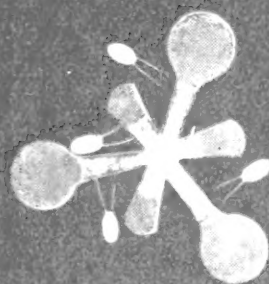


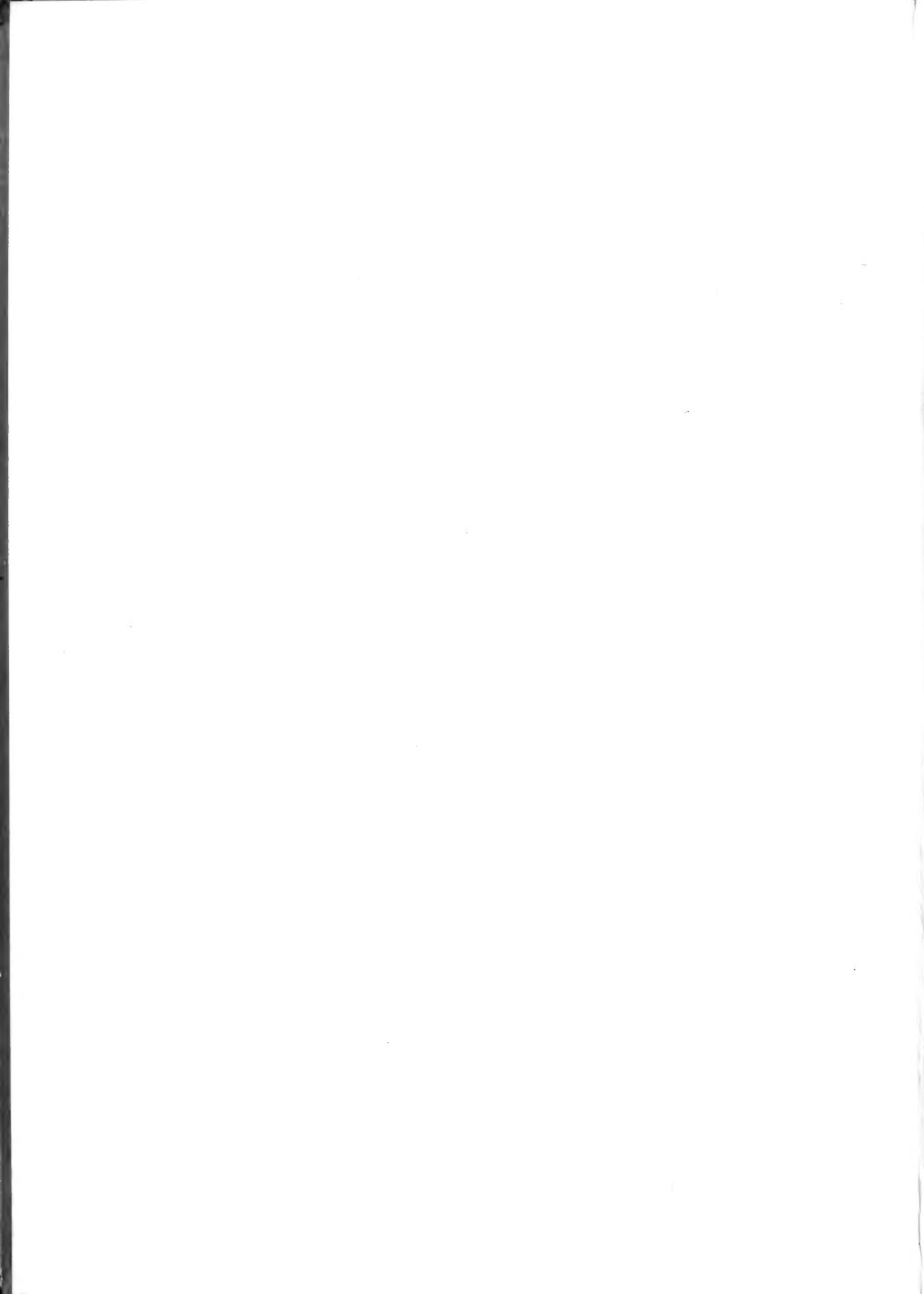
# 细胞分子生物学

下 册

(美) B. 艾伯茨 D. 布 雷 J. 刘易斯 著  
M. 雷 夫 K. 罗伯茨 J. D. 沃森



科学出版社





Digitized by the Internet Archive  
in 2011 with funding from  
Institute of Botany, CAS and Internet Archive



58.189  
161

# 细胞分子生物学

下册

[美] B. 艾伯茨 D. 布雷 J. 刘易斯 著  
M. 雷夫 K. 罗伯茨 J. D. 沃森

庞诗宜 周 郑 张宗梁 译  
叶 敏 全如斌

王亚辉 等 校



科学出版社

1990

256.11



中科院植物所图书馆

S0011790

## 内 容 简 介

本书是近年来细胞生物学方面的一本巨著,也是一本很好的入门指南。内容概括了1981年前所有细胞生物学和分子生物学领域中的主要成果,以现代生物学的观点介绍细胞生物学的主要方面,并以较多的篇幅讨论了发生生物学、组织学、免疫生物学和神经生物学。全书分三部分,共十九章,取材严谨,概念清楚,并附有大量精美插图和详尽的索引。可供细胞生物学、分子生物学研究工作者,特别是研究生和高年级学生参考,也适于大学低年级学生及自学者阅读。

译本分上下两册出版,下册包括第 III 部分,六章。

Bruce Alberts·Dennis Bray·Julian Lewis·Martin Raff  
Keith Roberts·James D. Watson  
MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL  
Garland Publishing, Inc., 1983

## 细胞分子生物学

下 册

【美】 B. 艾伯茨 D. 布雷 J. 刘易斯 著  
M. 雷夫 K. 罗伯茨 J. D. 沃森

周 郑 张宗梁 译  
庞诗宜 叶 敏 全如斌

王亚辉 等校

责任编辑 姜梦兰

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100707

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

\*

1990 年 12 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/16  
1990 年 12 月 第 一 次 印 刷 印张: 24 插页: 2  
印数: 0001—1300 字数: 562 000

ISBN 7-03-001802-8/Q·260

定价: 27.90 元

# 目 录

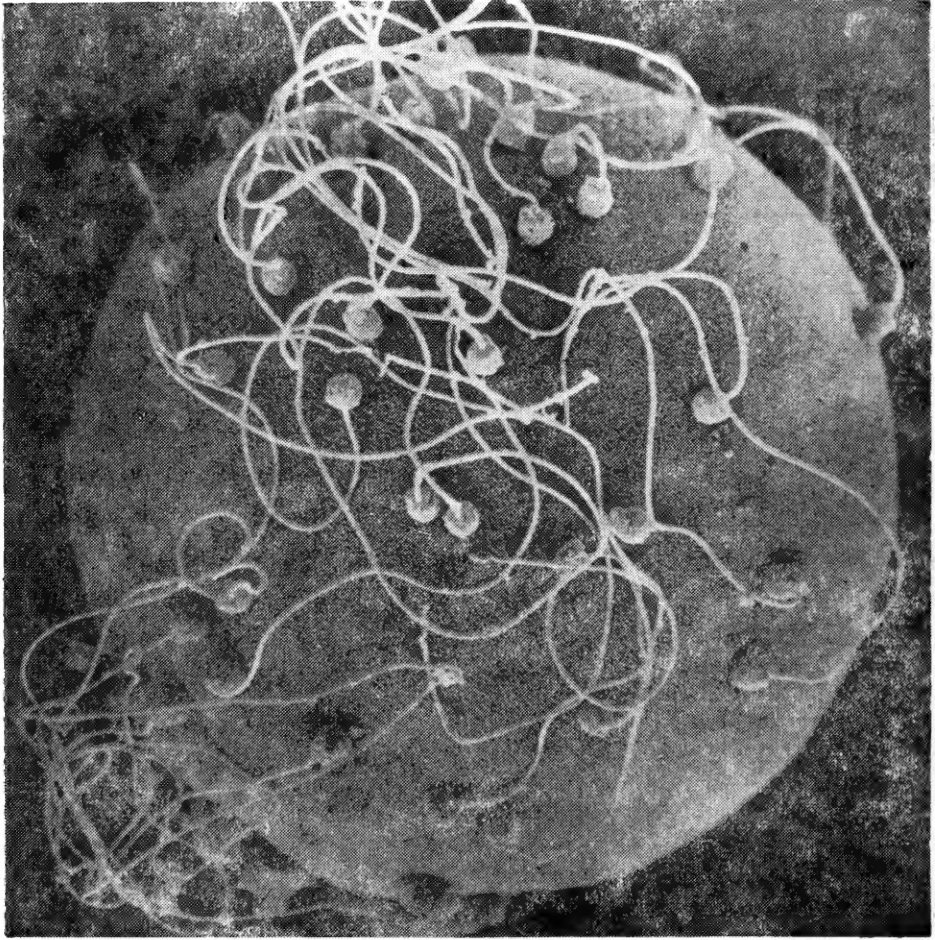
## III 从细胞到多细胞生物体

<b>第十四章 生殖细胞和受精</b> .....	3
性的利益.....	3
减数分裂.....	10
配子.....	22
受精.....	36
<b>第十五章 发育的细胞机理</b> .....	45
卵裂和囊胚形成.....	45
原肠形成、神经胚形成和体节形成.....	48
小鼠格局形成的早期步骤.....	57
决定与分化.....	66
空间布局.....	81
肢体发育中的位置信息.....	88
上皮发育中的相互诱导作用.....	102
逐个细胞地研究多细胞动物的发育: 线虫.....	104
迁移细胞.....	112
<b>第十六章 分化细胞和组织维持</b> .....	117
分化状态的维持.....	117
具有永久性细胞的组织.....	122
以简单倍增来更新.....	128
通过干细胞来更新: 表皮.....	136
由多潜能干细胞进行更新: 血细胞的形成.....	145
静止的干细胞: 骨骼肌.....	155
软的细胞和坚硬的基质: 骨骼结缔组织的生长、更替和修复.....	160
成体身体的区域稳定性.....	165
<b>第十七章 免疫系统</b> .....	172
免疫性的细胞基础.....	173
抗体的功能特点.....	184
抗体的精细结构.....	196
抗体多样性的产生.....	201
补体系统.....	210
T淋巴细胞和细胞介导免疫.....	216
<b>第十八章 神经系统</b> .....	231

神经系统的细胞简介.....	231
电压门控通道和动作电位.....	235
突触传递.....	253
通道调节和记忆.....	270
感觉输入.....	275
神经细胞结构的维持和发育.....	286
神经肌肉连接的发育.....	294
神经元定位分布图和视觉系统的发育.....	301
<b>第十九章 植物细胞的特征</b> .....	<b>308</b>
细胞壁的重要意义.....	308
细胞间的相互作用和通讯.....	319
植物细胞的内部结构.....	328
细胞生长和分裂.....	343
<b>参考文献</b> .....	<b>355</b>



### III 从细胞到多细胞生物体



蛤卵的扫描电镜照片,有许多精子附着在它的表面。(David Epel 赠)

## 第十四章 生殖细胞和受精

生殖并不一定需要性。例如，变形虫靠简单的有丝分裂来繁殖；水螅 (*Hydra*) 以身体的中部向外出芽产生完整的子代 (图 14-1)；而海葵和海产蠕虫分裂为二，每一半机体再生出缺失的另一半。但是这样的无性生殖 (asexual reproduction) 是简单和直接的，所得到的子代与亲本机体完全一样。另一方面，有性生殖 (sexual reproduction) 包括由物种的两个不同个体而来的染色体组混合而产生的子代，它通常彼此不同，并跟它们的双亲亦不同。似乎有遗传变化结果的有性生殖有很大的好处，因为众多的植物和动物都采用有性生殖，甚至许多原核生物和单细胞的真核生物也有有性生殖的能力。本章涉及有性生殖的细胞机制。在详细讨论机制工作之前，我们将暂不考虑它的生存的理由和今后的作用。

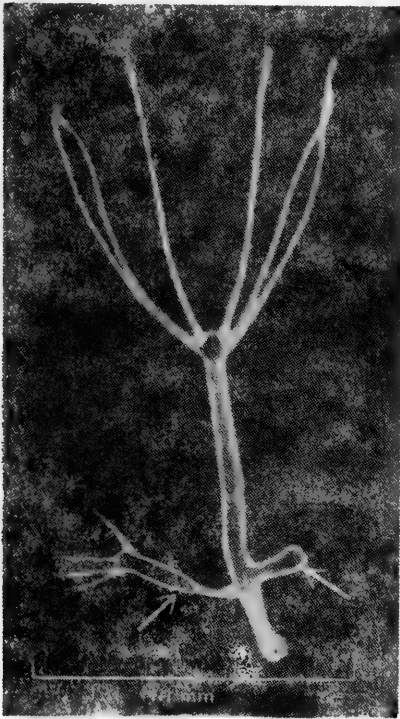


图 14-1 水螅的照片，两个新的机体(箭头)正从它出芽长出。子代在遗传上和它们的亲本完全一样，最后两者分离并独立生活。(Amata Hornbrush 赠)

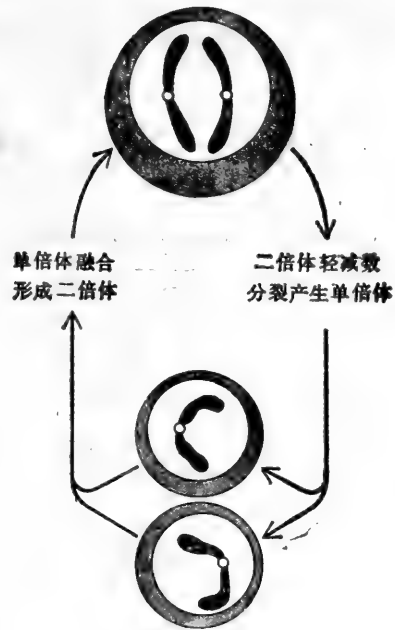


图 14-2 性周期包括细胞的单倍体和二倍体世代的交替。

### 性的利益<sup>1</sup>

有性生殖周期包括携带单组染色体细胞的单倍体世代，和携带双组染色体细胞的二

倍体世代的交替。两个单倍体细胞的染色体组混合形成二倍体细胞。当一个二倍体世代的细胞经减数分裂过程分裂成新的单倍体细胞时，通过减数分裂双组染色体的基因被分配成单组染色体组（图 14-2）。在减数分裂过程中染色体之间的遗传重组使新的单倍体世代的每一个细胞的基因得以重新分配，它们一部分来源于上一单倍体世代的一个细胞，另一部分则来自另一个。因此，通过单倍性、融合、二倍性和减数分裂周期，打破了原有的基因组合，建立了新的基因组合。

**在多细胞动物中二倍体时期复杂而长，单倍体时期简单而短暂**

在性周期过程中，通常细胞都在二倍体时期靠普通的有丝分裂增殖。有些原始生物，例如某些类型的酵母是例外的，仅单倍体细胞借有丝分裂增殖，二倍体细胞一旦形成便立即进行减数分裂。在低等植物，例如苔藓和蕨类，单倍体和二倍体时期都是重要的。然而在有花植物中单倍体时期非常简短，而二倍体时期扩展到包括发育和繁殖的一段很长时间。几乎所有的多细胞动物包括全部脊椎动物亦是如此。实际上它们整个生活周期几乎在二倍体时期度过，而单倍体细胞仅短暂地存在，根本不分裂，并为了两性融合而高度分化（图 14-3）。我们将在下面讨论占优势的二倍体生活周期、为进化创造了重要的机会。

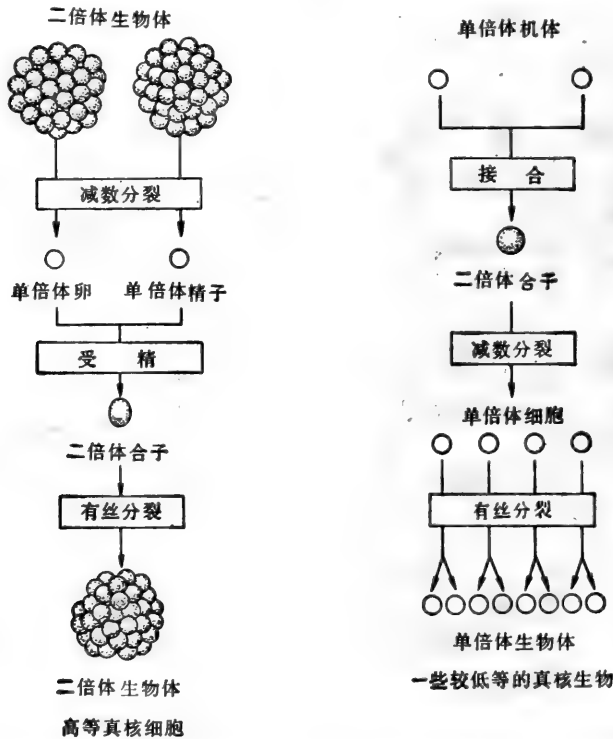


图 14-3 图解在高等真核生物内细胞在二倍体时期如何增殖形成一个多细胞机体，只有配子是单倍体的。与之相反，在一些较低等真核生物中单倍体细胞增殖，只有合子是二倍体细胞，它于交配之后短暂地存在。单倍体细胞用颜色表示。

为性的融合而特化的单倍体细胞称为配子 (gametes)。典型的配子有两种类型：一种大而不活动叫做卵 (egg 或 ovum)；另一种小而活动，叫做精子 (sperm 或 spermatozoon) (图 14-4)。当二倍体时期，配子融合后，细胞增殖并分化形成一个复杂的多细胞

生物。在大多数动物中，在种系（germ line）细胞和体细胞之间能找到一个有用的差别（但植物没有这种差别），前者产生下一代的配子，而后者形成身体的其余部分且不留后代。在某种意义上，体细胞仅仅为帮助种系细胞的存活和繁殖而存在。

### 有性生殖对生物在无法预料而易变的环境中的竞争有利

有性生殖的机制是精致的，耗费是很大的。它带来什么好处呢？为什么要进行呢？两性个体产生难以预料的不相似的子代，它的偶然的基因型看来至少可代表坏的变化和好的变化。为什么两性个体在竞争中会胜过靠无性过程产生的个体？虽然这问题仍不断使得遗传学家们为难，一般的结论似乎认为，通过有性生殖重新混和的基因有助于物种在不可预

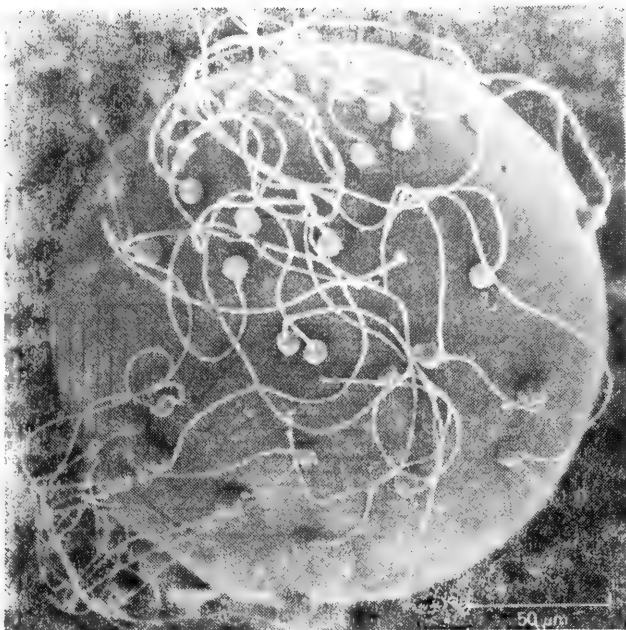


图 14-4 蛤卵的扫描电镜照片，在它的表面有许多精子。  
(David Epel 赠)

言的易变的环境中存活下来。假使亲体产生许多具有广泛变异的基因组合的子代，那么其中至少有一个会有机会适合未来的环境。

我们在这里不准备详细讨论有性生殖对竞争带来的好处，而要集中讨论一个略为不同的问题：一个物种以有性的方式生殖，在它漫长的演化过程中将有什么结果？为什么几乎所有最复杂的生物都通过有性生殖而不通过无性生殖传代？

### 有性生殖有助于在大群体中建立有利的等位基因

进化在很大程度上依赖于突变，改变存在的基因，在原位上创造一个新的等位基因，即这些基因的变种。假定在一个群体中两个个体发生有利的突变，分别影响各个不同的遗传位点，因而影响不同的功能。在一个无性生殖的物种内，这两个个体各产生一个突变型子代的无性繁殖系，这两个无性繁殖系将竞争直到其中的一个战胜为止。由突变创造的两个有利的等位基因之一，将因此而在群体内传播，而另一个等位基因最终消失。这两个突变不可能使物种成员都得益，除非它们存在于同一个细胞系内；而且由于有利的突变是少有的，一般要经过很长时间才发生一次。另一方面，在一个有性生殖物种中，可借交配和重组把突变所创建的、在不同的个体上产生的、并影响不同位点的、有利的新的等位基因带到同一基因组中去。几个这样有利的新的等位基因能够同时在种群中传播而不是彼此竞争（图 14-5）。然而，详细的计算表明，这样的好处仅在非常大的种群中才有意义（大于 100 万）。

然而，一个复杂生物的进化，仅仅要求引入经改良的已有基因是不够的。它需要创建

## 新基因来从事新的功能。

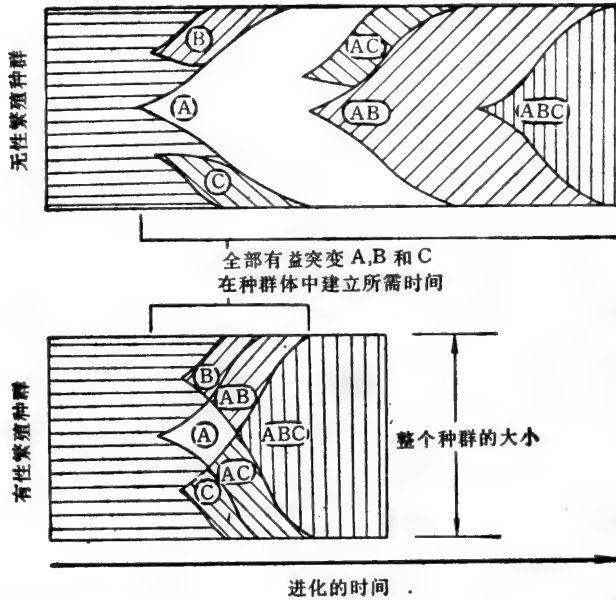


图 14-5 图解说明有性生殖如何有助于有利突变在种群内的传播, A, B 和 C 代表存在于三个不同部位三个有利突变, 三者中 A 代表最适宜突变, 当个体同时携带 A, B 和 C 三个突变时是最适宜的。在无性繁殖种群中, 突变 A, B 和 C 最初出现在单独的个体中, 这些个体彼此竞争如同与原始非突变型一样; A 胜利并固定在种群内, 而 B 和 C 消灭。直到突变 B 重新出现在一个来源于突变 A 的个体中时才产生 AB 个体; 直到突变 C 出现在一个 AB 个体中时才产生 ABC 个体。在有性繁殖种群内, 突变 A, B 及 C 和上述一样, 单独地产生于单个个体中, 但是现在组合的 AB, AC 和 ABC 基因型可以迅速地由遗传重组建立。这样所有这三个有利突变同时在群体中传播, 使种群迅速成为 ABC 基因型。

## 新基因借复制和趋异而进化

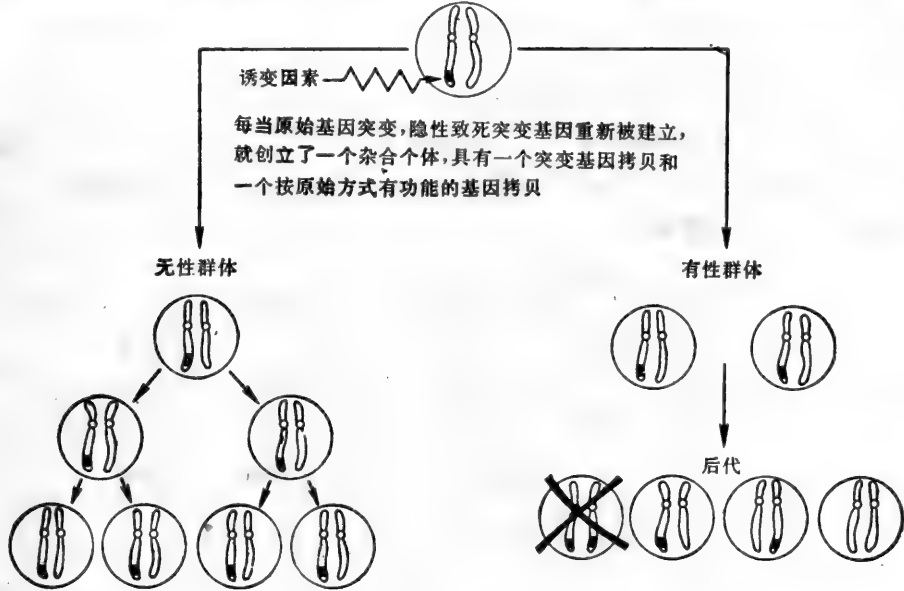
在多细胞动物中许多蛋白质可以分为族: 如胶原、珠蛋白、肌动蛋白、丝氨酸蛋白酶等等, 同族的蛋白质在功能上和氨基酸顺序上都有相似之处。毫无疑问, 每一族都从单一祖基因通过复制和趋异过程进化而来。一个蛋白质族中的不同成员往往是身体的不同组织所特有的, 在那里它们执行类似而特异的任务。新基因通过已有基因的趋异和特化而产生清楚地解释了复杂的多细胞机体的进化。然而我们将看到, 事件的详细顺序就二倍体和单倍体物种来说是非常不同的。二倍体物种有一个重要的优点: 每一个基因有一个闲置的拷贝, 而这一闲置的拷贝会突变并用作革新的原料。单倍体物种就没有这种方便的手段来向更大而更复杂的基因组进化。为了了解机制, 我们必须首先仔细地解释性和二倍性之间的关系。

## 有性生殖使一个二倍体物种保持二倍体?

二倍体机体的每一个基因包含两个拷贝; 在多数情况下单个拷贝足以维持健康和生存。一个破坏机能的重要基因的突变在单倍体个体中是致死的, 但是在二倍体中, 假使两个基因拷贝中只有一个受影响, 可以是无害的。通常, 二倍体生物的基因组内保留着许多

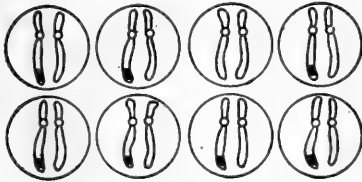


这样的隐性致死突变等位基因。然而，有性生殖对它们的频率有限制。那些双亲都携带相同基因的隐性致死突变的个体会继承两个都是突变基因拷贝，而得不到好的拷贝。这样的个体将死亡，而它们的突变基因拷贝亦将随之一起死亡。在群体内突变基因愈普遍，通过这种机理消除的比率也愈高。因此在突变等位基因的消除率和它由新的突变产生率

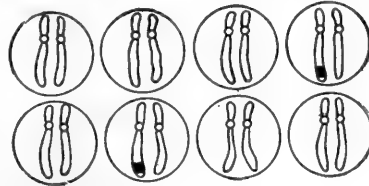


杂合的无性个体产生的子代全部相似于杂合体并且有生育力，在右方所示的机构为排除隐性致死基因不工作。

当两个杂合的个体有性交配，它们的子代中有些继承了隐性致死基因的两个拷贝和没有功能的基因拷贝，因而死亡。这帮助从群体中排除突变基因。



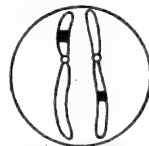
在群体内很大比例的个体带有隐性致死突变，只保留一个有功能基因拷贝。



隐性致死基因在群体中很少，大多数个体有两个有功能基因拷贝。



隐性致死突变以同样的方式堆积在许多不同部位，经许多代以后，无性群体的一个典型成员将只有多数原始基因的一个功能拷贝，因此是功能的单倍体。



隐性致死突变发生在其他部位，以同样方式保持在一个很低的频率，一个有性群体的典型成员将在极少数部位有这样的突变，在多数基因中保留了两个功能拷贝。

图 14-6 略图表明有性生殖如何使二倍体机体在进化过程中保持二倍体。为了简便起见，只考虑了隐性致死突变，隐性有害的突变理由亦是相似的。

之间会达到平衡。在平衡时，隐性突变致死等位基因虽然远较其在单倍体种群中的为普遍，但仍然是罕见的：在提到的那个位点上的绝大多数个体是真正的二倍体，具有两个有功能的基因拷贝。同样原理应用到退化突变上它仅有害而不致死。

与此相反，我们要考虑到一个种群最初是由无性生殖而来的二倍体个体组成的。这里它们对两个基因拷贝中一个受影响的隐性的致死或有害突变没有选择余地。杂合的个体将没有因有性生殖重组而产生没有生活力的纯合个体的风险。这样经过许多代，隐性有害突变将在基因组内积累直到它从二倍体性退化到这样一种状况：此时其 DNA 总量仍与以往一样，但原有的每个必不可少的基因，仅保留一个有功能的拷贝。用这种方法这种生物就变成功能上的单倍体了。因此没有有性生殖，二倍体物种就不能保持二倍体，只有通过有性生殖才行（图 14-6）。

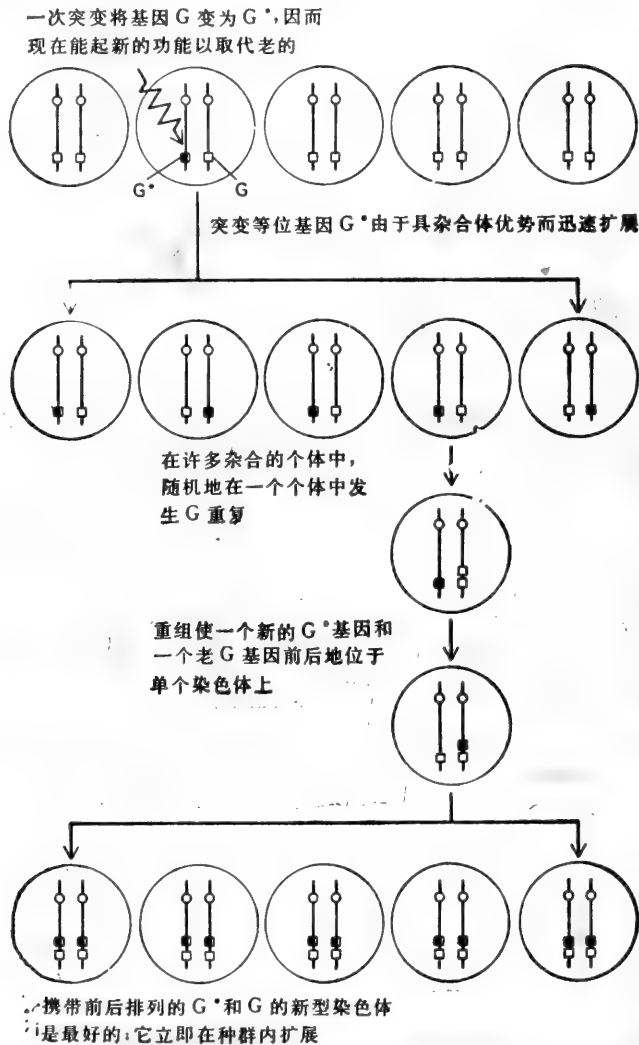


图 14-7 有性生殖的二倍体生物通过“突变，扩展和重复”的途径产生一个新基因 (G<sup>\*</sup>)。

二倍体物种每一个基因有一个闲置的拷贝，能自由突变以执行新的功能<sup>2</sup>

我们已经说过隐性有害突变是最普遍的类型，现在让我们转而考虑改变了一个存在

基因而使它能执行一个有价值的新功能的突变。通常，突变将会在同时损害基因的原有功能。假使原有功能是有活力的，那么这变化对一个单倍体机体来说是不幸的，但是在二倍体生物中两个基因拷贝中的一个发生突变不仅是可忍受的，而且是有益的。杂合个体既得益于老基因的功能又得益于新基因的功能。具有两个老的等位基因的拷贝或两个新等位基因拷贝的纯合个体在适应上要差一些。在这种杂合子有利的情况上下，突变基因会通过有性二倍体种群迅速扩展直到平衡，此时老的和新的等位基因出现频率高，杂合个体数量亦很大（这种称为平衡多态的现象，已为实验所充分证明）。然而，当两个杂合子交配，按照通常孟德尔定律，它们的子代大部分将是适应稍差的纯合子。但是这情况不会一成不变的，会有办法向前发展的。

### 一个二倍体物种借增加新基因能迅速地丰富它的基因组<sup>3</sup>

在所有生物中，自发的基因重复不时发生：一个包含一个基因G拷贝的染色体通过DNA复制错误产生一个含有前后两个基因G拷贝的染色体。重复本身并不有利，也仅见于极少数个体中。不过，我们假定它发生在一个有利突变等位基因G\* 由于杂合体优势而在种群内保持很高频率与原先等位基因G共存的位点上(图14-7)。于是在含GG(具有重复)的染色体的二倍体细胞中，带G\* 等位基因的与GG染色体配对的同源染色体产生GG/G\* 基因型的机率是很高的。在减数分裂时(见下)借遗传重组能够产生具GG\* 染色体的配子。在这些配子中，原始的基因G和突变的基因G\* 前后排列，已不是两个竞占同一个座位的等位基因，而是各有自己座位的两个分离的基因了。这是一次成功的组合，它迅速繁殖直到整个种群均由GG\*/GG\* 纯合体所组成(图14-7)。具有这种基因型的每一个体不仅有老基因G和新基因G\* 的所具有的好处，它也能将这种好处传给它的全部子代。

如此，在有性二倍体物种内，新基因能够由已有基因的备用拷贝的突变而产生；新基因能够通过杂合体优势不丢失原始基因而变得普遍；最后，它们通过基因重复和遗传重组作为附加物被插入。这一系列事件只能出现在二倍体物种内，单倍体物种的更新较为困难。假若在获得新基因的过程中不丢失老的基因，它必须一直等到更新突变发生在已带有重复的适当位点上，而发生这类突变的个体将是极少的。由于特定的突变和特定的重复两者均仅偶尔发生，单倍体物种不得不化很长时间来等待它们发生结合(图14-8)。详细地计算表明，二倍体生物用具新效果的新基因来扩大并丰富其基因组的速率比单倍体生物快数百或数千倍。

总之，有性生殖保持二倍性，反过来二倍性给物种以特殊机会来进化出更大、更复杂和更适应的基因组。

现在我们要探讨性别的细胞机制的细节。首先将讨论发生遗传的重组和种系二倍体细胞分裂产生单倍体配子的减数分裂事件，然后讨论配子本身，最后讨论配子融合形成新的二倍体生物的受精过程。

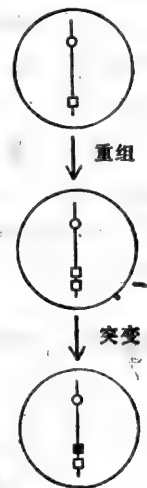


图14-8 单倍体生物中新基因的建立。这一系列事件看来比图14-7所示的简单得多，但是进程却非常慢。

## 小结

有性生殖包括二倍体和单倍体时期的周期性交替：二倍体细胞借减数分裂形成单倍体细胞，单倍体细胞在受精过程中双双融合形成新的二倍体细胞。在此过程中，基因组混合并重组得到一个具有基因已经重新分配的个体。在高等动植物上，生活周期的大部分处于二倍体阶段，单倍体阶段非常短暂。进化可能有利于有性生殖，因为随机的遗传重组会提高子代在一个不可预料而易变的环境中存活的机会。同时，性能促进有利突变在一个大的种群中传播。性对保持二倍性亦是必需的，因而为在高等动植物中新基因的迅速进化创造了条件。

## 减数分裂

观察的结果使我们了解生殖细胞是单倍体，所以必须靠细胞分裂的一种特殊机制产生，同时这也是提出染色体携带遗传信息的第一批观察结果之一。在1883年，在进行一种蠕虫（马副蛔虫 *Parascaris equorum*）发育的细胞学研究时，发现每个卵和精子核内只含有两条染色体，因而受精卵含有四条染色体。因此遗传的染色体理论能够解释长期未能解释的疑问，即尽管卵子和精子的体积差异悬殊，但母体和父体对子代的性状的贡献是相等的。

这一发现的另一重要提示是，生殖细胞必须经过一种特殊类型的核分裂才能形成，在这核分裂中染色体组被精确地减半。在达到减数的减数分裂中染色体减少的行为变得比最初所设想的更为复杂。嗣后，直到1930年，由于大量细胞学和遗传学相结合的艰苦研究的结果，才确立了减数分裂过程的重要特征。

### 减数分裂包括两次核分裂而不是一次

除性染色体外，一个二倍体核内每一条染色体有着两份拷贝，一份来自父方，另一份来自母方。这两份拷贝称为同源染色体（homologs）。在普通的有丝分裂之前，每一条同源染色体均经复制，两份拷贝保持在一起为姊妹染色单体。这些姊妹染色单体排列在纺锤体上，其动粒丝各自指向一极。结果姊妹单体在后期被彼此分开，每一子细胞接受每一同源染色体的一份拷贝。但由二倍体细胞在减数分裂过程中产生的每个单倍体配子必定只有每对同源染色体中的一条。这种需要对细胞分裂的机制有一额外的要求，因为它意味着同源染色体一定要能彼此识别，并在其排列在纺锤体上以前配对。减数分裂所特有的每一染色体母方和父方拷贝配对的机制将在后面章节讨论。

若同源染色体配对有一种机制。减数分裂在原则上应在同源染色体在M期配对之前由单个有丝分裂周期的铈变省略了染色体的复制（S期）而发生的。结果细胞分裂能够直接地产生两个单倍体细胞。然而，实际的减数分裂过程更为复杂。在同源染色体配对之前，它们经过复制产生一对紧密联合的姊妹染色单体。减数分裂不同于有丝分裂之处在于姊妹染色单体的行为如同一个整体，就像染色体复制没有发生一样。首先，每个同源染色体就象他们是单个似的进行活动，寻找其同源对象并与之配对。配成的对即二价体，然后排列在纺锤体上。在后期两个同源染色体被分配到相对的两极，每一个仍然由

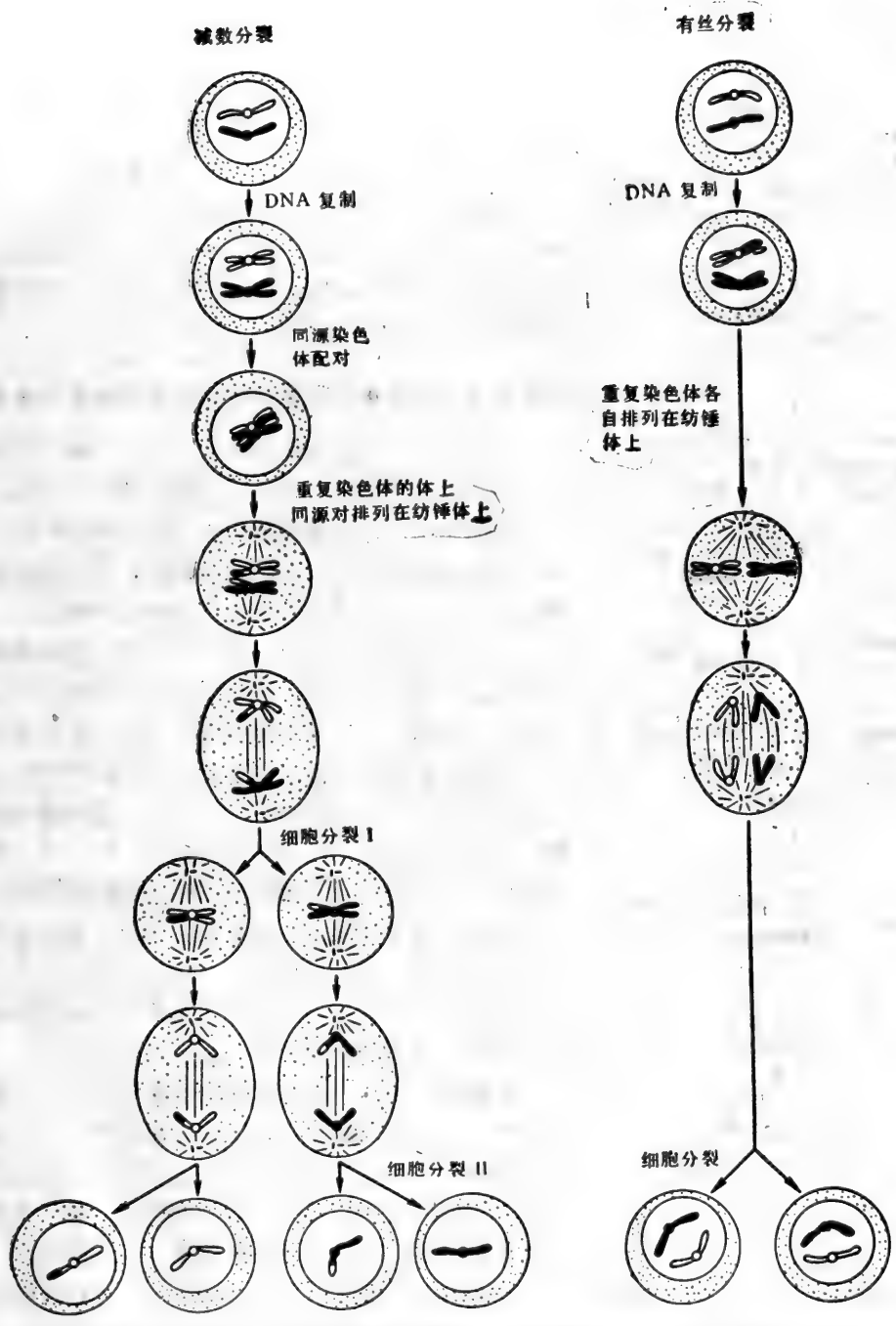


图 14-9 比较减数分裂和正常有丝分裂过程的略图。为了清楚起见仅示一组同源染色体。同源染色体配对是减数分裂所特有的；因为每一染色体是重复的，在配对前以相连姊妹染色单体形式存在，故需两次核分裂才能产生单倍体配子。因此每个二倍体细胞通过减数分裂产生四个单倍体细胞。

相联的姊妹染色单体组成。因此，当细胞减数分裂时，每一个子细胞接受两个同源染色体中的一个同源染色体的两份拷贝。因而这次分裂（减数分裂 I）的两个子细胞含有二倍体量的 DNA，但是与正常的二倍体细胞有两点不同：（1）每一个染色体的两份 DNA

拷贝都来自原来细胞中两个同源染色体之一(父方或母方同源染色体);(2)这两份拷贝是以紧密结合的姊妹染色单体所形成的单一染色体的形式被接受的(图 14-9)。

现在实际配子核可以简单地通过第二次细胞分裂,减数分裂 II 形成,在减数分裂 II 中染色体不经复制即排列在第二次分裂的纺锤体上,姊妹染色单体像正常有丝分裂一样分开,产生真单倍体 DNA 含量的细胞。这样,减数分裂由伴有染色体复制阶段的两次核分裂所组成,因而每一个细胞经过减数分裂产生四个单倍体细胞(图 14-9)。

### 同源非姊妹染色单体之间借交换增进遗传的再分配

我们已经知道基因可由两个不同个体配子的融合而混合。但光凭这种办法还不能产生遗传的变异。同一父母的两个子代没有完全相像的,除非它们是同卵双生。这是由于早在两配子融合以前,早已在减数分裂过程中发生过两种不同的遗传再分配的缘故。

一种再分配是在减数分裂 I 时子细胞之间不同母方和父方同源染色体随机分布的结果,因为每一配子得到一个来自母方和父方染色体的不同混合物(图 14-10 A)。仅按这一事实,任一个体的细胞原则上能产生  $2^n$  个遗传性不同的配子,这里  $n$  是染色体的单倍数。例如人,每一个体至少能产生  $2^{23} = 8.4 \times 10^6$  个遗传性不同的配子。但实际上的数目远较此数为大,因为在减数分裂 I 的漫长的前期发生同源染色体某些部分互换的染色体交换过程,每一对人的染色体上平均发生 2—3 次交换。这过程弄乱了配子内每一条染色体的遗传组成,如图 14-10 B 所示。

染色体交换涉及每两个染色单体内单个母方或父方 DNA 双螺旋的断裂和借遗传重组过程将其彼此交互重新接起来。此过程中已知的分子细节第五章已有叙述。重组发生在减数分裂 I 的前期,在两条姊妹染色单体紧捆在一起,分不出各个单体来的时候(见后)。在这长长前期的更晚时候,每一染色体的两个分离染色单体又变得清楚可见。现在看到它们在着丝粒处相连,在每个二价体中可以鉴别四个染色单体中的每一个属于这个或那个同源染色体。两个同源染色体仍在父方和母方染色单体间发生交叉处彼此保持接触。每一个接触点称为交叉(chiasma,复数 chiasmata),可以看到四个染色单体中有两个在同源

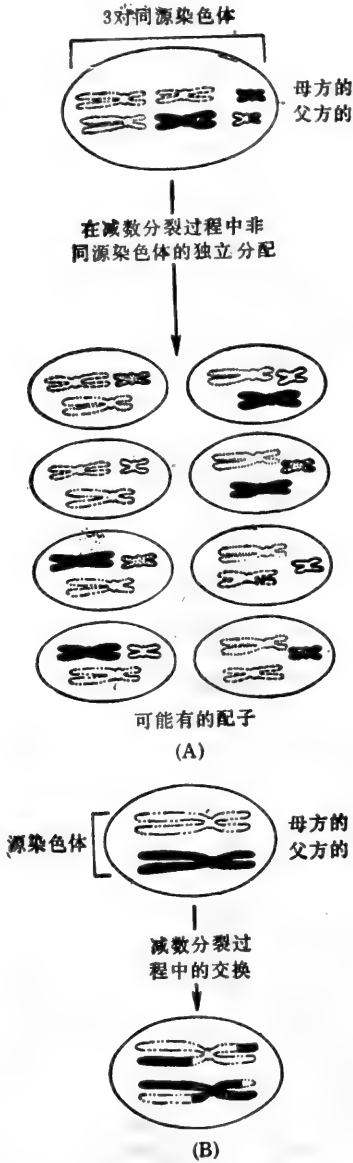


图 14-10 图解说明减数分裂过程中发生的对遗传物质再分配的两个主要起作用的事件。两种机制都增加营有性生殖的生物的遗传变异。(A)在第一次减数分裂过程中母方和父方同源染色体的独立分配,一具  $n$  个染色体的生物产生  $2^n$  个不同的单倍体配子,这里  $n = 3$  有 8 种如图所示的可能有的不同配子。(B)在减数分裂前期 I 交换使同源染色体互换节段,因而在各染色体上基因再分配。



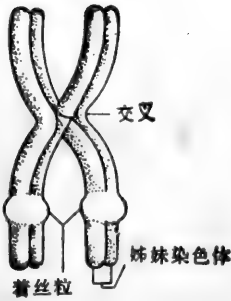


图 14-11 在转入减数分裂 I 中期阶段, 配对的同源染色体的简图。

单个的交换事件早在前期已经发生, 造成一个交叉。注意现在四条染色单体排成明显的两对姊妹染色单体, 每对都紧密并列并在其着丝粒处相连接。因而这里所示的整个的单位常被称为一条二价体。



图 14-12 在双线期含多个交叉的几个二价体的光学显微镜照片。这些大的蝗虫染色体为这类细胞学观察提供了特别有用的材料。(Bernard John 赠)

染色体间交叉(图 14-11)。因而交叉是先前的观察不到的交换事件的形态学结果。

在减数分裂的这个时期, 每对同源染色体或二价体通常至少有一个交叉使它们结合在一起。许多二价体含有不止一个的交叉, 这反映了在同源染色体间可以发生多处交换的事实(图 14-12 和 14-13)。

### 联会丝复合体介导染色体配对

在减数分裂 I 前期, 当染色体配对(联会)和分离(联会消失)时, 在染色体上发生精致的形态学变化。此前期可以按这些形态学变化而分成五个连续的阶段——细线期, 偶线期, 粗线期, 双线期和终变期。最醒目的事件是偶线期(zygotene)。当称为联会丝复合体(synaptonemal complex)的特化结构在同源染色体间开始发育时, 开始了配对的染色体联会。联会一完成, 粗线期(pachytene)即开始, 它一般延续几天, 直到终变期(diplotene)开始时联会才消失, 在此时第一次见到交叉。

遗传重组要求重组的染色体之间严格对齐。正好在粗线期以前形成并在粗线期以后消失的联会丝复合体(图 14-14)使同源染色体结合在一起并严格排齐, 被认为是发生交叉事件所必需的。联合丝复合体包括一个长的梯状的蛋白质心, 同源染色体在其两侧严格对齐形成一条长线状染色体对(二价体, 图 14-15)。在每一条同源染色体中姊妹染色单体紧密地包装在一起, 它们的 DNA 自蛋白质梯的同侧伸出呈一系列的侧环。因而当同源染色体沿着它们的长轴紧密并列在联会丝复合体上时,

