他认为保证细胞准确分裂的问题是生物学研究的最基本问题(DIRKSEN等,1978)。然而,细胞究竟是如何分裂的?这对科学家来说仍是一个谜。这里有意识地使用科学家之称,而不使用生物学家的名称,就是因为对这些问题的研究,现在已经包括了生物物理学家、结晶学家、遗传学家、有机化学家、分子生物学家及许多其他学科的学者。它确是各门学科之间的探索领域,它的发现对生物学、医学科学都有深刻的影响。

1.2 生长和熵

细胞为什么会生长?类似这些有关细胞的问题是不容易回答的。推测进化过程中最早期的生物的特征,了解“最原始”的生物现在的行为,和其他任何物质一样,它们不仅遵循相同的热力学规律,而且受碳化学(有机的)的限制,这看起来是清楚的。在一个以聚合为主要特征系统中,分子随机地被丢失,随着一些更有规律的结构进化,熵不断地减少。在这样的条件下,这些系统必须继续快速的发育与进化,否则会发生相反的情况,而回复到完全的无规律状态(最大限度的熵)。具有熵减的系统,只能进化而不能有选择。随着时间的流逝,那些适应于连续不断的熵减少的系统存留下来,而其他的系统(品种)则消失。生命的形式以蛋白质为基础,结合了可变的核酸,其适应性导致许多使细胞生

长和分裂的调控机制的进化，并且使生命布满了地球上的每个角落。

1.3 自我装配

细胞的生长通过一个自我装配过程来完成，这是一个需要充分评价的重要概念。与编织一件毛衣或建造一座房子不一样，细胞首先要获得它的原料物质（营养物质），合成它自己的结构单位（大分子），然后在没有任何参考模式或外型设计图的情况下建造它自己。就相互关系而言，就如没有预定各事件应该什么时候发生的现有的程序一样，也没有为细胞分裂开绿灯的计时员或数量方面的检查员，细胞本身也没有一部天平去保证在分裂后它的子代一样大小。因为我们熟悉细胞的生长与分裂，而且经常以为所有这些过程都不成问题，关键是要注视细胞分裂是如何发生的。已经推测分裂的细胞已被编成一定的程序，就是说在分子水平上以遗传素的方式起作用，而使细胞内发生恰当的变化。有关细胞内的分子的行为没有什么难以意想的。在一个系统内生长是通过巧妙的自我装配过程来完成，否则这个系统内的事件只能随机地发生。这也许使人难于理解，但一个简单的例子，将为你证明在没有外来的调控下怎样装配和调节可以完成细胞的生长。设想一个细胞的胞质突生长刚好 $6\mu\text{m}$ 长，是什么调节使这一生长至 $6\mu\text{m}$ 处停止？图1-1以一个非常简单的原理为基础用分子的术语提供一个可能的机理。图中的亚单位仅以一种方式连接在一起，没有需要外来的调节去保证胞质生长的准确长度。当然这是一个假说，而相似的过程将在第4章论述。

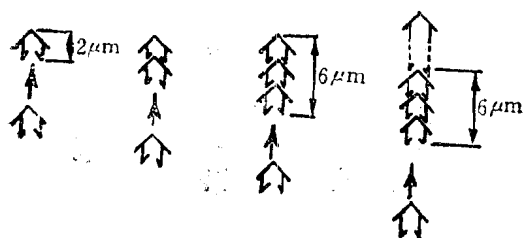


图1-1 生长至一个不变的长度6微米，当第四个亚单位接上链时，第一个键是弱键而丢失

1.4 理想化的细胞

在自然界中主要存在两类生物，即原核生物和真核生物。原核生物的细胞没有一层核膜包裹着染色质，而真核生

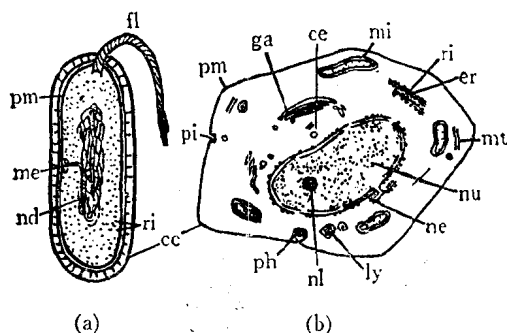


图1-2 杆状细菌 (a) 和真核的动物细胞 (b)
 cc. 细胞外膜 ce. 中心粒 er. 内质网 fl. 鞭毛
 ga. 高尔基体 ly. 溶酶体 me. 间体
 mi. 线粒体 mt. 微管 nd. 类核 nl. 核仁
 nm. 核膜 nu. 核 ph. 吞噬细胞 pi. 胞饮细胞
 pm. 原生质膜 ri. 核糖体

物细胞的细胞核则具一层完整的核膜。在它们的生长过程中没有发现多大的不同，但分裂过程是不同的。大多数真核生物细胞在染色体分离的过程中短期间消失核膜。图1-2表示每一类型的一种理想化的简单的图解形式。两者都有细胞外被、细胞膜和细胞质内含核糖体以及其他一些结构。