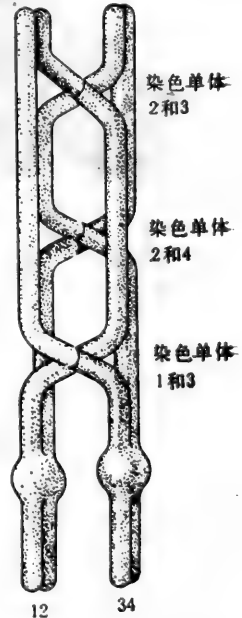


图 14-13 简图示与图 14-11 中的相似的, 但由于三个分开的交换事件的结果而含有 3 个不同的交叉。注意二价体中每一染色体上两个染色单体的每一个都可与另一染色体的两条染色单体之一发生交换。例如这里染色单体 3 与染色单体 1 和染色单体 2 进行了互换。

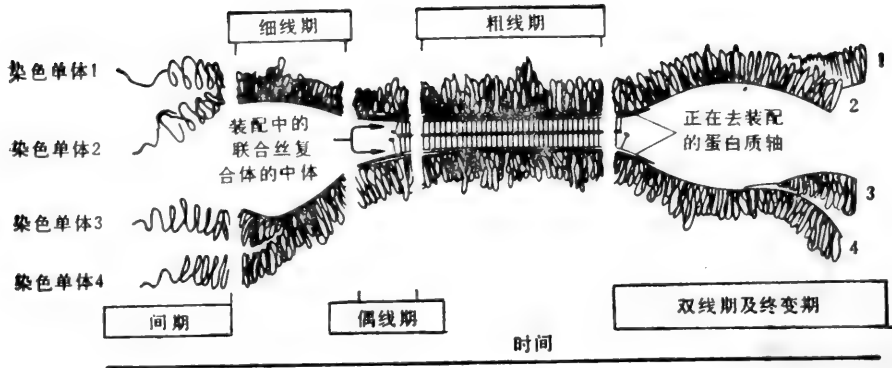


图 14-14 图解说明减数分裂前期 I 过程中染色体联会和联会消失的时间程序。注意已形成的完整联会丝复合体存在于粗线期的始终。

将要进行重组的父方和母方染色单体彼此在蛋白质梯两侧相距 100nm 以上(图 14-16)。

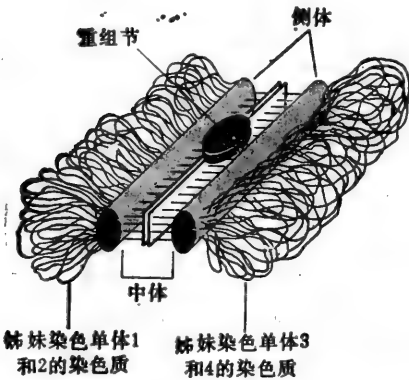


图 14-15 典型联会丝复合体的略图示复合体的侧体和中体,并包括一个重组节(将在文中描述)。仅示长的梯状复合体的一小段。

根据细胞学的研究,可把沿每一个同源染色体的绳状蛋白质轴的形成看作染色体联会的前导,当配对进行时,轴看来彼此粘着成为联会丝复合体的侧体,形成蛋白质梯的两侧。轴和侧体都含有一种具有独特银染特性的蛋白质,使这些结构能在光学和电镜下看到(图 14-17)。

不清楚是什么导致染色体的同源部分在偶线期准确地排齐。因为一个同源染色体的染色质和它的配偶体的染色质在联会丝复合体中是完全分开定位的,这就提示配对的专一性是由轴本身所介导的。一种意见认为,在这些轴上的蛋白质的构象最初必定是在该处染色体的染色质精确构造的支配下装配起来的。假如轴随后以“相似的相配”的机制彼此配对,那么轴的排齐可能就间接地把接触的染色体的同源区域按其染色质结构来对

齐(图 14-18)。某些逐点的匹配的机制对解释观察到的现象是必需的,即两个配对同源染色体之一出现了染色体的倒位区段时,通常(不是必然)会导致偶线期正常拉链状联会发生暂时中断,允许同源基因甚至在倒位情况下联会(图 14-19 和 14-20),减数分裂的各个时期被概括并描述于图 14-21。

### 重组节被认为介导染色单体互换<sup>7</sup>

联会丝复合体为重组事件提供所需结构框架,但可能并不直接参与重组。活泼的重组过程被认为由大的重组节(recombination nodules)所介导。重组节是圆形、椭圆形或棒状含蛋白质的集合体,直径大约 90 nm(一个分子量为 400 000,大的球蛋白分子的直径约为 10 nm,可供对比),重组节位于联会丝复合体间隙中,像把一个篮球放在两同源

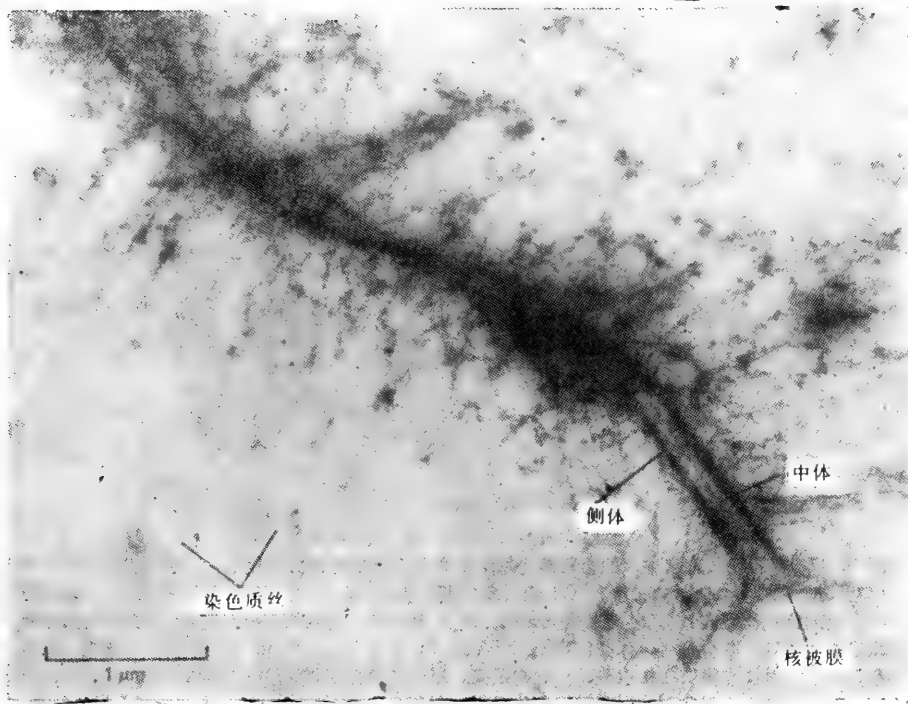
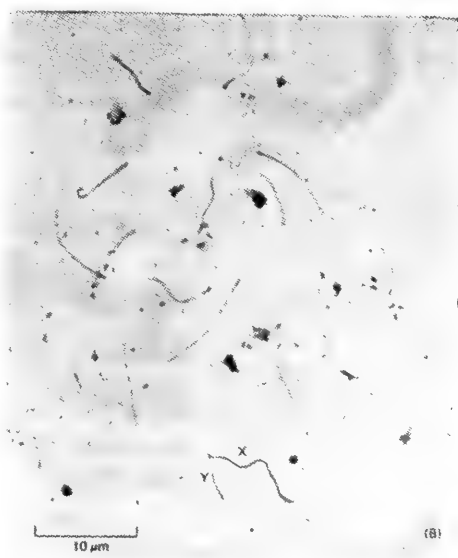
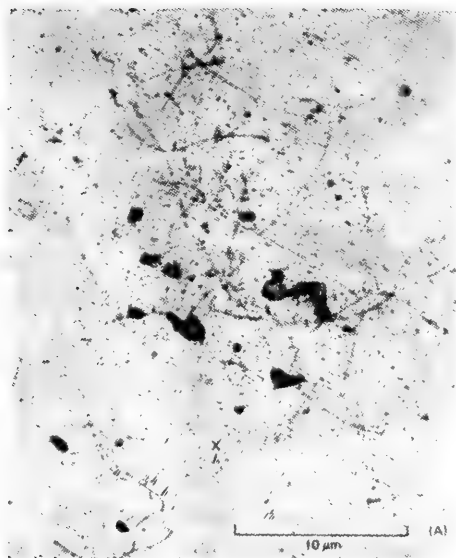
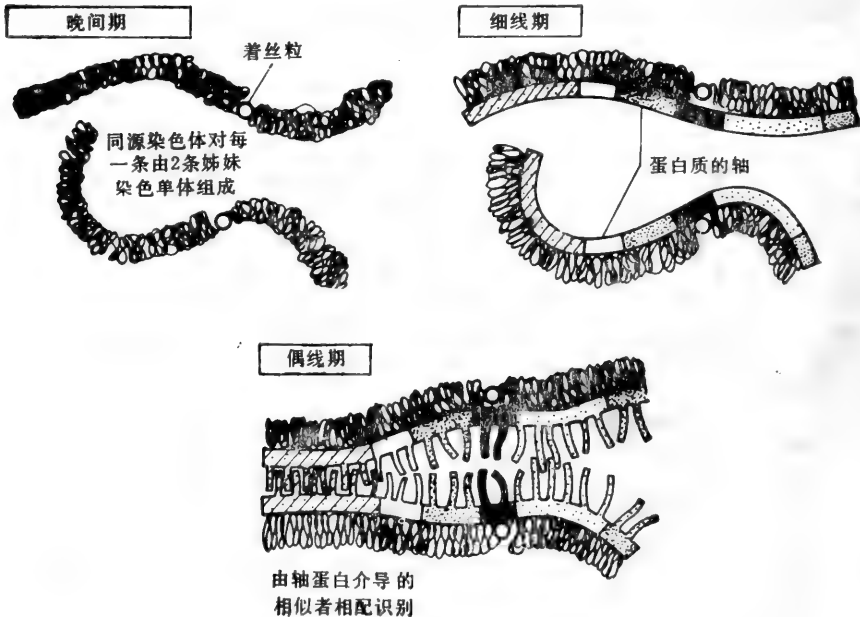


图 14-16 电镜照片示叙利亚田鼠精母细胞粗线期二价体的一部分。整体装片经染色及处理以示联会丝复合体和相联染色质的平面铺展。染色质丝自联会丝复合体的两个侧体辐射出压扁了的侧环。每一侧体是一同源染色体的轴；联会丝复合体由细的横向纤维联系的平行相联的侧体加上第三条线状的中体所形成。联会丝复合体沿二价体心部扭转，但靠近其终止在核膜处的末端部分则直而粗。(引自 M. J. Moses and A. J. Jolani. *J. Ultrastruct. Res.* 54: 109, 1976)





**图 14-17** 经银染的整装铺展的小鼠精母细胞全套联会丝复合体的电镜照片。减数分裂的(A)早(偶线期)(B)中(粗线期)和(C)晚(双线期)前期。(A)在联会中(偶线期):由于轴还没有联会的染色体型式,它们看起来是分开的。然后,轴移向一起,并在一个或多个联会起始部位有适当的间隔时,联会丝复合体往往自末端开始形成。性染色体(X和Y)之间的分隔显示出染色体为了配对往往需要在核内移动很长的距离。暗色小体是核仁。(B)联会完成(粗线期):当联会丝复合体将全部成对的同源常染色体完全连接起来时,联会便完成了。X和Y并不完全联合。交换发生在染色质(染色单体)链之间,在这些标本上看不清楚。(C)联会消失(双线期):轴在即将解聚之前分开,标志着联会结束。在联会丝复合体仍保持在一起的地方,被认为代表发生过交换之处。随后,染色质浓缩,染色单体可见,交叉指示交换。(未发表照片 Montrose J. Moses 赠)



**图 14-18** 有可能发生的相似者配对的高度概括图解,说明在偶线期所见的同源染色体配对。按照这种见解,细线期染色体上的蛋白质轴获得的局部特征取决于每一染色体在该处染色质结构的某些特征。

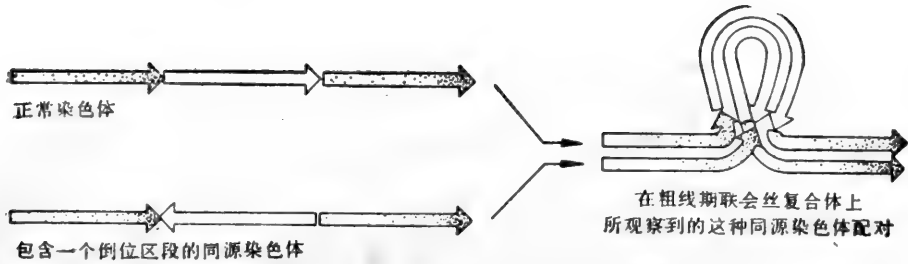


图 14-19 在一个正常染色体和具一倒位区段的同源染色体间联会丝复合体形成的略图。这种结构证明一个局部的相似的相配配对办法使得同源染色体结合在一起。

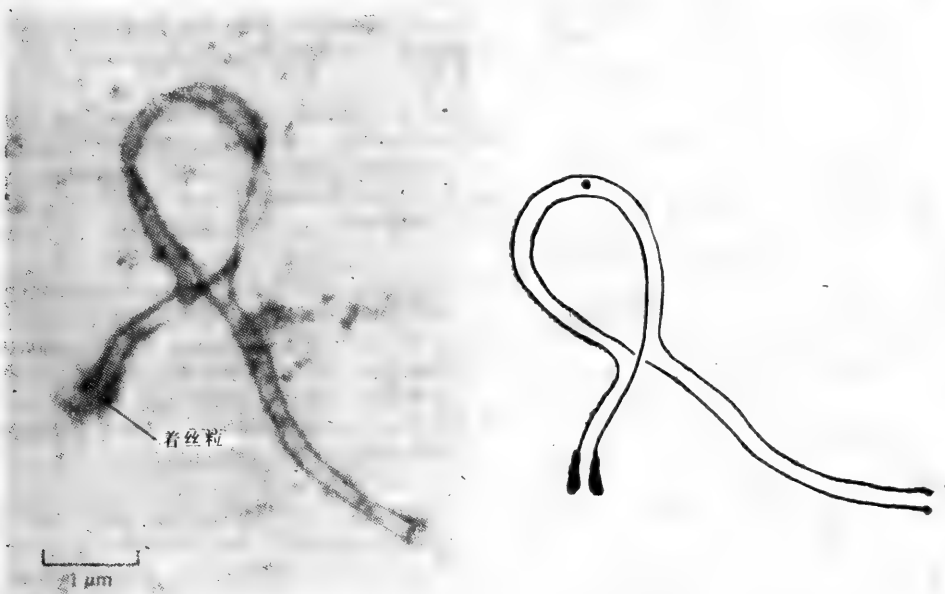


图 14-20 处于粗线期的两个紧密联会的小鼠同源染色体的电镜照片和简图,其中之一含有一个倒位。在环上可见一重组节。(引自 P. A. Poorman, M. J. Moses, T. H. Roderick, and M. T. Davisson, *Chromosoma* 83: 419, 1981)

染色单体之间的梯子上一样(见图 14-15), 它们被认为是标志着大的多酶“重组机械”的部位, 该机械使父方和母方染色单体上 DNA 的局部区域穿过 100 nm 宽的联会丝复合体而相遇。

关于重组节这种功能的证据是间接的:

1. 节的总数与晚前期所见的交叉总数大致相等。
2. 节沿联会丝复合体分布和交换事件的分布相同。例如, 像交换事件本身, 它们在某些将异染色质结合在一起的联会丝复合体的区域是不存在的。而且, 遗传和细胞学的测量揭示, 一个交换事件存在将会阻止第二个交换在染色体的邻近位置上发生。同样, 节也有彼此不靠得很近的倾向。
3. 有些果蝇突变引起交换在染色体上的不正常的分布, 也引起重组频率大大减少; 在

这里可发现重组节相应变少，其分布的改变与交换的分布改变平行。这种相关强有力地提示重组节决定交换事件的部位。

4. 遗传重组被认为涉及在每一交换事件部位上的有限的 DNA 合成。电镜放射自显术表明有放射活性的 DNA 前体首先掺入位于或靠近重组节处的粗线期 DNA。

因为有多少重组节就有多少交换事件，它们在交换开始中的作用提示重组节在使相

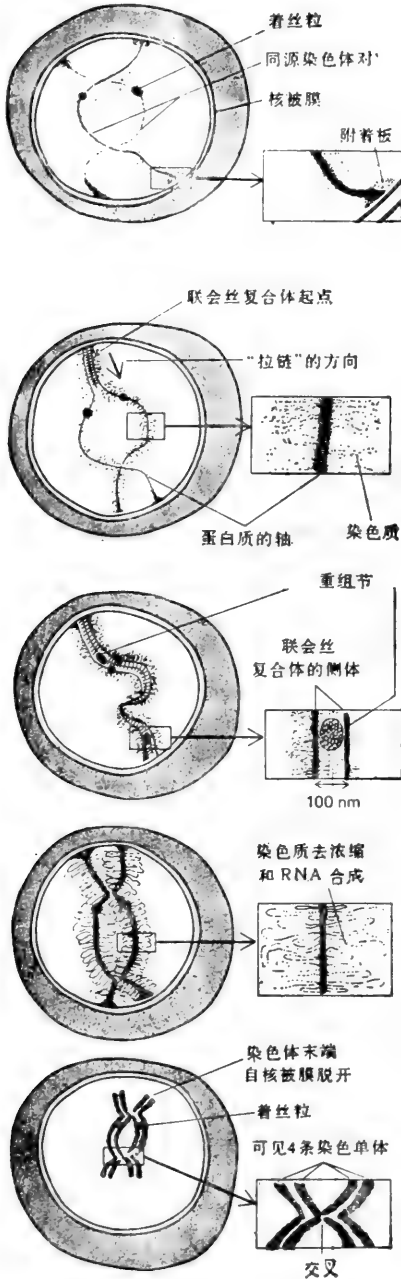


图14-21 (A) 减数分裂前期 I 的五个阶段

**细线期 (leptotene)** 前期 I 始于细线期,此时第一次看到每一条染色体从它的分裂间期的构象浓缩产生一条细长而具有蛋白质的中央轴的丝。每一条染色体的两端通过称作附着板 (attachment plaque) 的特化结构附着在核被膜。虽然每一染色体经复制并包含二条姊妹染色单体,但这些染色单体通常紧密地并列,因此每一条染色体看起来似乎是单一的、在前期末的双线期或终变期之前是看不到分离的染色单体的。

**偶线期 (zygotene)** 在二同源染色体之间联会或配对一开始,细线期结束,前期的偶线期阶段便开始了。最初的识别要求同源染色体在一定距离内彼此相识别。当两个染色体的同源末端在核膜上相遇,并自两端以拉链状方式继续向内,使二同源染色体并非对齐时联会就开始了。在其他例子中,联会在染色体的

内部区域开始,并向末端前进,产生同样型式的并列。因此可以认为相对染色体上的每一个基因被带到与它同源的基因并列的位置上。在同源染色体配对时,其绳索状蛋白质的轴相遇形成称为联会丝复合体长梯状结构的两个侧体或“边”。在减数分裂前期 I 每一配对而成的染色体通常称为二价体。但是由于配对后的每一同源染色体包含两条紧紧并列的姊妹染色单体,最好把每个染色体对看作为四分体(另一常用的术语)。

**粗线期 (pachytene)** 整个染色体的联会一完成,细胞就被认为进入前期的粗线期了,粗线期要维持几天。在这时期大的重组节出现在联会丝复合体的间隙并介导染色体的互换。这种互换导致两个非姊妹染色单体(即分别来自 2 配对的同源染色体之一)之间的交换,虽然在粗线期还看不见,每一个这样的交换以后表现为一个交叉。

**双线期 (diplotene)** 联会消失开始于减数分裂前期 I 的双线期,联会丝复合体溶解,使一个二价染色体上的两条同源染色体彼此拉开一些。然而,每一个二价染色体仍通过一个或多个交叉保持连接,标志着发生过交换的部位。卵母细胞(发育中的卵)双线期可以持续几个月或几年,由于就在这时期染色体去浓缩,并从事 RNA 的合成,为卵准备贮藏物质。在极端情况下双线期染色体能非常活跃地合成 RNA,并大大扩展形成见于两栖类和某些其他生物的灯刷染色体。

**终变期 (diakinesis)** 由双线期不易察觉地渐渐进入转入中期的终变期阶段, RNA 合成停止,染色体浓缩、变粗并自核被膜脱离。每一二价体中可很清楚地看到包含 4 条分开的染色单体,每一对姊妹染色单体在它们的着丝粒处相连接,而发生过的交换的非姊妹染色单体则在交叉处相连接。



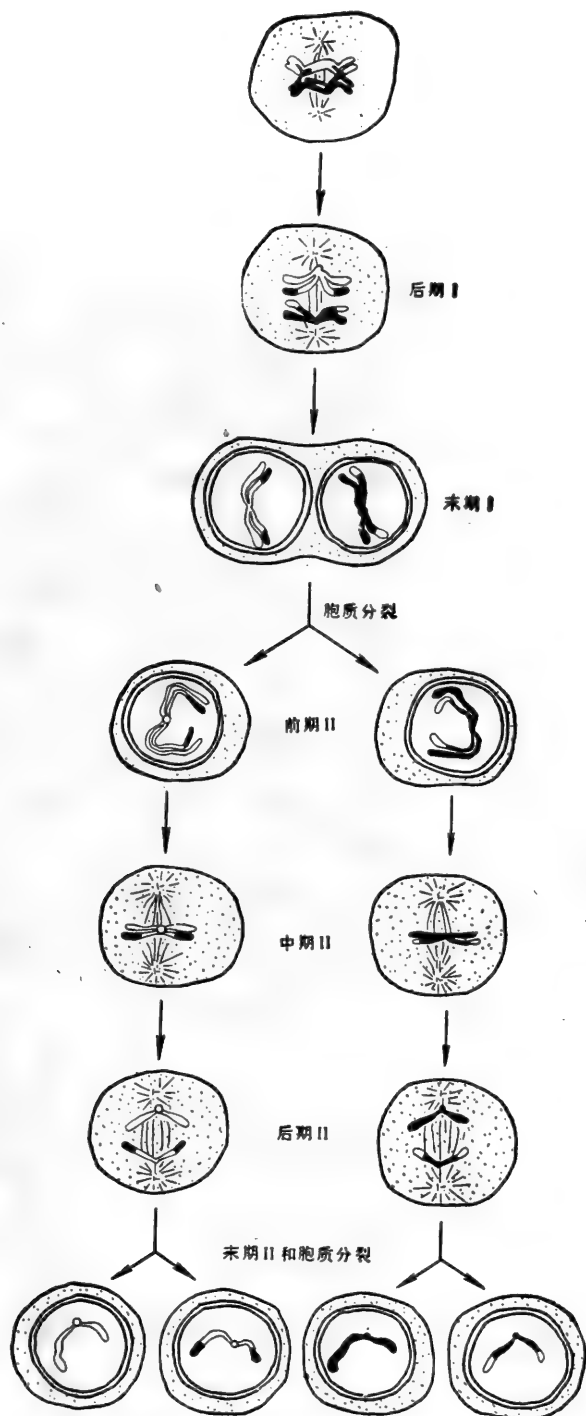


图 14-21 (B) 减数分裂其余的阶段

当长长的前期 I 结束以后，不间以 DNA 合成阶段的两次相继的核分裂将减数分裂一直进行到底，在典型情况下这些剩下的减数分裂阶段仅占整个减数分裂所需全部时间的 10% 或更少，它们按有丝分裂相应的时期命名。因此减数分裂 I 其余部分包括中期 I、后期 I 和末期 I，在第一次分裂末期染色体组已从四倍体恢复到二倍体，正像有丝分裂一样，从一个细胞形成两个细胞。这两类染色体的根本区别在着丝粒处相连的两个姊妹染色单体分到一个细胞中去，而不象在有丝分裂中那样两个染色单体分开，各到一个细胞中去。第二次分裂迅速随之而来，包括没有染色体复制短暂的间期 II，接着是前期 II、中期 II、后期 II 和末期 II。最后，从一个二倍体细胞经过减数分裂产生四个单倍体细胞。

对同源染色体上染色单体重组中起极为重要的作用。遗憾的是有关它们的结构或作用机制至今尚不清楚。

### 减数分裂过程中，交叉在染色体分离中起重要作用

和介导遗传再分配一样，交换看来对两同源染色体分离到两个子细胞核去是极为重要的。这是由于正是交叉在后期 I 之前一直将父本和母本的同源染色体保持在一起，起着通常有丝分裂中的着丝粒的作用。因此在减数分裂时缺乏染色体交换的突变体生物中，有些染色体在中期 I 没有交叉，因而不能正常地分离。结果，产生的配子中有很大大比例含染色体过多或过少。

现在已经清楚，在正常的有丝分裂和减数分裂 I 中的染色体分离至少有两大主要差异。(1) 由于在有丝分裂过程中，每一姊妹染色单体上的动粒与指向相反方向的动粒纤维相系，而在减数分裂中期 I 时在两姊妹染色单体上的动粒则均与同向的动粒纤维相系 (图 14-22)；(2) 在有丝分裂过程中每一染色单体的极向运动由姊妹动粒的分离所触发 (由此后期开始)，而减数分裂后期 I 运动看来由保持姊妹染色单体臂紧密并列的力的瓦解所起，并进一步解开使同源的父方和母方染色体保持在一起的交叉。这推论不仅解释了为什么在许多生物中，在中期 I 时交叉对染色体的正常排列是必需的，而且亦解释了为什么在后期 I 所产生的染色体趋向于具有非粘着的姊妹染色单体臂，使之与正常有丝分裂染色体相比时有着不寻常“外展” (splayed-out) 的外形 (图 14-22)。

### 性染色体的配对保证它们也进行分离

我们已经解释过同源染色体如何配对以使它们分离到子细胞中去。但在雄性哺乳动物中不同源的性染色体情况如何？雌性有两条 X 染色体，它们像其他同源染色体一样配对和分离。但是雄性只有一条 X 和一条 Y 染色体，要是精子含有一条 Y 或一条 X 染色体而不是两者都有或两者都没

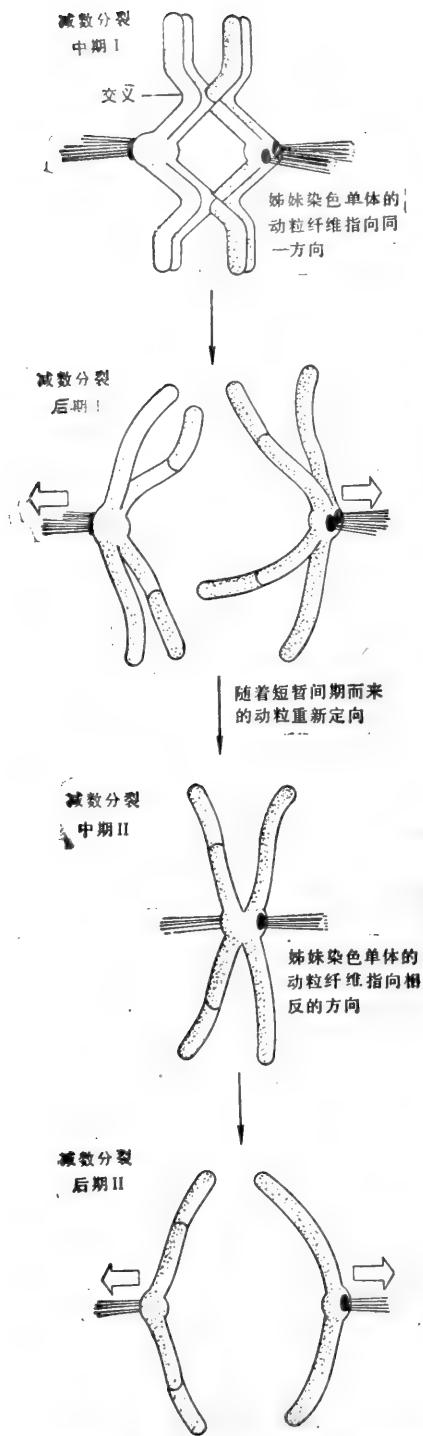


图 14-22 在减数分裂 I 和减数分裂 II 中染色体排列(在中期)和分离(在后期)的机制的比较。在减数分裂 II 中所用的机制和正常有丝分裂的相同 (见第 11 章)。

有的话，它们就必须在中期 I 配对。存在于 X 和 Y 性染色体之间的、使之能在减数分裂 I 前期配对的一小段同源区，使这种必要的配对成为可能。这样便保证了 X 和 Y 染色体在纺锤体上的平均分配，并仅产生两种类型的精子：含一条 Y 染色体的精子会产生雄性胚胎；含一条 X 染色体的精子会产生雌性胚胎。

### 减数分裂 II 与一次正常有丝分裂相似

构成减数分裂的两次相继细胞分裂中，减数分裂 I 几乎占据全部的时间，而且远为复杂（图 14-23），它亦有许多独有的特征。例如，S 期中的 DNA 复制比正常的要长得得多。而且，细胞可以在减数分裂 I 前期保持几天、几个月或甚至于几年，取决于正在形成的配子和物种。在此延长了的时期中核膜保持完整，仅在前期 I 进入中期 I 纺锤丝开始形成时才消失。

减数分裂 I 之末，核膜在两子核周围重新形成，短暂的间期开始。在此阶段染色体多少去浓缩，但很快又重新浓缩，前期 II 开始了。由于在此期间不合成 DNA，在有些生物中染色体看来几乎是直接从一次分裂期进入另一分裂期。在所有生物中，前期 II 都是短暂的：当新的纺锤体形成时核膜就破裂，以后中期 II、后期 II、末期 II 很快地接踵而来。和有丝分裂一样，动粒丝在姊妹染色体单体上形成并从着丝粒向相反方向伸展。两个姊妹染色体单体一直在中期板上保持在一起，直到在后期由其动粒突然分离而放开为止。因而与分裂 I 不同，分裂 II 极相似于正常有丝分裂。唯一主要区别是每一染色体只有一个拷贝而不是两个。

核膜在末期 II 产生的 4 个单倍体核周围形成后，减数分裂便完成了（见图 14-21B）。我们现在知道，脊椎动物卵在减数分裂结束前已充分发育（在有的例子中甚至已经受精），而精子却只是刚开始发育。

### 小结

在减数分裂中二次连续的细胞分裂，从单个二倍体细胞产生四个单倍体细胞。在动物中，卵和精子的形成都以相似的方式开始。在两种情况下，减数分裂都是减数分裂 I 的

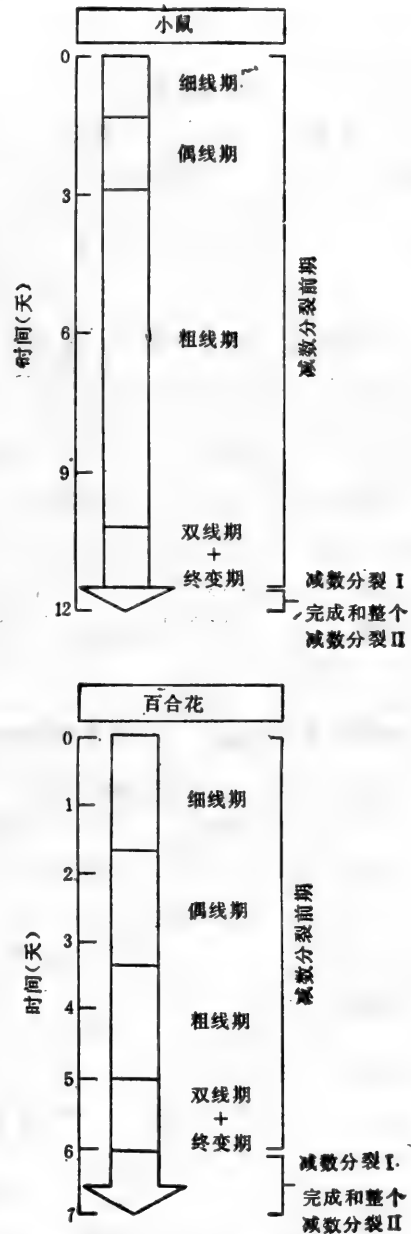


图 14-23 图表比较在图 14-21 所示的减数分裂的每一阶段所需要的时间数。图示一个雄性哺乳动物(小鼠)和一种植物(百合)时间的近似值。同一品种的雄性和雌性配子(卵和精子)时间有差异，对不同物种的同种配子也是如此。例如，减数分裂在男人需持续 24 天，小鼠 12 天。然而在所有例子中，减数分裂前期 I 都比减数分裂的其他阶段之和要长得多。

前期在减数分裂中占优势,能占整个减数分裂时期的90%。在此时,每一个染色体包含两个紧密相连的姊妹染色单体。染色体交叉发生在前期I粗线期阶段,此时每一对同源染色体借联会丝复合体保持对齐。每一个交换被认为由一个大的重组节所引导,并导致形成一个保持到后期I的交叉。在第一次减数分裂时,染色体对中仍然由相连的姊妹染色单体组成的每一条染色体被分配到每一个子细胞中去。第二次没有DNA合成的细胞分裂紧接而来,每一个姊妹染色单体被分离到分开的单倍体细胞内。

## 配 子

在所有脊椎动物胚胎中,某些细胞在发育的早期被挑选为配子的远祖。这些原生殖细胞移向正在发育中的生殖腺(雌性为卵巢,雄性为睾丸),在那里经过一段时期有丝分裂增殖后,经减数分裂并分化为成熟的配子。经交配后卵和精子融合,周期又重新开始。

在哺乳动物胚胎中导致某些细胞变成生殖细胞的因素还不清楚。但是至少在一种生物中已知的决定因子是卵细胞质的一个(或一些)组。在果蝇中,细胞质的一个特化区域——极质,位于卵的后端,含有小而富于RNA的颗粒(极颗粒);在卵含极颗粒的一端所形成的细胞成为原生殖细胞,并最终移向生殖腺形成卵母细胞与精子。假使将极质注射到卵的前端,那些在正常情况下原来会发育为体细胞的细胞便发育为原生殖细胞(见图15-41,84页)。

### 在高等动物中卵是唯一能够发育为新个体的细胞

至少在一方面,卵是动物细胞中最非凡的,一旦被激活,它们就能在数天或数周内产生一个完整的新个体。在高等动物这是卵所独有的特性:在受精过程中与精子融合开始了发育的程序,逐渐产生一个新个体。

大多数非哺乳动物卵,发育程序的早期部分主要包括快速的细胞分裂,即卵裂,在此过程中胚胎的总量通常保持恒定。卵一开始是很大的,随着每次分裂,进行卵裂的细胞体积逐渐减小,直到达到与成体的体细胞的正常大小为止。虽然在卵裂早期合成大量DNA和蛋白质,但RNA合成(基因转录)却不需要:用药物抑制RNA合成,卵裂照常进行,甚至在一个细胞核已被除去的激动卵上,卵裂能继续进行(虽然是不正常的)。解释是这样的:在受精以前这些卵已经积累了大量储备的信使RNA、核糖体、tRNA和全部大分子合成所需的前体。特别大量储备的营养物是卵在体外没有外源营养时进行长期胚胎发育所需的;例如,由于这一原因,两栖类的卵要比哺乳类的卵大得多。那些淡水和海产无脊椎动物,例如从体外小的卵发育的海胆,通常很快地发育出能取食的幼虫。

### 卵是具独有特征的高度特化的细胞<sup>9</sup>

在发育方面来看,卵是动物中最不受限制的细胞:它能产生生物内任何一种类型的细胞。然而,它决不是一个未分化的细胞。它高度特化的单一功能是产生新个体,因而它有许多独有的特征。

一个卵的最明显的鉴别性特征是其巨大的体积。卵典型地呈球形或卵圆形,在人和海胆其直径为60—150 $\mu\text{m}$ 。在蛙和鱼为1—2mm,在鸟和爬行类则为数厘米(记住一个典

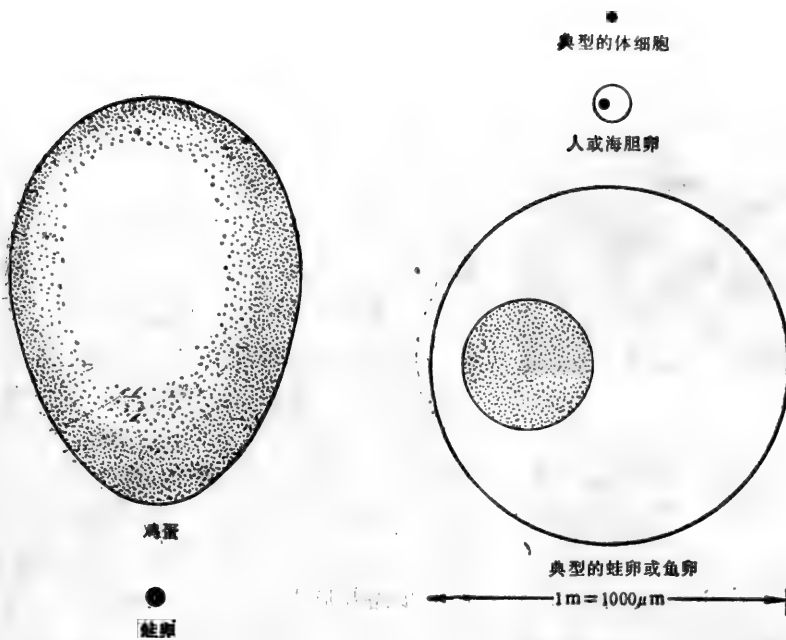


图 14-24 两种不同卵的实际体积。

图 14-25 各种卵与典型体细胞比较时的相对体积。

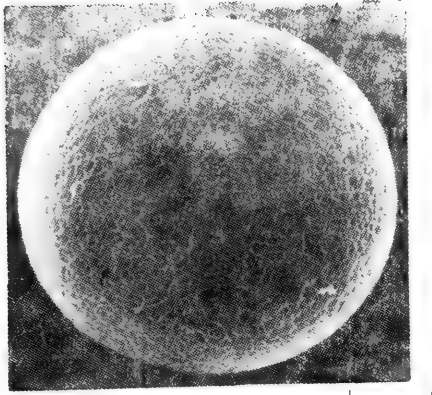
型的体细胞直径仅约  $20 \mu\text{m}$  (图 14-24 和 14-25)。细胞核的体积同样令人产生深刻的印象,例如,一个直径为  $1500 \mu\text{m}$  的蛙卵,核的直径约为  $400 \mu\text{m}$ 。

卵的体积大的一个理由是上述的储备营养物的需要。这种需要主要由卵黄 (yolk) 提供,卵黄富含蛋白质,并通常包含在称为卵黄颗粒的分散结构内。那些在体外发育出大动物的卵内,卵黄可占卵体积的 95% 以上,而在哺乳动物,它的胚胎主要靠其母亲营养,卵黄少于总卵容积的 5%。

卵的另一重要特化结构是外面的卵被 (egg coat), 一种特化的含有大量糖蛋白分子的细胞外基质,有的由卵分泌,有的由周围的细胞分泌而来。在所有的物种中,此结构有一直接包围着卵质膜的内层,在哺乳动物卵中称之为透明带 (zona pellucida) (图 14-26), 在其他脊椎动物和无脊椎动物卵上则称之为卵黄层 (vitelline layer)。这一层保护卵免受机械损伤,在有的卵中此层对精子起物种专一的屏障作用,只允许同种的或近缘种的精子进入。通常在卵黄层外有由周围细胞所分泌的附加的外被。例如当蛙卵从卵巢出来通过输卵管(将卵输出外的管道)时,它们得到好几层由输卵管上皮细胞分泌的胶质外被。同样地当鸡卵(受精后)通过输卵管时附加上“蛋白”(卵清蛋白)和蛋壳,而昆虫卵则覆盖着厚而坚韧的、由围绕于每一个发育着的卵外围的特化细胞所分泌的外层,称为卵壳。

许多卵(包括哺乳动物的)在紧接质膜下面的卵细胞质的最外层,即外质中,含有特殊的分泌小泡(图 14-27)。当卵被精子所激活后表层粒 (cortical granules) 借外排作用释放它们的内含物,颗粒的内含物起改变卵被的作用,使之能阻止其他精子与卵融合。

通常表层颗粒遍布于卵的外质中,但其他细胞质成分则显著地不对称分布。例如在蛙卵中,大多数的卵黄在一极(植物极),而核则靠近相反的一极(动物极)。卵的极性常常决定于胚胎的极性(见图 15-3)。



A1

20 μm

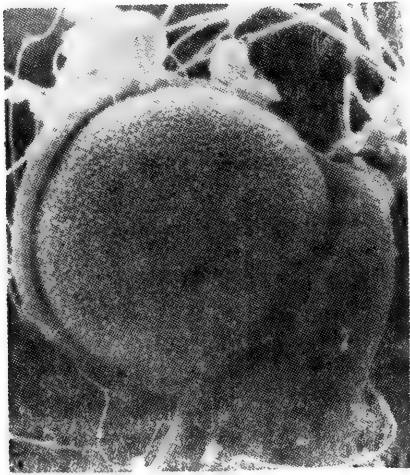


图 14-26 田鼠卵的扫描电镜照片, 示透明带。在 (B) 透明带(许多精子附着其上) 已经剥离, 以显示下面的卵的质膜。质膜上有无数微绒毛。(引自 David M. Phillips, *J. Ultrastruct. Res.* 72: 1-12, 1980)

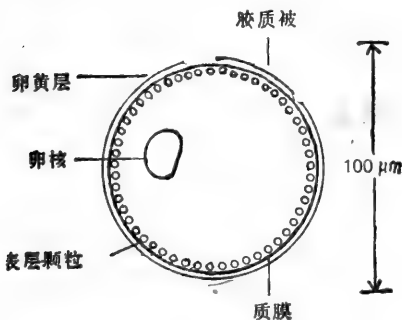


图 14-27 海胆卵的示意图示表层颗粒的位置。注意卵黄层被一层胶质被所覆盖。

## 卵是分阶段发育的<sup>9</sup>

卵的发育 (卵子发生 oogenesis) 的细节在不同物种上不同, 但一般的阶段是相似的 (图 14-28)。原生殖细胞移向正在形成的生殖腺成为卵原细胞 (oogonia), 经过一段有丝分裂增殖时期后分化为开始第一次减数分裂的初级卵母细胞 (primary oocyte)。DNA 进行复制, 因而每一条染色体含两条染色单体, 同源染色体纵向配对, 在配对染色体的染色单体之间发生交换。此时, 前期被阻一段时期, 从几天到许多年, 随物种而异。在此期间, 初级卵母细胞获得外被和表层颗粒, 积累核糖体、信使 RNA、卵黄、糖原和脂质, 为发育程序的展开作好了准备。在许多卵母细胞中, 这些活动反映在仍在配对的染色体的外形上, 染色体去浓缩并形成侧环, 呈现忙碌地从事 RNA 合成的染色体所特有的“灯刷”的形状。

卵发育的下一个阶段称之为卵子成熟 (egg maturation), 它只随着性成熟开始。在激素的影响下 (见下面) 进行第一次减数分裂: 染色体重新浓缩, 核膜破裂 (一般认作成熟开始的标志), 已复制的同源染色体分离到两个子核中, 每个子核所含染色体数为原来的一半 (虽然每条染色体不寻常地由两个姊妹染色单体组成)。然而细胞质的分裂非常不对称地产生两个大小十分悬殊的次级卵母细胞 (secondary oocyte): 小的一个是极体 (polar body), 大的一个细胞拥有全部的发育潜能。最后, 发生第二次减数分裂: 由第一次分裂所得的每一个染色体的两个姊妹染色单体通过类似有丝分裂末期的过程分离, 只是现在染色体数目只有正常二倍体数的一半。在染色体分离后, 大的次级卵母细胞胞质再次不对称分裂, 产生一个成熟的卵子 (ovum) 和另一个小的极体, 它们各具单倍数的单个染色体。由于它们细胞质的两次不对称分裂, 卵母细胞尽管经历了两次减数分裂仍保持其很大的体积。所有的极体都是小的, 并最终退化。卵在这一发育序列的某个时候 (随物种而异) 经过排卵过程 (ovulation) 自卵巢释出。

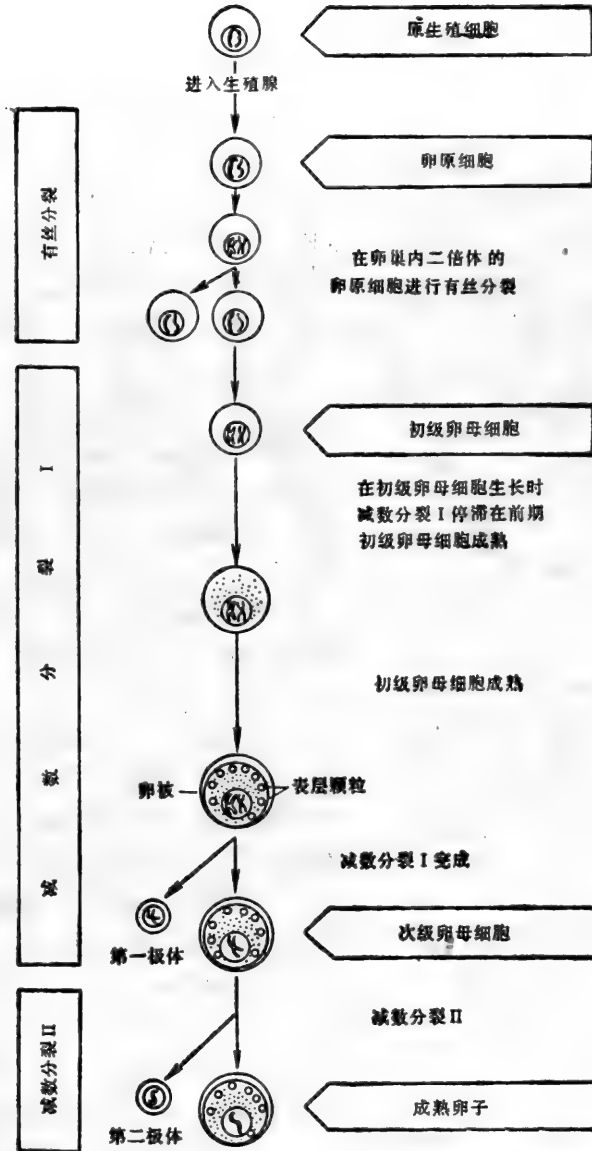


图 14-28 卵子发生的不同阶段。卵原细胞由胚胎发生早期移入卵巢的原生殖细胞发育而成。经多次有丝分裂后，卵原细胞开始减数分裂 I，称为初级卵母细胞。在哺乳动物中，初级卵母细胞形成得很早，但在雌性动物性成熟前一直停滞在减数分裂 I 前期。此时，在激素影响下少量卵定期成熟，完成减数分裂 I 成为次级卵母细胞，再经过减数分裂 II 成为成熟卵子。在什么时候卵从卵巢排出而被受精，随物种而异。

### 许多卵通过特殊的机制达到它们的大体积<sup>9,10</sup>

一个直径为  $10\ \mu\text{m}$  的小的体细胞使体积加倍为细胞分裂作准备典型地大约需要 24 小时。用同样的机制和速率来合成大分子，同样的细胞达到直径为  $100\ \mu\text{m}$  体积为千倍的哺乳动物卵或者达到直径为  $1000\ \mu\text{m}$  体积为百万倍的昆虫卵就需要很长时间。然而有些昆虫的生命仅仅几天，却产生出直径甚至大于  $1000\ \mu\text{m}$  的卵。显然，该卵为获得其大体



积,必定有着特殊的机制。

帮助这样生长的一个因素是许多物种的卵将减数分裂的完成延迟到卵成熟结束时为止,因此在它们大部分生长时期具有一式两份的二倍体的染色体组。因而比起通常在细胞周期  $G_1$  期的体细胞来它们有更多的 DNA 可以用来合成 RNA。此外,借保留每个基因来自母方和父方的两份拷贝,卵避免了在两个亲代染色体组中之一隐性致死突变所造成的风险,假如卵长期存活在单倍体状态,每一基因仅有一份拷贝的话,由于多数个体携带某种隐性致死突变,这种风险将会很大。

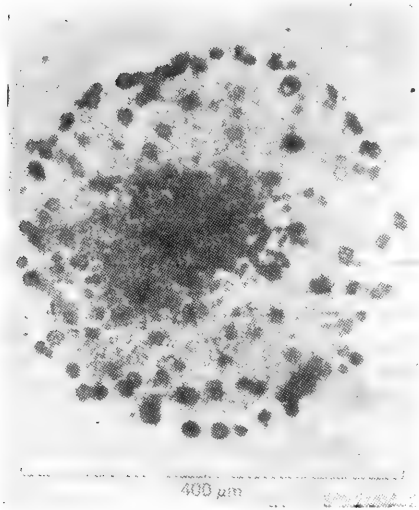


图 14-29 从一个蛙卵中分离出来的核的光学显微镜照片,经结晶紫染色以示大量的核仁,反映核糖体 RNA 基因大量扩增。(引自 D. D. Brown and I. Dawid, *Science* 160: 273—275, 1968. Copyright 1968 by the American Association for the Advancement of Science)

有些卵扩展积累额外 DNA 的过程,甚至进而产生某些基因的额外拷贝。我们已经在第八章中知道,多数生物的体细胞为了产生足够的合成蛋白质的核糖体,需要 100—500 份核糖体 RNA 基因的拷贝。因为在胚胎发生早期卵需要更大的核糖体来维持蛋白质合成,在某些两栖类中核糖体 RNA 基因专一地扩增,产生 1—2 百万份拷贝(图 14-29)。

许多卵的生长,部分地依赖于其他细胞的合成活动,特别是卵巢内的助细胞(accessory cell)。有两种不同类型的卵巢助细胞在卵子发生中有这样的功能。有些无脊椎动物有营养细胞(nurse cell),它们不仅围着卵,而且通常借胞质桥与卵

相联系,大分子能通过胞质桥直接到卵胞质去。营养细胞为无脊椎动物卵制造产品——核糖体、mRNA、蛋白质,等等——这些产品脊椎动物卵都要自己制造。但是这样的分子如何进入卵内?一种方法可能借助于电泳:已能证明有一种分子自营养细胞进入卵母细胞的电泳运动,这是由这些细胞之间的电压梯度所驱动的。

有些物种中,营养细胞是由产生卵母细胞的同一个卵原细胞产生并与卵母细胞联合在一起。例如,果蝇的一个卵原细胞通过四次有丝分裂形成 16 个细胞。其中的一个成为卵而其余的成为营养细胞,同时彼此之间以及和卵之间通过胞质桥保持联系(图 14-30)。在营养细胞内反复发生没有细胞分裂的 DNA 复制,以致最后每一个细胞体积很大, DNA 总量可达正常量的一千倍(排列成多线染色体)。所有这 15 个营养细胞(每个都有着几百或几千个的基因组)从事合成单个卵所需要的物质。

另一类帮助抚养正在发育的卵的助细胞是滤胞细胞(follicular cell),见于大多数脊椎动物中。它们在卵周排列成上皮层(图 14-31),并借允许小分子而不允许大分子交流的间隙连接与卵相联系。尽管这些细胞不能够通过这些通讯连接为卵提供现成的大分子,而滤胞细胞可以帮助供应制造大分子的较小的前体分子。

卵亦可以靠卵巢外面细胞的帮助得到营养。例如,大型卵的一个主要成份卵黄通常是在卵巢外合成,然后输入卵的。在鸡、两栖类和昆虫中其卵黄蛋白由肝细胞(或相当于



肝细胞的细胞)制造,然后将这些蛋白质分泌到血液中。在卵巢内,卵母细胞借受体介导细胞内吞作用,自细胞外液体中摄取卵黄蛋白(见图 6-74)。

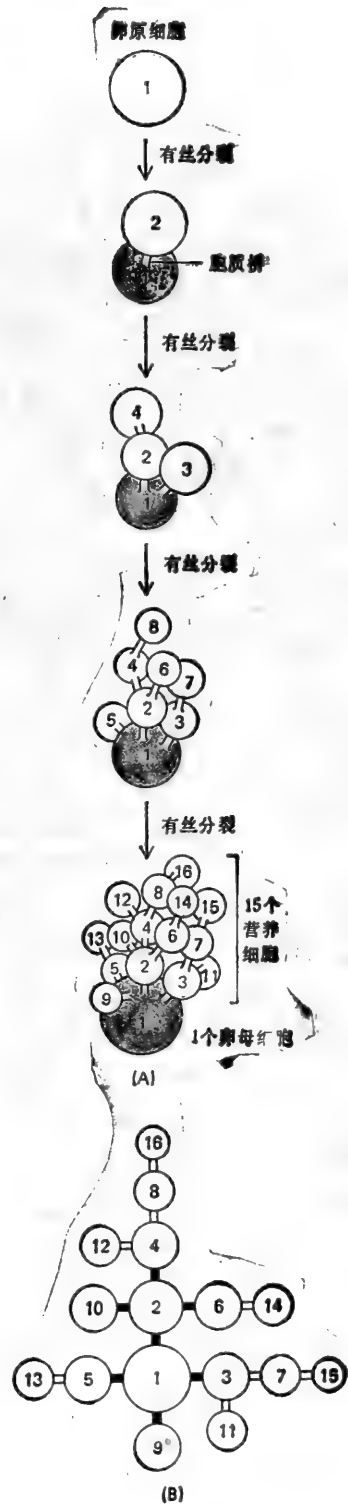
### 激素诱发卵成熟和排卵<sup>11</sup>

围绕着卵的助细胞对卵发育的贡献不仅限于营养上:在无脊椎动物和脊椎动物中,助细胞对产生于身体其他地方的多肽激素(促性腺激素 gonadotropin)起反应来控制卵母细胞的成熟和最后的排卵(在大多数物种中)。

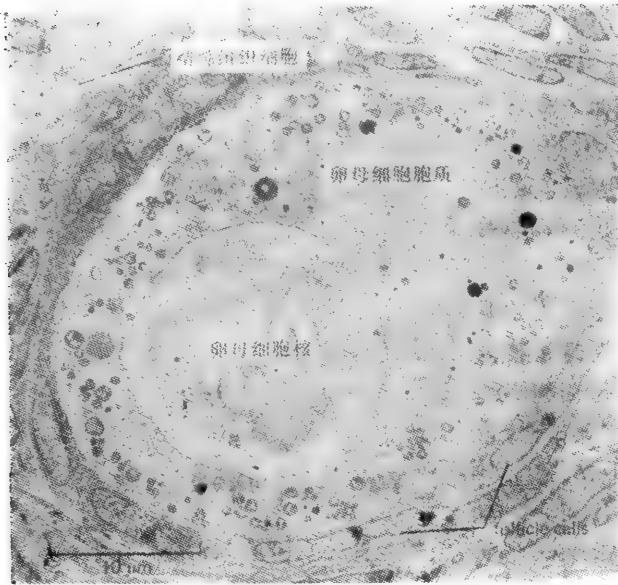
卵的成熟和排卵的激素基础在海星和两栖类上了解得特别清楚。在这些动物上促性腺激素刺激助细胞分泌次级介体,它作用于卵母细胞使成熟开始。在海星中这种介体是1-甲基-腺嘌呤,而在两栖类中是甾体激素孕酮(progesterone)。次级介体与卵母细胞质膜上细胞表面受体相结合而诱导成熟,有可能是通过从内部贮藏场所释放 $Ca^{2+}$ 以增加卵母细胞内部游离 $Ca^{2+}$ 浓度。 $Ca^{2+}$ 在卵成熟过程的作用是由下列实验所证明的:(1)在没有激素的情况下将 $Ca^{2+}$ 注射入卵的胞液能诱导卵成熟,而即使在激素存在时注射 $Ca^{2+}$ 螯合剂(例如 EGTA 化合物)能阻止卵成熟。(2)当将 $Ca^{2+}$ 结合水母发光蛋白(与 $Ca^{2+}$ 结合时会发光)注射入海星或两栖类卵中时,一次短暂发光伴随着适当的成熟-诱导介体与卵表受体结合而出现。

人类的卵母细胞发育和由促性腺激素诱导的成熟和排卵过程要复杂得多,了解得也不够。新生雌体的初级卵母细胞滞留在减数分裂前期,多数被一层滤胞细胞所包围,这样的卵母细胞及围绕着的滤胞细胞组成一个原始滤胞(图 14-31)。

图 14-30 示意图说明如何从一个单个果蝇卵原细胞产生 15 个营养细胞和 1 个大卵母细胞,它们全都借胞质桥相连(A)。每次有丝分裂时,每一细胞分裂一次,第一次有丝分裂,细胞 1 分裂产生出细胞 1 和 2;在第二次有丝分裂,细胞 1 分裂产生细胞 1 和 3,而细胞 2 分裂产生细胞 2 和 4,依次类推。只有细胞 1 或 2 变成卵,可能因为只有这两个细胞借细胞间桥与其他四个细胞相连(B)。在卵发育时营养细胞变得特别大并制造大量核糖体和大分子物质,这些物质通过胞质桥被泵入卵母细胞内。



出生前不久,小部分的原始滤泡相继开始生长成为生长滤泡 (developing follicle): 滤泡细胞增大并增殖形成一个多层的包膜,包在初级卵母细胞周围。卵母细胞本身亦增



**图 14-31** 一个兔原始滤泡的电镜照片。原始滤泡由一个中央的初级卵母细胞和围于其外的一层扁平滤泡细胞所组成。原始滤泡又为卵巢结缔组织围绕。注意发育到这个时期的初级卵母细胞还没有透明带或表层颗粒。(引自 J. Van Blerkom and P. Motta, *Cellular Basis of Mammalian Reproduction*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1979)

大,发育出透明带和表层颗粒(图 14-32)。生长滤泡继续生长,其中有一些长出一个充满液体的腔或窦,成为有腔滤泡 (antral follicles) (图 14-33)。在青春期前,所有开始生长的原始滤泡都在卵巢内于发育的不同时期退化,从未释放出它们的卵母细胞。

什么原因致使某些原始滤泡开始生长尚不清楚,但是被认为与激素的刺激无关。另一方面,这种滤泡继续发育可能依赖于脑垂体分泌的促性腺激素(主要是滤泡刺激激素 FSH)和由滤泡细胞本身分泌的雌激素。从青春期开始,每月一次(约在月经周期中途)地由垂体分泌的另一种促性腺激素——促黄体激素(LH)的分泌高潮激活一个(只激活一个)有腔滤泡完成它的发育;其中的初级卵母细胞成熟,完成减数分裂 I,此时被刺激的滤

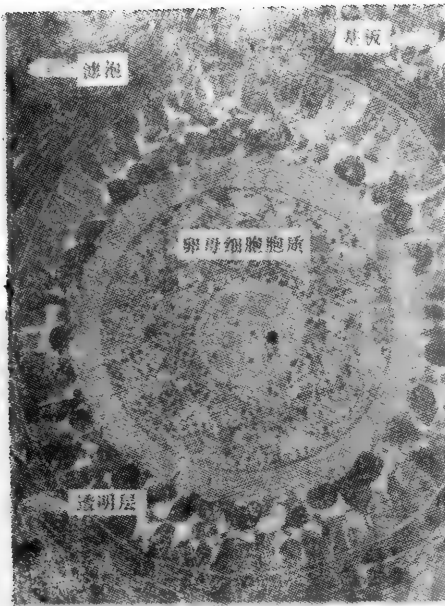
泡迅速增大,并在卵巢表面破裂,释出其中的次级卵母细胞(图 14-34)。在大多数哺乳动物中,次级卵母细胞仅在为精子受精以后才发动减数分裂 II。

周期中期 LH 高潮如何使卵母细胞成熟开始?有腔滤泡的滤泡细胞彼此之间以及与卵母细胞之间借间隙连接偶联,当这样的滤泡被 LH 高潮激活时,一个结果便是滤泡细胞与卵母细胞解偶联。已经提出,在正常情况下,在一个发育的有腔滤泡内滤泡细胞通过间隙连接将一种抑制物质转移到卵母细胞中,以阻止初级卵母细胞成熟为次级卵母细胞。按照这种观点,LH 高潮使卵开始成熟是卵母细胞与它的周围细胞之间解偶联,致使抑制物的水平下降所造成的。

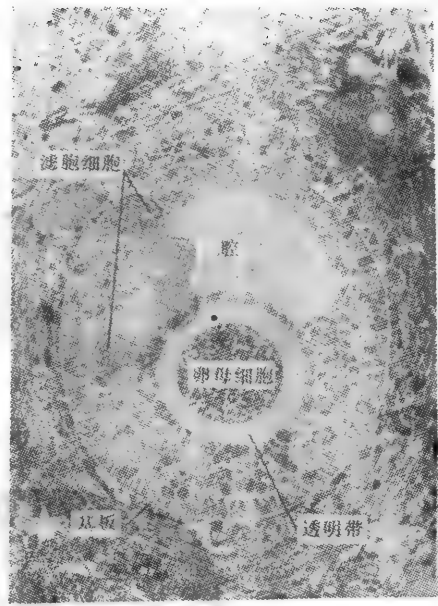
在灵长类卵母细胞成熟的一个难解现象是,在每月 LH 高潮中,卵巢内的许多有腔滤泡中只有一个受刺激成熟,并释出其卵母细胞。其余的注定要退化。一旦一个滤泡被激活,必定有着某种反馈机制保证在周期中不再有其他滤泡成熟。

### 卵子发生是不经济的<sup>12</sup>

在女性人类胚胎发育的第一个月中约有 1700 个原生殖细胞迁移,并侵入发育中的卵巢。这些卵原细胞经几个月的增殖产生约 700 万个细胞,这些细胞此时停止增殖,开始第一次减数分裂前期,形成初级卵母细胞。然而多数卵原细胞不能成熟为初级卵母细胞而



**图 14-32** 兔卵巢内的成熟滤泡的光学显微镜照片。初级卵母细胞已经得到表层颗粒（这张照片上不易看出）及一层厚的透明带，同时卵母细胞被多层的滤泡细胞所包围。最内层滤泡细胞伸出突起越过透明带与卵母细胞形成间隙连接。整个滤泡被一层基板所包围。（引自 J. Van Blerkom and P. Motta, *Cellular Basis of Mammalian Reproduction*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1979）



**图 14-33** 兔卵巢内的滤泡腔的光学显微镜照片。请注意在照片右上角的原始滤泡。（引自 J. Van Blerkom and P. Motta, *Cellular Basis of Mammalian Reproduction*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1979）

在卵巢内退化。此外，许多确已发育的卵母细胞以后亦退化，因此在出生时，在卵巢内仅保留约 200 万初级卵母细胞。卵母细胞的退化在滞留的长长的减数分裂前期内始终继续着，也在妇女的整个生殖期内继续着：一部分原始滤泡相继开始生长，但是其中 99.9% 以上不能完成发育并退化。到青春期只保留约 30 万个初级卵母细胞，到临近绝经期只剩少数几个了。

从青春期开始，每月有一个生长滤泡受刺激成熟——完成发育并排卵。这意味着，在 40 年左右的妇女生育期中，将只释放 400—500 个卵，其他的全部退化。为什么形成这么多卵而只是为了死在卵巢内，仍然是个谜。

在妇女生育期的末期，在排卵时从卵巢排出的成熟卵子滞留在第一次减数分裂前期已有 40 到 50 年了。在这时期中卵受的损伤可以为老年妇女所生的小孩中遗传畸形发生率高提供一个解释。例如 40 岁以上的妇女所生儿童中，有 1% 有唐氏综合征（先天愚型）；这是由于染色体 21 的两个同源染色体在成熟卵母细胞第一次减数分裂的核分裂时不能分离导致的、染色体 21 的额外拷贝所造成的。

### 精子非常适于输送它们的 DNA 到卵<sup>13</sup>

在机体内如果卵是最大的细胞，那么精子(spermatozoon)通常是最小的细胞。一条精子有两种主要功能：为有性生殖重组给卵输送其单倍体基因组，并激活卵的发育程序。高度致密的和流线形的精子配备着一条强有力的鞭毛，以推进它通过水相介质(图14-35)。即

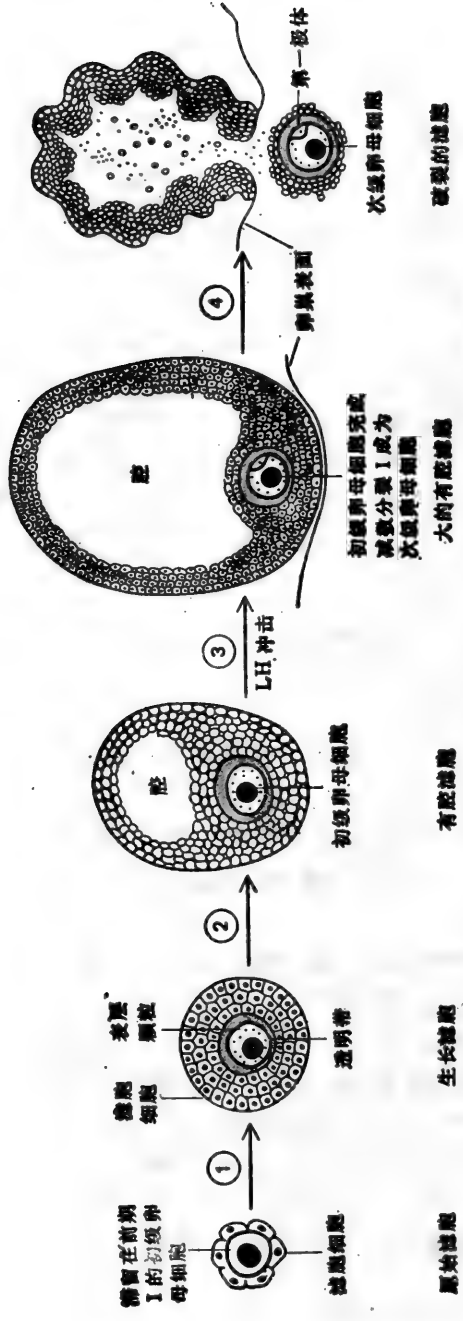


图 14-34 人卵母细胞发育的各阶段。(1)开始于出生前,少量的原始卵细胞开始生长,此时称之为生长滤泡。(2)继续生长一段时期后,有些生长滤泡积累液体成为有腔滤泡。(3)从青春起,每月在由脑垂体释出的黄体生成素(LH)高潮作用于有腔滤泡使之成熟;在此滤泡内的初级卵母细胞完成第一次减数分裂形成一个次级卵母细胞。(4)在卵巢表面当滤泡破裂时,次级卵母细胞与极体及某些周围的滤泡细胞一起被释出。次级卵母细胞只有受精后才进行第二次减数分裂。

使如此,它们绝大多数不能完成使命,自雄体释放的数亿个精子中只有几个能使卵受精。

多数精子是“除去了附属物”的细胞,不含诸如核糖体、内质网或高尔基器之类的细胞器,这些胞器对完成输送 DNA 到卵去的任务是不需要的。另一方面,它们含有许多线粒体,颇为策略地安置在可以最有效地提供鞭毛动力的地方。精子通常包括两个由一层质膜所包裹着的在形态上和功能上的区别明显的区域;含有一个高度浓缩的单倍体核的头部,以及推动精子入卵并帮助它通过卵膜的尾部。核内的 DNA 是不活动的,而且包装得非常致密,使转运时其体积减到最小。确实许多精子的染色体不以体细胞的组蛋白而以单一的带强正电荷的蛋白质来包装。

在精子头内紧置于核被膜前端的是一个特化的分泌囊,称之为顶体泡 (acrosomal vesicle) (图 14-35)。泡内含有能使精子穿过卵的外膜的水解酶。当一条精子与卵相遇时,泡内的内含物借外排作用释出,称为顶体反应。在无脊椎动物精子中,这一反应亦释放使精子紧紧地与卵膜相粘的特殊蛋白质。

精子能动的尾部是一根长的鞭毛,它的中心的轴丝从紧靠核后的基体伸出。像早已描述过的那样,轴丝由 9 根间距相等的微管二联体围绕着两根单线态的中央微管组成。有些精子(包括哺乳动物的)的鞭毛不同于其他的鞭毛,它们的轴丝又再被 9 个外致密纤维包围,排列成  $9 + 9 + 2$  的图式,而不是较为常见的  $9 + 2$  图式(图 14-36 和 14-37)。这些致密纤维硬而不能收缩,不清楚它们是否参预由相邻的

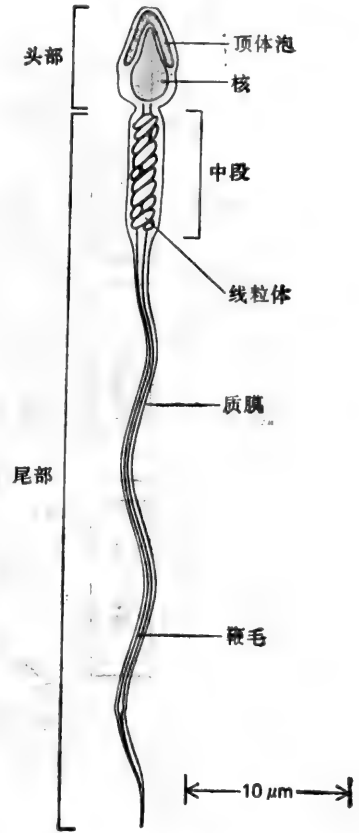


图 14-35 人精子纵切面图。

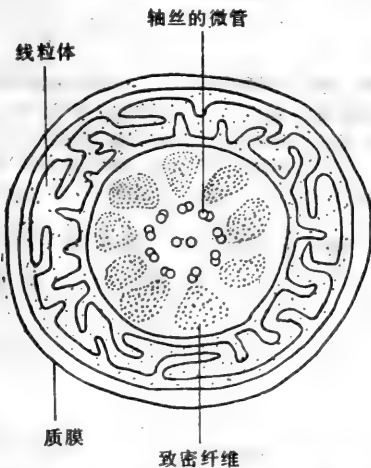


图 14-36 电镜下哺乳动物精子通过中段的横切面图。鞭毛由一根围有九根致密纤维的轴丝组成。轴丝由两根单体微管及围在其外的九根微管二联体组成。请注意线粒体包在致密纤维外面,这里是供应鞭毛运动所需 ATP 的最佳位置。

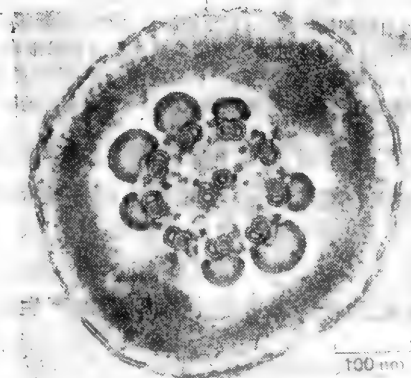
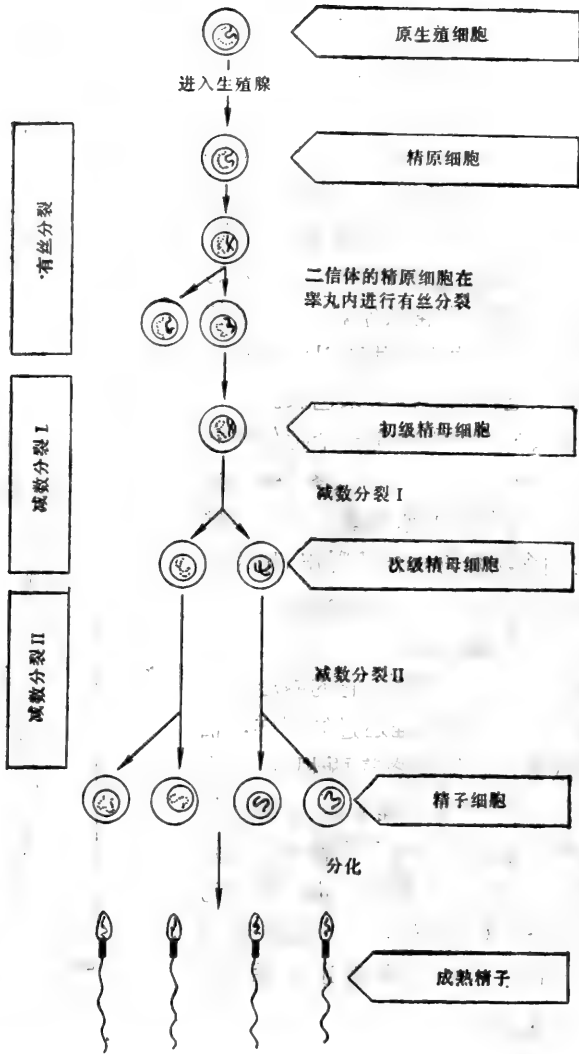


图 14-37 豚鼠精子鞭毛横切面的电镜照片。请注意两根致密纤维所在的区域已近末端并与外层纤维稍相连。(Daniel S. Friend 赠)



**图 14-35** 精子发生的各个时期。精原细胞从在胚胎发育早期迁移到睾丸内的原生殖细胞中发育出来，当动物性成熟时，精原细胞借有丝分裂继续不断地自我更新，有些开始减数分裂成为初级精母细胞，再进而通过减数分裂 I 成为次级精母细胞，在完成减数分裂 II 后，这些次级精母细胞产生单倍体的精子细胞，进而分化为成熟精子。请注意精子发生有两点不同于卵子发生(图14-28)：(1)从青春起不断有新细胞进入减数分裂；(2)开始减数分裂的每个细胞产生四个而不是一个成熟配子。

微管二联体彼此滑动所引起的鞭毛的弯曲活动。鞭毛运动的动力是由精子尾巴前端(称为中段)高度特化的线粒体在所需部位(图 14-35 和 14-36)产生的 ATP 水解所提供的。

在许多哺乳动物中精子是继续不断地产生的<sup>14</sup>

卵子产生(卵子发生)和精子产生(精子发生 spermatogenesis)的方法是有重要差异的。例如，我们已经讲过，女子早在胚胎发生时期许多原生殖细胞怎样在卵巢内增殖产生数目有限的卵原细胞，但是每隔一定时间只有一颗完成减数分裂产生最后的卵。另一方

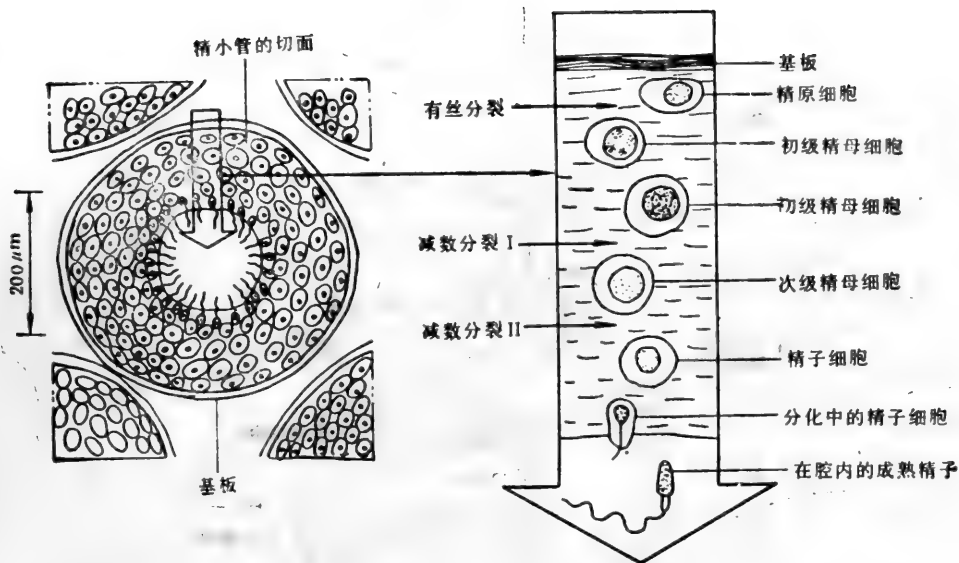


图 14-39 哺乳动物睾丸精小管的横切面示意图。正在分裂的精原细胞沿基板排列。这些细胞中有的停止分裂进入减数分裂成为初级精母细胞，最终成熟精子被释入腔中。在人类，精母细胞完成减数分裂约需 24 天，一个精原细胞发育为四个成熟精子约需 9 周。

面，男子精子发生到青春期才开始，精子在睾丸内长而十分弯曲的称为精小管的内衬上皮中不断发生。未成熟的生殖细胞叫精原细胞 (spermatogonia)，位于管子的外缘紧靠基板，在那里它们继续不断的进行有丝分裂。某些子细胞停止增殖并分化为初级精母细胞 (primary spermatocytes)。这些细胞进入第一次减数分裂前期，在此期间成对的同源染色体参预交换，继续进行第一次减数分裂而产生两个次级精母细胞 (secondary spermatocytes)，各含有 22 条已经过复制的常染色体和一条已经过复制的 X 染色体，或是一条 Y 染色体。每一条染色体仍然包含两个姊妹染色单体，两个次级精母细胞进行第二次减数分裂产生四个精子细胞 (spermatid)，每一个仅有单倍体数的单个染色体。这些单倍体的精子细胞以后经形态分化成为成熟精子，成熟精子逸至精小管腔内 (图 14-38 和 14-39)。它们随后进入在睾丸上方卷曲的管子——附睾 (epididymis) 中贮藏起来，并在那里进一步成熟。

精子发生中一个有趣而独一无二的特征是，发育中的雄性生殖细胞在它们有丝分裂和减数分裂过程中不能完成细胞质的分裂 (胞质分裂)，因此所有的子细胞除分化很差的原精细胞以外，都有细胞间桥相连 (图 14-40) 这些细胞间桥一直保持到精子分化之末，各个精子释入管腔为止。这意味着一个精原细胞的后代在它们的分化过程中通过胞质保持联系 (一群细胞以这种方式相连称为合胞体)。这可以解释在一根精小管的任一已知区域内成熟的精子都是同步发生的原因。但合胞体排列的功能又是什么？

### 精子核是单倍体的，但精子细胞分化是受二倍体染色体组支配<sup>15</sup>

与卵不同，精子的大部分分化多半是在其核已经完成减数分裂成为单倍体后才进行的。胞质桥提供了一个手段，使每个发育的单倍体精子通过桥与它的邻居们共享一共通的胞质，可以得到一个完整二倍体染色体组的全部物质的供应。这可能有两个原因：第



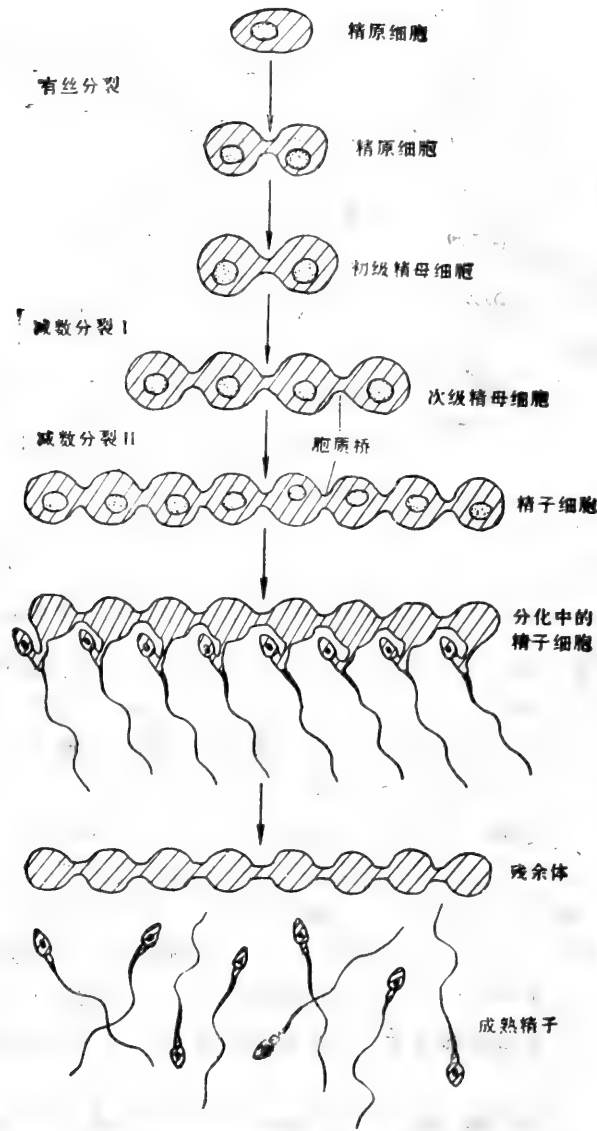
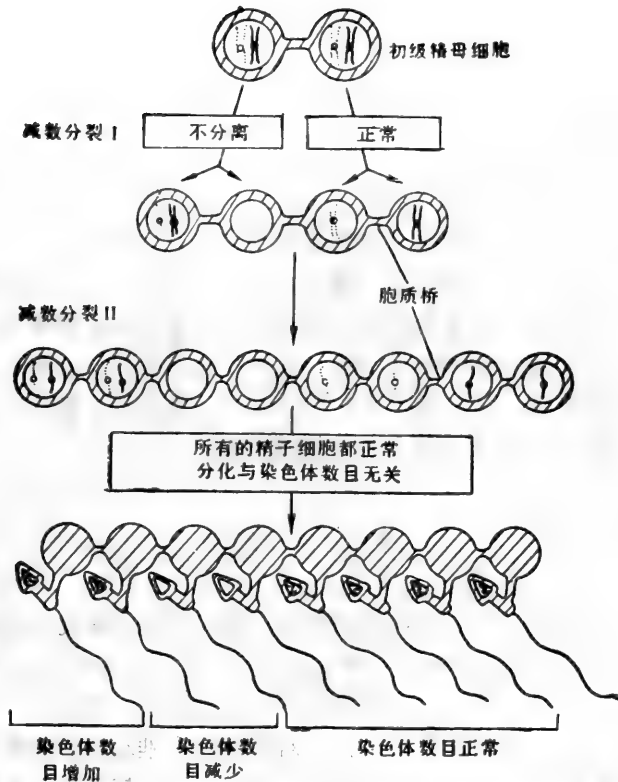


图 14-40 示意图说明一个精原细胞的后裔在分化为成熟精子的整个过程中怎样依靠细胞间桥保持彼此之间的联系。为了简便起见只表示出两个相连的精原细胞进入减数分裂，最终形成八个相连的单倍体精子细胞。实际上通过两次减数分裂并一起分化的相连细胞的数目比这里所示的要大得多。

一，产生精子的二倍体染色体组一般会包括一些与隐性致死突变相当的有缺陷的基因拷贝，一个单倍体细胞得到一个这种有缺陷基因拷贝就可能死，除非它得到由具有好的基因拷贝的其他核所编码的有功能的基因产物。第二，在减数分裂产生的精子核之间遗传物质的分配往往不平均。例如，在男子有些精子在减数分裂中继承了一条 X 染色体，而另一些继承了一条 Y 染色体。因为 X 染色体携带许多在 Y 染色体上没有的必不可少的基因，假使在发育的精子之间彼此没有胞质桥，那么携带 Y 染色体的精子将不可存活和成熟，其后果是下一代将没有雄性产生。





**图 14-41** 分离突变体果蝇精子发生过程的示意图。在减数分裂过程中果蝇染色体常常不均等地分配到子细胞中,使有些细胞染色体过多,另一些则过少或根本没有。所有这些精子都十分正常地发育,即使那些没有染色体的也正常发育,其理由可能是所丢失的染色体的产物可通过胞质桥由邻近细胞供应。为了清楚起见图上只画了一对染色体。

事实上,直接的实验证明精子分化是受二倍体基因组产物所支配。其中有些证据来自对叫做分离突变体的果蝇突变体的研究,在分离突变体中减数分裂时染色体被不均等的分到子细胞中。结果,有的精子含有过少的染色体,有的过多,有的甚至没有染色体。显然精子分化的主要特征发生在所有的细胞,甚至在那些没有染色体的细胞中(图 14-41)。这可按上述的线索解释:丢失的染色体的产物能由邻近生殖细胞通过胞质桥借扩散来供应。另一种解释是,有可能二倍体的精原细胞或初级精母细胞在减数分裂以前能诱导精子按稳定的方向分化(推测以长寿命的 mRNA 形式),因此在分化阶段不需要单倍体精子基因组起作用。无论那种解释正确,它都证明一个精子的分化,即使当精子核是单倍体时都使用双亲染色体的全套产物。

### 小结

当卵为精子所激活后按程序形成一个新个体。由于别处制造的大分子例如卵黄蛋白的输入和周围助细胞的帮助营养卵而使许多卵变得很大。从原生殖细胞在发育的早期迁移到卵集成为卵原细胞起,卵即分期发育。卵原细胞经有丝分裂增殖成为初级卵母细胞,它开始减数分裂 I 而后滞留在前期,滞留几天或几年视物种而异。在此滞留的前期 I 阶段中初级卵母细胞积累核糖体和大分子。进一步的发育(卵子成熟)依赖于多肽激素(促性腺激素),这种激素作用于周围的助细胞,使其诱导一小部分的初级卵母细胞成熟。这

些被诱导的初级卵母细胞完成减数分裂 I 形成一个小的极体和一个大的次级卵母细胞；次级卵母细胞随后进行减数分裂 II，形成第二个小极体和一个大的成熟卵子。发育的卵母细胞自卵巢释出并准备受精的时期，视物种的不同而各异。

精子是高度特化来完成向卵输送其 DNA 的细胞。它是一个小而致密的细胞，有一个不寻常地浓缩的核和一条长鞭毛。精子发生有下列主要方面不同于卵子发生：(1) 许多雌性生物中卵母细胞的总库产生于胚胎发生早期，而在雄性生物新的生殖细胞从性成熟开始不断地进入减数分裂。(2) 每个初级卵母细胞只产生一个成熟卵（其他三个由减数分裂产生的单倍体核退化），而每个初级精母细胞产生四条成熟精子。(3) 成熟精原细胞和全部精母细胞在有丝分裂和减数分裂过程中不能完成胞质分裂，一个精原细胞的后代发育为一个合胞体，在发育中始终保持胞质联系。结果精子发育能直接受双亲染色体产物的支配，不像卵那样，发育在核是单倍体时发生。

## 受 精<sup>16</sup>

卵子和精子一旦排出，在几小时内就都会死亡，除非他们彼此相遇并在受精过程中相融合。通过受精，卵和精子就得救了：卵被激活开始它的发育程序，两个配子的核融合而

完成有性生殖过程。我们所了解的受精机制多数来自对海产无脊椎动物，特别是海胆(图 14-42)的研究。哺乳类受精发生在交配后生殖道的范围内，海胆则将卵子和精子排在海水中，并在那里受精。这一点使受精研究起来要方便得多。况且由于这样的体外受精没有保证，这些水生动物产生大量的配子。一个典型的雌海胆含有几百万个卵，而一个典型的雄海胆则有几十亿精子，因此可以获得大量的处于同一发育时期的海胆配子。如将它们混合在一起，在几秒钟内精子-卵子相互作用的事件就会同步地开始。

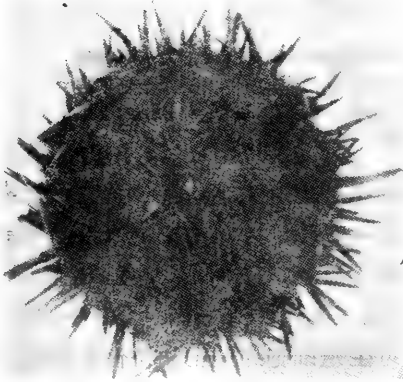


图 14-42 海胆的照片(接近实际大小)。  
(David Epel赠)

海胆和哺乳动物尽管在进化上相距很远，但有证据表明，受精中的许多事件两者是相似的。

### 精子必须先被激活才能使卵受精<sup>17</sup>

卵子和精子虽然是为融合而特化出来的，但重要的是它们仅彼此融合而不与机体的其他细胞相融合。两者都用特殊的机制来保证专一的融合。卵只能与精子融合是由于其融合表面(质膜)包被着一层只有同种的精子能通过的特有的细胞外基质、卵黄层或透明带。哺乳动物的精子在雌性生殖道内经受分泌物所诱导的称之为获能(capacitation)过程之前，是不能使卵受精的。获能的机制还不清楚，看来涉及精子质膜脂质组成的改变。获能的精子专一地和透明带上一种主要的被认为触发精子发生顶体反应(将顶体泡内含物释放到外周)的糖蛋白结合。在释出的分子中，水解酶帮助精子穿过透明带而接近能与之融合的卵的质膜(图 14-43 和 14-44)。

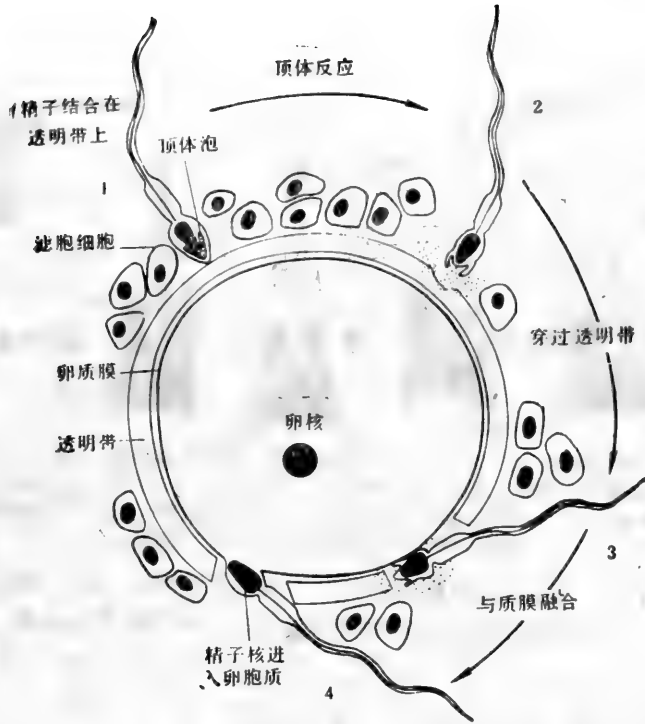


图 14-43 哺乳动物精子与卵受精时发生的顶体反应的示意图。在透明带内单个糖蛋白被认为负责精子结合及诱发顶体反应。注意一个哺乳动物精子与卵质膜呈切线相互作用，因此融合发生在侧面而不是在精子头部的顶端。

在海胆等无脊椎动物中，顶体反应在受精过程中亦起重要作用，有关机制已经知道得很多。在哺乳动物精子中与卵融合的是精子头部质膜的赤道区（顶体后区）（图 14-43）而在海产无脊椎动物中则是顶体泡膜。在正常情况下此膜保持在精子内，只有在顶体反应时当它与精子质膜融合时才暴露在精子表面。这膜的融合通常伴随着形成长的含肌动蛋白的顶体突起（acrosomal process），从精子前端突出。如图 14-45 所示，此突起的顶端由旧的顶体泡膜的成分所覆盖。此顶部亦被顶体泡所分泌的物质包被，这类物质包括介导其附着在卵黄层上的专一结合蛋白和使精子能穿过此层到达卵质膜的水解酶。此时顶体突起端部的膜和卵膜相融合，使精核入卵（图 14-46）。

海胆精子顶体反应的触发者是卵胶膜的多糖组分（岩藻糖硫酸盐的聚合物）：自海胆卵将此物质抽提出来加到同种精子中，能在几秒钟内引起正常的顶体反应。这种多糖看来通过诱发  $Ca^{2+}$  流入精子头，使顶体泡开始外排而起作用的。与此同时， $Ca^{2+}$  流入引起  $H^+$  流出来交换  $Na^+$ ；结

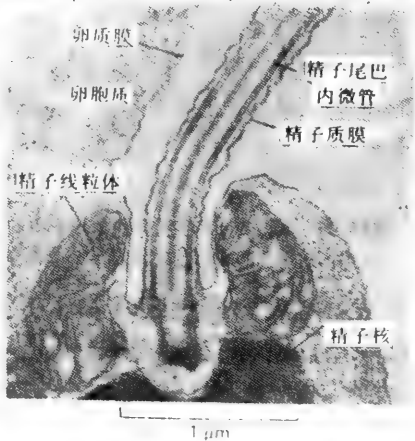


图 14-44 在两个配子的质膜已经融合后一条豚鼠精子正进入一个豚鼠卵的电镜照片（横切面）。（Daniel S. Friend 赠）

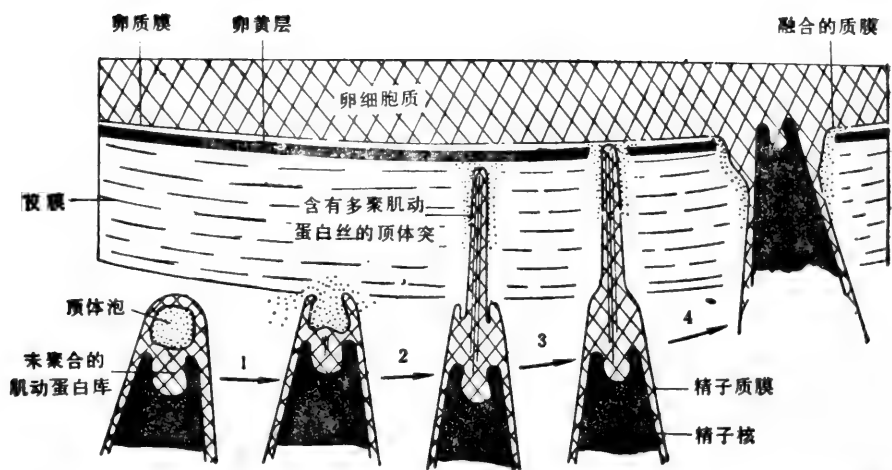


图 14-45 海胆顶体反应细节的示意图。当精子与胶膜接触，发生顶体泡外排作用(1)，随后肌动蛋白的突发聚合作用形成长的顶体突穿过胶膜(2)，从顶体泡释出蛋白质(黑点)粘着在顶体突表面使精子和卵黄层相结合并消化此层(3)，当旧顶体泡(其膜构成顶体突的顶部)接触卵的质膜(3)，两膜融合，肌动蛋白丝去装配，精子入卵(4)。

果精子头内部 pH 上升，通过刺激肌动蛋白突发的聚合作用导致顶体突开始形成。有人提出，细胞内 pH 的上升引起未聚合的肌动蛋白自精子胞质内特殊的肌动蛋白结合蛋白上脱离，以阻止肌动蛋白聚合。

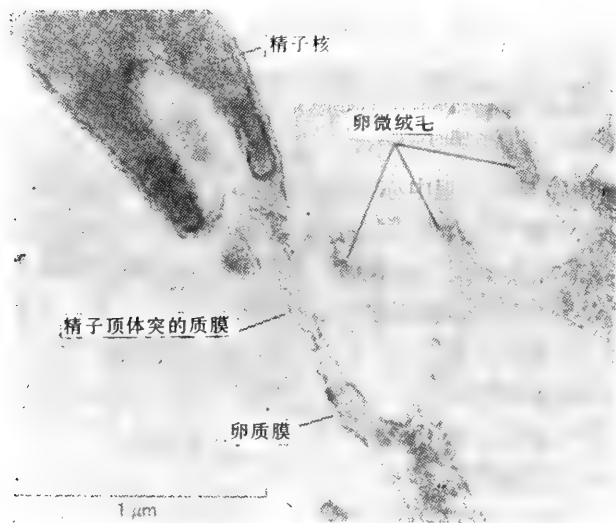


图14-46 电镜照片示在使卵受精过程中的一个海胆精子。精子顶体突顶端的膜已和卵表的微绒毛顶端外的卵质膜融合。

### 精子-卵子粘着由物种专一的蛋白质所介导<sup>11</sup>

受精的物种专一性常常取决于精子对卵被最内层结合的专一性。例如，海胆精子通常会产生顶体反应来应答不同品种的卵，但是它们不能和这样的卵结合，因此不能使它受精。然而剥去卵膜往往除去了种间受精的屏障：例如，用专一酶处理除去透明带的田鼠卵能够被人精子受精。但不足为奇，这样的杂种“田鼠”不能发育。

在海胆精子内负责精子粘着在卵黄层的物种专一分子已经被分离出。它是一个大约 30 000 道尔顿蛋白质称为结合蛋白 (bindin)，通常隐藏在顶体泡内。在顶体反应中当它被释放以后，它包被在顶体突的表面并介导精子附着在卵上。分离的结合蛋白分子仅与同种海胆卵的卵黄层结合。在一个海胆卵的卵黄层已经找到含有物种专一的糖蛋白，在粘着过程中结合蛋白与它相互作用。某些证据表明结合蛋白起着在糖蛋白分子上识别专一的糖类决定因子的外源凝集素那样的作用(图 14-47)。

哺乳动物精子在它们的质膜内含有直接与卵透明带内的专一糖蛋白结合的分子；与海胆的情况不同，相同的卵糖蛋白能激活精子进行顶体反应。

### 卵的激活为细胞内离子浓度的改变所介导<sup>16,17</sup>

一旦一条已激动的海胆精子附着在卵上，顶体突迅速钻通卵黄膜，突起端部的膜与卵质膜融合，精子核被注入卵内。在 30 分钟内精子核和卵子核（均称原核 pronuclei）融合重建一个二倍体核。

除了给所谓的合子提供 DNA 外，精子激活了卵的发育程序。在受精以前，卵处于代谢上的休眠状态，它不合成 DNA，合成 RNA 和蛋白质的速率亦很低。卵一旦从卵巢供养的环境中释出，将在几小时内死亡，除非被精子所拯救。

精子和卵表的结合导致卵增加其新陈代谢并开始 DNA 合成和卵裂。虽然激动的机制还不清楚，但显然精子只起触发卵内原有的程序的作用。精子本身是不需要的。卵可以被种种非专一的理化处理所激动；例如，蛙卵可以被针刺所激动。

（在没有精子的情况下，已被激活的卵子的发育称为单性生殖；有些生物，包括少数脊椎动物，是以单性生殖正常地繁殖的）。此外，卵激动的初期不依赖于任何新蛋白质的产生，因为即使存在抑制蛋白合成的药物，仍然会完全正常地出现。