大多数原核生物是自养生物，它们能从简单的碳和氮源中合成自己的食物。植物细胞（真核生物）也是自养生物，而动物细胞（真核生物）则不是。动物细胞需要较复杂的前体物或营养。依赖自养生物作为前体物的动物称为异养动物。所有生物也是依赖能量去同化物质变成它们的生物量，而这些能量直接或间接地来自太阳能。整个地球上的绿色植物，成功地占有和适应于把太阳能有效地转变为化学能。

1.5 生长的控制

从三个方面去观察生长的控制。一是与内在的因素有关，它影响生物生物量提高的速度，这种生物量的提高既依赖于所提供的食物或原料物质的可用性，也与环境条件密切相关（请见第2章和第3章）。二是起始与协调分裂的机制（请见第4章和第6章）。三是研究在细胞群体内产生于细胞分裂的细胞数目的控制（请见第2章和第7章）。这三方面必须互相协调，但完成这种协调的机制仍然是比较模糊的。

1.6 退化与死亡

虽然生长与生物量的增大有关，但不可能没有它的重要对立面——细胞死亡。如果一个细菌（例如大肠杆菌）处在

营养肉汤的环境中，它将迅速地繁殖，直至耗尽所有可用于同化的物质。因为生命需要由底物不断提供繁殖所用的能量，所以如果生物体内细胞增殖不受控制，这些底物将被耗尽而切断了能量的供给，生命将趋于死亡。为了避免这种后果的产生，在生长条件变得拥挤和开始变坏时，细胞通常减慢它们的生长，并经常形成孢子，以便使支持生命所需要的能量减少到最小量，至少对于那些能生活在恶劣条件下的细胞来说是这样的。然而许多细胞也将在这个过程中死去。在细胞培养过程中，细胞的脱落过程并不显著，所以若细胞生长较慢、脱落正在发生，这时将出现生长与脱落平衡的“稳定状态”。人们要了解细胞的生长，就必须大量地研究有关整个生物界的退化、衰变、萎缩和死亡。然而，这些课题的研究目前还是不够深入。人们掌握的有关这方面的知识是零碎的。有时，细胞的死亡被认为是具有积极意见的过程，通常与溶酶体有关（图1-2、图1-3），它象是在细胞质内的自杀被囊。细胞死亡对细胞群体的调节关系，将在7.7节讨论。

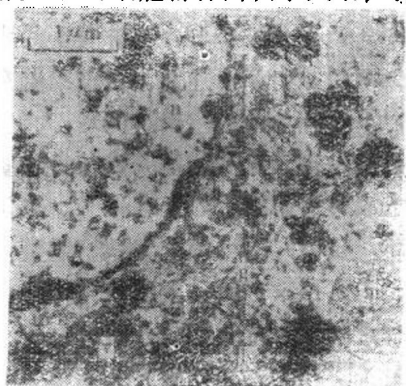


图1-3 具有许多溶酶体(ly)的肾上腺细胞的电子显微照片

照片可见：核(n)，线粒体(m)，脂类液泡(v)，
高尔基体(g)和中心粒(c)

2 细胞生长与增殖

2.1 生长与细胞大小

2.1.1 一般特征

细胞的增大有几种途径，而最普遍的途径是通过合成与积累新的大分子和它们的伴随物质，而由于这些大分子物质的积累，使增大了的细胞内容物的密度和比重保持不变。不言而喻，细胞的增大还能通过水分的累积而发生。然而水分的累积吸收只能达到某一可调节的水平，如果吸收得太多，细胞膜即膨胀使细胞呈水肿状，最后细胞破裂，细胞内容物流出（溶胞作用）。变化性水肿，亦称暂时的水分过多，这种情况在被损伤的组织中是可逆的。虽然细胞在这种情况下明显地变大，但不能称为细胞生长。同理，人们也许会认为，脂肪细胞的空泡内贮存大量的酯类，或植物细胞的一个大的中央液泡充满水液而引起细胞的显著伸长，也是广义上的细胞“增大”。显然，在不同的环境下“生长”需要一定限制的条件，而当被生物学家在没有更多限制的条件下使用“生长”这一术语时，“生长”就意味着细胞成分随着时间不断协调地积累，同时也意味着同时发生且相等的机能能力的增加。

用细胞作为生长的基础单位，细胞大小的增加通常会导致细胞分裂和细胞数目的增加，这种关系成为生物学研究的

一个中心问题。不同类型的细胞有其独特的特征，通过这些特征我们可以识别不同类型的细胞，而细胞的大小是其特征之一。仅凭这一点，我们就可以从不同种类的杆菌中把一个杆菌品种区分出来，或从血液的红细胞中把血小板区分出来。