在海胆，卵激动的所有早期阶段由卵内离子浓度的变化所介导。加精子到卵的悬液中，

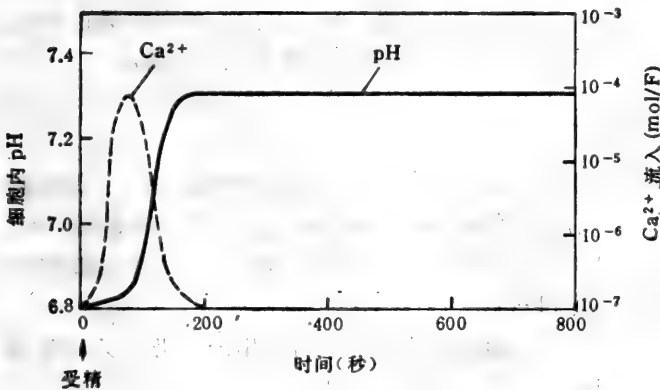


图 14-48 受精后负责海胆卵激动的两种离子的改变：受精后大约 20 秒钟开始  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞内贮存处释入液内，使细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加约 2.5 分钟；约在 60 秒钟时与  $\text{Na}^+$  注入偶联的持续  $\text{H}^+$  流出使细胞内 pH 持久地增加。

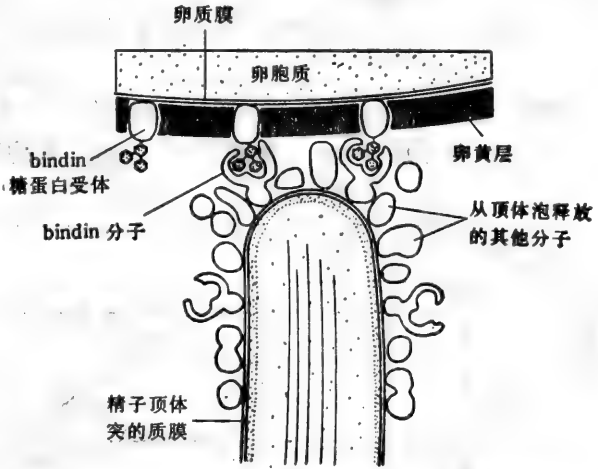


图 14-47 高度示意图示覆盖在海胆精子顶体突表面结合蛋白分子。这些蛋白质被认为与和卵的卵黄层相联合的糖蛋白受体上的专一低聚糖顺序相结合。

中，几秒或几分钟内发生三种不同的离子变化：(1) 质膜对  $\text{Na}^+$  的通透性增加使得膜在几秒钟内去极化；(2) 自细胞内不明部位释放的大量  $\text{Ca}^{2+}$  使得胞液在 20—30 秒钟内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著增加；(3) 在 60 秒开始的与  $\text{Na}^+$  注入偶联的  $\text{H}^+$  渗出使得细胞内 pH 大为增加（图 14-48）。我们即将叙述这三个离子的变化有两个结果：第一，它们使得其他精子不能再穿入此卵；第二，它们介导卵发育程序的最初阶段。

## 卵膜迅速地去极化防止另外的精-卵融合,因而介导迅速阻止多精受精<sup>21</sup>

虽然许多精子能附着在卵上,但正常情况下只有一条与卵质膜融合并将其核注入卵细胞内。假如融合的精子多于一条(此情况称之为多精受精, polyspermy), 就会形成额外的有丝分裂纺锤体, 导致卵裂期染色体的异常分离; 产生非二倍体细胞, 发育很快地停止。这意味着, 卵必须在受精后立即采取措施阻止额外的精子进入。这种快速阻止多精受精的机制在所有物种中并不相同。鱼卵有一个小通道叫卵孔, 精子必须单行才能通过。单个精子通过小沟刺激了卵, 使表层颗粒释放其内含物将孔塞住, 因而其他精子便不能进入。

然而, 大多数生物的卵没有卵孔, 卵表的任何部分都能与精子融合。在有些卵(例如海胆和两栖类的)中, 由第一条精子的融合而引起的质膜迅速去极化导致其他精子不能再

行融合。一个海胆卵的膜电位约为  $-60\text{ mV}$ 。加精子后几秒钟内膜电位直线下降并逆转为约  $+20\text{ mV}$ , 维持一分钟左右后又逐渐恢复到受精开始时的水平(图 14-49)。假使去极化被受精卵在低  $\text{Na}^+$  中所阻止, 低  $\text{Na}^+$  减少在很大程度上负责膜去极化的精子触发的  $\text{Na}^+$  流入, 则会提高多精受精的发生率。而且, 假如用人工以微

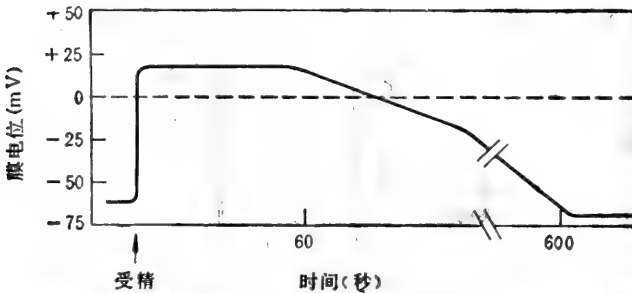


图 14-49 曲线示受精后海胆卵膜电位的变化。迅速的去极化作用以某种方法阻止其他精子与卵质膜融合, 因而介导了对多精受精的快速防止。

电极使电流通过一未受精卵而使之去极化, 精子便只能附着在卵上而不能与之融合; 假使此时再用微电极使膜重新极化, 那么附着的精子能与卵融合并进入卵内。虽然分子机制不清楚, 但看来很像是正常地伴随着受精的膜的去极化改变了卵质膜内一个关键性的蛋白质构象, 使精子膜不能再与卵膜融合。

受精后几分钟内卵膜电位恢复正常; 所以必定还有第二种长期阻止多精受精的机制。在大多数卵, 包括人卵, 位于卵皮质部的表层颗粒释放的物质提供了这种屏障。

## 皮质反应造成了对多精受精的后期防止<sup>21</sup>

海胆卵在加精子后 30 秒钟内皮质颗粒与质膜融合, 并释放其内含物。像精子顶体反应和多数触发的分泌过程一样, 这卵表反应 (cortical reaction) 是由胞液内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度大大上升所介导的。已激动的海胆卵在加精子后 20 或 30 秒内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加约 100 倍, 然后在一两分钟后又回复正常(见图 14-48)。

$\text{Ca}^{2+}$  在触发卵表反应中的重要性可以直接用从海胆卵上分离出来的仍有皮质颗粒附着在其胞质表面的质膜来证明(图 14-50), 在上述制品中加入少量  $\text{Ca}^{2+}$  时, 外排作用在几秒钟内发生。

在卵表反应中释放的蛋白酶和其他酶以这样的方法改变卵膜的结构, 使外加的精子不能穿透。在海胆卵, 卵表反应至少有两种独立的效应: (1) 从表层颗粒释放蛋白水解酶



迅速破坏充当精子附着的结合蛋白受体的糖蛋白；(2)表层颗粒释放的内含物造成覆于质膜外的卵黄层离开卵表，同时，释放的酶在卵黄层中与蛋白质交联使卵黄层变硬。用这种方法形成精子不能穿透的受精膜(图14-51)。在哺乳类卵中卵表反应以类似方式防止多精受精——使透明带内的糖蛋白起变化，因而不能再与精子结合或使之激动而发生顶体反应。

### 细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 的增加开始了卵的发育<sup>16,22</sup>

虽然膜的去极化是受精后第一个可检测到的变化，但它并不激活卵开始生物合成。人工使卵膜去极化并不引起卵激动；在受精时亦不阻止膜去极化而抑制激动。因此，膜去极化看来仅仅起阻止多精受精的作用。

大量的证据表明正是胞液中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度暂时的增加(从精子融合的部位以环状波向卵周传播)开始了卵发育的程序。可以用直接注射  $\text{Ca}^{2+}$  到卵中，或者用带  $\text{Ca}^{2+}$  的离子载体，例如 A23187 的方法人为地增加胞液中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度。在所有已做过实验的动物(包括哺乳动物)中，这种方法都能使卵激动。而且在受精后用注射  $\text{Ca}^{2+}$  螯合物 EGTA 来防止  $\text{Ca}^{2+}$  增加的办法可抑制卵的激动。至少  $\text{Ca}^{2+}$  在细胞内作用的一条途径是靠结合  $\text{Ca}^{2+}$  的调钙蛋白，再由调钙蛋白激活种种细胞蛋白。在所有研究过的卵中都曾发现大量的钙调蛋白。

因为在胞液中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的增加是暂时的，受精后仅持续2—3分钟，显然它不能直接介导在卵激动后期内所看到的事件，在海胆这些事件包括在第八分钟开始的蛋白质合成增加和约在第40分钟开始的DNA合成。因而  $\text{Ca}^{2+}$  浓度上升仅起触发一系列发育事件的作用，当  $\text{Ca}^{2+}$  水平高时在卵中必定发生某些更为持久的变化。

### 在某些生物细胞内 pH 的上升诱发卵激动晚期的合成事件<sup>23</sup>

在海胆， $\text{Ca}^{2+}$  浓度暂时上升激活了卵质膜上专一的转运蛋白(可能通过调钙蛋白)，这些蛋白质利用贮存在跨膜  $\text{Na}^+$  梯度中的能量将  $\text{H}^+$  泵出细胞。 $\text{H}^+$  的流出使细胞内的 pH 从 6.6 上升到 7.2，并一直在以后的合子发育中保持着(见图 14-48)。证明在已激动的海胆卵中，这种 pH 的上升诱发后期合成事件的证据有：(1)将未受精卵培养在含氨培液中使其细胞内 pH 上升(图 14-52)，即使在细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  不增加的情况下，蛋白质合成和 DNA 复制显著增加；(2)在卵受精后立即放在缺  $\text{Na}^+$  海水中，使之没有  $\text{Na}^+$  梯度来驱动  $\text{H}^+$  流出，则细胞内 pH 不上升，后期事件亦不发生。在培液中加氨可使这些卵得救，细胞内 pH 上升诱发蛋白质和 DNA 合成，即使在细胞外没有  $\text{Ca}^{2+}$ 。

受精的卵中蛋白质合成的显著增加并不需要 RNA 的合成，因此不受抑制 RNA 合

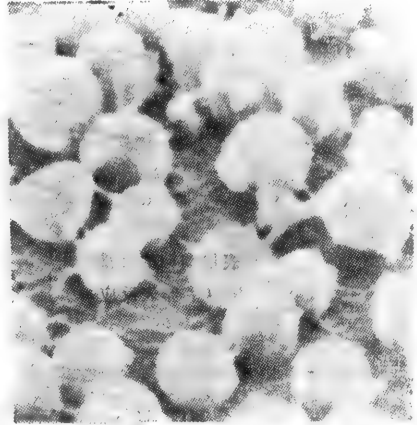


图 14-50 附着在分离出的未受精海胆卵质膜上的表层颗粒的扫描电镜照片。当  $\text{Ca}^{2+}$  加入此制品中，表层颗粒与质膜融合并通过外排作用释出它的内含物。由于每个细胞大约有 18 000 个表层颗粒，卵表反应使卵表面积在不到一分钟内增加一倍以上。多出来的膜是靠卵表每根微绒毛伸长来调节。(引自 V.D. Vacquier, *Dev. Biol.* 43: 62—74, 1975.)

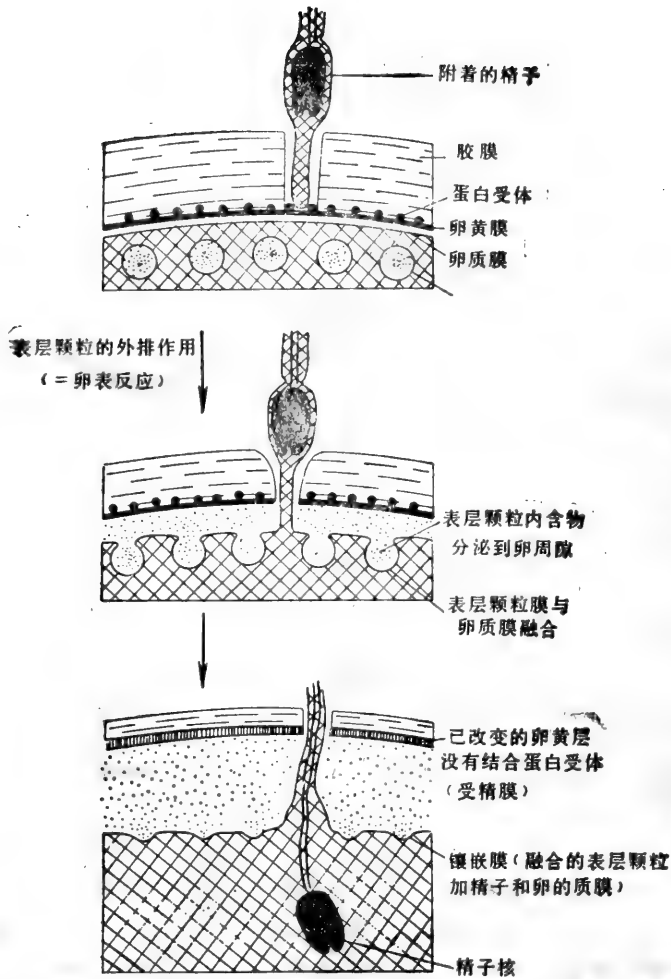


图 14-51 示意图说明海胆卵的卵表反应怎样防止多余的精子入卵。表层颗粒释出的内含物抬高卵黄层并使其改变,因而已不再含有结合蛋白受体,而变硬成为精子不能穿透的受精膜。

成的药物放线菌素 D 的影响。蛋白质合成增加在正常情况下至少是两方面的变化的结果: (1) 贮藏在卵内已有的 mRNA 分子被暴露, 并被利用来合成蛋白质; (2) 卵内核糖体被激活, 因而更迅速地转译 mRNA 分子。反之, 在用氨处理的受精卵内蛋白质合成增加只是由于所利用的原有 mRNA 分子增加。这提示, 细胞内 pH 上升只负责 mRNA 利用过程, 而在正常情况下某些其他因素增加核糖体沿 mRNA 链运动的速率。

### 哺乳动物卵可以在体外受精<sup>24</sup>

虽然受精是一件每一代只发生一次的十分特殊的事件, 但仍依赖通常在体细胞内用来调节细胞内过程的同样类型的离子流动(见第十三章)。受精后在海胆卵激动中发生的一些事件的顺序综合于表 14-1。在所有物种中顺序并不相同, 例如, 在一些其他无脊椎动物和某些脊椎动物卵中, 细胞内 pH 并不随激动而上升。一般原则是同样适用的。

与海胆卵相比, 哺乳动物的卵极难研究。因为海胆有成千上万个卵可供利用, 而对研



究者说来能有数十或数百个哺乳动物卵用来工作一定是很满足了。现在有可能在体外使哺乳动物卵受精并对某些卵激动后所发生的事件进行研究。与伴随着受精质膜迅速去极

表 14-1 随着受精海胆卵内所发生事件的顺序

事 件	受精后时间	细胞内介导因子
1. 质膜去极化作用	0—3 秒	精子诱发的质膜对 $\text{Na}^{2+}$ (某种程度上也对 $\text{Ca}^{2+}$ ) 透性增加
2. 细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加	20—140 秒	自细胞内贮藏部位释放结合 $\text{Ca}^{2+}$
3. 皮质颗粒外排	30—60 秒	细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 增加
4. 蛋白质合成增加	8 分	细胞内 pH 增加
5. 精核和卵核融合	30 分	
6. DNA 复制开始	40—45 分	细胞内 pH 增加

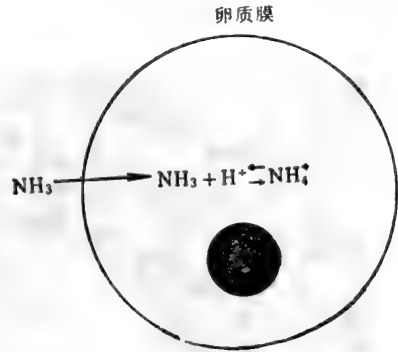


图 14-52 示意图说明在氨中培养的细胞(诸如卵)如何增加细胞内 pH。氨通过质膜扩散并和胞液内的  $\text{H}^+$  结合形成  $\text{NH}_4^+$ , 因而降低细胞内  $\text{H}^+$  浓度, 使 pH 值增加。

化并阻止多精受精的海胆和两栖类卵不同, 田鼠卵的受精导致一系列暂时的看来并不阻止其他精子入卵的过极化作用。另一方面,  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞内贮存处释放到胞液中去看来就象海胆卵一样使哺乳动物卵激动开始。已在体外受精的哺乳动物卵在移植入子宫后能发育成正常个体; 用这种方法, 一些原先不孕的妇女已能生出正常的孩子。

在胚胎发生过程中一个简单的受精卵能够发育为像人类那样复杂的新个体, 也许是生物学中最为奇异的现象。有关发育过程在分子水平上已知的内容是下一章的课题。

### 小结

精子和卵在受精过程中融合, 与卵膜接触诱发精子的顶体反应; 某些释出的蛋白质帮助精子消化它通越卵膜的道路使精子质膜能与卵质膜融合。在多种卵中有两个过程阻止另外精子入卵融合: (1) 卵质膜的迅速去极化作用阻止它与另外精子融合, 因而暂时而快速地阻止多精受精。(2)  $\text{Ca}^{2+}$  流入胞液激活表层颗粒释出其内含物; 此卵表反应改变了卵膜, 使精子不能再与卵膜结合或穿入, 因而在此后长期阻止多精受精。由精子所引起的  $\text{Ca}^{2+}$  流入卵胞液亦激活了卵, 使之开始其发育程序。

[庞诗宜译 周郑校]



植床后15天的小鼠胚胎。

## 第十五章 发育的细胞机理

多细胞动物几乎都是由单个细胞——受精卵所产生的细胞克隆。因此通常组成身体的细胞在遗传上是相同的。但在表型上却不同：有的特化为肌肉，有的成为神经元，有的成为血细胞，等等。不同类型的细胞按精确的结构格局排列，因而整个结构有着一定的形状。所有这些特征都取决于在每个细胞内部复制的基因组的 DNA 顺序。每一细胞必定按同样的遗传指令行动，但也必定在适当的时机在适当的环境中来翻译这些指令，使这些细胞在多细胞社会中起适当的作用。

多细胞动物通常十分复杂，但却通过一种不太复杂的细胞活动来建成的：细胞生长和分裂，细胞死亡。它们形成机械的附属物；它们产生力量供细胞运动和变形。它们彼此融合。它们分化，即生产或停止生产基因组编码的某些物质。它们在其表面分泌或出现一些影响邻近细胞活动的物质。细胞行为的这些方式是动物发育的一般基础。本章试图说明这些活动怎样在正确的时间和地点进行以产生一个完整的生物体。

我们并不从头至尾的详述某一种生物的发育过程，而是依次考虑细胞在发育中行为的各个方面，以最能说明问题的动物来作为阐明一般原则的例子。我们将讨论细胞怎样运动并赋予胚胎一定的形状；细胞内的基因和细胞间的相互作用怎样控制分化空间格局的发育，以及某些细胞怎样沿着胚胎中一定途径定居在特定的位置上的。我们将用两栖类、海胆、小鼠、蝇、鸟、螳螂和线虫来说明这些问题。

我们以两栖类和海胆为例子开始来说明控制胚胎形状的细胞运动和力量。我们将首先用小鼠，其次用果蝇，最后在有关肢体发育方面用鸟类和螳螂作为例子来考虑细胞怎样获得不同的性状并按其在身体中的位置来表达不同基因的问题。作为比较，我们将讨论小型线虫 *Caenorhabditis elegans*，将其作为一个不同于脊椎动物和昆虫的例子，在线虫中，发育的进程是非常准确并能预测的，每一个细胞的命运都得到精确的安排。最后，本章中简要讨论了脊椎动物胚胎中的细胞迁移，只是作为在第十八章中讨论的神经发育特殊问题的引言。

### 卵裂和囊胚形成

在本节和下节中，我们讨论早期胚胎的空间结构是怎样形成的以及对其产生影响的物理力量。我们将把早期发育已被很好研究过的非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) (图 15-1) 作为主要的例子。非洲爪蟾的胚胎与其他两栖类的一样，生命力很强，在实验时也便于操作。

把脊椎动物发育——实际上许多其他类型的动物的发育也一样——看成由三个阶段组成，对我们在书中描述这些事件是有好处的。第一阶段，受精卵卵裂形成许多细胞，这些细胞组成上皮和进行一系列复杂的原肠形成运动，其结果产生一个发育不完全的消化

腔。第二阶段是器官形成阶段,身体内各种器官,诸如四肢、眼、心脏等在此阶段形成。在第三阶段,上述方法所形成的小型的结构格局开始逐渐长到其成体的大小。这三个阶段彼此有明显的重叠,不能截然分开。我们将追索非洲爪蟾自受精卵起直到器官发生开始时为止的发育机理。

### 卵裂从一个细胞产生许多细胞

两栖类的卵是一个大型的细胞,直径约为 1mm,外面包着一层透明的被膜,即卵的外被。细胞的大部分充满着主要由脂质和蛋白质聚集而成的卵黄小板。卵黄集中在卵的下端,称为植物极;另一端称为动物极。在受精后不久即开始的卵裂过程中,受精卵细胞由反复有丝分裂成为许多小细胞,即裂球,但总的质量并未改变。由于卵在母体内成熟时所积累的 RNA、蛋白质和其他物质,这最初的几次分裂进行得极快,每一周期约 30 分钟。显然最重要的生物合成是 DNA 的合成,通常罕见的大量复制起点,使复制 DNA 得以快速进行。

第一次卵裂是垂直的,即与动物极植物极的轴平行地将卵分为对称的两半(图 15-2)。第二次卵裂仍是垂直的,也垂直于第一次卵裂面,结果产生四个大小相同的细胞。第三次卵裂水平地通

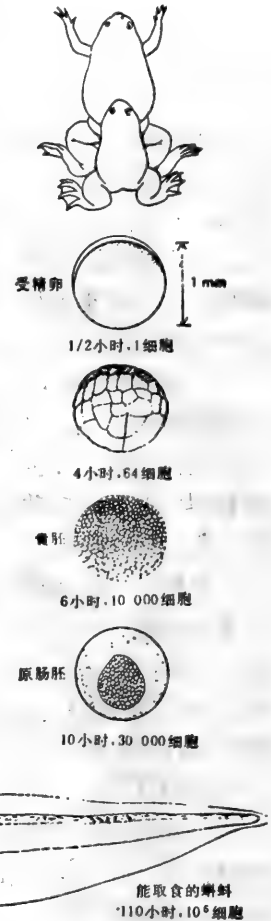


图 15-1 非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 自刚受精卵发育到能取食的幼虫的简要情况。顶部示雌雄成体在交配。所示发育各阶段均为侧面观,但 10 小时的胚胎为下面观,19 小时的为上观。除成体外的所有阶段均用同样比例画成。(仿 P. P. Nieuwkoop, J. Faber, Normal Table of *Xenopus laevis* [Daudin], Amsterdam: North-Holland, 1956)

过这四个细胞,裂面在中线偏上,产生四个小细胞叠在四个较大的卵黄较多的细胞之上。所有细胞的最初 12 次分裂都是同步而不对称的,因而下部充满卵黄的植物极细胞较大而数量较少。大约在 12 个卵裂周期之后,同步突然消失。

在其他物种中,连续卵裂面的相互定向可以遵循不同的模式。在卵黄极多的卵中,如鸟卵,卵裂不能切割卵黄,所有细胞核都聚集在动物极,胚胎便由卵黄顶部的帽状的细胞群发育而成。

### 胚胎的极性取决于卵的极性<sup>1,2</sup>

由受精卵发育而成的动物有头尾、背腹之分,一个中间的对称面使动物有左右之分。

在描述动物时常常参照三个轴：前后轴，自头至尾；背腹轴，自背至腹；中侧轴，自中面向外至左面或右面。在发育中性建立得很早。两栖类的卵虽然在外形上是球形对称的，

但在其化学组成上却并非球形对称的。卵裂在动物极和在植物极所形成的细胞是不同的，富含卵黄的植物极卵将来参与形成消化道，而动物极细胞则产生大多数别的组织。在某些两栖类卵中在受精后不久能看到一条叫做灰色新月的淡淡的色素带，造成另一种不对称。它在精子入卵的部位形成，反应了由精子带入的中心粒所控制的细胞骨架的重组(见第十章)。卵的这两种不对称性共同确定了胚胎的前后轴和背腹轴(图 15-3)。第一次卵裂面通常通过灰色新月的中部，因此第一次分裂产生的

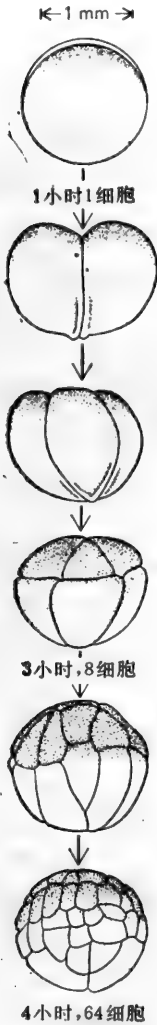


图 15-2 非洲爪蟾的卵裂阶段，侧面观。

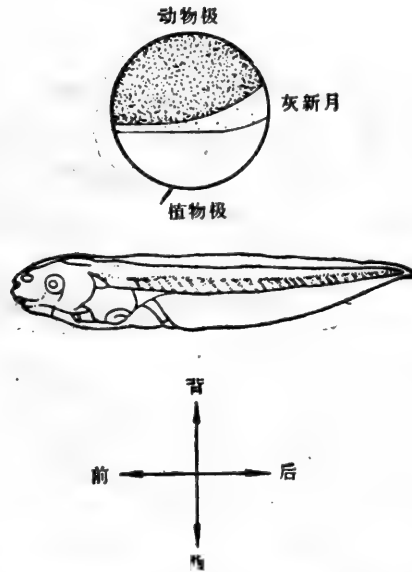


图 15-3 非洲爪蟾卵的不对称性(上)，蝌蚪的体轴由其所决定(下)。

两个分裂球代表以后身体的左面和右面。

### 上皮围着一个腔组成囊胚<sup>3</sup>

从一开始，胚胎细胞就不仅被机械地束缚在一起，而且还通过间隙连接偶合，它允许离子和其他小分子通过。间隙连接的重要性还未弄清。其他机能较清楚连接也在形成。紧密连接将两分裂球封接起来，使胚胎内部与外部介质隔开。在大约 16 个细胞时期，细胞间的裂隙在胚胎内部扩大形成一单个的腔——囊胚腔。其机理是钠离子被泵出细胞膜并进入胚胎内部的细胞间的空隙，接着水因渗透压差进入腔内。围绕囊胚腔的细胞组成上皮，此时的胚胎称作囊胚(图 15-4)。在两栖类中，囊胚的上皮有几层细胞，但

在某些其他物种中它可以只是单层的。就象所有上皮层一样,囊胚上皮也是有极性的,其细胞的外表面,内表面和侧面在组成上和机能上都是不同的。囊胚细胞的这种上皮层的结构体制在协调细胞随后的行为方面是十分重要的。

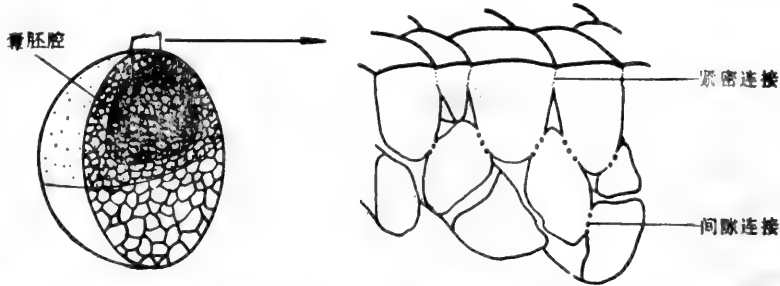


图 15-4 囊胚。这个阶段细胞经排列形成上皮,包围着充满液体的腔——囊胚腔。细胞通过间隙连接进行电偶联,同时靠近外表面的紧密连接,创造了一个密封的、使胚胎与外部介质隔开的内部环境。

### 小结

多数物种的卵是大形的细胞,含有储备的营养物质和母体基因组所特有的其他细胞组分。在受精后的卵裂过程中,卵分裂成许多较小的细胞而不伴有生长。在两栖类中,胚胎外层的细胞之间发育出的紧密连接将胚胎内部封闭,使之与外部介质隔开。液体进入胚胎内部形成囊胚腔,腔外圍着一层上皮,这一时期的胚胎叫囊胚。

## 原肠形成、神经胚形成和体节形成<sup>4</sup>

一旦囊胚细胞已经排列成为一层上皮时,原肠形成的协调运动便开始了。这一激烈的过程把简单的细胞组成的中空球体转变为一个具有中轴和两侧对称的多层结构:一大片胚胎外层的细胞通过一种复杂的内陷进入胚胎内部。随后的发育取决于由此形成的内层、外层和中层的相互作用。整个动物界发育中普遍发生原肠形成,虽然形成的方式会有所不同。由于两栖类原肠形成在空间格局上颇不典型,我们看海胆的原肠形成。这一脊椎动物的近亲的原肠形成说明同样的基本原理。

### 原肠形成将细胞组成的空球转变成有三个层次的结构<sup>5</sup>

由于海胆的胚胎是透明的,在活体上就可以看到其内部和外部发育的情况,并可以分析每一个细胞的活动。原肠形成的起点是一个十分简单的囊胚: 约由 1000 个细胞组成单层上皮包围着一个球形的腔。整个胚胎包着一薄层细胞外基质,并能区别出植物极和动物极来。原肠形成是以几十个细胞——原间充质细胞——从植物极上皮上分离开始的(图 15-5A)。这些细胞进入囊胚腔,并利用伸出的细长的具粘性顶端的突起即伪足沿着囊胚腔的内壁移动(图 15-6)。当伪足的顶端接触到能牢固附着的面时就收缩,将细胞拉向前去。老的伪足看来是缩回去的,新的伪足几乎是随机伸出的,因而细胞前进的方向也不固定。然而细胞最终还是在一定的位置上定居,开始形成骨骼(图 15-5F)。是什么

在控制细胞安置的布局？也许囊胚腔的内壁有着粘度梯度，以致细胞集中在伪足平均粘着力最大的地方。研究组织培养中的成纤维细胞在有粘性梯度基质（在醋酸纤维素上沉积厚度不同的金属钡制得）上的运动已经显示上述机理在原则上是成立的。移动的成纤维细胞倾向于集中在梯度中最粘的一端。

在原间充质细胞开始移动时，植物极的上皮开始向囊胚腔内陷形成消化道（图 15-5C）。这个过程是以该区上皮细胞改变其形状开始的：上皮细胞靠囊胚腔的一端变得比靠外部的那一端为宽，使这一层上皮弯曲并凸入囊胚腔（图 15-7）。但是单靠这种方法还不能产生很深的内陷。以后的原肠形成运动是通过内陷上皮层圆形顶端处某些细胞的活动来实现的。像原间充质细胞一样，这些细胞向囊胚腔伸出长的伪足，但与原间充质细胞不同的是它们目前还不与上皮层分离。伪足与腔壁接触并粘着，然后收缩，于是把上皮深深地拉入囊胚腔内而形成消化道管（图 15-5E）。在消化道的盲端到达胚胎另一端的上皮时，这一运动便结束了（图 15-5F）。在那里两层上皮接触、融合并形成孔，这便是口。这些伸出伪足将消化道往胚胎内部拉的细胞在完成任后，便从上皮上松脱并移入腔内成为所谓后成间充质（原间充质与后成间充质之间的区别为海胆所特有，并非原肠形成的一般特征）。

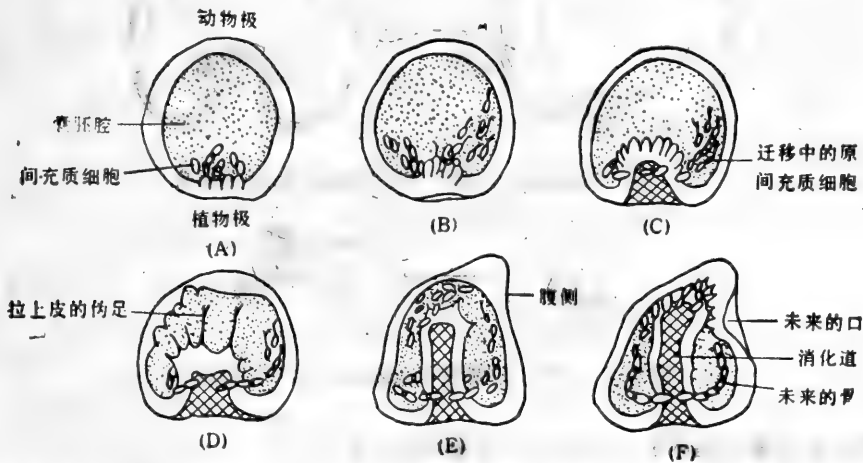


图 15-5 海胆原肠形成，通过胎胚中央，聚焦在腹平面上的透视图。(A) 原间充质细胞自囊胚期植物极上皮松脱。(B) 这些细胞然后移向囊胚壁的内表面。(C) 同时植物极的上皮开始内折。(D 和 E) 伪足自内陷的上皮层伸出将其拉入囊胚腔正中，形成消化道。(F) 消化道的端部与囊胚壁相接；相接的部位将来是口开口的位置。(仿 L. Wolpert and T. Gustafson, *Endeavour* 26: 85—90, 1967)

原肠形成将中空球形的囊胚转变为具有三个层次的结构：最里面的一层，原肠管，是内胚层，最外的一层，仍留在外部的上皮，是外胚层；二层之间由原间充质细胞和后成间充质细胞组成的较松散的组织层是中胚层。一般较高等的动物都有这三个原始胚层。三层的胚胎结构体制可以大体上与成体结构体制相对应：消化道在里面，表皮在外面，结缔组织在两者之间。笼统地说，这三种类型的成体组织可以说分别由内胚层、外胚层和中胚层所产生，虽然有些例外。



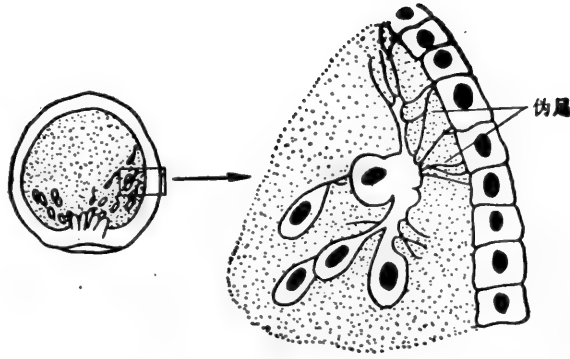
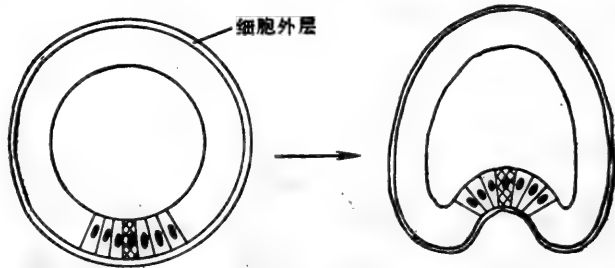


图 15-6 原间充质细胞借伸出具粘性末端的、有伸缩能力的伪足移向囊胚壁内表面。  
(仿 L. Wolpert and T. Gustafson, *Endeavour* 26: 85—90, 1967)



上皮层弯曲度的改变可能是由于细胞形状的改变所造成



图 15-7 图解最初植物极上皮内褶是如何产生的。

### 细胞伸展、粘着和收缩的能力是形态发生运动的一般基础<sup>6</sup>

原肠形成运动正是由细胞的三种活动来实现的,即伸展、粘附和收缩。几乎所有单个细胞或成群细胞的形态发生运动都是以这三种活动结合细胞生长和分裂活动为基础的。内胚层被拉入囊胚腔说明了上皮内的少数细胞是怎样以伸出粘性突起的办法为整个细胞层提供动力的。在组织培养中某些类型的细胞也能显示类似的现象。例如,将正在培养皿上扩展的上皮前缘从培养基上剥离时,整个上皮层便会回缩。这就表明只有前缘的细胞是粘附在培养基上的,他们拉着上皮层的其余部分。另一类例子是海胆内胚层的最初凹陷,它说明细胞形状改变如何使上皮层自发弯曲和变形。在讨论神经胚形成时我们还将谈到,即使空间结构不同,这些形态改变的基本机理也还是细胞的伸展、粘着和收缩。

### 两栖类的原肠形成<sup>7</sup>

两栖类胚胎是不透明的、其囊胚上皮不是单层的,富含卵黄的细胞也阻碍着内陷细胞



层的运动，这就使原肠的空间结构更为复杂。这三个原因使弄清两栖类的原肠形成较海胆为难。内胚层的内褶并不始于植物极顶端而始于其一侧，这一部位最初以囊胚外面的一短的缺刻，即胚孔为标志。这一缺刻逐渐扩展（图 15-8）而形成一完整的环，中间围着富含卵黄细胞的栓。此时成层的细胞围绕胚孔唇并深深地移入胚胎内部。同时，动物极区域外层上皮积极铺展取代内陷细胞层的位置。最后，动物半球的上皮以这种方法覆盖了胚胎的外表面，并且在原肠形成完成时，胚孔环几乎收缩为一个点。

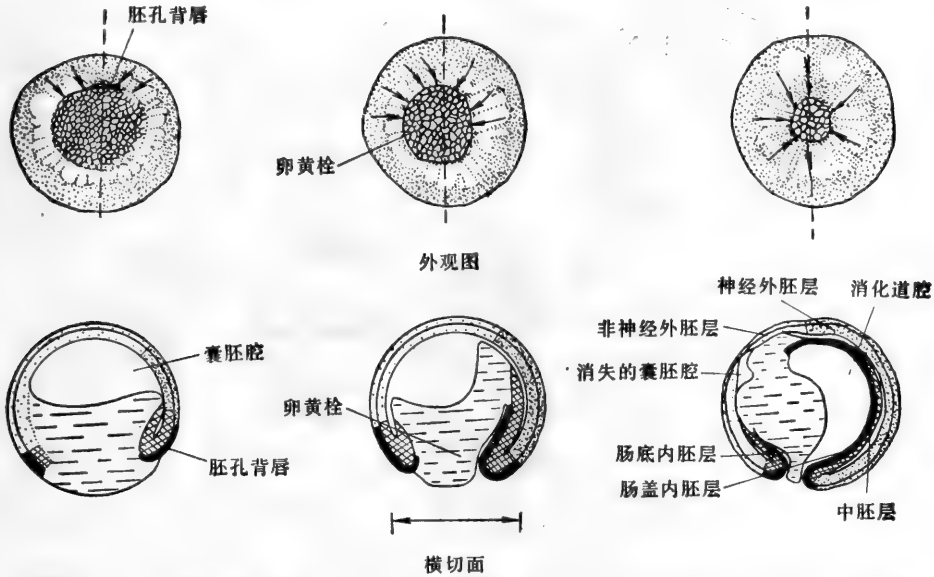


图 15-8 非洲爪蟾的原肠形成。外观图示胚胎的植物极观。其下相应的横切面图的切面如虚线所示。箭头示细胞运动的方向。（仿 R. E. Keller, *J. Exp. Zool.*, 216: 81—101, 1981）

看来内陷过程所依靠的基本机理与海胆的一样。内陷从胚孔部位的细胞变形开始。这些细胞在两栖类中叫做瓶细胞，其狭窄的颈部附着在上皮的外侧而宽广的本体部向着内面（图 15-9）。可能他们起着楔子似的作用使上皮弯曲并因而内褶，产生了外部可见的缺刻。最初的褶一旦形成，细胞便能不断地进入内部，进入的细胞层形成消化道。象海胆的一样，细胞层可能是被拉进去的，爬在囊胚腔壁内表面的未来中胚层细胞伸出伪足，将内胚层细胞拉入腔内。结果形成了一个标准类型的三层结构：最外的一层外胚层，形成消化原基的最里面的内胚层管和两者之间的中胚层。此外，在前部，内胚层和外胚层在其间没有中胚层的地方直接接触，发育成孔状的口。

### 运动是在胚孔附近组织起来的<sup>9</sup>

所有这些过程虽然复杂然而是有规则的，因此可以在原肠形成之前在胚胎表面绘制一张命运图，来表示出在极早阶段的那些细胞由于以后的运动会形成成体动物的什么部分。但是整个复杂的原肠形成运动是如何准备和组织的？前已提及，在某些两栖类受精卵的一侧可以看见一条称为灰色新月的色素带。这看来标志着即将开始内陷的部位，即未来胚孔的背唇。如果在原肠形成开始时将正常胚胎的胚孔的背唇切下，并移植到另一胚胎的其他部位，接受移植块的胚胎便在自己原有胚孔部位和移植胚孔部位都进行原肠形成

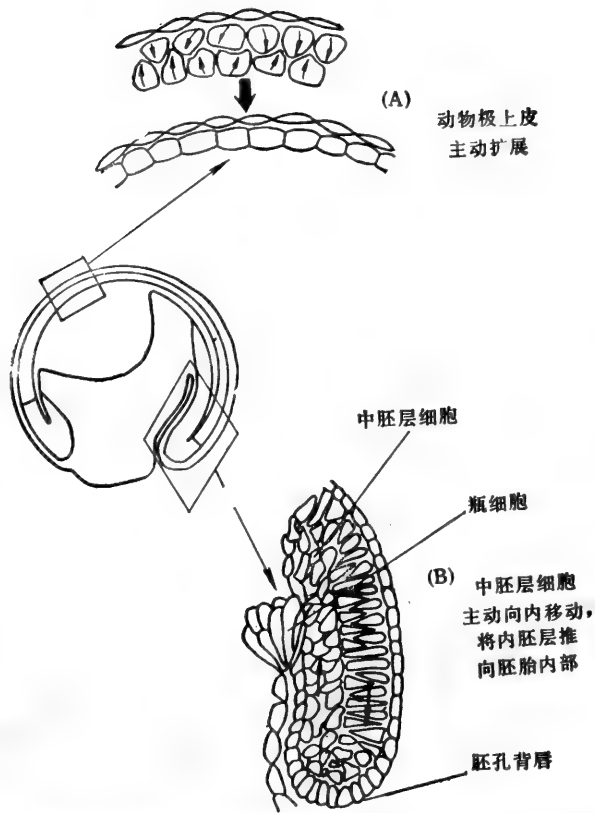


图 15-9 非洲爪蟾原肠形成过程中细胞行为的某些细节。(A) 动物极上皮主动扩展，在此过程中愈来愈薄。(B) 瓶形细胞看来启动胚孔背唇处的内陷。细胞移动到唇部并逐渐移动深入胚胎内部。

供体与受体胚胎均系早期原肠胚，但所具的色素细胞不同

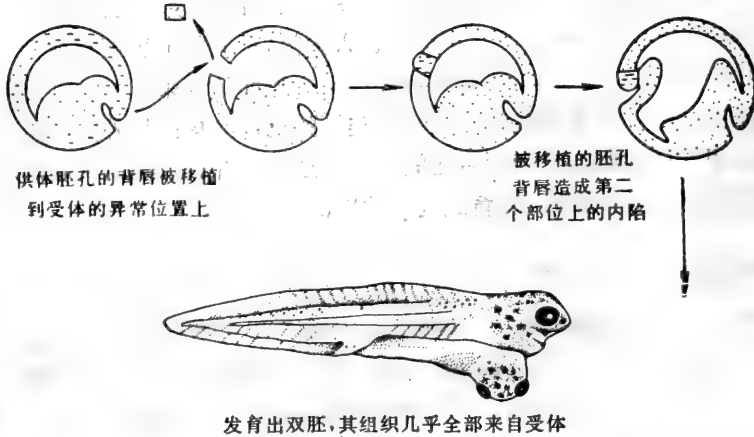


图 15-10 一次实验的图解，示胚孔背唇启动并控制原肠形成运动，因此，如果将其移植，能组成第二套身体结构。这里以蝾螈来说明这一手术，结果与在非洲爪蟾上的相似。(仿 L. Sax'en and S. Toivonen, Primary Embryonic Induction. London: Logos Press, 1962)

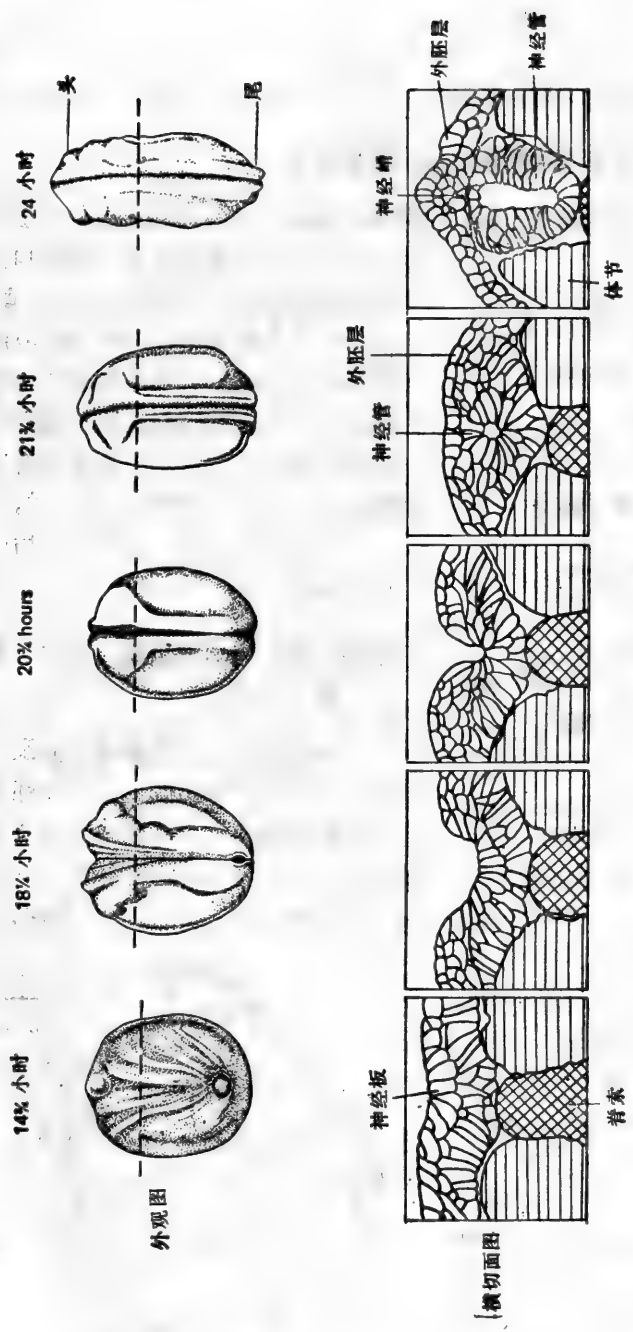


图 15-11 非洲爪蟾神经管的形成。外形图系背面观。横切面图的切面以虚线表示。  
 (仿 T. E. Schroeder, *J. Embryol., Exp. Morphol.* 23: 427-462, 1970)

(图 15-10)。这第二个部位的原肠形成负责形成第二个整个身体的结构，结果便形成一连体的胚胎(联体双胎)。用在具有不同色素细胞的物种间进行这种移植，由于可以区分受体组织和植入组织，业已显示出移胚孔的唇确实将受体上皮收编到自己正在内陷的内胚层和中胚层系统中去。现在还不知道这种收编在多大程度上依靠受体上皮对移植胚孔的机械附着，在多大程度上由于移植块对受体组织的化学影响。胚孔背唇由于在诱发原肠形成和由此而引起整个身体的形成中所起的中心作用，被称为组织者。

### 内胚层将形成消化道及诸如肺和肝等的附属器官

现在必须大体上勾划出紧接原肠形成后组成胚胎的内胚层、中胚层和外胚层以后发育的情况。内胚层形成一个由口至肛门的管，即消化道的原基。它不仅产生咽、食道、胃和小肠，也产生许多附属腺体。例如唾液腺、肝、胰、气管和肺都是由原先简单的消化道壁的突起经发育后长成的、开口在消化道或咽部的分支管道系统。更确切地说，内胚层只构成所有这些结构的内面的上皮部分，例如消化道的内衬，而不是其壁上起支持作用的肌肉或纤维成分。后两种组织都是由中胚层产生的。

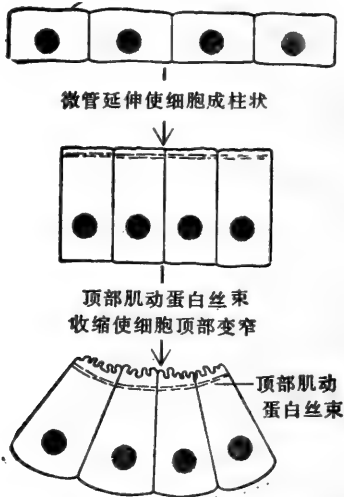


图 15-12 图解示微管和肌动蛋白丝如何改变细胞形状，使上皮弯曲。

这是一条由细胞组成的细长的杆状物，直径约 $80\ \mu\text{m}$ ，上有外胚层、下有内胚层，两侧有中胚层(见图 15-13)。脊索细胞因液泡增长而胀大，因而杆状的脊索伸长并伸出胚胎。在没有脊椎的最原始的脊索动物中，脊索作为原始的脊柱替代物而终生保持。在脊椎动物中，脊索起着核心作用，中胚层细胞围绕脊索集中形成脊椎。因此无论在进化或发育意义上看，脊索都是脊椎的前身。

总的说来中胚层产生身体的结缔组织，最初是产生松散的、填充性的细胞所构成的三维网架，称为间充质。最终产生硬骨、软骨、肌肉和纤维组织，包括皮肤内部的真皮层。此外还形成泌尿生殖系中大部分的管道以及血管系，包括心脏和血细胞。

中胚层将形成结缔组织、肌肉、血管和泌尿生殖系<sup>9</sup>

### 中胚层将形成结缔组织、肌肉、血管和泌尿生殖系<sup>9</sup>

中胚层在很早阶段通过分裂形成分别位于身体左右的两个分离的部分，中胚层在很早就特化出的脊索规定了身体的中轴并造成这种中胚层分离。这是一条由细胞组成的细长的杆状物，直径约 $80\ \mu\text{m}$ ，上有外胚层、下有内胚层，两侧有中胚层(见图 15-13)。脊索细胞因液泡增长而胀大，因而杆状的脊索伸长并伸出胚胎。

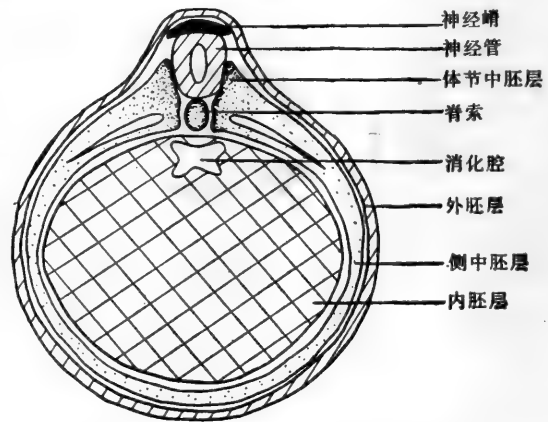


图 15-13 神经管已闭合的青蛙躯干部的横切面。(图解)

## 外胚层将形成表皮和神经系统

在原肠形成结束时，外胚层细胞覆盖在胚胎的表面，于是最终形成皮肤外部的表皮层。此外，整个神经系统都是由外胚层所产生的。在称作神经胚形成的过程中，外胚层宽阔的中部增厚，卷成管状并与其余的细胞层分离。外胚层区域的这种转变看来是由其与在原肠形成过程中位于其下的中胚层即脊索和邻近脊索的中胚层的相互作用所决定的。这个由外胚层形成的管子叫神经管，这是脑和脊髓的原基。沿着神经管与未来表皮分离的那条线上，许多外胚层细胞自上皮上脱落下来，一个个地进行迁移，穿过中胚层。这些是神经嵴细胞，将形成几乎所有的神经系统的外围部分（包括感觉和交感神经节及构成外周神经髓磷脂鞘的施旺氏细胞），以及分泌肾上腺素的肾上腺细胞和皮肤的色素细胞。在头部许多神经嵴细胞将分化成软骨、硬骨和其他结缔组织，而结缔组织在身体其他部位都是由中胚层起源的。这是违背成体的三个同心层次对应于三胚层的总的概念的若干例子之一。

将外界光、声、气味等与神经系统紧密联系起来的感觉器官也起源于外胚层：有的起源于神经管，有的起源于神经节，有的起源于外胚层的外层。例如视网膜起源于脑的突起，因而是由神经管细胞所产生，而鼻内的嗅细胞则直接由鼻腔内衬上皮分化而成。

### 神经管是通过细胞形状协调变化形成的<sup>10</sup>

神经管的形成是值得看的戏剧性事件。最初原肠胚的外表大致上是一样的，但微妙的变化正在进行：靠近中线的外胚层开始增厚形成神经板，然后神经板的侧缘开始隆起成褶；这些神经褶逐渐内卷靠拢，而神经板中部不断下沉，最终神经褶相接并融合而形成中空的神神经管，其上覆有连续的外胚层。这整个过程和原肠形成时一样，也依靠上皮层内部分细胞的伸展、粘附与收缩。

非洲爪蟾外胚层有两层细胞，而在其他物种中则只有一层。无论在哪一种情况下，神经板都通过细胞形状的改变而增厚，而细胞层次并不增加。神经板细胞为强有力的侧向连接束缚在一起。最初这些细胞伸长的方向与细胞层表面垂直。这种伸长与成排的微管有关，且为神经胚形成继续进行所必不可少的，因为使微管解聚的药品，如秋水仙素等能阻止隆起或使神经褶的隆起变小。然后伸长的细胞成为楔形，其尖端指向细胞层的上表面。当这些细胞侧面紧密相接而底部的宽度不变时，就导致细胞层的上卷（图 15-12）。细胞顶部变窄是由细胞上表面下的肌动蛋白丝束的收缩而实现的。当细胞上端变窄时，其上表面细胞膜便皱缩（图 15-12）。这可能是在极强的侧向联接防止多余的膜通过联络复合体而进入细胞的侧面的情况下，细胞因收缩而迅速变形的一种表征。

### 中胚层细胞的团块在体轴两侧分离形成体节<sup>11</sup>

在新形成的神经管两侧有着宽阔的中胚层（图 15-13）。这一中胚层的较厚的、较靠中间的部分产生脊椎、肋骨、骨骼肌和真皮。最初中胚层由身体两侧都有的一块连续的板状组织组成。这些板状组织很快分裂成分离的“板块”，即体节（图 15-14），以形成脊椎动物体轴的重叠的、分节的结构。每一体节与一个最终形成的分节身体的一个节段相当。

体节并不是同时形成的，而是自头至尾依次形成的。分节是以改变中胚层细胞间的

联系来实现的。这些细胞在两栖类早期未分节的中胚层中是通过间隙连接进行电耦合的，但这种细胞间的耦合在节体发育时或临近体节发育时便消失了。显然，这些细胞首先改变其相互间的连接，然后依次成群，形成体节。

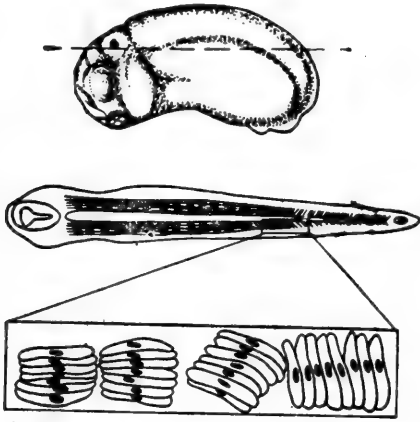


图 15-14 非洲爪蟾体节的形成。上图示胚胎的侧面观；虚线示下图水平切面图的切面。最下图是中胚层细胞在形成体节的重组过程中的高倍放大的图解。

尽管表面上看来如此，实际上体节形成过程的时间安排并不取决于在体节形成时沿着中胚层自头部传到尾部的刺激。如果将胚胎一切为二，将未分节的后端与正在分节的前端分开，后部中胚层仍然会断裂成为体节，在时间上就象其不曾被切开时一样。每一块组织的表现，就象有一只内部的钟在控制着该区细胞该在什么时候成熟以形成体节。

### 脊椎动物首先形成身体布局的雏型然后在胚胎生长过程中一直保持下去

典型的体节形成时期的胚胎有数毫米长，含有  $10^5$  个细胞。迄今我们所讲的是非洲爪蟾，对于蝶螈、鱼、鸡或人来说，其大小和细胞数量也差不多（图 15-15）。后面这几种胚胎将会长成大小和形状极为不同的动物，但在这个时候可以看到他们都有着基本的脊椎动物身体的布局。在胚胎成长时，许多细节会逐步得到补充。以神经管代表中枢神经系统，其一端有一个膨大部分代表脑；消化道及其衍生物由内胚层管代表，体节代表躯干部的节；较外围的未分节的中胚层代表包括血管系统在内的其他结缔组织；外胚层代表表皮层。在随后的发育过程中，所有这些组成部分都会扩大，长度增长百倍以上，体积和细胞数目增长百万倍或更多。然而相同的身体基本结构体制却将保持不变。

### 小结

在原肠形成过程中，部分囊胚上皮内陷。看来内陷运动是由囊胚细胞改变形状迫使上皮向内弯曲而引起的。在以后阶段中其主要动力可能是未来中胚层细胞对上皮层的牵引。原肠形成使胚胎具三层结构：里面一层是内胚层的上皮管道，外部的一层是外胚层的上皮覆盖物，以及中间的一层是从原先上皮层上脱落下来的中胚层细胞。内胚层将形成消化道及其衍生物的衬里；外胚层主要形成表皮和神经系统，中胚层则将形成大部分肌肉、结缔组织、血管系统和泌尿生殖管道。由于原肠形成运动是有规则的，因此可以标出一张命运图来预言成体动物的各个部分是由原肠形成前期胚胎（pregastrulation embryo）的什么部分形成的。

原肠形成将原先分离的、然后相互作用的细胞集合在一起。例如背部中胚层诱导位于其上的外胚层增厚、卷起，并脱离外胚层而形成神经管和神经嵴。这一过程也依靠涉及微管和肌动蛋白丝的上皮细胞的变形。在背部中胚层的中部，称作脊索的特化细胞条组成了胚胎的中轴，脊索两侧的长条状的中胚层分节成为体节。在体节形成中，细胞改变其接

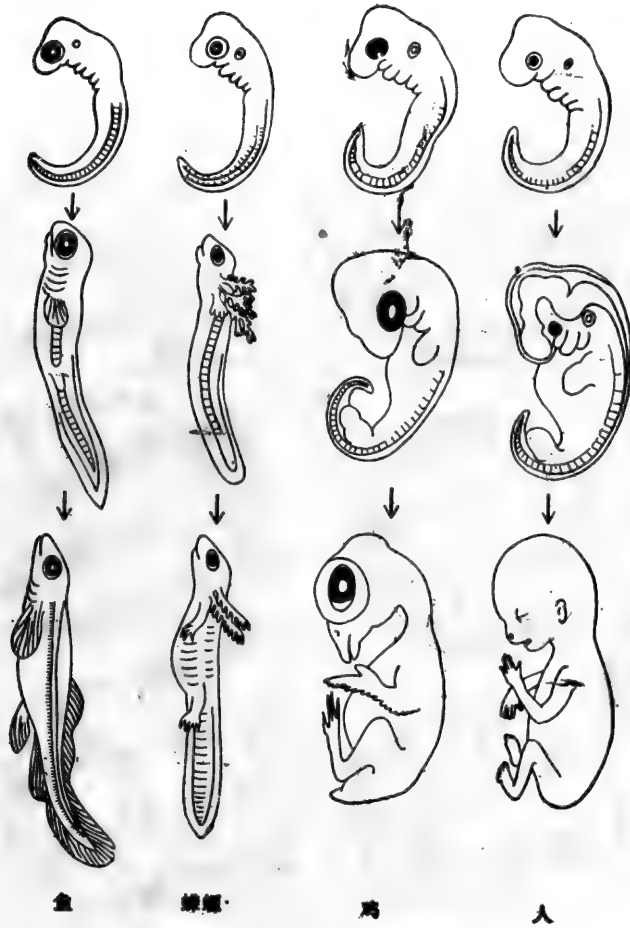


图 15-15 鱼、两栖类、鸟和哺乳类胚胎发育的比较。早期阶段(上)十分相似;后阶段(下)各不相同。图中最早阶段比例大体相同,较后阶段的比例则不同。(仿 E. Haeckel, *The Evolution of Man*, London, 1879)

触,自胚胎的前端开始到尾部为止,按预定的程序自动重组。

### 小鼠格局形成的早期步骤<sup>12</sup>

我们现在转到格局形成的问题。这是细胞行为怎样受其体内位置控制和胚胎各部怎样相互作用和分化的问题,作为本题的引言,我们简要地看一下小鼠的早期发育。

#### 哺乳类的发育还要复杂一些

进化大都依靠小的调整即改变身体的比例,而并不依靠其结构原则的根本改变。这就使得我们可以谈脊椎动物发育的一般规律而不必先分别讨论每一物种的发育。我们已经看到不同物种的脊椎动物胚胎形状的相似性比起其成体形状的相似性实在要大得多(图 15-15):使鸟具有长喙或使人具有大的脑的这种分化生长出现得很晚。那些在成体时已模糊不清的相似性在发育的早期阶段是十分清楚的。因而人们能在哺乳动物胚胎的鳃弓



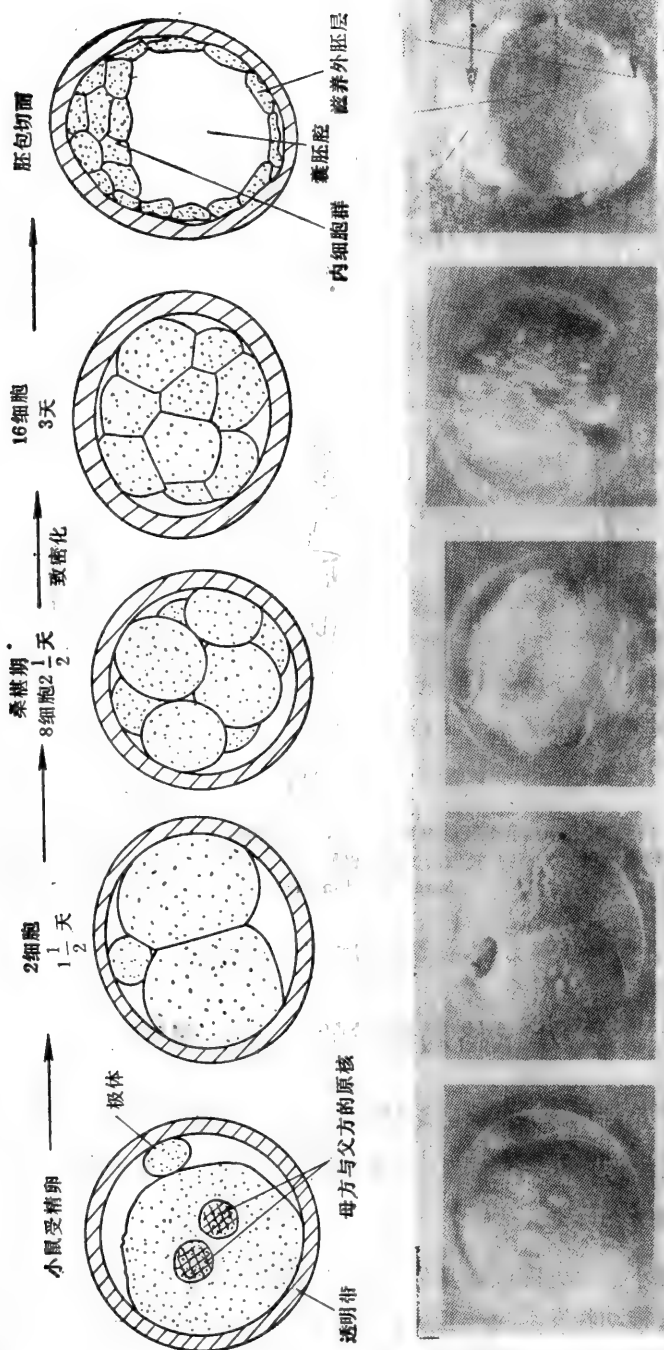


图 15-16 小鼠发育的早期阶段。(照片为 Patricia Calarco 所赠,引自 G. Martin, *Science* 209: 768—776, 1980)

中辨认出鱼鳃的原基,但在哺乳动物中这些原基以后融合形成脸和颈的一部分,而不形成呼吸系统。在早期胚胎中进化的保守性是不难理解的。最初形成的结构起着为今后发育提供骨架的作用,这种最初结构即使产生很小的突变,都会打乱许多随后依赖它的发育过程。可能这种影响早期发育的突变极少会通过自然选择。

通常,不同脊椎动物早期发育阶段出奇地相似。但也有例外,其中令人印象最深的也许是我们从讨论两栖类胚胎转到讨论哺乳类胚胎时所看到的東西。哺乳动物在发育开始时与两栖类颇为相似,在原肠形成后的阶段身体器官形成时也很相似。在这两个阶段之间,哺乳动物的发育走了很长一段弯路,以形成一组复杂的结构——明显的是尿囊和胚盘——将胚胎适当地包围并保护起来,以及提供与母体交换代谢产物的场所。这些结构虽与身体其余部分一样由受精卵产生,但因其不构成成体的任何部分而在出生时被抛弃,

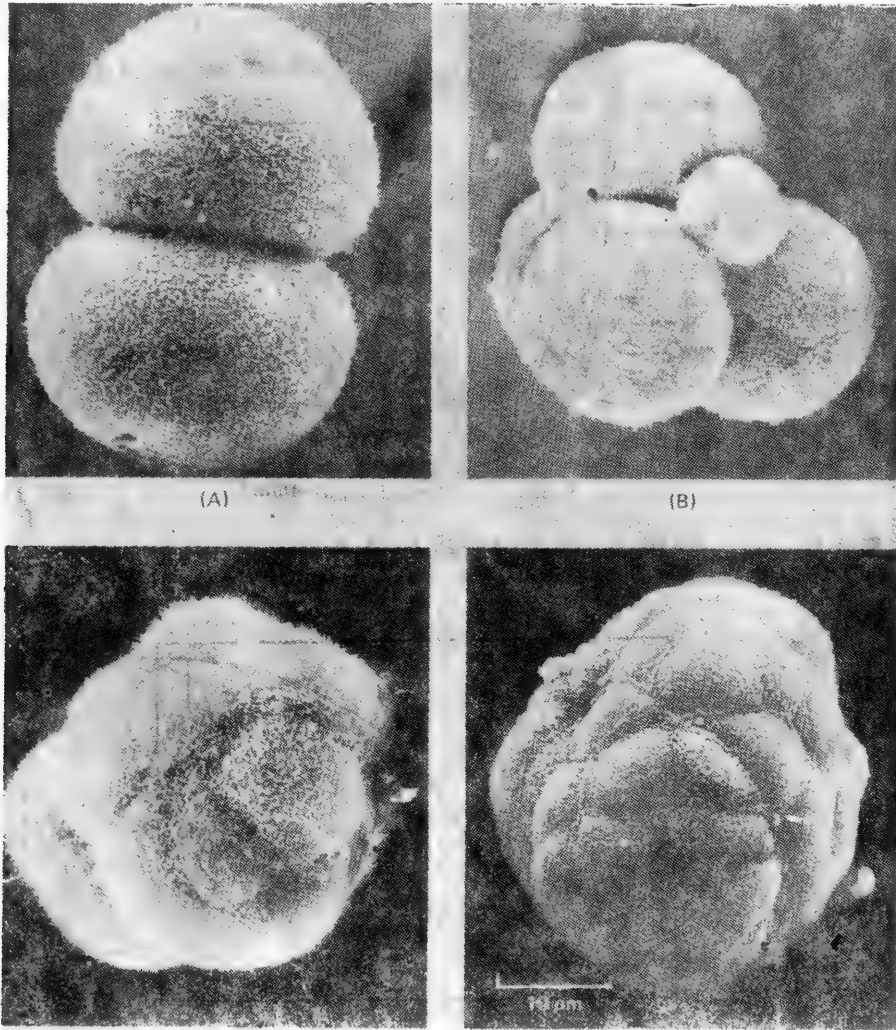


图 15-17 小鼠早期胚胎的扫描电镜照片。透明带已去除。(A) 两细胞期。(B) 四细胞期(除四个卵裂细胞外尚可见一极体)。(C) 发生 8—16 细胞桑椹期致密化。(D) 胚泡。(Patricia Calarco 赠; D引自 P. Calarco and C. J. Epstein, *Dev. Biol.* 32: 208—213, 1973)

被称作胚外结构。由于胚胎有着柔嫩的然而却是活的胚外结构，人们无法接触在母体子宫内的胚胎，使得在原位进行外科手术几乎是做不到的。哺乳类胚胎的实验只是最近随着在母体外的培养条件下维持胚胎生存的技术发展后才成为可能。

### 原肠形成前的步骤

胚盘的发育使哺乳动物胚胎能自母体获得营养，因此哺乳动物的卵不需要贮藏大量诸如卵黄那样的原料。因而小鼠卵的直径只有  $80\mu\text{m}$ ，比典型的两栖类卵小 2 000 倍。最

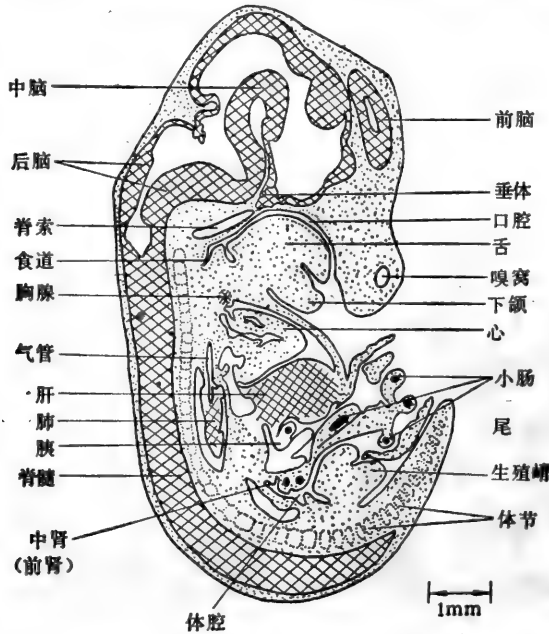


图 15-18 发育 13.5 天的小鼠胚胎中部的纵切面。(仿 R. Rugh Vertebrate Embryology, The Dynamics of Development, New York: Harcourt Brace World, 1964)

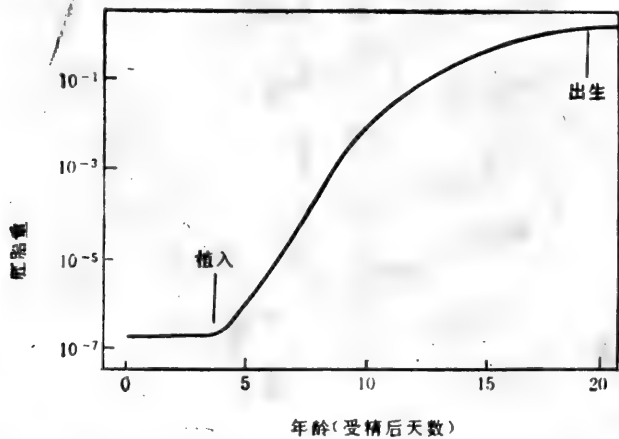


图 15-19 受精后小鼠胚重量增长与时间的函数关系图。胚胎在子宫壁上着床后才能开始生长。(仿 R. Rugh, The Mouse: Its Reproduction and Development, Minneapolis: Burgess, 1968)

初卵外包有一层透明的膜即透明带，受精卵在这层膜中卵裂形成一团桑椹状的细胞，叫桑椹胚(图 15-16)。在 8 细胞和 16 细胞期之间的某个时候，随着外层细胞形成紧密连接将桑椹胚的内部和外界隔开，在细胞改变其粘着性并紧密地集合在一起时(图 15-17)，桑椹胚变得表面较为平滑，而且更接近圆形。不久内部细胞间空隙扩大形成充满液体的中央腔——囊胚腔。在这一时期的桑椹胚称作胚泡 (blastocyst)。胚泡细胞形成包围囊胚腔的球状层次，其中一极因细胞较多而增厚。如图 15-16 所示，外层细胞是滋养外胚层 (trophectoderm)，在滋养外胚层的一极内积累的细胞叫内细胞群 (inner cell mass)。

整个胚胎本身是由内细胞群产生的。滋养外胚层是胚盘的前身和胚外结构系统初始的组分。一旦透明带脱落，滋养外胚层细胞便与子宫壁紧密接触，胚胎便在这里植床。与此同时内细胞群在生长，部分开始分化，最初形成两个未来的胚外结构——尿囊和卵黄囊。这些结构发育后，其余内细胞群继续通过原肠形成、神经胚形成等过程形成胚胎本身，这些过程与其他脊椎动物中所看到的十分相似，虽然有时因空间结构上的变形使这种相似性难以看清。



图 15-20 发育 10.5—16.5 天的小鼠胚胎外观。(引自 R. Rugh, Vertebrate Embryology: The Dynamics of Development. New York: Harcourt Brace World, 1964)

### 出生前的器官发生与生长<sup>13</sup>

小鼠发育的第一阶段自受精后到原肠形成结束时为止，约需7天。形成所有器官的器官发生时期(图 15-18)，约自第7天到第14天。生长期一直持续到成年期。受精后第19—20天出生。人类发育的第一和第二阶段比小鼠的时间要长3—4倍，在子宫中的生长期则更为延长。

图 15-19 示小鼠胚胎自怀孕到出生的重量生长曲线，图 15-20 示外形的发育。在勾划出哺乳动物发育过程之后，让我们转而讨论在小鼠胚胎上所得的某些重要结果。

### 嵌合体研究表明哺乳动物极早期胚胎的全部细胞在机能上是相同的<sup>14</sup>

到8细胞时期，所有小鼠胚胎细胞看来是一样的。这个时期之后，滋养外胚层细胞与内细胞群细胞之间在化学成分上出现差别，例如在蛋白质合成方面。这些差别是怎样产生的？是细胞质的各个部分或细胞膜的各个部分自从未卵裂的细胞中接受了不同的化学成分？在某些低等种类中，确实有充分证据表明在卵中有这些定位分布的决定因子，但在哺乳动物中看来却并非如此。如果这些因子确是重要的话，那么如果人为地重组早期胚胎的那些细胞，或加进去一些细胞或从中取走一些细胞的话，必将严重干扰随后的发育。但事实上实验表明早期哺乳动物的胚胎适应性很强，它的每一个细胞都能形成以后胚胎或成体的任何部分。

在哺乳动物形成同卵双生中可以看到早期胚胎细胞多能性的一个例子。这一现象表明两个正常的个体可以来自单一受精卵，每一个体来源于正常胚胎的一部分。在实验中，人们可以取出一个两细胞期的小鼠胚胎，用针捣毁其中一个细胞，将剩下的“半胚胎”植入寄母 (foster mother) 的子宫中使其发育。多数“半胚胎”能发育成一只完全正常的小鼠。

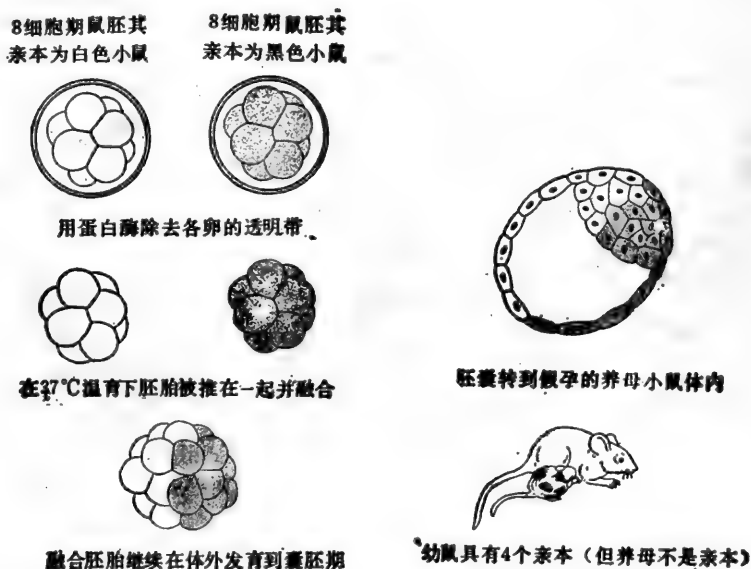


图 15-21 用合并两个不同基因型的桑椹胚产生嵌合小鼠的操作方法。

也可以做相反的实验：两只 8 细胞的胚胎能合并成单一的大型桑椹胚，这个胚胎能发育成正常大小的小鼠（图 15-21）。这只特殊的动物有四个亲体，其血统关系可以借助遗传标志加以证明。例如，若一对亲体是白毛品系，另一对亲体是黑毛品系，则所得个体毛色将是黑白相间的，含有两种不同基因型细胞的斑块（图 15-21）。这种由遗传上不同的细胞群组成的动物称作嵌合体。将一种基因型的早期胚胎细胞注入另一基因型的胚泡中也可以得到嵌合体。注入的细胞参加到受体胚泡的内细胞群中去而发育出嵌合体动物。用这样的办法甚至可以注射单个细胞来得到嵌合体，这样人们便可以来检测这单个细胞的发育能力。这些研究得出的一个主要结论是：哺乳动物早期胚胎（到 8 细胞期为止）的细胞开始时是一样的，其能力是不受限制的，都是全能的（totipotent）。

### 细胞的命运取决于其在桑椹胚中的位置<sup>13</sup>

如果在 8 细胞期的细胞在潜能上都是一样的，那么是什么造成它们分道扬镳，其中一些具有内细胞群的特化性状，另一些却有滋养外胚层的性状呢？显然，一种可能的解释是它们的位置不同，因而接触的环境也不同。

可以用嵌合体来直接检验这一假说。如果一个标记的胚胎完全为未标记的胚胎包围而形成比正常大 15 倍的桑椹胚，则标记胚胎倾向于形成这巨大嵌合体的内细胞群部分并获得内细胞群细胞独有的特征；反之，如果让一个未标记胚胎位于中间，而使一些标记细胞围在胚胎的外部，这些细胞便倾向于成为滋养外胚层的一部分。这就指出，细胞所具有的特征是受位置控制的。

### 是一群而不是一个起始细胞产生特定的组织或器官<sup>14</sup>

在成体中，细胞的分化状态通常是遗传的，软骨细胞分裂，其子细胞仍是软骨细胞。同样，硬骨细胞的子细胞是硬骨细胞，肝细胞的子细胞是肝细胞，等等（见十六章）。如果我们把发育的电影倒过来放，并追溯成体中各种不同已分化细胞的祖先，情况会是怎样呢？是否我们会发现每一种类型的细胞起源于单个“起始”细胞（founder cell），即单个具有特色的祖细胞，就象人们在寻找突变种生物家系的起源时能找到最初出现这种突变的单个祖先呢？

从两个遗传特点不同的胚胎作出一个嵌合体并检查所得各种不同已分化组织的组成（图 15-22）便可以回答这个问题。如果所有以特定方式分化的细胞由单个起始细胞产生，则其遗传性必定是相同；如果其遗传性不同，则不可能由单个祖细胞产生。事实上，嵌合体的组织和器官极少由

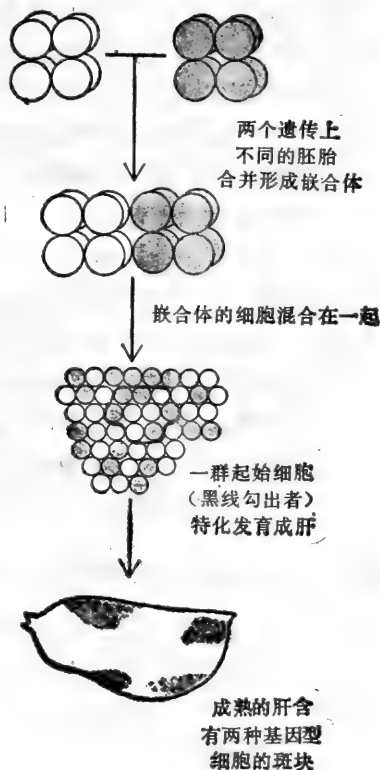


图 15-22 图解说明一类显示由一群细胞而不是一个细胞产生一特定器官或组织的实验。

基因型相同的细胞所组成，即这些细胞几乎不可能由单个构成胚胎的细胞产生。通常嵌合体中的特定组织或器官都是由两种细胞混合组成的。混合的比例在各嵌合体中是不同的，因为两种基因型的细胞是混杂的，而且在早期胚胎中是随机排列的。

如果身体的某一特定部分有着许多起始细胞，而且在嵌合体中两种基因型是随机混合的，那么身体这一部分几乎总会含有两种基因型的细胞。如果这种起始细胞数目极少，那么常常会出现所有细胞都是一种基因型的可能，以致身体的这一部分就不是嵌合的。统计分析资料指出，实际上身体的所有器官和组织的起始细胞的数目必定大于2。

### 在不适当的环境中发育的胚胎会产生畸胎瘤<sup>17</sup>

生殖细胞和早期胚胎是一准备进行大规模发育的娇嫩的系统。一方面，它们是柔弱而易于破坏的，另一方面，它们也能危险地失控。在正常的情况下，卵在与精子受精之后才开始卵裂和胚胎发生，然后胚胎在子宫这个特殊的环境中发育。但这个正常过程可以被扰乱。例如，一个未受精卵可以没有精子帮助而人为地诱使其卵裂（见十四章），这种单性生殖的胚胎在子宫中开始发育并能达到肢芽形成期。然而对哺乳动物来说，看来这是极限了，接着胚胎便退化。尽管十分令人感兴趣并作了实验方面的努力，在哺乳动物中仍然没有令人信服的可靠的处女生殖的例子。不能发育到底的原因仍然不明。在脊椎动物别的目中（例如在蜥蜴中）单性生殖是天然存在的，并能产生有生活力的成体。

在哺乳动物中，在排卵后未受精卵偶而也能自发活化。这在某些动物例如 LT 株的小鼠中是常见的，但形成的胚胎在子宫内退化，然而，一个被激活的卵母细胞偶尔在释出卵巢之前就开始发育了。这样的卵母细胞在卵巢内产生几乎正常的胚泡，但在这种不正常的即异位的部位，它们并不退化，单性生殖胚胎的细胞开始不规则和无控制地增殖。结果便长成一种异乎寻常的类型，即畸胎瘤。这是一团不规则的细胞，代表着各种已分化的组织——牙齿，硬骨，腺体上皮等——并且杂有未分化的干细胞，它们不断的分裂来产生更多的这类已分化组织的部分。

畸胎瘤也能自发地在雄性个体中由精巢中的生殖细胞产生，常见于另一品系的小鼠（称为 129）中。将年青胚胎中正在发育的含有原始生殖细胞的雄性生殖腺移植到成体中，或者将一完全正常的胚胎移植到成体的骨或卵巢内去的办法也能产生畸胎瘤。

这种种方法所产生的畸胎瘤看来是一样的。它们都有产生可移植的癌——畸胎癌的可能。畸胎癌能无限生长直到杀死其宿主。它也能用在宿主间连续移植肿瘤细胞的办法，或以体外培养的办法无限期地保持下去。这种肿瘤总是含有一些未分化的干细胞，并伴有由于细胞产生的种种不同类型的分化细胞。

### 取自畸胎癌的组织能在嵌合体内与正常细胞共同产生正常的小鼠<sup>17,18</sup>

畸胎癌的干细胞与早期胚胎的细胞相似。实际上，如果将它们放入正常的胚胎环境的话，其行为就象早期胚胎细胞一样！这种技术是取一只通常的胚泡，将种种遗传标记与受体胚泡不同的畸胎癌细胞注射到其囊胚腔中去（图 15-23）。注入的细胞参入胚泡的内细胞群，通常发育出一只嵌合体小鼠。在这只小鼠中，自畸胎癌分化出来的细胞能在身体任何部分中找到，它们与邻近的正常来源的细胞合作产生健康的小鼠。这样畸胎癌干细胞显示它是全能的，其癌的特点看来是可以逆转的。



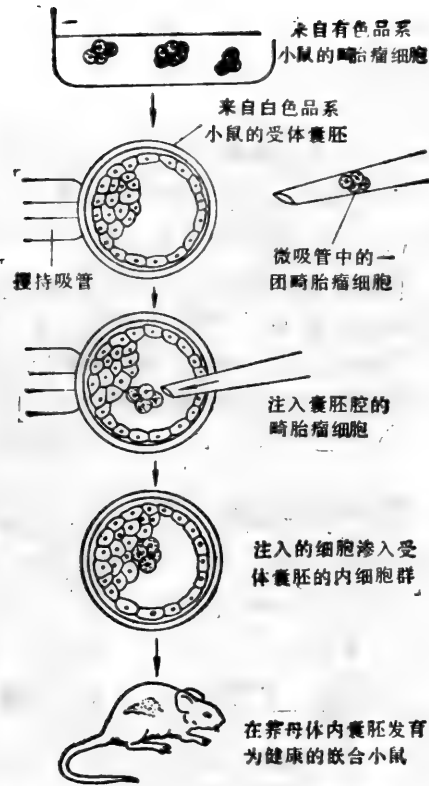


图 15-23 显示畸胎瘤细胞能与正常囊胚合并形成健康的嵌合小鼠的实验。

## 小结

哺乳动物的早期发育包括一套胚外结构的形成，这些结构包被着胚胎本身并使胚胎能与母体交换代谢产物。在受精卵已经卵裂形成 8 细胞的桑椹胚之后，胚胎变得坚实，并在中央发育出一个充满液体的腔而成为胚泡。胚泡的外层细胞组成滋养外胚层，由此将发育出胚盘与其他胚外结构；胚泡的内细胞群以一个包括象在两栖类中发生的原肠形成、神经胚形成等过程而产生整个胚胎本身。早期小鼠胚胎细胞在 8 细胞期之前在其发育潜能方面全是一样的，而且两个早期胚胎的细胞能联合形成一个大小正常然而而是嵌合体的小鼠。在嵌合体中，细胞进行某种随机的混合，在以后形成的成体小鼠中，每种特化组织和器官通常也都是嵌合的。这说明每一种类型的组织或器官都由一群而不是一个起始细胞所产生。

活化的哺乳动物卵在异常环境中开始发育会产生称为畸胎瘤的肿瘤，由此可以得到癌性的畸胎瘤细胞系。当将一个畸胎瘤细胞插入正常胚泡中去时，这个细胞的表现能转为如同正常细胞一样，其后代参与形成正常的嵌合体动物。这就充分显示出总的原则，即早期胚胎细胞是由其所处的环境来引导和控制的。

## 决定与分化<sup>19</sup>

一个受精卵可能发育成一个雄体或一个雌体，一个人或者一只小鼠。其结果是由基因组决定的。但这是怎样决定的？让我们首先考虑最后的结构是什么，然后我们希望逐一涉及分子过程。身体由种类有限的天然就有区别的细胞组成，按照传统的组织学来分类(见十六章)在脊椎动物中约有 200 种。这些细胞排列成复杂而规则的三维格局。细胞类型有本质的区别，因为除了许多“普通的”谁都需要的蛋白质外，每一类型细胞制造一批特殊的或者说是“难得的”蛋白质：上皮细胞中的角蛋白；红细胞中的血红蛋白；消化道细胞中的消化酶；晶体细胞中的晶体蛋白，等等。由于细胞类型的区别在于其基因产物不同，人们不免要问，这是否简单地因其含有不同基因所造成？例如晶体细胞，会不会是失去了血红蛋白，角质蛋白等基因而只保留晶体蛋白的基因，抑或由于晶体蛋白基因的选择性扩增而造成？许多方面的证据说明情况并非如此，几乎所有类型的细胞都含有受精卵中所含的完整的基因组。某些有关材料已综述在第八章中。身体中的细胞看来有区别并非因为含有不同的基因，而是其表达的基因不同。基因的活动是受控制的：它能打开或关闭。

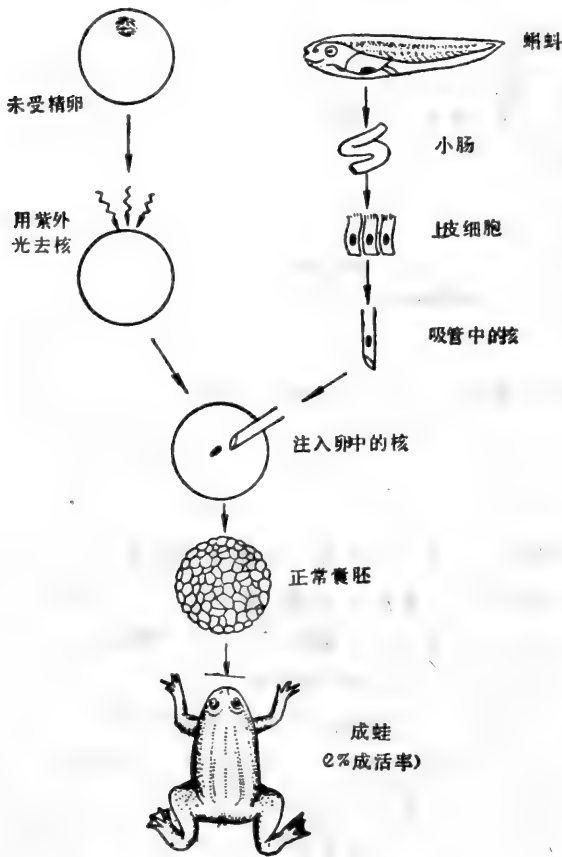


图 15-24 图解一个来自蝌蚪消化道的已分化细胞的核含有控制形成整个青蛙所需的全部遗传物质的实验。(仿 J. B. Garton, *Gene Expression during Cell Differentiation*, Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1973)

说明不同分化的细胞中基因本身仍保持完整的最令人信服的证据来自利用两栖类卵的核移植实验。(图 15-24)。这些卵细胞是很大的，人们可以将取自其他细胞的核用细的吸管注射到其中去，卵本身的细胞核事先用紫外线照射予以破坏。卵为注射移植核的吸管扎刺所激活而开始发育。这样人们就能检测来自自己分化体细胞的核是否含有与正常受精卵一样的完整基因组，并能在发育中起同样的作用。答案是肯定的，例如一只本身的核为蝌蚪消化道内衬上皮已分化细胞的核所代替的卵能产生一只正常的有生殖能力的成蛙。人们会希望这类实验能在更多的分化细胞类型中和在更广泛的物种内获得成功，但在这些实

验中还存在技术上的困难。尽管如此，看来总的规律仍然是：在发育过程中，基因组在很

大程度上是不变的。

已经知道这一规律有少数例外。例如在某些无脊椎动物中，某些存在于生殖细胞中的染色体在胚胎发生初期，在体细胞(非种系细胞)中被削减，在另一些物种，包括非洲爪蟾，核糖体 RNA 基因在卵母细胞中是选择性复制的，在某些昆虫幼虫中染色体成为与众不同的多线染色体，结果有一些基因扩增得比另一些基因为多(第八章)。在哺乳动物中，淋巴细胞生产免疫球蛋白涉及在这些特化细胞中原先分隔开来的DNA的剪接(见第十七章)。可能今后应用基因克隆分析的有效的方法会在不同特定细胞类型中进一步发现DNA序列的局部易位和重排。

### **在高等真核生物中，细胞的表现取决于其历史，也取决于其环境与基因组**

核移植实验说明在发育中细胞性状不同通常并非由于基因组的改变，而是由于与基因组有联系的分子的改变所致。之所以要强调这个一般原则，是因为不然的话分化便可以用遗传突变来解释了。特别如前所述，分化状态是遗传的：分化细胞的子代常常与其亲体的分化情况一样。

细胞类型不同的根本原因在于细胞在胚胎中所受到的不同影响，然而这些区别能够保持下去是因为细胞多少记住过去所受到的那些影响并将其传给后代。最低级的细菌能迅速调节其化学活动来对环境的变化作出反应。但较高等动物细胞则较为复杂，它们的行为不仅受其基因组及其现在所处环境的支配，也受其历史所支配。

### **细胞往往在其分化尚未表现出来之前，其特化的前途就早已被决定了<sup>20</sup>**

在多细胞动物中，对于发育和特化作用的复杂格局的保持，细胞记忆都是极为重要的。虽然在很大程度上我们还不知道其机理，但可能有赖于细胞内部控制基因活动系统中的某种正反馈回路。第八章中解释了其原因，并提供了一些可能的特有的机理的详情。

有关细胞记忆最熟悉的证据见之于在成体中细胞的分化状态的持续和稳定。通过细胞记忆象神经元那样不增殖的细胞保持其原有的特征，而增殖的细胞则将其特征传给子代。但表现出来的分化通常是一个很长过程的最后阶段。由于细胞记忆，那些指导细胞按这种或那种方式分化的影响可能在很早之前就作用在细胞上了，例如某些体节细胞在很早阶段就特化为肌肉细胞的前身，并自体节上移行至将形成四肢的区域中去。这些肌细胞的前身并不含有成熟肌细胞中所含有的大量特化的收缩蛋白；确实从表面上看它们与并非来自体节的其余肢原基细胞极为相似。只有在几天之后它们才表现出分化，并开始制造大量特化的肌蛋白。反之，与其混杂在一起的其他四肢细胞分化成结缔组织。可见早在分化表现出来之前很久就已经作出了是特化为肌肉还是特化为结缔组织的发育选择；推测这种发育选择是以一种多少是稳定的化学差别记录在细胞中的。

细胞作出发育选择称为决定。决定是一种我们必需加以严格定义的重要的和微妙的胚胎学概念。我们应当说一个细胞如果进行了自我永久保持的内部特征的改变，这些特征能将其及其子代与胚胎其他细胞相区别并能规定其子代的特化发育过程的话，这个细胞便是已被决定了。这个术语的这个定义值得逐点加以考虑。

1. 这种变化必须将一种细胞及其子代与其他细胞相区别：决定涉及建立代代相传的差异。

2. 这种变化必须规定细胞及其子代有特化的发育过程：一个细胞不是简单地被决定，因为这是在其成熟过程中其他步骤之前的步骤。决定涉及选择特殊的发育途径。

3. 这种变化必须是一种内部性状的变化，而不仅是一种外界环境的变化。特别不能简单地因一个细胞在体内已占据一特殊的部位而将其看作是已分化的细胞，虽然占有这个部位的细胞的未来特化的命运通常是可以预料的。

4. 这种变化必须是自我永久保持的：记忆的成分是必不可少的。不管什么时候，当使细胞产生差异的那些外界影响消失时，细胞就失去其区别性特征的话，就不能说这个细胞是已决定的。

有时决定被定义为不可逆的改变。我们不倾向于这种绝对的提法，而宁可将其说成是自我永久保持的，因为正是我们在以后会看到的，偶而细胞记忆会被扰乱，决定的状态可以被改变。

分化这一术语通常专门用于表现出来的细胞分化，即用于大体上显现出来的细胞性状的特化。然而有时分化与决定之间的区别易于混淆。

### 移植实验能发现细胞决定的时间<sup>21</sup>

要证明一个细胞或一群细胞是已决定的，人们必须要证明这些细胞不在其原来产生的位置的环境中仍能保持其所具有的明显特点。标准的实验方法包括将其移植到一实验环境中去。这样，决定的时间严格讲起来是受限制的，在操作时考虑的是选择特定的检测决定状态的环境，因而有时不同的试验会得到略有不同的结果。

检测决定实验的简单例子来自对两栖类胚胎的研究。正如前述，人们能作出囊胚或早期原肠胚的命运图来表明其那一个部分将正常地发育成什么。例如，一个区域的细胞在发育正常进行时其命运显然是成为表皮，而另一区域的细胞的命运显然是形成脑。但是这两群细胞是在什么时候决定其特定的分化方式的？答案可以从下面实验中得到，即从一个部位切割出一团细胞并与另一团用同样办法从另一部位切出的细胞进行交换，于是未来表皮区的细胞放在未来脑区的部位上，而未来脑区细胞则放在表皮区部位上。如果在移植时这些细胞早已决定，未来表皮区的细胞作为错位在脑中的表皮组织将自动的按其原先的方向发育，未来脑区的细胞作为错位在表皮中的脑组织也将如此。事实上，在早期囊胚时移植的细胞对其原先的状况并无记忆，他们的分化方式由新的部位来决定。这些细胞并未被决定成为表皮细胞还是脑，即使在其原先的正常胚胎中其预定的命运是十分清楚的。然而如果在略晚一点的阶段，例如在晚期原肠胚中，移植到表皮部位的未来的脑细胞将分化成错位的神经组织，而移植到脑部位的未来表皮细胞将成为错位的表皮。这就说明这两类细胞在原肠胚早期和后期之间已经进行了某些持续的内部变化，因而已成为决定的了。

### 发育的基因控制在果蝇中研究得最好<sup>22</sup>

在阐明了决定的基本概念之后，现在我们来讨论这些概念如何详细地应用于具体的生物。我们将集中于果蝇，由于其在遗传分析上的特殊的机遇。果蝇的研究为基因如何在身体不同部位细胞之间规定区别方面的基本问题提供某些关键的认识。

果蝇自卵通过幼虫发育为成虫（图 15-25）。但是成体或成虫（*imago*），并不是扩大

的成熟幼虫的形态，而是一种根本不同的结构。成蝇大部分由某些称为器官芽细胞的细胞群所产生的，在幼虫体内，这些细胞被放在一边，显而易见是未分化的。我们几乎可以认为幼虫相当于哺乳动物的胚外结构，不过能走路和吃食罢了，可以把幼虫看作是装载并营养发育出大部分成虫体躯的器官芽细胞的一辆车子。头、胸和生殖腺的器官芽细胞组成称为器官芽的结构，而腹部的器官芽细胞集成簇，称为腹成组织细胞巢 (abdominal histoblast nests)。