2.1.2 细胞的重量与组成

重量（质量）是测定生长的有效手段。组织或生物体在其自然状态下称重是以克为单位的，这是湿重。由于细胞非常小，通常以毫克（mg, 10^{-3} g）、微克（ μ g, 10^{-6} g）、纳克（ng, 10^{-9} g），甚至皮克（pg, 10^{-12} g）来表示。细胞水分蒸发后称得的是干重，它通常用来表示无水的重量。干重与湿重之差，即为绝对重量。有时，相似的器官的干重与湿重非常接近，这里的湿重不过是反映了水合物程度的差异。例如在月经期间，子宫内膜细胞水合物程度表现出很大的变化。

干重物质可以通过燃烧即物质灰化做进一步的分析。这一过程中，许多挥发性元素被挥发掉，如大分子中的C、H、O、N等元素的挥发性产物，而保存下来的是盐类及K、Na、Ca、Zn、Cu、Mg等元素的氧化物，它们当中那些较稀有的元素称为微量元素（如Zn、Co），因为它们在生命物质中的含量非常少。尽管如此，它们对代谢还是重要的，缺乏微量元素，生长就不能发生。灰化浓缩这些物质，就可使分析更准确。

称量一个生长的个体或植株是容易的，但称量一个细胞却并非易事，而且它的实际价值也是可疑的。然而，运用浮沉子原理已经把细胞称量出来了。Zeuthen教授把单个变形虫装载在有精细刻度的毛细管里，让变形虫飘浮在含有一

个小气泡的水柱上，通过提供流体静力学压力，沉子能保持在一定的标记上。同时，使无负载的毛细管保持在这一校准的刻度上。两者的压力差能以10pg的重量差表示出来。

利用干涉显微镜检测术的方法可以代替速度慢且需沉浮子的沉浮子法称量细胞。此法需要设计一种从集中器通过标本送来一束光的专门显微镜，标本中由于细胞内的大分子以不同程度折射光线，与那些未通过标本的光锥体比较，到达目镜的光波表现不同程度的迟延。当两束白光被汇聚时出现了干扰现象，产生一种特殊的颜色，这种光干扰类似于石油扩散在水面上的结果。单色光可以测量得这一光干扰的情况，因为物体密度折射和样品内蛋白质密度及其他大分子的折射，两者成一定的比例。这种技术是非常灵敏的，完全可以应用在亚细胞水平中去测定细胞器。而在没有这些专门技术的情况下，要取得一个近似的细胞重量的简易方法是将一大堆细胞称重，测量细胞的数目并计算每个细胞的平均值。

细胞由大约70~75%水分、16~20%蛋白质和7~10%其他物质（包括DNA、RNA、脂类、糖类、多糖、维生素、离子、微量元素等）组成。除水分以外，蛋白质的含量最高，所以它是全部生物量有用的指标和用作生物生长特征的指示物。

2.1.3 生长过程中大分子增加的分析

化学和生物化学分析

细胞生长期间大分子的变化，可以用简单的化学与生物化学操作方法来研究。一些较传统的分析操作方法对分析少数细胞往往不够敏感。所以一般要提供充足的分析材料，分析结果通常用单位数目细胞的平均值表示。如果细胞成分的

分级是采用差速离心，就会完全失去亚细胞水平上的数据。同时，不同组分内的细胞器在制备样品时经常会丢掉一些成分，所以用这种技术进行分析往往是不完全可靠的。

对蛋白质分析的标准程序是蛋白质的Lowry试验，其基本原理是， Cu^{2+} 和一种钼钨酸盐复合物先后与蛋白质的芳(香)烃残基起反应并呈现蓝色。其他类似试验如用地衣酚或二苯胺反应，也能分别对RNA和DNA进行分析。

现在采用的方法是把脂类或多糖等大分子中的特殊类型抽出后作更精细的分析。例如使用气相色谱仪、离子交换树脂、自动氨基酸分析仪、蛋白质序列发生器、免疫法等就能清楚地鉴定大分子内有特性的基团及其部位。

酶是容易借助于其本身进行分析的大分子，因为它们可以与专一的底物起反应。采用已知浓度的底物与酶反应形成能被检出的产物，这样，可以估计反应的速率。一定的限度内，在标准的培育条件下，反应速率是与酶的数量成比例的。但是这仅仅是在培育时间中对活动状态的酶分子数目指标的估计。遗憾的是，细胞内含物时常在分析前，其结构就已经改变了，这意味着原来细胞内天然状态的酶的真正数值未必能获得，因为许多原来有活性的分子已变性或失活。在某种程度上，为了避免这种情况，可以通过在细胞水平进行适当的原位反应，下面将详细叙述。

单细胞分析

这是一种通过某些特殊的吸收光谱探测少量大分子的非常灵敏的技术。这种技术是通过添加荧光物质(染料)给大分子物质，然后经一系列的操作程序，例如联接扫描器、荧光显微镜和整合显微光密度计等，以测定从某些分子荧光标记中产生的不同波长的反射光，从而确定在每个细胞的大分