许多实验研究集中在器官芽上(图 15-26)。器官芽共有 19 个，9 对在体躯两侧，另有一个在中间。这些芽是上皮组成的袋，形状像一只起皱的扁平气球，在变态时外翻并分化形成蝇的表皮，也形成某些内部组织。有一对芽发育成眼和触角；另一对成翅和部分的咽；另有一对形成第一对腿，等等。由于器官芽看起来彼此相似，问题就来了：是否其发育的特殊方式在幼虫期早已被决定了？

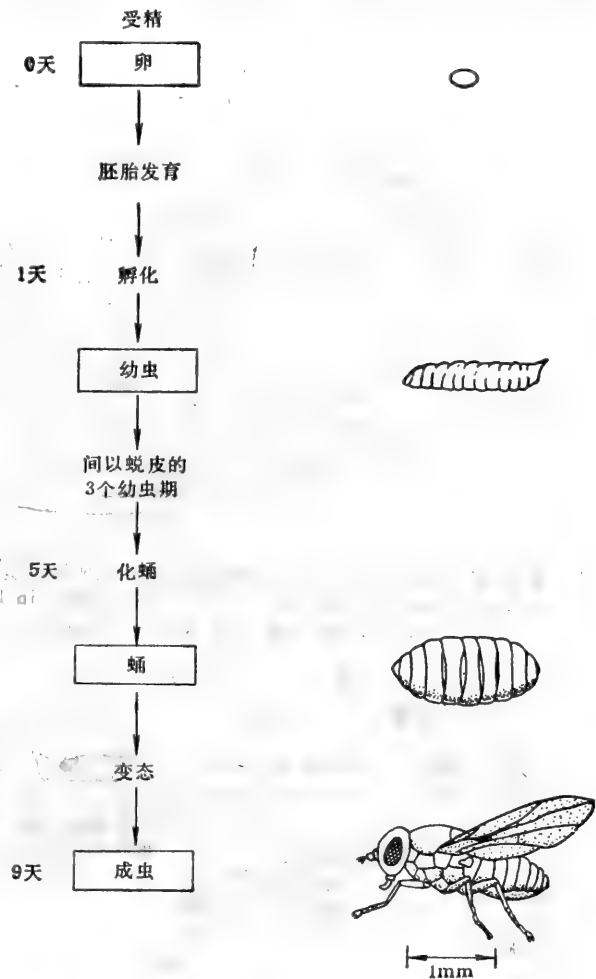


图 15-25 果蝇自卵发育到成蝇的简要情况。

### 器官芽细胞的决定状态是遗传的<sup>23</sup>

一个解决分化问题的办法是将幼虫中的器官芽自一个部位移植到另一个部位。幼虫经变态后，我们发现移植的芽自发地分化出与其原先部位适应的结构而并不理会新的部位。但果蝇提供了做决定实验的其他可能性，它以更吸引人的方式来揭示决定状况是遗传的，并显示出决定状况还不单是终末分化尽头的先兆。

幼虫是以连续蜕皮生长的，它们脱去老的角质外皮并长成一个较大的幼虫。随着幼虫生长，其器官芽也生长，器官芽细胞增殖，但仍保持未分化状态。最后循环系中激素的改变使幼虫化蛹，并经变态而成成蝇。促使化蛹的激素改变同样促使器官芽细胞的终末分化。这种分化一旦完成便是不可逆的，不再需要引起其分化的激素条件了。所以成体激素条件与年轻幼虫的是相同的。特别他们能使器官芽细胞不分化而增殖。这可以用实

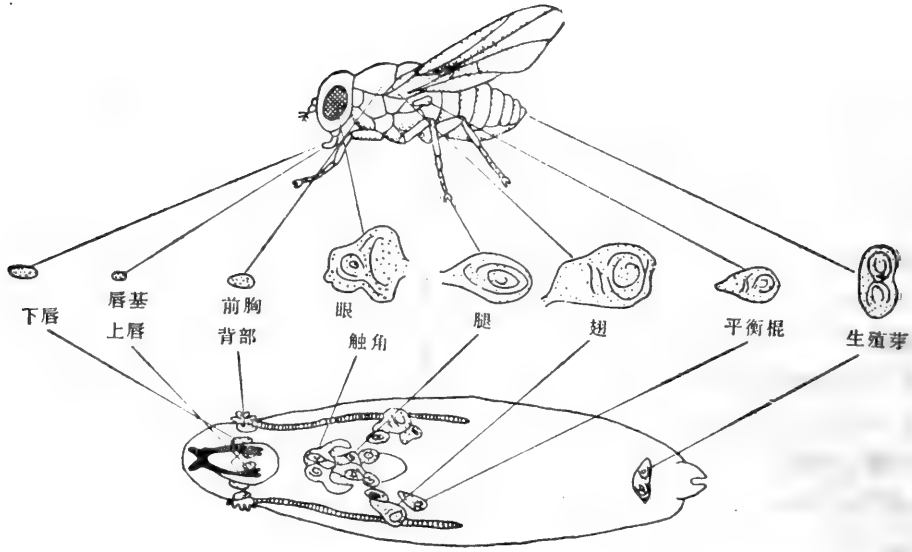


图 15-26 果蝇幼虫的器官芽(图解)及由其产生的成体结构。三个腿芽中只画出一个。(仿 J. W. Frustom, et al., in Problems in Biology: RNA in Development [E. W. Hanley, ed.], p. 382. Salt Lake City: University of Utah Press, 1969)

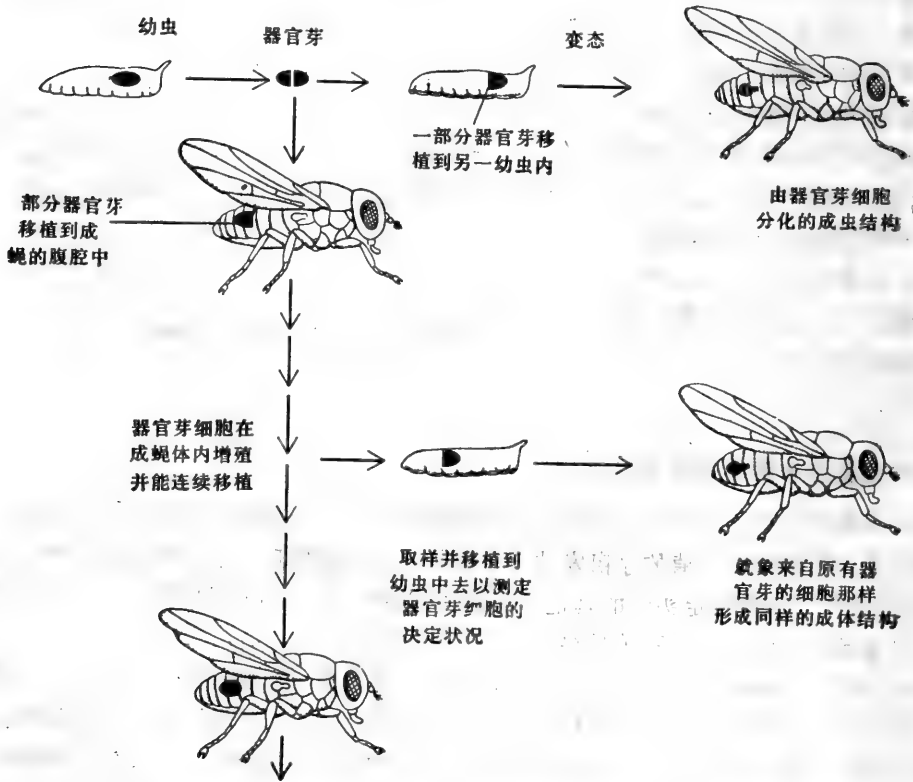


图 15-27 检测器官芽细胞决定状况的实验。检测的方法是将细胞植入即将发生变态的幼虫中；于是细胞分化形成可以辨认的成体结构，但在受体蝇体内并不与受体蝇结合在一起。器官芽细胞可以立即加以检测，也可在检测细胞决定之前将其移植到成蝇的腹部并可使其增殖一段时期而不分化。无论哪种情况，细胞会逐步分化形成这些细胞原来所在的器官芽会形成的适当结构。

验来说明：将幼虫的一个器官芽(或其一部分)移植到成蝇的腹腔中去。在这里细胞生长并增殖,并且如果能从一个年老寄主成蝇不断移植到另一年青寄主成蝇中去的话,这些细胞维持时间远较成蝇的寿命为长。于是成蝇的腹腔能用作天然的培养室。

任何时候都可将一部分器官芽细胞团自成蝇腹腔中取出以检测其分化状态。做法是这样的：将此组织植入幼虫,在幼虫变态后,器官芽细胞分化形成的结构可以作为成虫结构的一部分被辨认出来(图 15-27)。如果所培养的芽细胞来自翅芽便形成翅的结构,来自眼/触角芽的形成眼/触角结构,等等。所以很清楚,器官芽细胞的决定状态确实是可以遗传的,并可以无限期地代代相传,在传代过程中保持其潜力。然而此规律是有例外的,而且这些例外所具的意义并不比规律本身小。

### 细胞群偶尔有转决定现象<sup>23,24</sup>

有时培养的器官芽细胞分化出来的结构并非原先培养时所取器官芽应分化的结构。这种细胞称为已转决定的细胞。转决定现象(transdetermination)代表着从一种遗传状态转换到另一种遗传状态,因而类似于遗传突变的结果。然而若干事实指出这是另一类现象。例如,出现的转决定现象的发生常比预期发生的自发遗传突变要多得多,并且其频率不受能引起 DNA 序列改变的化学诱变剂的影响。但是说明转决定现象不是突变结果的最有力的证据来自实验,这些实验表明经受转决定的是一群而不是单个细胞。

论证的逻辑与论证哺乳动物嵌合体中是一群细胞还是单个细胞在决定后产生特定的器官或组织的逻辑几乎完全一样。在果蝇实验中,用 X 线照射使器官芽细胞中产生一突变细胞。这一细胞的后代将形成有遗传标记的克隆,可以其突变性状与周围细胞相区别。当以后出现转决定时,在经转决定形成的组织中,有时可以发现其中有突变基因型的细胞和正常细胞(图 15-28)。所以人们可以得出结论,最初发生转决定的细胞一定不止一个。

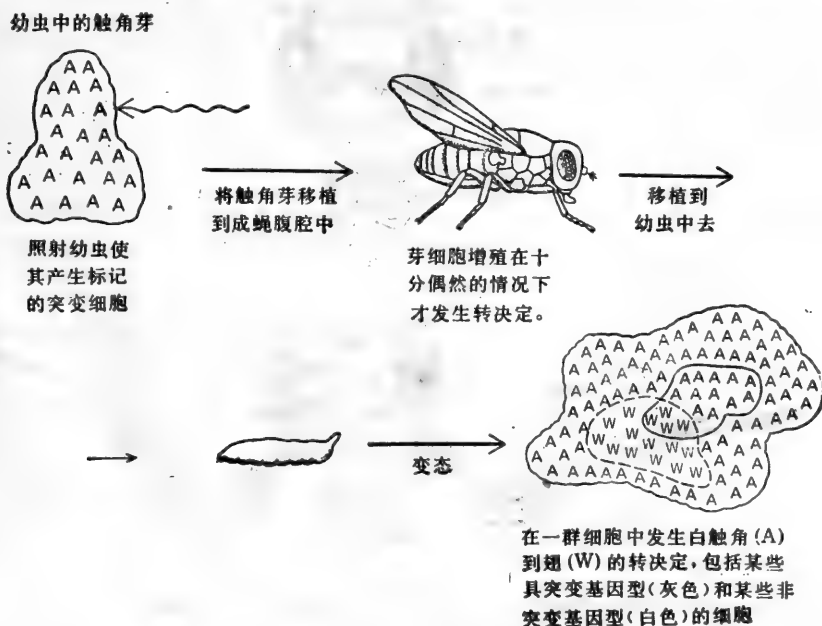


图 15-28 图解示转决定现象发生在一群细胞而不是一个细胞的实验。



已发生转决定的细胞可以转回其原先的决定状态，也可以转为另一种决定状态。某些转变出现的频率比另一些的要高。例如，触角细胞最经常转决定为翅，翅细胞可以转决定为触角，或者它们可以转为中胸(长翅的那个体节)，或者在较少情况下它们可以转化为腿，等等。可以把决定转换出现及其频率画成图解(图 15-29)。看来果蝇的决定有着数目有限的标准的彼此能区分的状态，每个细胞必须选择其中的一个。

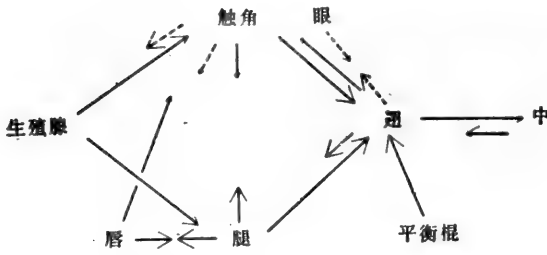


图 15-29 不同器官芽之间转决定的相对频度。长箭头代表高频度的转决定，短箭头表示低频度的，虚线箭头表示机率极小或有疑问的。(仿 E. Hadorn, in *The Genetics and Biology of Drosophila*, Vol. 2c [M. Ashburner and T. F. Wright, eds.], pp 555—617. London: Academic Press, 1978)

其机能作实验分析。

### 同源异形突变体揭示出控制细胞决定的基因<sup>25</sup>

偶尔可以遇到身体布局被异常地打乱的果蝇的突变株。例如，可以在头部原来应长眼睛的地方长出翅(眼翅 ophthalmoptera)；或者在触角的地方长出腿(触角腿 *Antennapedia*) (图 15-30)。这种将身体一部分转化为原应在其他部位的结构突变称为同源异形

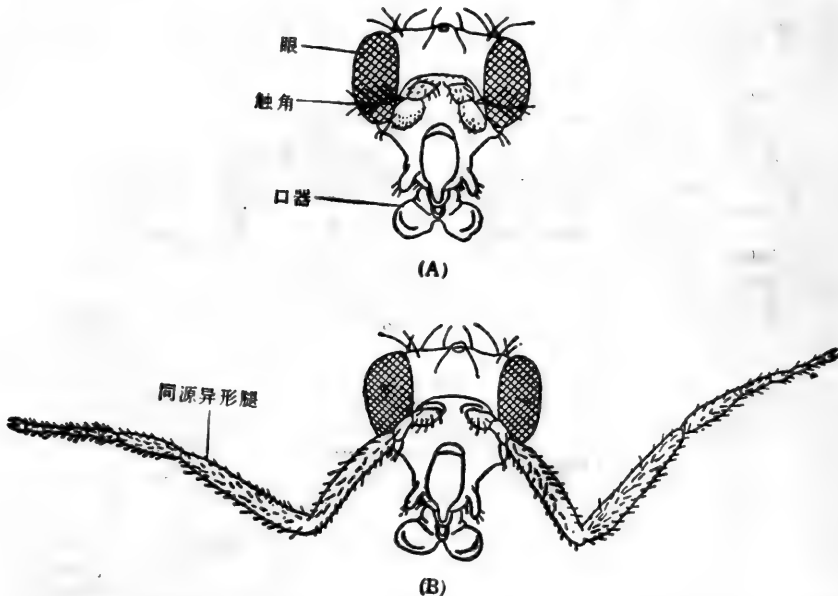


图 15-30 正常成体果蝇 *Drosophila* (A) 与一具同源异形突变触角果蝇 (*Antennapedia*) (B) 的比较。这里所示的蝇具有极端的形状；通常只有部分触角转变成腿的结构(见图 15-44)。(触角腿果蝇根据 Peter Lawrence 提供的照片绘制)

(homoeotic)。因为受影响的结构由器官芽产生,这些突变一定能将某些器官芽细胞转变为在正常情况下位于身体其他部位的器官芽细胞所特有的行为方式。随之发生的异常就好象在受影响器官芽细胞已发生了转决定一样。所以同源异形突变看来打乱了涉及决定和转决定作用的一类控制基因。在转决定作用中可能出现由一个特征切换到另一个特征,例如,在一个控制基因的转录被关闭时,另一方面同源异形突变可能改变一个控制基因的 DNA 序列,使其转录有永久性的缺陷或使其产物的机能不适当。就若干通过转决定作用出现的一些器官芽特性的转变而言,现在已知同源异形突变能产生类似的效应。

### 双胸复合体控制胸节和腹节之间的差异<sup>24</sup>

由于有同源异形突变体,在果蝇的基因图上已鉴定出 30 多个控制基因的特殊位点。已发现某些同源异形突变在基因组中彼此相挨而紧密地联合成簇。这些簇中最大的一个叫作双胸复合体,它至少由 8 个基因组成,这些基因在控制身体胸节和腹节差异中起着重要作用。例如这些基因中有一个突变叫类双胸 (bithoraxoid) 基因,能使所产生成蝇原来无腿的第一腹节长出一对腿来并且具有后胸(即胸部的最后一节)的外形。双胸复合体的作用在幼虫发育的研究中被揭示得最为充分。

果蝇幼虫和成蝇一样由一系列各有特点的节组成。最前是头节,然后是三个胸节(前胸、中胸、后胸),再是 8 个腹节(图 15-31)。双胸复合体控制幼虫体节的性状,也控制器官芽的性状。例如类双胸幼虫象成虫一样,其第一腹节的外形转变成中胸的样子。这组基因中的某些其他同源异形突变引起的结构混乱更为严重并因而致死:由于这些突变体在发育成成蝇之前便死去,我们从未在成蝇中看到这些突变的效果。这一类致死突变只有是隐性的才能传播。异合子具有一个突变基因拷贝和一个正常基因拷贝,因此是能存活的。人们可以饲养一对异合亲体的办法来得到两个都是突变基因的纯合子代。这些子代长到早龄幼虫时便死去了,但其存活的时间对揭示突变体的表型来说已是够长的了。特别人们可以用这种方法看到整个双胸复合体缺失的效应。

发现所有双胸复合体基因都缺失的幼虫具有简单的结构:它们有头、前胸、中胸,又是一个中胸,等等——一共有 10 个中胸节,换句话说,当双胸复合体的所有基因都缺失时,所有中胸以下的体节都具有同样的特征即中胸的特征。双胸复合体的部分缺失所引起的变化没有那么厉害,例如后胸及其前部的体节看来是正常的,而后胸以后的节段转变为后胸(图 15-32)。这些观察证实了前面的说法,即双胸复合体在控制胸部和腹部间的差异方面起着决定性的作用:当它缺失时,胸腹节间的区别便没有了。

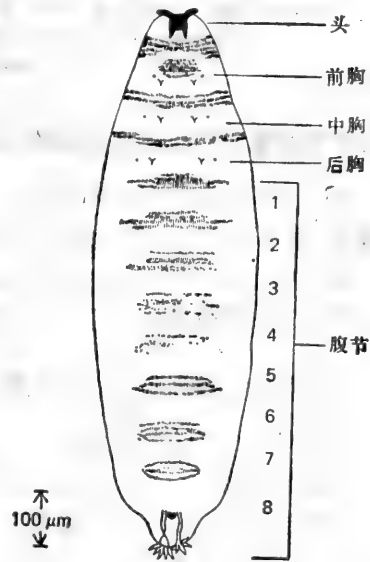


图 15-31 正常果蝇一龄幼虫的背面观。(仿 B. T. Wakimoto and T. C. Kaufman, *Dev. Biol.*: 81:51-64, 1981)



图 15-32 正常果蝇胚胎 (A) 与缺乏大多数双胸复合体基因的突变胚胎 (B) 的比较 (此突变种的精确基因型是  $Dpb \times d^{100} Dfp9/Dfp9$ )。在突变体中,体节数是正常的,但在后胸后的体节具有后胸的外形。(Gary Struhl 赠: A 引自 *Nature* 293: 36—41. Copyright © 1981 MacMillan Journals Limited)

### 幼虫躯干由重复节段基本格局的调整构成<sup>27</sup>

不单要知道双胸复合体做什么,也要知道它不做什么,这是很重要的。它不控制体节的数目,也并不确定典型节段基本的内部结构。一个基因组内缺少这种复合体的幼虫,其体节数是正常的,每一节段多少有着头、胸或腹的正规解剖学的特征。这里必定有着一一种产生标准基本单位或者叫原型的特定重复次数的潜在机理。

### 双胸复合体的机能是调节这种重复性,使每一个节段具有其特有的性状

所以果蝇必定有其他基因。一方面控制着节段单位的基本内部规划,另一方面控制着这些单位总数。一个控制原型节段基本内部规划的基因发生突变,一定会以同样的方式来影响每一节段。对影响早期发育阶段的突变进行的研究已经揭示了这一类基因,它们在基因组内至少占有 6 个座位。例如在具有 *gooscherry* 突变的幼虫中,每一体节的后半部都有同样的改变。已知另外还有 6 个突变看来能在每隔一个节段中引起缺失。最后,有 3 个突变能用消除一组相邻的体节而减少体节的总数。例如在 *knirps* 突变体中,中间 6 个腹节全没有了,幼虫只剩下头、三个胸节、第一腹节和第八腹节。

所以,昆虫幼虫看来象是由一种经过调整的基本原型单位即体节的重复所组成的。许多其他生物和生物的许多部分看来都按同样的原则组成。在脊椎动物中这方面的例子包

括成列的体节、牙齿以及四肢的节段(上臂、前臂等)。但是对于潜在的遗传控制机理,我们只是在果蝇上开始了解,在脊椎动物中这仍完全是一个谜。

### 利用有丝分裂重组能产生有标记的突变细胞克隆<sup>28</sup>

我们已经知道,能在体内产生突变克隆对分析发育是有用的。在果蝇中要做到这一点,最有效的技术是利用有丝分裂重组现象。

让我们来简要回顾一下第十四章的内容:正常的体细胞含有两套同源染色体,每一对同源染色体中一个来自父方,一个来自母方。在正常有丝分裂中父方和母方染色体间不发生 DNA 的交换,每一子细胞接受一整套父方基因和一整套母方的基因。在正常情况下,由交换产生的父方和母方同源染色体间的基因交换只发生在生殖细胞减数分裂

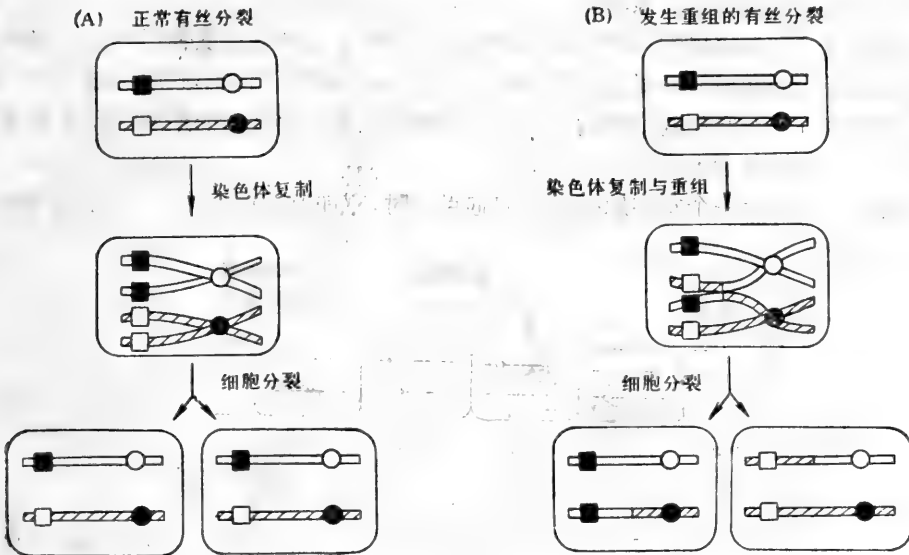


图 15-33 有丝分裂重组与正常有丝分裂的比较。有斜纹的是父方染色体,白色是母方的。在此例中,我们假定基因组含有两个等位基因 R (黑色小方块)和 r (白色小方块)的色素沉着基因位点,这样纯合的 R/R 细胞呈红色,杂合的 R/r 细胞粉红色,纯合 r/r 细胞白色。

(A) 在正常的分裂周期中杂合细胞的母方染色体复制形成两条在母体着丝粒上联接的染色单体,均带 R 等位基因,同样父方染色体复制形成在父方着丝粒上联接的均带 r 等位基因的染色单体。在有丝分裂时,这两对染色体的两条染色单体拉开。每一子细胞随机分配到在母体着丝粒上联接的两条相同染色单体中的一条加上联合在父体着丝粒上两条染色单体中的一条,于是每一子细胞得到杂合的 R/r 基因型

(B) 在染色体复制后发生有丝分裂重组的分裂周期中,联接在母体着丝粒上的染色单体是不同的,其中一个仍带 R,另一个已经与一条父本染色单体发生过交换,因此得到了等位基因 r。同样,两条父本染色单体也是不同的,分别带有等位基因 r 和 R。这样每一子细胞随机得到母方染色单体中的任一条加上父方染色单体中的任一条。于是,由于重组,一个子细胞能得到两个 R 基因,而另一个则可得到两个 r 基因。这样,一杂合的 R/r 细胞(浅色)产生两种不同基因型的子细胞,一种具有纯合的 R/R (深色),另一种是纯合的 r/r (白色)。这两种纯合的子细胞将随后以正常方式繁殖,在没有发生有丝分裂重组的粉红细胞中产生邻接双斑 由一个红色细胞克隆 (R/R) 和紧挨着的一白色细胞克隆 (r/r) 组成。

有丝分裂重组取决于两同源染色体之间的随机碰撞,因此是很少发生的。在有丝分裂周期中没有在减数分裂中发生的便于重组的有规则的同源染色体配对。

的时候。但偶尔同源染色体的交换也发生在通常体细胞分裂的分裂周期中。这就叫做有丝分裂重组。如果父方和母方染色体之间所交换的片段相同，即细胞在这一被交换的座位上是纯合的话，是不会被发觉的。然而有丝分裂重组如果发生在分裂细胞杂合的位点，则能产生巨大的效应。例如重组能产生有不同色素的子细胞，这些细胞能增殖形成具有特殊颜色组织的斑块。图 15-33 及其图注解了这种机理。图中说明单个的有丝分裂重组事件如何能够产生一双生斑 (twin spot)，这一双生斑是由正常细胞中的两个遗传标记不同的邻接细胞克隆组成的。

果蝇有两个特点使有丝分裂重组产生标志细胞克隆变得易于进行。第一，重组过程可用 X 线照射胚胎或幼虫的办法人工诱发 (重组可能是染色体损伤的一种副作用)。第二，杂合动物的基因组，特别是杂合基因有着可供选择的大量的已登记清楚的各种各样的突变的原种。于是几乎任何所需类型的易于鉴别的纯合细胞克隆都能在特定时间内引入体内而能避免手术所造成的破坏。

标记克隆的大小取决于其产生后细胞分裂的代数。通常胚胎发育早期受 X 辐照产生大的标记克隆，而如果较晚受辐照则产生小的克隆。因此利用在不同时间进行 X 射线辐照并在成蝇中测量所产生的克隆的大小，人们就可以得到生长的时间表以及在发育不同阶段成体各部分原基的大小。

在目标仅是产生一个有特殊外观的细胞克隆时，有许多遗传标记可供利用。例如，在

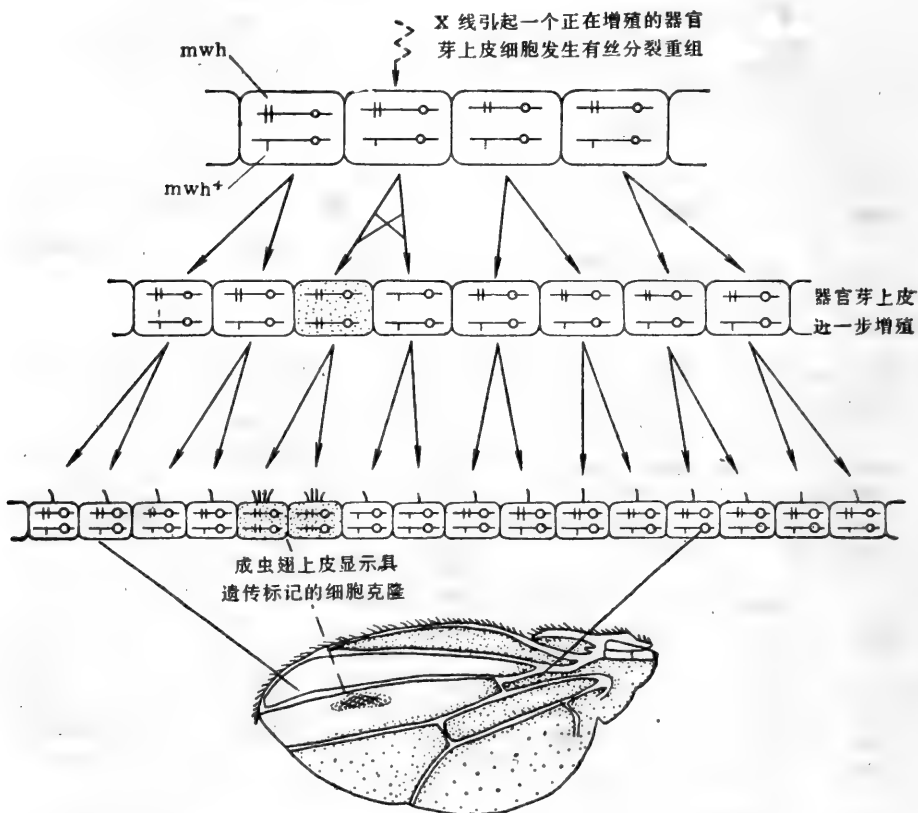


图 15-34 有丝分裂重组能用来在果蝇翅上产生具多翅毛 (mwh) 标记的突变细胞克隆。

杂合的黄色隐性突变(符号为  $y$ , 相应的野生型为  $y^+$ ) 的果蝇中, 有丝分裂重组会在  $y/y^+$  的组织中产生基因型为  $y/y$  和  $y^+/y^+$  的一对突变克隆。由于黄色突变是隐性的, 只有  $y/y$  才有突变的外观: 在棕式的  $y/y^+$  和  $y^+/y^+$  细胞中可以看见一块  $y/y$  的黄斑。同样, 利用隐性突变多翅毛 ( $mwh$ ), 一种重组克隆作为异常细胞  $mwh/mwh$  的斑块 (如果位于翅上), 可以被觉察出来, 每一个这种斑块在翅角质层上产生不是一根毛而是好几根毛 (图 15-34)。X 线照射诱发的有丝分裂重组, 利用这一类的标记, 为分析身体的克隆结构提供了有用的方法。

### 清晰的界线分隔多克隆区室<sup>2)</sup>

果蝇的翅有着面积较大而平的上皮结构, 非常适于作克隆分析。用 X 线照射所产生的标记克隆的分布是随机的, 并通常有着颇不规则的轮廓。将不同动物中的克隆加以比较, 显示单个细胞的子代的空间排列在不同动物中是不同的, 而且不是前决定的。然而位置靠近翅中轴的那些克隆, 就好象他们曾受一条看不见的界线的限制, 这一条界线的位置在每一成蝇中都是一样的, 它把翅分成前后两个区室。某些克隆位于线的一侧, 另一些位于另一侧, 但决不跨两侧; 克隆的轮廓在紧靠线的地方, 通常是轮廓分明而笔直的 (图 15-35)。每一个区室都是多克隆的, 由好几个完整的细胞克隆所组成。

进一步的遗传设计最清楚不过地揭示了这一类的区室界 (compartment boundaries)。有一类果蝇的突变种叫 Minutes, 其细胞增殖异常的慢。Minutes 突变是显性的,

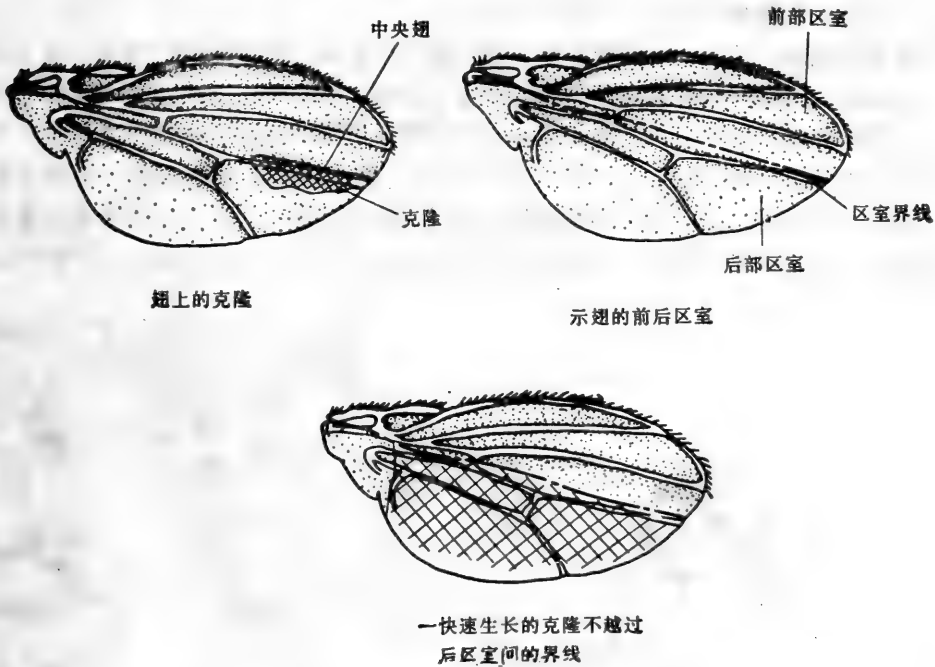


图 15-35 果蝇翅上具标志克隆的形状揭示了存在一条“区室界线”。每一个具标志克隆的边界是直的, 紧靠区室界线。即使在标志克隆较翅的其余部分长得快, 因而非常大时, 都以同样的方式遵守“区室界线”(最后一图)。注意区室界线并不与中央翅脉重合。(仿 F. H. C. Crick and P. A. Lawrence, *Science* 189:340—347, 1975)

所以  $M/M^+$  基因型的杂合细胞的增殖率较纯合的野生型  $M^+/M^+$  细胞为低。而且可以培育出一种 Minutes 位点与隐性标记突变诸如多翅毛 (mwh) 突变位点紧密联结的果蝇来。一个杂合的  $Mmwh^+/M^+mwh$  果蝇将具有野生型的翅毛,但生长速率慢。在这种果蝇中可以用 X 辐照产生具  $M^+mwh/M^+mwh$  基因型的重组克隆。这些克隆生长得比周围组织快,而且因其异常的翅毛而易于认出来。这样人们便观察到巨大  $M^+mwh/M^+mwh$  细胞的克隆,占据着整个翅的一大部分,甚至在发育得相当晚的时候进行诱导,结果也是如此(图 15-35)。沿着翅中部的室界仍然严格保持着,每一个克隆或者被完全限于翅的前半部,或者完全限于翅的后半部,分界线是清楚而笔直的。这种现象能不能用由于存在着某些褶或机械障碍限制了器官芽的生长来解释呢?仔细的显微镜检查结果并不支持这种推论。例如区室界并不与中央翅脉或其他明显可见的结构一致。看来倒是某些在发育很早时器官芽细胞就具有的内在性状将细胞分成两类,一类严格的把自己限于翅的前半部,而另一类则限于后半部。换句话说,细胞在翅的前半部还是后半部在某一早期阶段看来就已被决定了。

### 不同组的基因在不同区室的细胞中活化<sup>29</sup>

细胞性状不同怎样能产生翅上的这种分明的界线呢?一种可能决定状态相同细胞之间的内聚力比决定状态不同细胞之间的内聚力要来得大。这样,分明的室界可以归因于一种表面张力效应,就象油和水之间的界面一样。这种提法得到混合离体培养的器官芽细胞的归类和选择性内聚实验的支持:从这一混合细胞群所形成的人为的细胞集落中,发现同一区室的细胞优先粘附在一起。

可能更有说服力的另一种解释区室是由于细胞决定不同所造成的证据来自遗传学。例如一种称为 engrailed 的突变只影响形成器官芽后半部的细胞(在翅芽中和若干其他器官芽中都是如此),使其变为具前半部特征的细胞。结果,翅的后半部或多或少转变成前半部的镜象。另一种双胸突变 (bithorax), (碰巧属于前述双胸复合体)正好将平衡棍(一个小结节状平衡器,在飞行中起重要作用,位于翅的后面一节)的前半部转变成翅的前半部(图 5-36)。这些同源异形突变表明器官芽前后区室的细胞在正常情况下有不同的

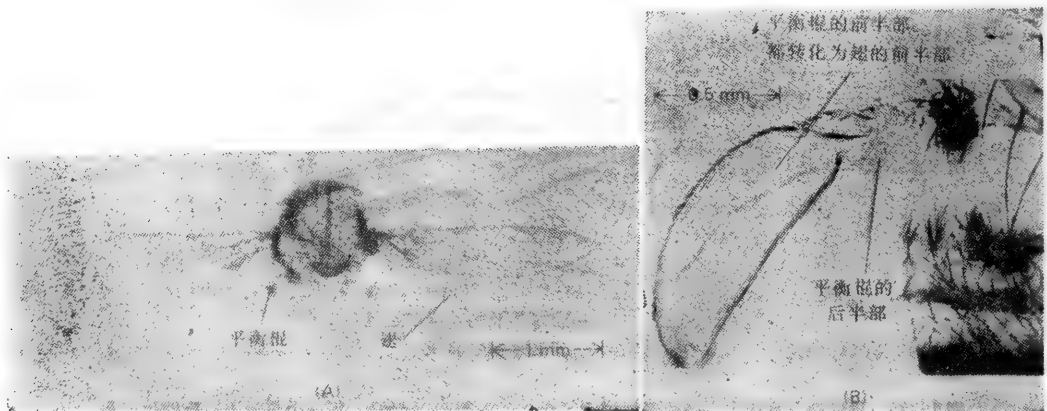


图 15-36 具双胸突变果蝇的平衡棍 (B) 与正常翅及正常平衡棍 (A) 的比较。突变平衡棍的前区室转化成翅的前区室。(A, Peter Lawrence 赠。B, 引自 F. H. C. Crick and P. A. Lawrence, *Science* 189: 340—347, 1975)



基因组。

### 决定状态是复合组成的<sup>29</sup>

这些观察自然引起人们去寻找其他的区室界线,也果真找到了。例如在翅芽(不仅产生翅,也产生胸部称为背板的区域)中,至少已鉴定出 3 个不同的区室界线,这三者交互形成 8 个各有特点的区室(图 15-37)。在眼/触角区,在腿和别处也发现了类似的区室系统。

利用克隆分析可以弄清区室的决定时间及其存在。在决定以后, X 辐照所产生的突变克隆都限于这一个区室或那一个区室。但在决定前以同法所产生的克隆,其子细胞可以不理睬区室界线而分布在其两侧。用这种方法现已弄清楚在翅中,前/后界线首先建立,而背/腹界线和近侧/远侧界线(即翅/背板界线)建立得晚一点。所以看来在果蝇任何部分细胞的决定状态是由在不同器官芽和在器官芽内不同区室之间按次序的二者择一组合而成的。同源异形突变影响纪录和表达这些选择的控制基因。

已知区室内的细胞实际上获得一个“地址”,地址代表着控制基因活性的一个特定组合。在此组合中一个基因活性的改变能将地址变为果蝇中别的地方的另外一些区室。决定作用的这种组合方法是一种经济利用控制基因的方法,例如同一个遗传机构可以在若干不同器官芽中用来表达前/后的区别。因此 engrailed 突变不仅将翅的后半部转变为有前翅的特点,而且也能把腿的后半部转变成有前腿的性状。在幼虫中我们已看到过同样的原则:一组基因在许多连续的节段中反复起作用,在每一节段中安排原型节段的规划,区分前后等等,而另一组基因控制节与节之间的区别。好几组基因联合起作用便给每个细胞确定了一个详细的地址。

原则上,如果有  $n$  个能独立地活化或失活的控制基因,那就能利用这些基因的不同组合而产生  $2^n$  个不同细胞状态或地址,正如我们可以从前/后、近/远、背/腹和翅/腿这 4 对字中各取一字组合而确定  $2^4$  个不同区室中的每一个。

**在果蝇中细胞增殖程度并不由计算细胞分裂的代数来决定:快速生长的克隆能几乎填满其区室,但并不能使区室扩大<sup>29,30</sup>**

我们早已叙述过,怎样用照射杂合 Minute ( $M/M^+$ ) 果蝇的办法来产生  $M^+/M^+$  细胞克隆,这些细胞分裂得比周围的细胞快。这种快速生长的克隆长得异常的大,并可以几乎充满其所在的区室。然而区室本身实际上仍然在大小和格局两方面都正常,例如左翅和右翅,即使一只翅内含有  $M^+/M^+$  克隆而另一只中没有,两翅的大小和形状几乎是一

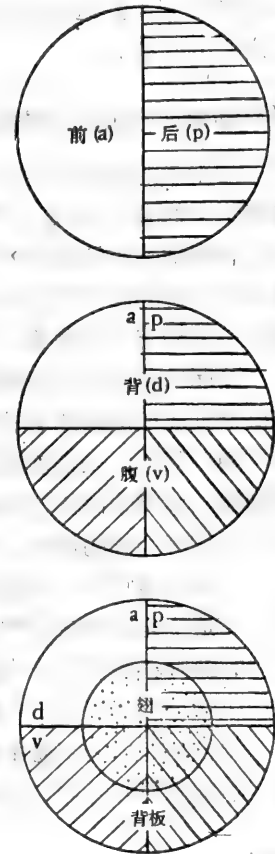


图 15-37 一组对应于三个交叉区室界线的三条一分为二的界线,一共能规定 8 个彼此不同的区室。

样的。要形成成体结构中它们异常大的份额，快速生长克隆在慢速生长的细胞中比其在快速生长细胞中时分裂的代数要多，而在同一区室中的慢速生长细胞分裂的代数比起在没有快速生长细胞与其争夺空间时分裂的代数还要少。对于这两组细胞说来，分裂周期都不正常；显然细胞连续增殖直到整个区室已达到正常大小时为止，而不是自动地对分裂进行计数，到预定分裂的代数再停下来。因而果蝇中区室的大小并不取决于分裂的代数，而是取决于某种空间信号，这个信号告诉一个细胞什么时候这些细胞所在的结构的大小已经达到了。这个信号可能是由区室内的细胞相互作用所产生，同时也取决于细胞彼此之间的距离。

### 脊椎动物细胞决定与果蝇细胞决定相似<sup>11</sup>

对果蝇的研究可能为阐明动物发育的细胞生物学开辟了广阔的前景。如果这些研究继续下去的话，我们是仅仅了解了这种蝇类，还是我们将会发现能普遍应用的，特别能应用于脊椎动物的原则呢？令那些希望得到普遍原则的人失望的是实际上在脊椎动物中并未看到确凿的同源异形突变体或区室界线的例子。但这并不一定意味着它们不存在。可能只是因为它们在果蝇中易于看到罢了。

然而在脊椎动物的细胞决定中也确实看到基本上与果蝇细胞决定相同的现象。例如移植早期胚胎原基的实验能证明脊椎动物中的决定与果蝇器官芽的决定大体相同。因为在早期鸡胚中，人们能在其远未分化之前将体节从一个部位移植到另一部位。在这个时期胸部体节与颈部体节实际上看不出有什么区别，然而即使将胸部体节移植至颈部，它也会产生带有肋骨的胸椎，而颈部体节即使移植至未来的胸部也将产生典型的颈椎。

用果蝇器官芽培养在成蝇腹腔中的办法可以决定分化时间与决定时间，但通常这两者几乎是不能截然分开的。然而人们确实在脊椎动物整个生活周期中遇到过已决定而未分化的细胞。特别诸如在皮肤基底层或在骨髓内的干细胞，在不断增殖的时候，源源不断地产生特定形状明显分化的子细胞，分别成为诸如角质化的皮肤或血细胞（见十六章）。

脊椎动物上的实验揭示了许多细胞在发育中的相互关系，但我们对脊椎动物发育的遗传学仍然所知甚微。从果蝇上得到的看法其含意必将远远超出果蝇的范围。

### 小结

身体的细胞看来含有相同的基因组，细胞之所以不同只是由于其基因表达的不同。这些基因表达的改变往往是遗传的，并在这个意义上细胞是有记忆的：一个细胞目前的性状取决于其历史及其基因组，也取决于其目前所处的环境。细胞可能远在其分化看得见之前就在一个发育的特化过程中被决定了，这种决定是遗传的。

在果蝇中，成蝇表皮的大部分由幼虫的器官芽发育而来，不同器官芽细胞处于不同的决定状态中，这种决定状态使其特化形成特殊的结构，例如翅和触角。细胞能保持决定而不分化的状态经过许多增殖周期，虽然某些细胞群可能偶尔发生决定转化。同源异形突变影响控制芽与芽之间区别的基因。研究幼虫中的同源异形突变提示身体是由代表着经调整的重叠的基本原型节段的同源节段所组成。由同源异形突变鉴定出来的基因中有一些控制着调整一个体节与另一体节的差别；另一些控制原型节段的基本规划和节段的总数。

利用X线照射诱发的有丝分裂重组在体内产生有标记的突变细胞克隆分析了在果蝇中细胞决定的格局。标记克隆的形状揭示了翅(还有其他结构)再分为由不同决定状态细胞所组成的许多区室。在一已知区室内的细胞实际上有着特殊的地址,这些地址用控制基因的活性特殊组合来表示。不同区室内的细胞是不混杂的。

与果蝇相比对脊椎动物发育的遗传学的了解是比较少的,但认为许多发育控制的原则同样可以适用。

## 空间布局

### 细胞按其位置被赋与不同的性状<sup>29</sup>

我们已从个别细胞及其内部状态的角度讨论了决定作用。迄今我们只简要的涉及格局形成的中心问题:不同状态细胞的在空间上的有序排列是怎样产生的?如果有信号的话,什么信号告诉细胞这是什么地方?这些信号又是如何翻译的?

理论上两种极端的可能。第一种可能是相邻细胞开始时是一样的,然后以一种空间上有序的方式产生出细胞间的差别,每一细胞按其位置被赋于不同的性状(图15-38A)。第二种可能是一种最终有序的格局可能由最初混杂的不同类型细胞发展而来(图15-38B)。在这种情况下,或者这些细胞按其特征进行整理,或者那些在不合适位置上的细胞会死亡,而位置合适的细胞将存活和增殖。事实上,几乎所有例子都说明第一种可能比较接近实际情况:细胞按其位置被决定。几乎没有例子能证明在正常发育中空间的有序状态是由不同类型细胞最初随机混合而产生的。

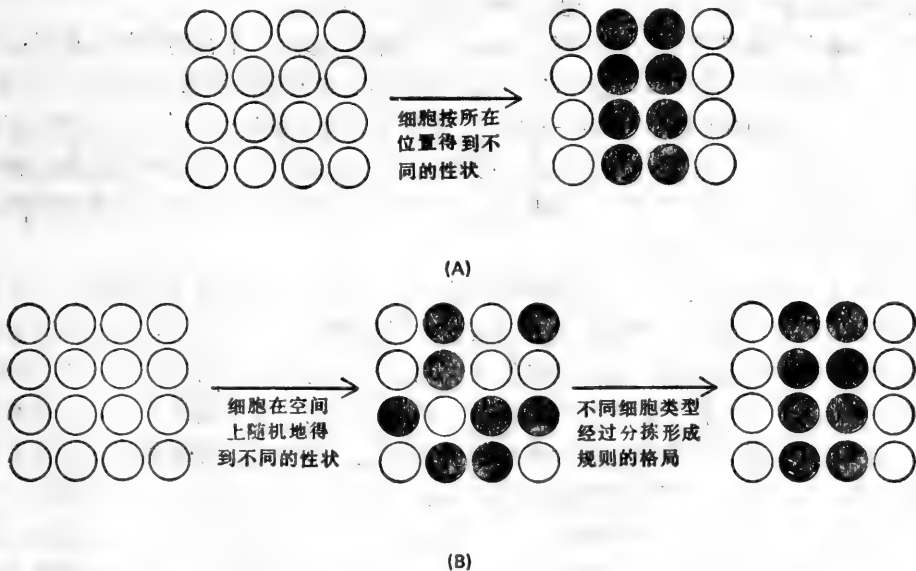


图 15-38 不同细胞类型产生规则的空间格局的两种不同的方法。(A) 上面两图解释通常发生的情况。(B) 下面三个图解示在正常发育中很少发生的相继事件。

在讨论由最初是相同的细胞背景上产生细胞性状区别的一般机制之前,我们要考虑一下不对称分裂现象,它见之于许多物种的早期卵裂中,并涉及在卵细胞质中定位分布的

细胞性状的决定子(图 15-39)。这一现象代表着空间上有组织的细胞之间的特化差异的一种特别直接的方法。

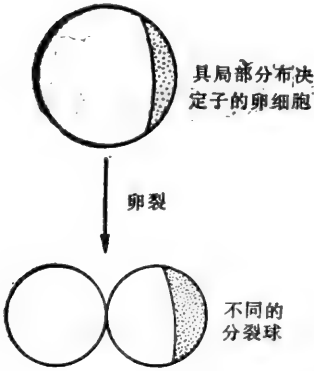


图 15-39 在卵细胞局部分布的决定子如果在卵裂过程中分配不对称,产生的分裂球从一开始就不同。

### 有时在卵细胞质中定位分布的决定子是可以鉴别的<sup>33</sup>

早已指出:两栖类胚胎的极性是由卵的极性所决定的。卵本身是有空间的布局的,一定的组分集中在一定的区域。这种不对称的结果,使卵裂所形成的细胞不同,因为它们所接受的定位物质不同。卵中的定位决定子的重要性随物种而不同。一个极端是哺乳类,看来这些决定子没有什么重要性,因此早期桑椹胚的所有细胞都一样是全能的。另一极端是软体动物、海鞘和某些其他门类中的所谓镶嵌卵,卵裂所形成的分裂球其潜能一开始就不同。证据表明这些极早期的不同是由于接受了卵细胞质中不同决定子的缘故。例如,如果将未分裂的海鞘 (*Styela*) 的卵进行离心

而使其内含物有可见的重新排列,结果胚胎的分化格局就会被打乱,其方式就象所预期的重新排列的细胞质区中含有控制因子会出现的方式一样。然而最清楚的证据与作为卵和精子的前身的生殖细胞的决定有关。

### 生殖细胞性状的决定子集中在果蝇卵的一端<sup>34</sup>

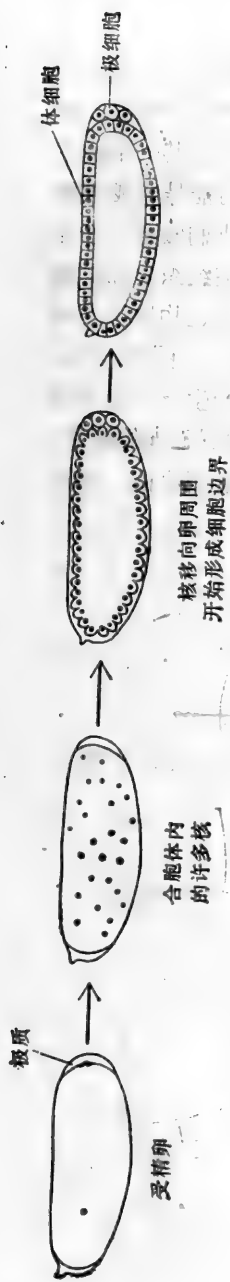
生殖细胞在体内有着特殊的地位,并往往在发育的极早期就被决定了。在果蝇中能看出生殖细胞性状决定子位于卵一极的细胞质的特化区中。

果蝇卵象大多数其他昆虫的一样,以特定方式卵裂,通过一个合胞体期,此时成干个核分散在一团未分裂的胞质中(图 15-40)。卵后端的胞质称为极质(polar plasm),内有部分由 RNA 组成的小颗粒(0.5—1.0 $\mu\text{m}$ )称为极颗粒(polar granules),使其有着特殊的外观。在卵后端形成的细胞有部分极质参入,称为极细胞。极细胞与其他细胞相区别的特征是体积大并在胞质内含有极颗粒。它们是原生殖细胞,以后将迁移到生殖腺并在那里发育成卵母细胞或精子。

在卵裂之前用紫外线照射卵的后端会产生由于不含生殖细胞而不育的动物。显然这是极质失活的结果:将取自未照射的卵的极质注射到受照射的卵中去,能挽救其免于不育。极质作为生殖细胞性状决定子的机能可以用进一步的显微注射实验来较为直接地证明(图 15-41)。可从供体卵后端抽取极质并将其注射到另一卵的前端中去,在正常情况下那里只形成体细胞。这使看来很象极细胞的细胞在前端形成。然后将这些细胞自第二个胚胎中取出,并注入基因型不同的第三个胚胎中去。在这第三个胚胎的成蝇所产生的某些子代具有被注入细胞的基因型而不具有亲体本身生殖细胞的基因型。因而注射到卵前端的极质将原来会发育为体细胞的细胞核变成能发育出有活力的卵母细胞和精子的生殖细胞核。某些证据表明两栖类生殖细胞可能以类似方法决定。

### 细胞性状由空间指令所控制<sup>35</sup>

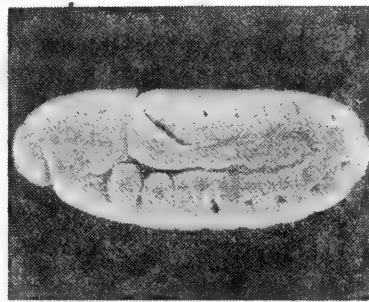
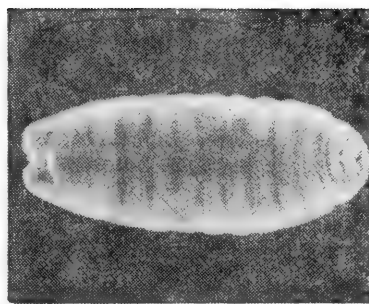
卵中决定子的定位除胚胎中少数早期特点之外,还不足以精确地直接说明什么,在某



(A)

(2)

(1)



(4)

(3)

(B)

长 100 μm

图 15-40 果蝇卵的发育

(A) 果蝇卵的发育以一系列不伴有细胞分裂的核分裂开始。这些核随后迁移到卵周并成为彼此分开的细胞形成囊胚层。

(B) 果蝇发育早期的扫描电镜照片。(1) 卵, 包有外壳或卵壳; (2) 合胞期的胚胎, 已去卵壳; (3) 胚胎通过复杂的囊胚层内陷开始分节; (4) 后期胚胎, 即将孵化出一龄幼虫。(A, 仿 H. A. Schneiderman in *Insect Development* [P. A. Lawrence, ed.], pp. 3-34. Oxford, Eng.: Blackwell, 1976; B, Rudi Turner 和 Anthony Mahowald 赠)

些物种中,例如在哺乳动物中还不能说明。当细胞增殖时,细胞性状的差别的有规则的格局迟早必然会由其他方法在最初都是相似的细胞背景中产生。要发生这种情况,不同地位的细胞必定遭受不同的影响,这些影响向细胞提供某种有关其位置的指示。



图 15-41 图解示果蝇卵中的极质是生殖细胞性状的决定子的实验。

安排一个空间格局的最直接的机制一定是一种逐点变化的空间信号, 诸如一种化学物质的浓度。例如我们可以想象一片细胞中在某一部位定位着某种可扩散物质源。这种源可能是分泌某种物质的一团早已特化的细胞。让我们假定, 一旦这种物质分泌出来, 它一定由于在组织中的扩散作用而逐渐降低其浓度。浓度在靠近物质源的地方最高, 随着距离的增长而逐渐递减 (图 15-42)。这样在这一片细胞中这种物质会产生一个浓度梯度。因而在不同部位的细胞会接触到不同的浓度, 导致其本身性状的不同。这样一种假设的、浓度

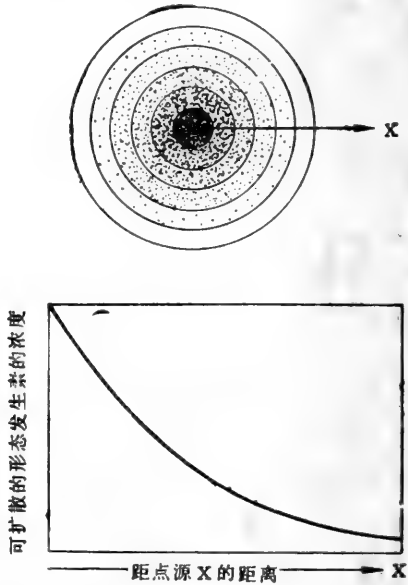


图 15-42 如果一种物质是由点源所产生, 在其由此点扩散时, 会造成一个中间浓度最高的浓度梯度, 这种物质能起形态发生素 (morphogen) 的作用, 其局部浓度 (按细胞离点源的距离决定) 控制着细胞的行为。

能为细胞“读出”以决定细胞位置的物质, 称为形态发生素 (morphogen)。

## 在最初一样的细胞群中的性状的明显差异是逐步出现的<sup>33</sup>

如果浓度梯度是平滑的话,人们能预期细胞性状的格局结果一定也是逐渐改变的。某些组织中确实存在小范围内存在着这种细胞性状逐步改变的现象。但在发育中许多最令人感兴趣的分化现象是不连续的。最终的细胞类型是截然不同的,例如在软骨和肌肉之间就不存在一系列过渡的成熟细胞类型。决定的状态也象开关那样作不连续的选择。最初是一样的细胞群怎样对一个连续平滑变化的空间信号作出反应而产生这种明显不同的区别呢?

确切的答案还没有,但可能作以下的解释。细胞长期生存在许多截然不同的交替的自我永久增殖的状态之中。一批最初完全相同的细胞如果经受相同的环境会倾向于成为同样的最终的状态。但如果在他们所接触环境中有某种梯度的空间变化,某些细胞会被推向一种自我永久保持的状态,另一些则向另一种状态。任何有关的环境参数都有一个阈值的水平,细胞接触的水平超过阈值的向一种发育过程发展,而接触水平低于阈值的则向另一种。可能对于一种环境变量来说确实有着若干个反应的阈值,因而单个的变量可以控制细胞在若干种不同的格局中进行选择。一旦细胞开始向一种特定的自我永久保持的状态发展,就会继续这个过程,即使最初控制选择的那种环境影响已经不复存在。这样,短暂的、依赖于位置的影响有着记忆效应,能被作为细胞状态的不连续选择而被记忆下来,并因而确定决定的空间格局。

可以认为空间影响为细胞提供了位置信息。随后细胞状态的选择代表细胞对所提供的位置信息的记录。这种表现为细胞本身固有特点的记录可以称为位置值 (positional value)。

## 位置信息是分期给予的<sup>34</sup>

位置信息和位置值的概念有助于弄清对许多不同系统内格局形成的分析。鸡四肢发育的简单实验清楚扼要的阐明了若干重要的一般原则。在鸡胚中,腿和翅是约同时从体侧突出的小型的舌状芽。这两对肢芽的细胞外观相似,开始尚未分化,并未显示以后骨骼格局的迹象。我们可以切下一小块在正常情况下产生大腿的腿芽基部的未分化组织,并移植到翅芽的顶端。移植块在那里发育,它既不形成翅的一部分,也不形成一块异位的大腿组织,却形成一趾(图 15-43)。这个实验首先说明,早期腿细胞与翅细胞就有内在的区别:其位置信息决定其成为腿,即使腿和翅最终都由同样的少数几种细胞类型所组成。其次,这个实验说明,被移植的细胞虽然已被决定为腿,却仍能对沿肢轴分布的、指示其所在位置的指令作出反应,因而形成了腿的端部而不是腿的基部。于是

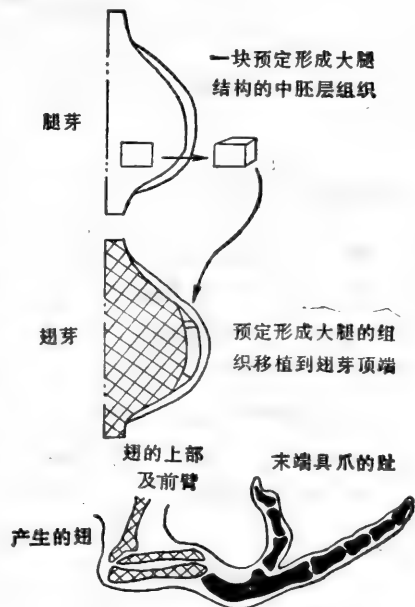


图 15-43 预定大腿组织移植至鸡翅芽顶端, 形成趾。(仿 J. W. Saunders, et al., *Dev. Biol.* 1:281-301, 1959)



我们能得出结论：在脊椎动物中整个的位置特化并非一下子给予的，而是由不同时间陆续储入细胞记忆的位置信息所造成的。就象在昆虫中器官芽区室的决定一样，最终的细胞状态是由一系列的决断所造成的。

### **不等值：最终以同样方式分化的细胞可以有不同的位置信息<sup>32,37</sup>**

四肢以及许多其他器官如齿或脊椎的发育，涉及相当少的几种分化方式。例如，在四肢中，主要的细胞类型是肌肉、软骨、硬骨和疏松结缔组织。但这几种已分化的类型排列成复杂的空间格局。前肢和后肢的不同，不是因为产生的组织类型不同，而是因为这些组织的空间排列不同。正如移植实验所指出的，四肢在格局上所产生的内在的不同，是早在分化开始之前就被决定了。前肢芽和后肢芽的细胞，虽然他们都产生同样几种细胞分化类型，然而是不等价的：他们有着不同的位置值。前已述及体节的情况也是如此。前肢和后肢或这一体节与那一体节的区别的产生，并非由简单地指导某些细胞成为软骨，另一些成硬骨，再有一些成肌肉等等的信号所产生的。反之，这些细胞首先接到一个指示，告诉它们位于身体前后轴的什么地方，它们以后所形成的复杂格局，是由他们翻译这些信息的方法并将其与以后的位置指令结合起来而产生的。

如果象我们提出的那样，细胞在已分化之后仍能保持其位置值的话，那么同样的细胞分化类型，例如软骨，可以是不等价的。这就暗示身体细胞的变异比起组织学家通常能识别的类型要多得多。只要我们能足够详细地分析细胞的化学组成，并检测其全部控制基因的活动状态，我们肯定能按其化学特性将传统分类的脊椎动物细胞分成 200 多类。

若干证据表明身体不同部位同一分化类型细胞之间存在这种极微细的差别。例如，形成不同硬骨的原基的软骨细胞的生长速率是不同的；即使处于培养状态下，并被彼此分离以及与胚胎的其余部分分离也会如此。（这一实验是在鸡胚腿的胫骨和腓骨原基上做的，这些原基最初一样大小，但发育成大小十分悬殊的硬骨。）皮肤和神经系统的细胞提供了有关不等价的其他重要的例子，这一点在本章的后面和在十八章中还要加以讨论。

### **分隔的成片的细胞可能以同样方法接受位置信息，但翻译的方式不同<sup>32,38</sup>**

图 15-43 中说明的实验用来进一步强调有关复杂的位置特化的方式是怎样形成的。这一例子表明向细胞提供的其在脊椎动物四肢轴上位置的信息的指令在腿和翅上同样有效。腿细胞移植到翅端后能正确地“读出”其位置是在远侧端的指示，并因而应成为肢端。但它们是以自己的方法来翻译位置信息的，所以形成趾而不形成指。借助细胞记忆，相同的提供位置信息的办法能反复地用于不同区域或不同片的细胞中，并仍能在每一片中产生不同的格局：不同片的细胞有着不同的历史，因而它们对同一位置指令的反应不同。

这一原则在果蝇中看得很清楚。一群由同源异形突变转化的果蝇器官芽细胞表现出来的行为与一群移植到异位的鸡肢体细胞的行为相似。触角腿同源异形突变体提供了一个实例。在这种类型的果蝇中，触角通常只有一部分转化成腿，所以只有一小块触角组织而不是整个触角转变成腿的样子。被转变组织的位置是可变的。然而在被转变组织位于触角顶端的时候，它总是有规则的形成适合于腿端部的结构；如果位于触角的基部，它总是规则地形成相当于腿基部的结构，如位于顶端和基部之间的位置上，则可以此类推（图

15-44)。因此在昆虫附肢中指示位置的指令对于具触角性状的细胞和对具腿性状的细胞都同样有效,只是这两种类型的细胞各自按自己的方式来翻译罢了。

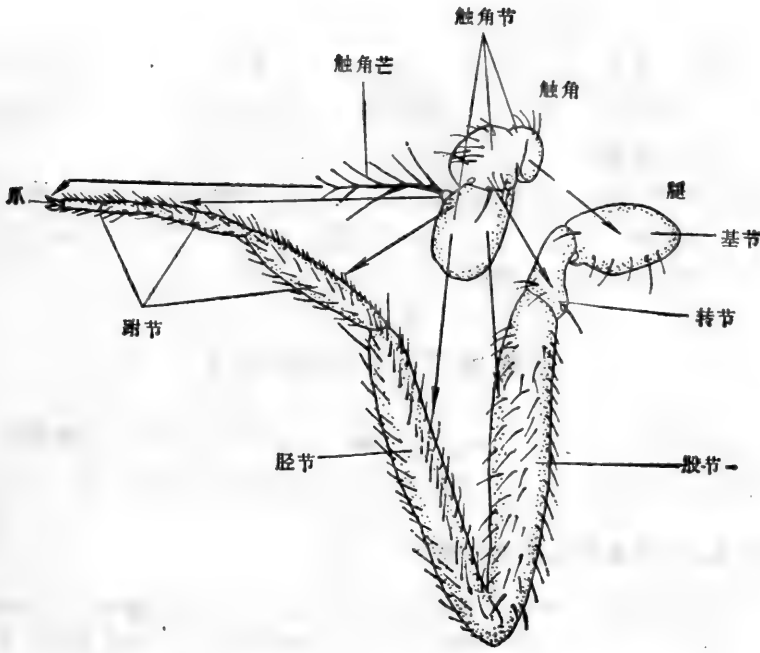


图 15-44 在突变体触角腿中,触角的某些部分同源异形地转化成腿的某些部分。转化细胞形成腿的某些部分,与其在触角上的位置相对应。箭头示腿和触角各部的对应情况。(仿 J. H. Postlewait and H. A. Schneiderman, *Dev. Biol.* 25: 606—640, 1971)

**由于胚胎的场地很小,成体的宏观性状一定决定得很早<sup>39</sup>。**

不管在动物胚胎中提供位置信息的机制是什么,看来其作用范围是很小的:通常发现它们只作用于毫米级(或约 100 个细胞直径)或更小的一小块场地上。显然在如此小的空间中能被规定的细节的数量是有限的。何以一个细胞的位置特化要以不同时间储入的一系列位置信息的组合来产生,其根本原因便在于此。这也使得涉及细胞记忆的决定作用对大型复杂动物来说也是关键性的。头与尾的区别,在头和尾的原基相距不到 1mm 时便已经产生了。当动物长成一厘米或一米长时,产生头尾区别的那种环境条件已成为遥远的历史。但如果头和尾的区别被保持下来,那必定是通过细胞记忆。

这样,身体的宏观规划是很早特化的,以后当每一部分的原基长大到适于提供另外的位置信息的机制作用时,再补充连续的水平不同的细节。

### 小结

许多动物的卵含有定位分布的细胞质决定子,这些决定子早在卵裂时为不同裂球所继承,并控制其发育的不同方式。然而在以后的发育中,细胞性状的差异通常是由最初相同的细胞接触不同的外界影响(这种影响随细胞在胚胎中的位置不同而异)而产生的。在

最简单的情况下，一种可扩散物质的分级浓度可以依细胞对该物质源的距离而控制细胞的性状。细胞性状的不连续的区别是对应于对该物质反应的阈值。细胞整个的位置特化可能由在不同时间提供的位置信息组合而形成的。例如脊椎动物胚胎前肢和后肢区的早期细胞获得不同的位置值，使前肢和后肢细胞在内在性状上不等价，即使在细胞分化格局的细节尚未被决定之前，情况也是如此。细胞分化格局的细节是借助在器官内的位置信息而在以后特化的。同源器官，如鸡的腿和翅或蝇的腿和触角看来都应用同样的供应位置信息的系统。由于细胞记忆，在这些不同地方的细胞对同一位置信息按照其以往不同的历史而作了不同的翻译。

由于空间信息的作用范围通常很小，成体生物总体规模的特征通常早在胚胎还是很小时就决定了，以后再特化出较为小一点的特征。身体不同区域细胞的不同位置值控制其随后生长的不同程序以及分化的特殊格局。

## 肢体发育中的位置信息

现在我们来详尽地讨论某些可能提供位置信息的方法，举肢体发育的例子。首先以鸡四肢的胚胎发育为例，然后为了不同的看法，以蟑螂肢体的再生为例。

### 鸡肢体的发育可以用三维坐标系来分析<sup>32,40</sup>

鸡胚的每一肢芽(图 15-45) 最初结构十分简单：中胚层来源的间充质显然是由同样的未分化细胞组成的，它外包一层薄的外胚层的表皮(图15-46)。肌肉、骨骼、腱皮肤和其他结缔组织最终从这些间充质中发育出来。在早期，肢体的主要界标(landmark)是外胚层加厚成为沿着芽顶部形成一条边，称为顶端表皮嵴(apical ectodermal ridge)(图 15-47)。三天之后，将软骨染色便可看出整个骨骼的模糊的轮廓，再过三天，骨骼已非常明白了(图 15-48)。细胞这种复杂和高度有组织的格局是怎样产生的？

描述肢体的方便办法是参照三个轴：由基部到顶端的近侧-远侧轴；由“拇指”到“小指”的前后轴和与此轴垂直的背腹轴。每个轴看来都有独特的机制来确定位置信息的分量。因而间充质细胞

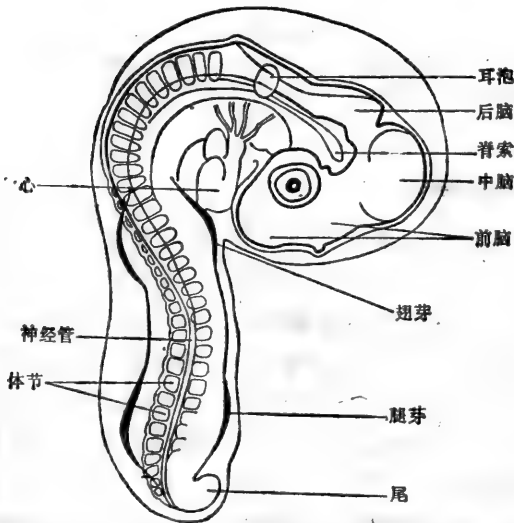


图 15-45 孵育三天的鸡胚，图示早期肢芽的位置。  
(仿 W. H. Freeman and B. Bracegirdle, An Atlas of Embryology. London: Heinemann 1967)

可能在一个三维坐标系统中得到其位置值，这些位置值被认为控制各区域不同分化状态的选择，去规定骨骼以及其他组织的格局。我们将集中讨论目前了解得最多的前后轴和近侧-远侧轴。

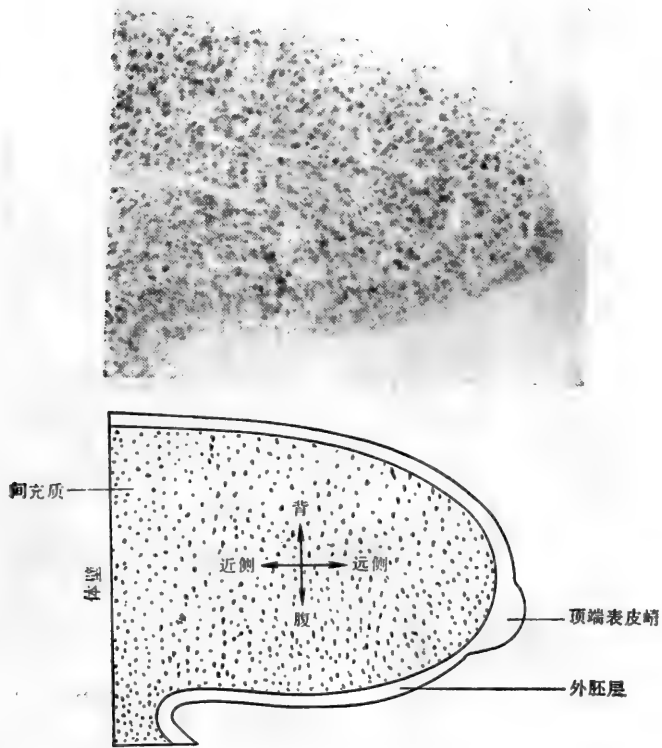


图 15-46 孵育 3 1/2 天的鸡胚翅芽，横切面包括芽的近侧-远侧轴和背-腹轴（即横切的平面与胚胎躯干成直角）。

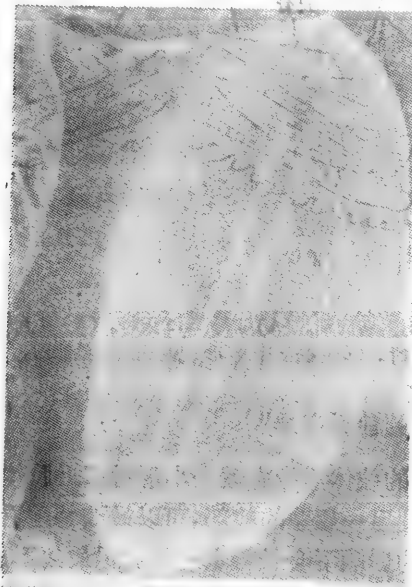


图 15-47 孵育 4 天后鸡胚翅芽的扫描电镜照片。端面观，示芽顶端的表皮帽。此阶段的翅芽外形与此几乎相同。（J. R. Hinchcliffe 和 D. S. Dawd 赠，引自 J. R. Hinchcliffe 和 D. R. Johnson, *The Development of the Vertebrate Limb*, Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1980）

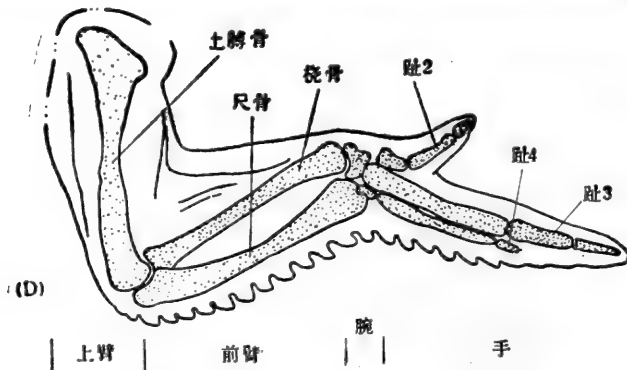
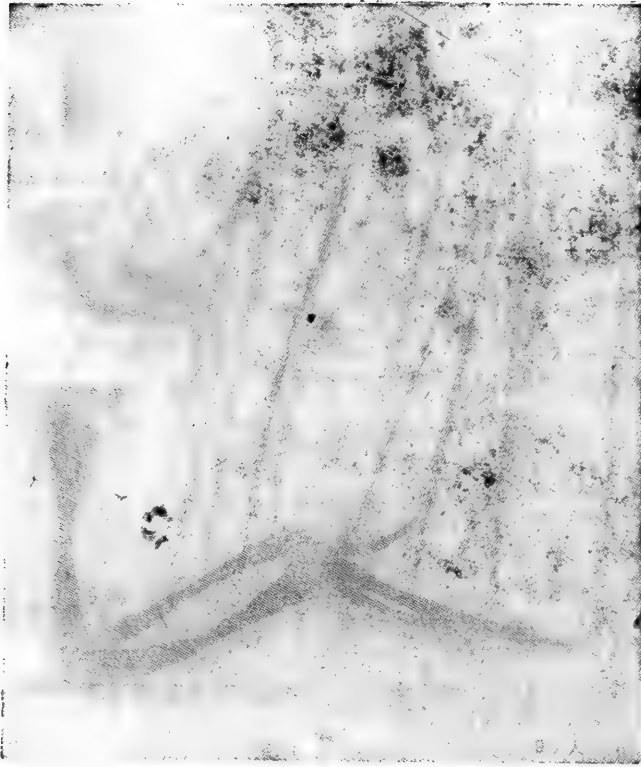


图 15-48 正常发育中的鸡翅,背面观。(A) 孵育 3.5 天时。(B) 孵育 6.5 天时。(C) 孵育 9.5 天时。(D) 按照片 (C) 上的翅所描绘的图。

### 极化区的细胞控制邻近组织的前后布局<sup>11</sup>

移植实验揭示:发育中的肢体后缘有着一小群对邻近肢体组织有着特别重要影响的间充质细胞。移植后缘细胞到另一翅芽的前部,可以最清楚地看到这种影响(图15-49)。在一天之内,受体芽在移植块的影响下会长得宽一些。但最终形成的翅不仅大一些,而且具有剧烈重新组织的格局:其骨有两套,第二套骨骼自“拇指”到“小指”的排列顺序与第一套相反,在肢的中线两侧互成镜影对称。这一点在指的格局上看得特别明显,因为每一个指都有着明显的独特的形状。

重复的那套骨骼几乎全由受体组织形成而并非由移植块本身所形成。这点可以用某种方法标记的移植细胞来证明，因为这时可以将移植细胞与受体细胞区别开来。如果在移植手术之前给供体胚胎一定剂量的X线照射，所移植的细胞就会因照射致残而不能分裂，虽然它们变得比正常细胞略为大一些。不过它们还是引起受体肢体的倍增，可以看出它们是一小团大得不大正常的细胞，实际上并未参与由其诱发而形成的结构。所有这些表明供体芽后缘组织的移植块在受体肢体中特化出一种新的结构格局，按其肢体本身确定的前后次序排列。这种倍增既表现在骨骼上，也表现在受体肢体中任何其他组织的格局上。切取移植块的那个区域叫极化活动带 (zone of polarizing activity) 或叫极化区 (polarizing region)。

#### 前后轴上的位置信息可能是由来自极化区细胞信号的大小等级所提供的

看来正在发育的肢体的细胞就象是按其离极化区的距离而获得其在前后轴上的位置信息的。在正常的翅中 (其3个指相当于手的5个指头的中间3个,其编号为2,3和4) 第4指挨着极化区形成,第3指远一点,第2指更远一些。当额外的极化区植入芽周缘的不同位置时,所得到的指的布局与预料中的极化组织决定指的布局是一致的。例如移植块相距受体极化区1mm时,产生指的布局是“432234”(图15-50)。如果将移植块再靠近受体极化区一些,所得的为“43234”或甚至为“4334”。如果将极化区移植到肢芽周缘的中部,指在移植块和受体极化区之间的布局则为“4334”或“434”,加上一个具正常指序的肢体自移植块前部的芽上发育出来。这就说明极化区在肢体前后轴上所给出的信号是双向的。明显提示出极化区可能通过产生一种在肢体上扩散造成浓度梯度的物质而起作用。前已述及,细胞可能以它们接触到的这种物质的浓度而测出其离极化区的距离。因此最靠近极化区的第4指,是由最高的浓度所确定的,最远的第2指,由低浓度决定;位于第2指和第4指之间的第3指,是由中等浓度所决定的。来自极化区细胞信号的这种分级的性质,可以用移植少量这种细胞而直接显示出来。平均一个30细胞的移植块会形成一个额外第2指。80细胞左右的移植块会产生第3指,130细胞左右的则产生第4指。

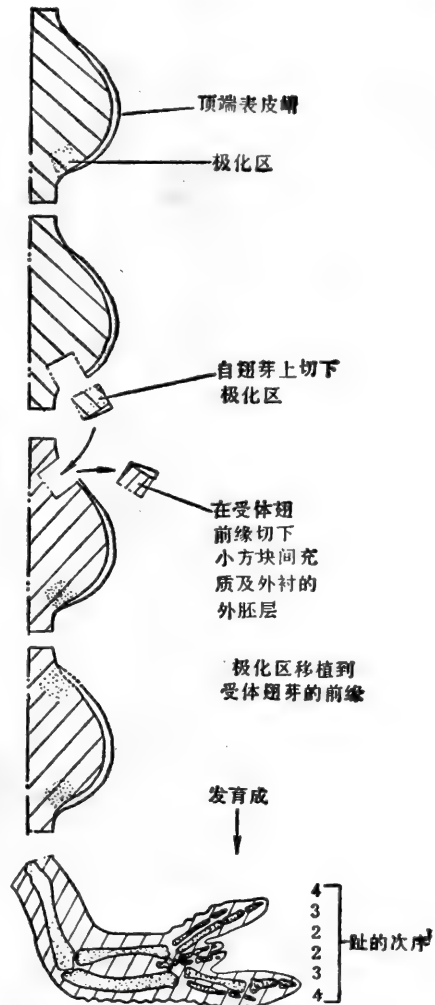


图15-49 极化组织的移植块使受体翅产生镜像重复的格局。

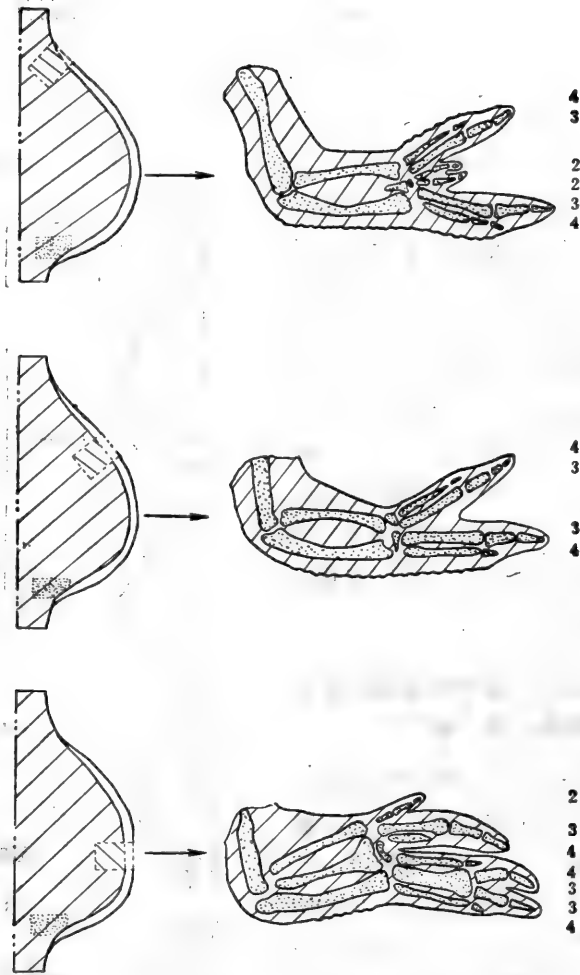


图 15-50 受体翅芽细胞形成什么类型的结构取决于其与移植的极化区之间的距离。

要证明这种假设需要对这种假定的信号物质即形态发生子进行化学定性，但这点还做不到。迄今对此化学机理线索很少，只有一个发现：取自极化区细胞的移植块的作用可以用植入浸透维生素 A 酸的惰性载体来替代。现在还不知道极化区的影响是怎样传递给邻近的肢体组织的。通过间隙连接，细胞间可以有通讯，但虽然在间充质细胞间看到过这种连接，仍没有证据来证明它们是信号的通道。

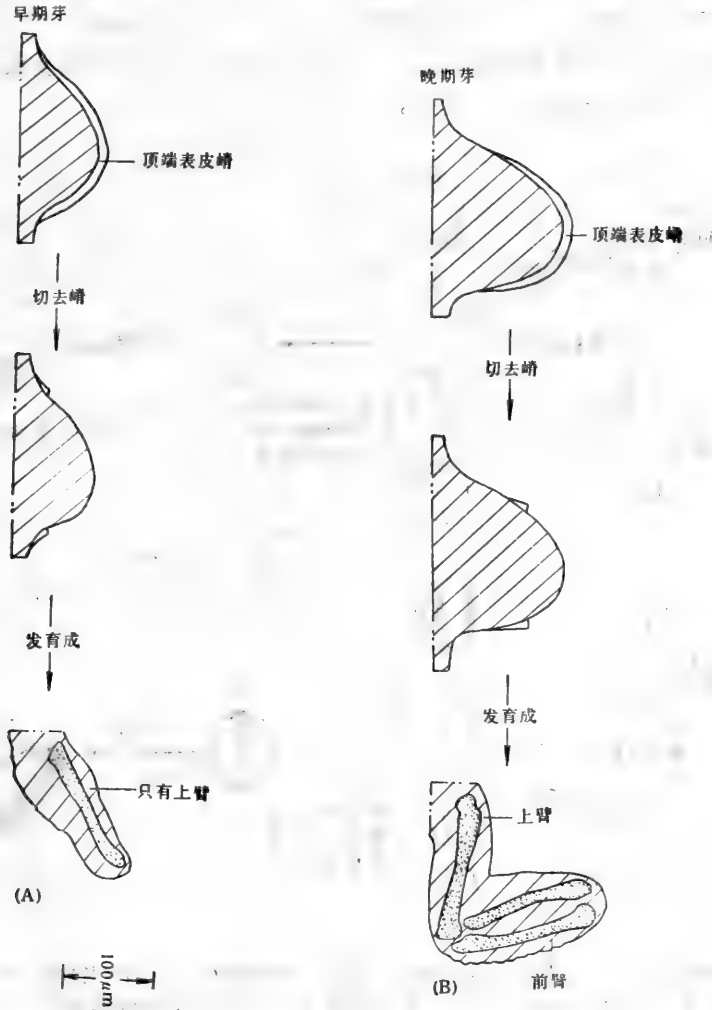
### 哺乳类或爬行类的极化区在鸡中同样有效<sup>13</sup>

鸡的腿芽和翅芽一样地具有极化区，当将其移植到另一腿芽中时能引起形成额外趾，在移植到翅芽中时导致形成额外的翅指。这一效应证明了前后肢用同一系统来提供位置信息。此外，取自雉、小鼠、人，甚至龟的肢芽后缘的小片组织能在鸡的翅芽中显示出极化活性来。这些发现说明，不同物种、不同肢体的极化信号是一样的，虽然肢体细胞按其自身的基因组和历史来翻译信号。不管所移植的极化组织来自什么地方，在鸡翅上间充质细胞所形成的额外指总是鸡的翅指。



**肢体的各部分在近侧-远侧轴上是一个接一个形成的“**

当肢芽生长并伸长时,分化从其最近侧的部分开始,而其端部的细胞仍是未分化的。最初分化的细胞形成肢体最近侧的结构,然后再由端部未分化细胞的增殖,逐个次第形成其余的部分。这些结构的形成依靠肢芽端部加厚的外胚层缘,即前面已提到的顶端表皮嵴(图 15-51)。如果将嵴去除,尚未形成的远侧端结构就不再形成。因此,在早期从肢芽切除此嵴,会产生只有上臂的翅;如果在稍后稍晚时期进行同样的手术,产生具上臂和前臂而无腕、掌、指部的翅(图 15-51),等等。



**图 15-51** 如果切去顶端表皮嵴,肢体的远侧部分不能自上皮下的间充质发育出来。(A) 如果手术做得早,结果肢体截面近。(B) 如果手术做得较晚,截面较远。

顶端表皮嵴为相继发育出远端各部的间充质的特别区域规定界限,但并不指示间充质应形成什么部分”

除去顶嵴终止近侧远侧端上结构的形成。移植一块额外的顶嵴到肢芽的背部表面能

进一步显示嵴对于肢体生长的重要性。移植的结果发育出第二个突起，其各部分具有正确远近排列顺序。嵴规定突出的部位；其下保持着一个发展区 (progress zone)，这是一群未分化的间充质细胞，由此逐步产生肢体的相继各部。但是否嵴也规定这些部分都将成为什么，比如在早期发出“成为上臂”的指示，在稍后发出“成为腕、掌、指”的指示呢？

这个问题可以用下列方法研究：自嵴部为界切开并将间充质组织与外胚层套分开，然后把不同年龄的这两部分重新组合起来 (图 15-52)。如果晚期芽的间充质组织配上早期芽的外胚层套，间充质细胞继续发育出正常次序的各部分。如果将早期芽的间充质组织塞入晚期芽的外胚层套中，所发育出来的翅的各部在近侧远侧轴上的次序仍完全是正常的。简言之，外胚层的年龄对间充质组织所形成结构的特点没有影响。所以嵴在任何已知时刻都不能告诉间充质组织应该形成什么部分，反之，它只不过是确定了发展区的部位，并告诉间充质组织按自己的日程表进行发育。

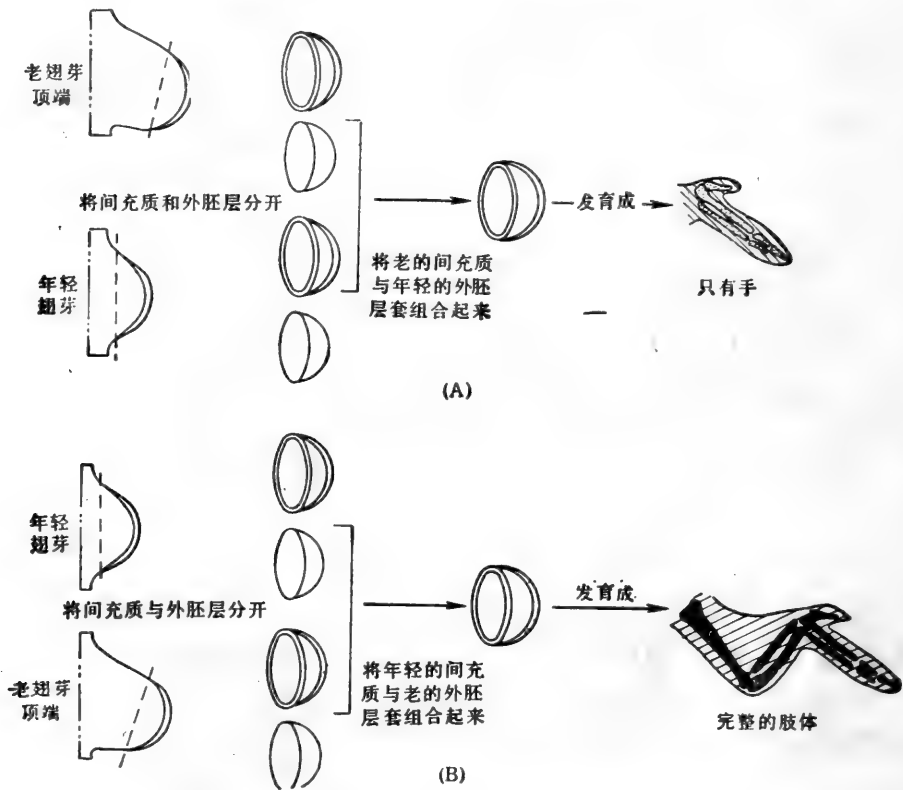


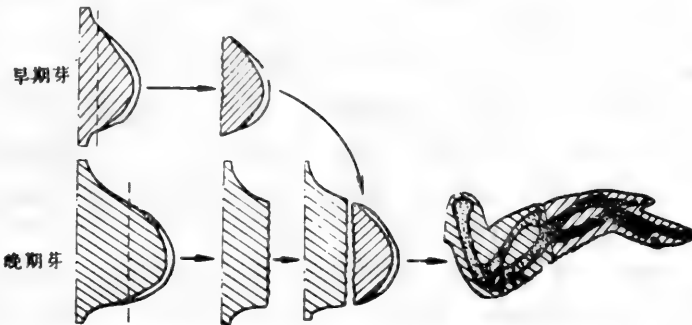
图 15-52 用年轻的翅芽的外胚层置换老的翅芽的外胚层 (A)，或者用老的翅芽外胚层置换年轻的 (B)，可以看出外胚层的年龄是不重要的。是间充质的年龄决定发育出什么结构。

### 近侧远侧轴上的位置特化取决于在发展区所化时间的总量

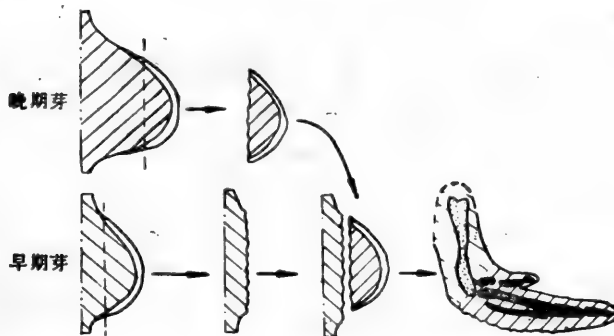
这些例子说明，在近侧到远侧的进程中下一个产生的肢体节的性状必定是由间充质组织中某些内在的机理所决定的。但是怎样决定的呢？肢体所有区域都由一度靠近顶嵴的，在芽顶部发展区中的细胞的后代所组成。但由此区产生的近侧结构原基出现得早，而远侧结构原基出现得晚。所以在发展区中所呆的时间可能是决定产生肢体结构的因子。

细胞可能获得一个近侧或远侧的位置值,因而形成一近侧或远侧特征的结构,取决于它们(或其上代)是短时间还是长时间地呆在发展区内。

按照这种看法,在基部已经形成的结构并不决定下一次形成的结构是什么,如果发展区被移植,它也会独立地表现。的确,当一早期芽的发展区被移植到一晚期芽的发展区的位置上时,结果形成的翅便具有重复的部分。例如,晚期芽的基部会发育出一个上臂和前臂,移植在其上的早期芽的发展区会依次在其上发育出上臂、前臂和腕、掌、指部分(图15-53)。同样,如果一个晚期芽的发展区移植到早期芽的位置上,所发育的翅会缺失一些部分:晚期芽发展区和早期芽基部结合可能发育出一个上臂直接与腕、掌、指部分相连的翅(图15-54)。



**图 15-53** 如果将早期翅芽的顶部进行移植以代替晚期翅芽的顶部,则发育出具有沿近侧-远侧轴串联的两个前臂的混合翅:受体残部与移植的顶部表现与他们在正常位置上分别发育时的表现大致相同。



**图 15-54** 所做的手术与图15-53所示的相反。当将一晚期翅芽顶部进行移植以代替早期翅芽的顶端时,所产生的肢体包含上臂、手,而无前臂:与前一手术一样,混合翅芽的每一部分的表现大体上是自主的。

发展区看来把格局特化与肢体生长联系起来:当发展区细胞增殖时改变其位置值。如果细胞以计算细胞分裂周期的办法来衡量其在发展区所呆的时间的话,这两个过程的速率便可协调得很好,并因而也固定了其位置值。现已弄清,在鸡翅的近侧远侧轴上产生所有各部所需的细胞周期大约是7个。如果我们将由许多腕骨排列组成的腕部算作相当于2节的话,这细胞周期数便等于翅上的节段数。所以可以这么说,每一节可能相当于决定位置值的细胞分裂钟的滴答一响。肢体格局的这种由骨骼和关节交替的类似重复状态,可能反应一种周期的计时机理在起作用。

然而必须强调,肢体芽的细胞并不同步分裂,在发展区中邻近的细胞也并不像钟一样走同样的秒数,在肢体上任何部分,只有细胞分裂周期的平均数才与肢体上的距离成光滑的逐渐变化的函数关系。因此,一个有条不紊的格局可能只有在相邻细胞近距离的相互作用下,才能使其在分化前消除其局部的差异。

### 在鸡早期肢芽中邻近间充质细胞可能相互作用,以消除位置值格局上的不连续性<sup>17</sup>

细胞是否确实按计数细胞分裂的办法来计算时间,只是一种推测。但有证据表明在间充质细胞间“修平”差异的相互作用实际上确实存在。证明这一点的实验与图 15-53 和图 15-54 所叙述的十分相似,只有一点不同,即移植不是在不同时期的肢芽间进行,而是在大体上相同的早期肢芽间进行的。一个这类实验是这样进行的:切除两个早期的肢芽(一个在近侧水平,靠近基部,另一个离基部远一点),然后将取自第二个翅芽的较小的远侧部分接到第一个肢芽的残存基部长去。这一手术可以用来产生诸如一个异常短的合成芽,其中缺乏在正常情况下发育出前臂的细胞。看来存在着某种调节作用使所产生的肢体比我们预期的合成芽每一部分自动表现时要来得正常一些。因此,当我们把不同近侧-远侧水平的间充质细胞放在一起时,显然它们之间有着相互作用使其消除位置值格局中的不连续性,并插入原先缺少的位置值。

这一类的调节只有早在任何肢芽组织都没有开始分化以前就动手术时,才能在鸡胚中看到。在稍晚的时期将肢芽片段嫁接在一起,实际上就看不到相互作用:每一部分都自动的按其各自的历史来表现。然而我们即将看到在某些动物中,调节作用是终生保持的,因此可以再生失去的部分。

### 某些肢体能够再生<sup>18</sup>

通常我们不能指望身体会重新产生出已被切去的一个较大的部分。切除后的条件往往与原先导致形成那些部分的条件大不相同。但在某些例子中再生确实存在。两栖类肢体再生是研究得最多的例子。例如若一条蝾螈或美西螈的腿在离基部一段距离的地方时被切除,缺失的部分会重新长出来。一堆称为再生胚芽(regeneration blastema)的显然未分化的间充质细胞和覆盖在其上的表皮,在被切残肢端部形成。胚芽生长与分化,精确地发育出切口远端应有的各个部分:例如,切去手部便长出手来;切去前臂和手,则发育出这两部分来。胚芽是由靠近切口面的细胞产生的,这些细胞的内在性状决定再生出什么结构。胚芽在通常的肢体残基的末端发育,还是用实验手术使其在切下来的肢体的远侧端的切面上发育(见图 15-55),都没有什么关系。在这两种情况下,胚芽细胞都自切口水平开始产生那些原来远侧端的部分,即使在后一种情况下,这样造成了已经存在的部分的镜象重复。

当胚芽经维生素 A 酸或类似的化合物处理后,便能看到明显的混乱:所形成的部分常常比正常的部分为多,例如,自腕部切除,所形成的肢体各部依次是:原来的上臂、原来的前臂、再生的上臂、再生的前臂和再生的手部。看来维生素 A 酸多少改变了两栖类再生胚芽细胞位置值的近侧-远侧轴的份量,而在鸡胚肢芽中,维生素 A 酸只改变前后轴的分量!这一效应对格局形成的生物化学提出了一个重要的,但仍然是有疑问的线索。这些效应也提示我们还不能肯定两栖类再生时在多大程度上遵循最初肢体发育时的那些规

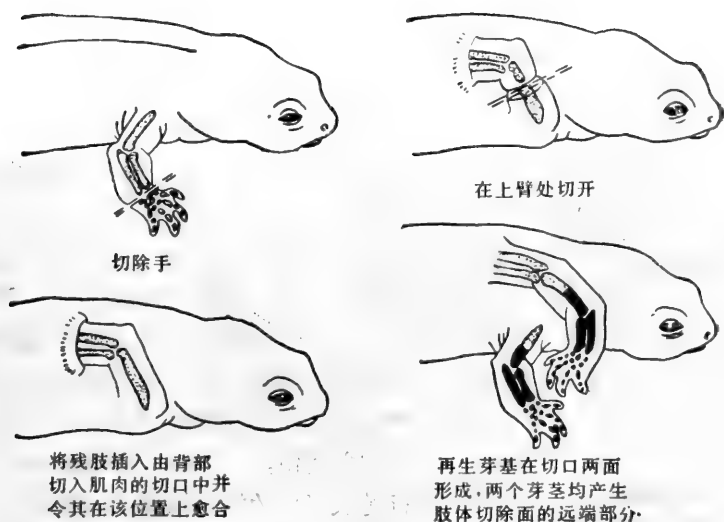


图 15-55 图解在蝾螈上所做的实验。示再生芽基产生的肢体部分取决于切割水平而不取决于肢体残余部分的结构。原来肢体的远侧和近侧部分都产生前臂和手。

律,即在多大程度上利用同样位置指令系统。然而,正在再生的两栖类肢体的胚芽确实看来与胚胎肢芽相似,而且前述间充组织与外胚层(即表皮)间的相互作用看来也很重要。

### 蟑螂的腿进行插入再生<sup>19</sup>

昆虫,例如蟑螂的肢体也能再生,并且用某些方法研究起来很容易。看来在这些动物中一种能控制肢体格局发育的位置指令系统能维持到肢体形成以后。已分化的细胞能对这些指令起反应,并再生出被打乱的格局。因此这个格局形成系统的工作情况以胚胎发育结束很久以后的手术来研究。蟑螂若虫腿再生的实验已揭示出某些可能会更广泛应用的简单原则。

即将叙述的实验涉及表皮层细胞和覆盖蟑螂及形成肢体外表可见部分的角质层。外面的覆盖物通过不断蜕皮而生长,在蜕皮过程中蟑螂若虫蜕去其旧的角质层,并在原来的位置上产生一个新的较大的角质层。角质层由其下单层排列的细胞所分泌。表皮层细胞的位置值是由其产生的包在外面的角质层的格局显示出来的:在表皮细胞布局上所做实验操作的效果是在动物蜕皮后的角质层上来检测的。再生只能在若虫中看到,因为充分成熟的成虫不生长也不蜕皮。

蟑螂腿由以下数节组成(按基部至端部的顺序):基节、转节、股节、胫节和跗节;跗节本身又由数小节组成,末端为一对爪(图 15-56)。如果在,譬如在胫节的不同水平,将两条腿切断,可以把一条近远侧端切下的肢体嫁接到另一条靠近侧端切去的残肢的端部,在这种情况下愈合后的合成的腿便缺少胫节的中间部分。但在动物蜕皮后所出现的腿看来是正常的:缺失部分已经再生(图 15-57A)。如果把手术改变一下,所得的结果更令人惊奇。我们把蟑螂的一条腿自胫节基部处切,把另一条腿自胫节远侧端切。然后把前一条腿切下的那块大的部分接到后一条腿的大的残肢上,这样便产生了一条中都有重复部分的超长腿(图 15-57B)。然后让昆虫蜕皮。这样所得到的腿,不仅没有变得较为正常,反

而更长了一截，因为在两个原有胫节之间又发育出第三段胫节的中间部分！如图 15-57B 所示，胫节中新形成的中间区域其刺毛的方向与其余部分的刺毛方向正好相反。

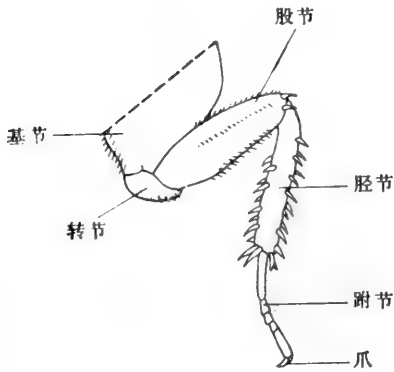


图 15-56 蜈蚣的腿。随着逐次蜕皮，腿愈长愈大，但其基本结构并不改变。

这一类型的不同手术还可以做很多。在假定节的远侧-近侧轴不同水平上的细胞具有特有性状的基础上，这些结果可以总结出一个简单的规律。用数字来描述这种性状即位置值是很方便的；一端最大，然后逐级递减，到另一端时最小。在上述的手术中，位置值有很大差距的表皮细胞被接在一起。结果，新细胞由联接处附近的表皮增殖产生。这些新细胞得到的位置值插在两组相遇的细胞之间使其位置值变得连续（图 15-57）。这种行为被概括为插入规律：不连续的位置值引起局部生长，新生长出来的细胞具有过渡的位置值，使格局的连续性得到恢复。只有具有所有缺失位置值的细胞已经填补了原有的空隙而且重新展现出正常空间分隔时，生长才会停止。整个这个过程称为插入再生。

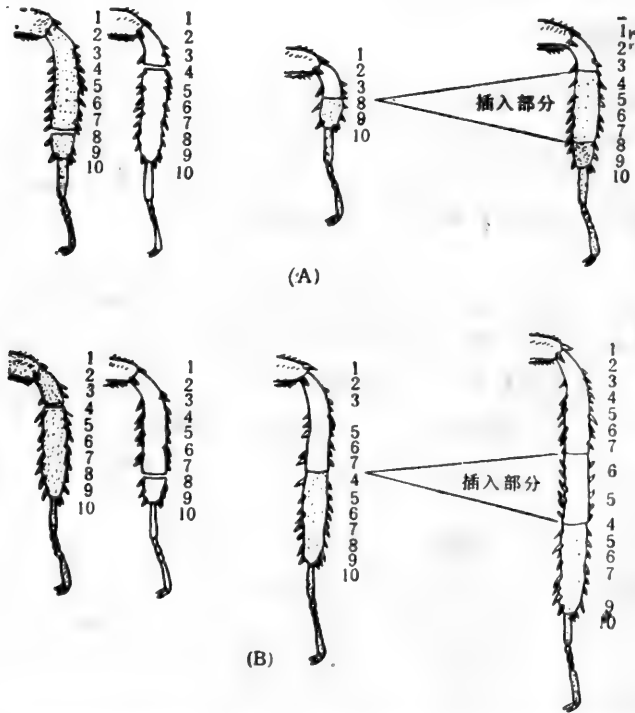


图 15-57 配合不当的蜈蚣胫节移植在一起时，新的组织(浅色)插入以填补位置值格局(编号自 1-10)中的空缺部分。在 (A) 例中，插入部分恢复缺失部分。在 (B) 例中插入部分在已有两个胫节中部之间产生第三个中间部分。从刺毛可以看出插入组织的极性。在两种情况下，都在最终位置值的格局中恢复了连续性。

### 在蟑螂腿的相继节段中同样的位置值的格局是重复的<sup>19</sup>

把上述一个腿节的不同部分嫁接的办法改变一下，人们可以把不同节段的细胞嫁接在一起。例如一只蟑螂腿可以从胫节切断而另一只可以从股节切断，并将分离的胫节远侧部分放到股节切断后所剩的残肢上，这样便造成了一条有着部分股节和部分胫节的杂合的肢节，我们可以把一正常股节上相继的水平用符号  $F_1, F_2 \cdots F_{10}$  来表示(自节的近端往远端数)，正常胫节相应的水平用符号  $T_1, T_2 \cdots T_{10}$  来表示。如果我们将两条腿在不同肢段的相应水平上切断，譬如将受体腿在  $F_5$  和  $F_6$  间切断，将供体腿在  $T_3$  和  $T_6$  间切断，使接成的肢体的杂合节段具有  $F_1 F_2 F_3 F_4 F_5 / T_3 T_4 T_5 T_6 T_7 T_8 T_9 T_{10}$  的结构，结果在接合处没有新的组织插入。然而，如果在水平不相当的位置切断肢体，例如使杂合节段具有  $F_1 F_2 F_2 / T_3 T_4 T_9 T_{10}$  的结构，结果发生插入再生：由股节或胫节细胞，或者两者都有，再生出所缺失的水平 4, 5, 6, 7 的中间节段，产生出一个按  $F_1 F_2 F_{34567} T_3 T_4 T_9 T_{10}$  组合形成的格局。这一新的节段仍然由一部分股节和一部分胫节所组成，但具有相当于 1—10 的位置值。因此插入规则仍然适用，不同的是它与表示细胞归属的“字母”无关，而只是对在节段中表示细胞位置值的“数字”有关。我们得出结论：在每一节段中用来组织表皮细胞的位置值系统都是一样的。这里有与鸡十分相似的地方，即提供的位置信息系统在腿和翅上是一样的；也与果蝇幼虫有十分相似的地方，即同样的基因反复使用来决定每一连续节节的基本规划。

### 周围插入作用和近侧-远侧插入作用遵循同样的规律<sup>19</sup>

插入规律正确地描述了蟑螂腿上近侧-远侧轴上再生的格局，但是否也同样能描述腿周围再生的格局呢？在腿的周围有着若干标志——刺毛、嵴和颜色——这些能用以区分一个区域与另一区域，并有助于解释实验。例如，如果切下一狭长条的表皮与角质层，创造出一种位置值在周围格局上的不连续，则在蜕皮后可以发现腿再生出适当的组织来填补缺陷(图 15-58)。如果切下这一狭长条后立即植入被切去了一条的另一条腿的同一区域上，则只有愈合而没有再生。但如果植入的切条取自另一条腿的不同区域，则开始在周围格局中创造出两个不连续的面(图 15-59)，此时可发现在蜕皮后腿的周围在嫁接块与

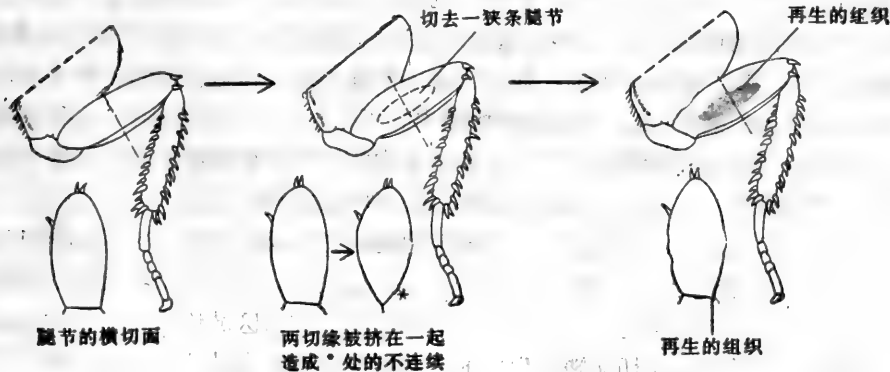


图 15-58 可以用切除一狭长条的方法来产生外周位置值格局的空缺。新的组织(灰色的)插入以修复缺损并重建格局中的连续性。



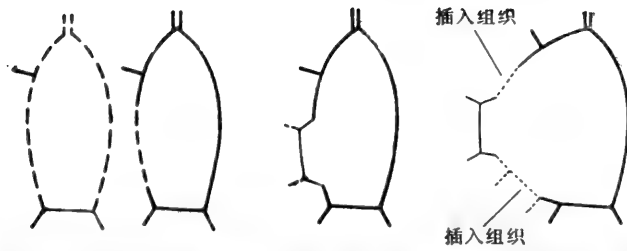


图 15-59 蟑螂腿节横切面示切除外周的一部分并在其原来位置上移植来自另一腿的另一外周区域部分的效果。这就造成了两处不连续,那里正常情况下分隔开的外周部分彼此碰在一起。该处均有新组织插入,以形成正常情况下介于之间的外周区域。

受体组织相接的两个部位上,都增生出所有原来在正常情况下应该位于两个彼此紧接区域之间的组织而使腿的周围扩大(图 15-59)。简言之,这种表现与在近侧-远侧轴上所观察到的显然一样。细胞表现出就好像在周围的每一部位都有一个独有的位置值一样,也遵照同样的规律来作出重新排列:位置值的不连续引起表皮的局部生长,新长出的细胞有着过渡的位置值,使格局的连续性得到恢复。

### 表皮的插入作用是一个二维问题<sup>50</sup>

从所有这些事实,我们可以说就象一已知腿节的表皮细胞形成了一个卷成筒状的二维层次,所以其位置值也一定由一二维变量来代表。因此,在正常肢体表皮上的每一个位置与一个特定的独一无二的位置值联系着。事实上,用分别考虑每一维的办法来谈这个系统是相当不妥当的——扰乱格局的一维通常会涉及另一维上的混乱。然而设计一组能十分成功地描述二维空间中的插入和有关的再生过程的简单规律被证明是可能的。这些规律能正确地预言许多不同的现象,包括解释在某些类型的嫁接操作后产生的额外肢体的效应在内。在二维空间中就象在一维中一样,主要的原则包含在插入规律之中。规律的关键部分是对连续性的要求,即邻近细胞要求十分接近的位置值。

### 二维空间的再生服从插入规律<sup>49,50</sup>

假如在蟑螂腿的一侧切去一块。所观察到的结果是切去的部分再生了:沿着伤口边缘的表皮细胞向内迁移覆盖伤口区域,这些细胞在这里增殖,并重建肢体被切除的部分。这正是插入规律预期的结果。因为在伤口边缘细胞向内运动覆盖伤口时,遇到伤口另一部分具不同位置值的细胞,就产生位置值格局中的不连续性。按插入规律,这种不连续性刺激生长,新长出的细胞具有过渡位置值,使格局中的连续性得到恢复。在二维中就象在一维中一样,对连续性的要求足以保证切去的每一部分都获得再生。

同样的论点可以精确地用来说明插入规律也能解释被切除腿的再生(见图 15-60)。在切除之后,像在腿侧切除了一块一样,细胞自伤口边缘长入覆盖切面。然后,细胞重建在正常情况下位于伤口内缘的表皮部分。在这种情况下伤口区域恰好包括腿的端部,再生的上皮伸出成为长形。在切除腿再生中的一个完全新奇之点是这些细胞已不再局限于形成原先产生它们的节段部分,而能重建已被完全除去的更为远端的节段。我们还不知道为什么这些细胞在这种环境下而不在前述嫁接块联合时改变其节段的性状。

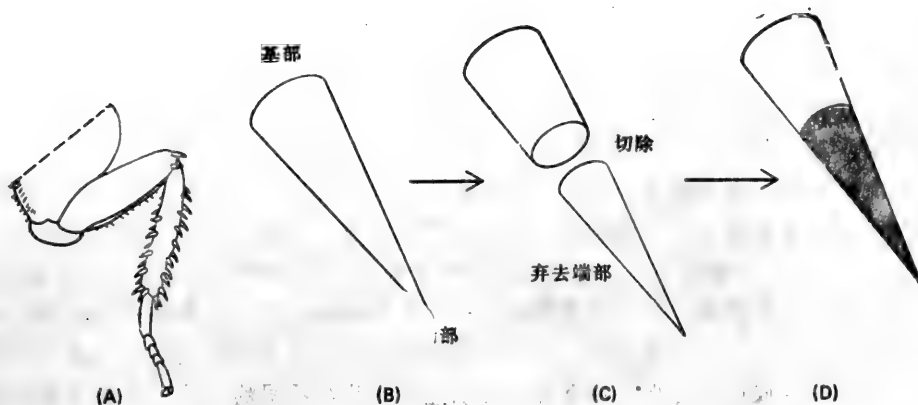


图 15-60 蟑螂腿的上皮(A)可以看作圆锥体的表面(B):这两种结构在拓扑学上是等价的。上皮形成单一连续的表面。腿的端部在这表面上正好只是一个点。切除腿(C)相当于去除包括端部的一块上皮。新的组织(灰色)插入以填补失去的部分(D),就像在腿的边上切去一条一样(见图 15-58)。在这两种情况下,形成切割界面细胞的位置值决定必须填补的位置值,以恢复连续性。

### 插入规律可能应用于许多不同的系统

插入规律代表着位置概念的某些成就。这个规律能正确预测很大范围内的再生现象,不仅在蟑螂,而且在两栖类、蝇类和甲壳类中。但是从细胞机理方面考虑,这个规律意味着什么?它与胚胎发育中的格局形成过程有什么关系?

这里提出的插入规律包括称为生长规律和连续性规律的两大要点:第一点说明,位置值不连续时引起局部生长。第二点说明,新产生的细胞具有过渡的位置值,使格局的连续性得到恢复。人们可以预料连续性规律能应用于几乎所有的这种系统中,在此系统中细胞的位置值是连续改变的,并且以连续等级在易感的邻近细胞之间保持影响。另一方面,这个规律预料不能应用于另一种系统中,在这种系统中每一细胞的行为由于受到过去经历造成的细胞记忆而固定下来,并不随目前环境而改变。例如我们早已注意到在鸡的肢芽中的相邻早期细胞能相互作用以消除位置值格局中的不连续性,就好象遵从插入规律似的。在稍晚期,这种能力便丧失了,细胞自主表现,实验造成的不连续性会保持下去。

表达为“位置值格局的不连续性促使局部生长”的生长规律,能被看作是一个较一般的规律所造成的结果,这个较一般规律可以表达为:在位置值格局中任何密集促使局部生长。后一规律能解释何以插入再生最终能生长到正确的大小,而且这可能是在正常发育中一个控制生长的简单机理的基础:一个最初产生的小规模的位置值格局会按照此规律生长,到不同位置值细胞之间获得某种成熟的间隔为止。例如,这可以解释果蝇的翅室大小是怎样控制的。

### 小结

在鸡肢体的发育中,不同机理的联合为间充质细胞提供了三维的位置信息。前后轴的格局看来受着一种信号所控制,这种信号的大小依赖于其高位于肢芽后缘的极区的距离:将一极区嫁接到前部位置时,它产生一种前后格局上的镜影重复。近侧-远侧轴上结

构是在顶端表皮嵴的影响下逐步产生的：当嵴被切除时，肢体的远侧部分便不能发育。位于此轴不同水平上的细胞的性状，就象在其形成的骨骼成分类型中所表现的，看来取决于细胞在其开始明显分化前在紧靠顶端下的发展区中所呆的时间。看来在早期的间充质细胞间也有着某种相互作用，使位置值格局中的任何不连续性得以消除。

在像蝶螺那样的两栖类和像蟑螂那样的昆虫中，肢体是能再生的。再生是由邻近切口的细胞增殖来实现的，其结构取决于其位置值。当在正常情况下不在一起的肢体被嫁接在一起时，便发生插入再生。这在蟑螂腿中看得最清楚。这一过程被描述为插入规律：位置值的不连续促使局部生长，新长出的细胞具过渡的位置值，使格局的连续性得到恢复。在蟑螂腿部上皮中，位置值是一个二维变量。插入规律可以应用于二维空间并能正确地预测被切除肢体的再生。这个规律可以应用于许多不同的、其中位置值格局和对细胞生长的控制取决于细胞间的连续的相互作用的系统，但不能应用于单靠细胞记忆的系统。

## 上皮发育中的相互诱导作用

许多器官包含两个或两个以上不同的细胞群，它们来源不同，以后来到一起并相互作用。一种组织中细胞分化格局受与其紧密接触的第二种组织的影响的控制过程，叫作诱导作用。这一类的相互作用在脊椎动物上皮发育中特别重要。

### 中胚层诱导外胚层形成神经管的不同部分<sup>21</sup>

本世纪初叶在两栖类上所做的实验说明，外胚层形成神经组织是由于受到位于其下的中胚层的诱导影响。如果从一个正进行原肠形成的两栖类胚胎的紧接未来神经管下方处切下一块中胚层，并且直接移植到另一正进行原肠形成的胚胎的外胚层，譬如在腹部区域的外胚层的下面，那么该区域的外胚层会增厚、卷曲而形成一个异位的神经管。而且这一块神经管的特征取决于所移植中胚层的来源。如果中胚层取自前部，会形成前脑；如取自后部，则形成一段脊髓。这就提示外胚层细胞所有的特殊的位置值是由其下衬中胚层细胞的位置值来决定的。

在后期许多上皮细胞的分化格局也在很大程度上由其下的间充组织所控制。例如，皮肤和消化道及其全部特化物和衍生物是用这种方法由上皮和间充组织组分共同构成的。我们将首先考虑皮肤上长出的结构。

### 真皮控制着由表皮形成的结构的性质和格局<sup>22</sup>

皮肤由两层组成：表皮是一层外胚层来源的上皮和主要是中胚层来源的结缔组织组成的真皮。角质化的附器，诸如毛、羽、鳞和爪以及许多类型的腺体由表皮形成。身体特定的地区以不同类型的附器及其局部排列方式为特点：例如鸡的皮肤，在背和翅上有羽而在腿上有鳞。而且背部的羽排成整齐的六角形阵列，形成十分清楚的羽毛带（图 15-61）。

如果将在正常情况下形成鳞的胚胎腿部表皮从其正常部位取下，然后与在正常情况下位于羽毛下面的胚胎背部真皮结合在一起，结果从腿部表皮上发育出的是羽毛而不是鳞片（图 15-62）。通常，真皮不仅控制表皮所形成的附器的特点，而且还控制其精细的排

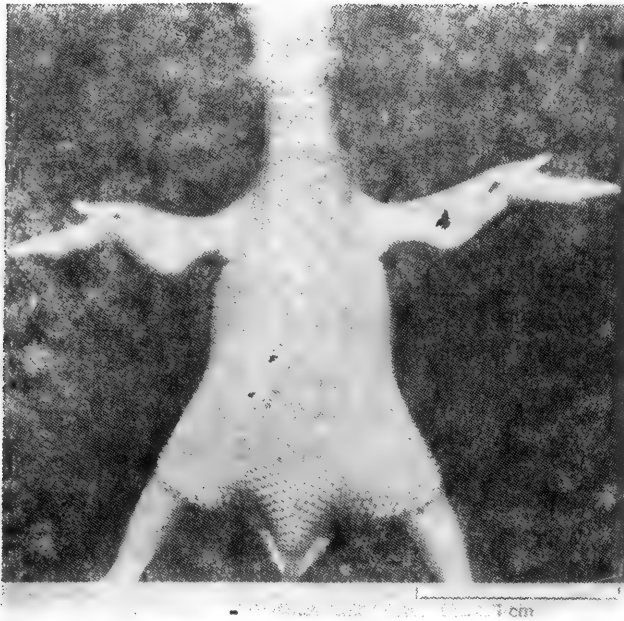


图 15-61 孵育 9 天的鸡胚背部的羽毛带。注意各条带中羽原基的有规则的间隔。(A. Manger 和 P. Sengel 赠)

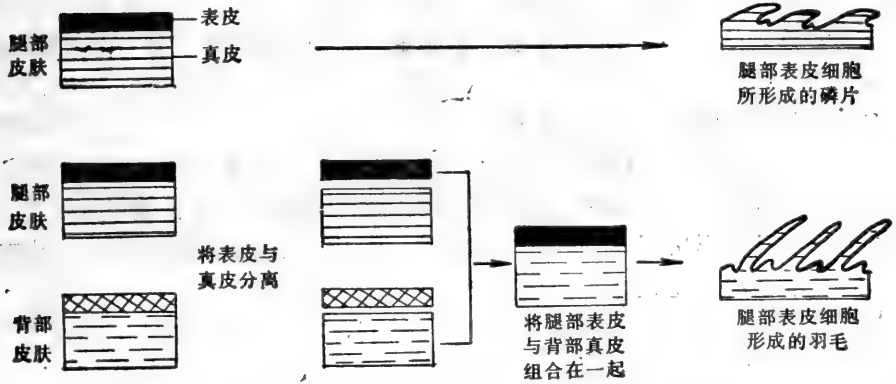


图 15-62 图解示真皮控制表皮所形成附属物类型的实验。

列。这里我们又遇到了不等价现象：身体不同区域的表面上相似的真皮组织是不同的，它们诱导出位于其上表皮的不同表现。

在鸡中从真皮到表皮导致形成羽的信号看来与小鼠中导致形成毛的信号几乎是一样的。因此，如果将小鼠胚胎口鼻部长须区域的真皮与鸡胚表皮结合在一起，鸡的表皮将会形成羽芽，但其排列却和典型小鼠须的排列格局一样。

### 上皮侵入间充质形成腺体小管<sup>33</sup>

大多数的腺体是由表皮内陷入其下的间充质组织而形成的。每个腺体是以其特有的几何形状及其分泌物的化学性质为特征的。例如乳腺，最初是侵入其下间充质组织的一个外胚层芽，然后反复分支形成“树”状小管系(图 15-63)；在小管末端发育出的上皮细胞，在

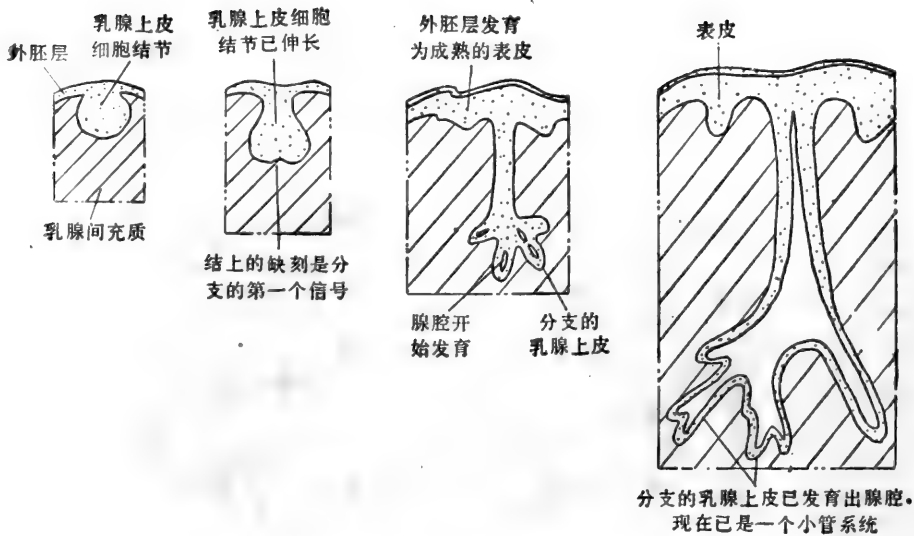


图 15-63 雌性小鼠胚胎乳腺的发育。

适当的激素刺激下会产生乳汁,在体内只有这些细胞才能产生乳汁。

对于腺体发育来说,来自间充质的诱导指令是必不可少的。但应答的上皮也按自己的本性来翻译这些指令。例如,不同腺体的预定上皮和间充质的成分可以在腺体形成的早期加以分离,并在培养情况下重新组合在一起,这样可以在随后的发育中研究其控制关系。如果乳腺上皮与唾液腺间充质结合在一起,结果形成的上皮分支状况会与唾液相似而与乳腺不同。然而如果将这种腺体移植到怀孕的雌体身上,在接触适当的激素时,在小管端部的内衬上皮会产生乳汁,这种分泌物与其起源相对应。在这一特殊例子中,间充质看来控制着腺体的几何形状,而分泌物的化学性质早已由早期上皮原基细胞的特征所决定,但其他例子中情况并不是这样。

### 小结

许多器官的发育是通过两个或两个以上独立起源的细胞群相遇后出现的相互作用进行的。在这些情况下,一群细胞可以诱导出另一群细胞行为的特殊格式。因此中胚层诱导位于其上的外胚层形成神经管,也控制其较为详情的地区性特化。在皮肤中,真皮控制着表皮形成的附器的特征和排列。在乳腺和唾液腺形成中,上皮的内陷和分支的格式受被入侵的间充质所控制,而分泌物的化学性质可能早已由上皮所决定。

## 逐个细胞地研究多细胞动物的发育:线虫<sup>54</sup>

现在我们已讨论动物发育中的许多机理,并已知道细胞如何增殖、运动、相互作用和分化来产生一个有序的结构。迄今我们大多数的例子来自颇为复杂的、含有数百万细胞的动物。在这些生物中要逐个追踪每一个细胞的命运是不可能的。然而对秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的研究中却已做到了这一点。

秀丽隐杆线虫是小型线虫,解剖学上简单并便于进行遗传操作,而且还具有特别适于进行详尽的逐个细胞分析的特点。在我们已经讲到的大多数其他动物种类中,要追踪个别细胞是困难的,因为不仅这些生物大而复杂,而且还因为细胞的运动方式不大规则:它们在发育的某个阶段可能杂乱地混在一起,一个已知细胞的后代所在位置在每个动物个体中是不同的。因此一对相邻的细胞在一个个体中可能是姊妹关系,而在另一个体中可能在四代之前是堂姊妹关系:在细胞谱系和细胞位置之间的关系可能有某些随机性。反之在线虫和某些其他门类中(诸如软体动物和环节动物),细胞的分裂和置换是有着极精确规则的,在每一个体中,形成身体各部细胞间的谱系关系几乎都是相同的。正是这个特点使得逐个细胞地追踪秀丽隐杆线虫的从卵到成体发育成为可能。

### 秀丽隐杆线虫在解剖学上和遗传学上是简单的

秀丽隐杆线虫成虫长约 1mm,仅由约 1000 个体细胞和 2000 个生殖细胞所组成(图 15-64)。已用电镜连续切片重建的方法研究过其解剖学。这一简单的线虫身体的布局与大多数高等动物基本相同,两侧对称,由三个胚层发育而来的长形的身体。前端有咽能将细菌吸入小肠,肛门位于近后端的地方。身体外壁由两层组成:保护性下皮层,或“皮肤”,以及位于其下的肌肉层。在体壁内一条简单管状的内胚层细胞形成肠道。第二条管子位于肠道和体壁之间,组成生殖腺。这一生殖管是由体细胞组成,管内含有种系细胞。秀丽隐杆线虫有两种个体:雌雄同体个体和雄性个体。因此,这种线虫能以雌雄同体个体自体受精繁殖,也可以在雄性个体和雌雄同体个体之间进行异体受精繁殖。这就为秀丽隐杆线虫的遗传学研究提供极大的方便。

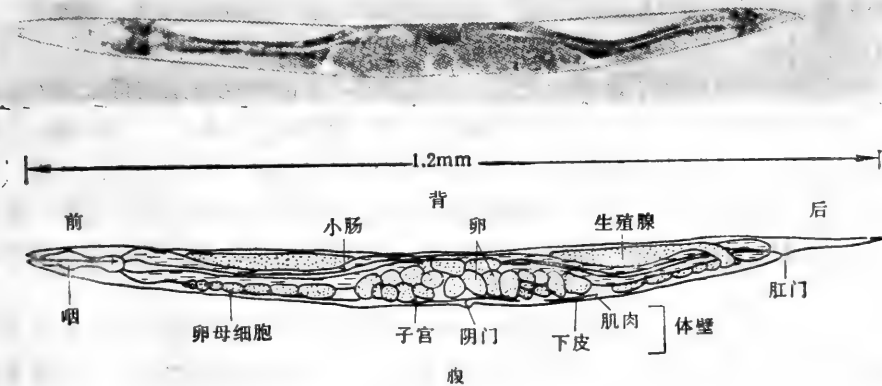


图 15-64 秀丽隐杆线虫雌雄同体成体的侧面观。(引自 J. E. Sulston and H. R. Horvitz, *Dev. Biol.* 56:110-156, 1977)

秀丽隐杆线虫解剖学上的简单性也反应在同样简单的基因组上。这种动物在其 6 对同源染色体上估计共有 3000 个主要的基因。在单倍体基因组内 DNA 的含量约比大肠杆菌的多 20 倍,约为人的 1/35。目前利用突变已鉴定出 350 个基因。其中包括影响线虫形状和行为等可见特征的基因;为已知蛋白质诸如乙酰胆碱脂酶和肌球蛋白编码的基因和影响发育过程的基因。

## 线虫的发育基本上是不变的<sup>35</sup>

秀丽隐杆线虫的生命从单细胞的受精卵开始。在胚胎发生时受精卵反复分裂产生约550个细胞,形成在卵壳中的一条小线虫。在孵化后,进一步分裂导致生长,并在经过蜕皮,通过四龄幼虫期导致性成熟。在最后一次蜕皮成为成虫后,开始产卵。整个从卵到卵的发育过程历时仅三天。

由于秀丽隐杆线虫是透明的,在活体中就可以看见细胞分裂、移动和分化(图15-65)。用这种直接观察的简单技术,从单细胞卵到成虫的所有细胞的行为和谱系都已被描述过。在胚胎和胚后发育时期,在所有考察过的个体中,大多数细胞的行为都是相同的。

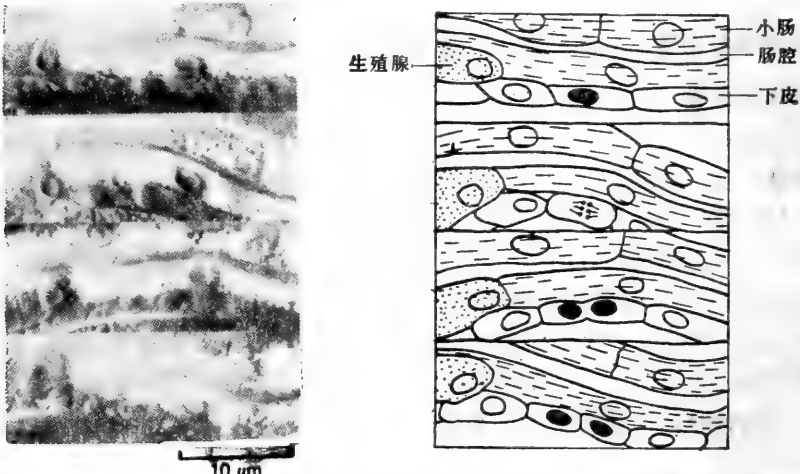


图 15-65 活的秀丽隐杆线虫幼虫的中腹区,4张照片是连续拍摄的,之间间隔数分钟,可看到下皮内的一个细胞正在分裂。

这些描述性的研究揭示了该动物身体结构是通过不变的细胞谱系发育起来的。这意味着一个已知的前身细胞在每一个个体中都遵循同一细胞分裂的格式,而且每一个后代的细胞的命运都可以由其上代细胞或在谱系树中的位置来预测(图15-66)。(唯一的例外是少数细胞可以有两种命运)。与体细胞相反,种系细胞并无精确不变的谱系:在孵化后,两个种系前身细胞进行顺序可变的细胞分裂,其后裔的命运取决于其在生殖腺中所占的位置。

早期胚胎的细胞谱系说明秀丽隐杆线虫和其他动物一样,大多数结构并非由单个起始细胞的克隆所产生。因此,下皮层、神经系、肌肉系和生殖腺的体细胞部分都是多细胞起源的:都由若干在谱系上独立的细胞组成。而且在少数例子中甚至一个神经细胞和一个肌细胞可以由谱系树上最后一次分裂的姊妹细胞所产生。但秀丽隐杆线虫某些部分不服从这一规律,而全部由单个细胞的克隆所组成。特别肠道细胞和种系细胞都分别由最初的一个起始细胞形成的克隆所组成(图15-66)。

## 细胞分化不需要胞质分裂<sup>36</sup>

当线虫胚胎细胞增殖时也开始分化,制造出各种特化的基因产物。然而,即使细胞分裂受阻,或者说得确切一些是胞质分裂受阻,特化基因仍能按时表达。而且当卵裂被阻



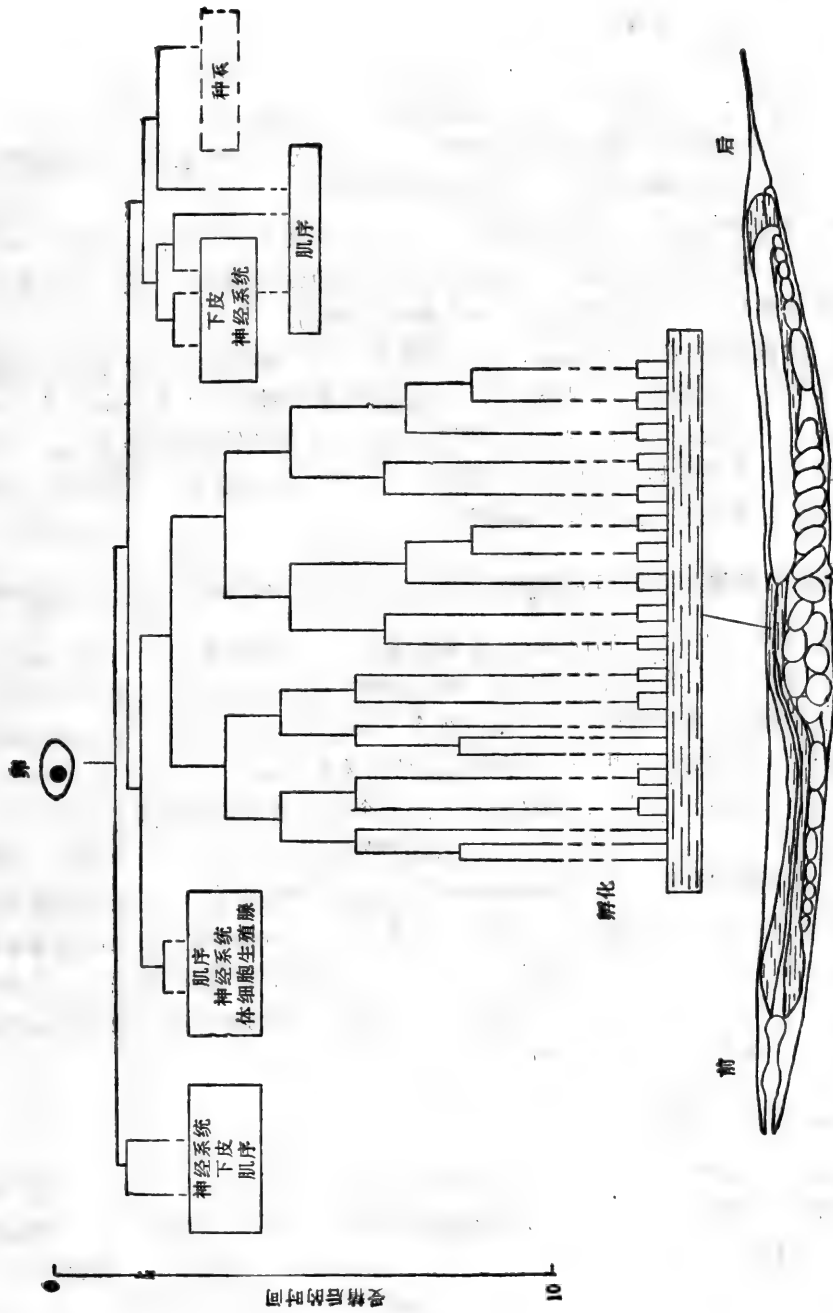


图 15-66 形成秀丽隐杆线虫小肠的各细胞的谱系树,卵(上部)与成体(下部)绘制倍数相同。

时,通常为分化细胞所独有的类型的那些基因能在单个细胞中一起表达。

这一现象可在胚胎早期用药物阻止细胞分裂的办法来显示。当两细胞或四细胞胚胎经秋水仙素和细胞松弛素 B 的混合液处理后,胞质分裂立即被阻,然而 DNA 的合成继续进行,使每一裂球成为高次多倍体。大约在正常细胞分化出现分化的时间,这个在正常情况下产生特殊分化细胞类型的特殊的裂球能显示出开始合成那种细胞类型特有的基因产物。例如,如果一个两细胞胚胎以后的分裂全被阻止,则其中在正常情况下原来会产生肠道细胞以及其他类型细胞的那个细胞将显示出肠道分化的迹象。如果细胞分裂受阻在四细胞期,那么四个细胞中只有一个会合成肠道的产物。

某些遗传突变能在幼虫发育过程中代替药物用来阻止细胞分裂。结果又一次观察到在细胞分裂受阻时,在前身细胞中有着某些分化的特征。这里,受阻的前身细胞展示了某些混合的特化性质,这些性质原应为其子细胞所特有的。

这些实验说明在线虫的分化中,胞质分裂看来将不同特化的特点分到在分开的细胞中去。一个引入注目的假设是某些对细胞决定起关键作用的分子在一次分裂中只传到两个子细胞的一个中去。这些决定子赋予那个细胞(而不是其姊妹细胞)以表达一组特定特化基因的能力。在某些其他生物中细胞内决定子局部分布的证据早已讨论过,然而在秀丽隐杆线虫中存在决定子还只是一种推测。

#### 发育过程中局部细胞相互作用对细胞行为的影响可用激光显微手术来加以研究<sup>54,57</sup>

细胞的发育受到两方面的控制,一方面是从其上代细胞继承的因子,另一方面是取自邻近细胞的外部指令。如果在秀丽隐杆线虫的发育中所看到的恒定性是由于接受来自邻近细胞的可重复的外部信号的结果,则杀死个别邻近细胞就一定能扰乱细胞正常环境并改变其高度可预测的命运。用一束聚焦的、直径约为  $0.5\ \mu\text{m}$  的激光(秀丽隐杆线虫细胞核平均直径为  $0.2\ \mu\text{m}$ )便可以做到这一点。当一个细胞核反复接触激光脉冲,这个细胞就会死亡,而不对动物中的其他细胞带来明显的损伤。

如果一特定细胞的发育命运能为破坏一个特定邻接细胞而出现可重复的改变,便可以假定这个缺失的细胞在正常情况下有助于在整体动物中决定那个细胞的命运。这类实验揭示线虫的发育在很大程度上受细胞谱系而不受细胞间相互影响的控制:通常即使邻近细胞被破坏,细胞仍将坚持其正常发育途径。然而也有例外地显示细胞信号也很重要例子。产卵附器的发育提供了一个例子。

#### 一个“锚细胞”控制阴门的发育<sup>54,57</sup>

卵通过雌雄同体个体下胚层(皮肤)腹部的孔即阴门产出(图 15-64)。在下胚层中,紧接形成生殖腺的体细胞管的下方的前身细胞以特殊的谱系产生阴门细胞。在生殖腺中单个不分裂的细胞称作锚细胞(anchor cell),将其上的生殖腺(子宫)附着在即“锚”在发育中的阴门上,造成了一条卵从子宫通向外界的通道。激光破坏的研究说明这个锚细胞负责诱导附近的下皮层细胞形成阴门。如果锚细胞被杀死,在正常情况下分裂形成阴门细胞的那些前身细胞则产生通常的下皮细胞。反之,如果杀死所有生殖细胞而不杀死这个锚细胞,则阴门仍能正常地形成(图 15-67)。

这些实验指出锚细胞向阴门前身细胞发出信号使其形成阴门。其他的实验说明锚

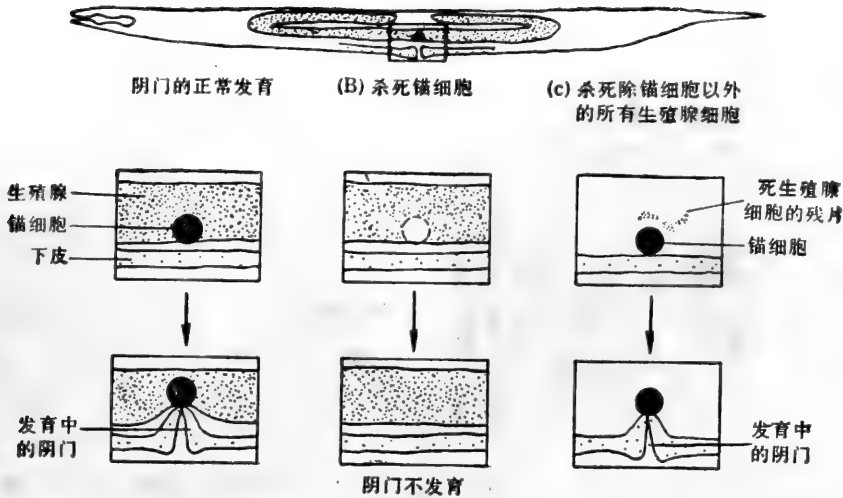


图 15-67 图解示阴门的发育需要来自锚细胞的诱导影响的实验。

锚细胞的作用不止提供一个起动信号。如果在阴门细胞正常分裂开始前数小时杀死锚细胞，阴门便不发育。如果在稍晚一点，正好在这些细胞分裂时杀死锚细胞，上皮层前身细胞能产生正常数目的阴门细胞，但这些细胞不能装配成正常形状的阴门。因此，阴门完全发育需要锚细胞继续存在。这可能意味着锚细胞提供两种类型的信号，一种类型是激活细胞分裂使产生阴门细胞的信号，另一种类型是协调阴门细胞组装成阴门的信号。另一种解释是锚细胞不断产生单一的“阴门诱导物质”，在阴门谱系的细胞成熟过程中引起一连串不同的反应。

### “远侧顶细胞”引起附近生殖细胞不断增殖<sup>24,28</sup>

在幼虫发育过程中，在孵化时的两个种系前身细胞产生约 2000 个生殖细胞，这些细胞在成体时充满生殖腺。靠近生殖腺顶端的生殖细胞不断以有丝分裂增殖，而其余生殖细胞进入减数分裂（图 15-68）。这些正在增殖的细胞，象雄性哺乳动物的精原细胞一样，起着种系干细胞的作用，在减数分裂生殖细胞成熟成为配子时，并用于生殖时，源源供应减数分裂生殖细胞。

无论在幼虫或成虫中，远侧的、生殖腺的有丝分裂端以两个不分裂的体细胞为标志（其数目取决于性别）。这两个细胞叫作远侧顶细胞。如果它们被杀死，所有种系干细胞都将很快进入减数分裂（图 15-69）。显然远侧顶细胞对于维持邻近生殖细胞群的有丝分裂增殖和抑制这些邻近细胞进入减数分裂并成熟为配子都是必需的。我们可以不破坏远侧顶细胞而将其从正常地方移到另一个地方。如果在生殖腺形成的早期这样做，则种系干细胞群在相应的改变的地

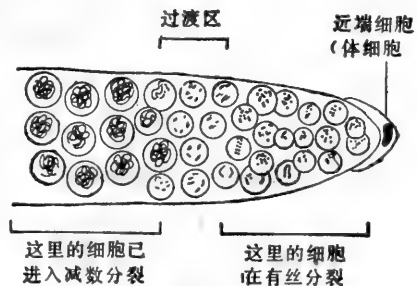


图 15-68 秀丽隐杆线虫生殖腺中生殖细胞的正常结构。

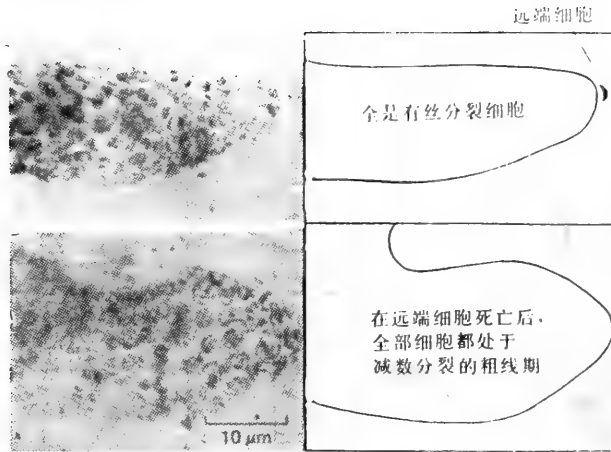


图 15-69 破坏远端细胞的结果。照片示已从线虫身上解剖出来的生殖腺，并经对 DNA 专一的孚尔根法染色，因而揭示了有丝分裂与减数分裂的染色体。上面的照片示正常的生殖腺，下面照片示切除远端细胞 24 小时后的生殖腺。(引自 J. E. Kimble and J. G. White, *Dev. Biol.*, 81:208—219, 1981)

发育。因此远侧顶细胞的位置在正常动物中建立了有丝分裂和成熟减数分裂生殖细胞的极性排列。人们在这里看到的作用与鸡肢芽中顶端表皮嵴控制发育区位置和维持发展区的那种作用相似。

### 在一个等价的细胞群之间的抑制性相互作用能控制细胞的命运<sup>54,57,59</sup>

在少数情况下，一个细胞会放弃其正常发育过程而采取邻近的被切除细胞的发育过程。这就提示这两个相邻细胞在原先是等价的，它们变得不同只是其间某些相互作用的结果。这一类细胞替代只能在称为等价群的某些分散的邻近细胞群中才能看到。每个这种细胞群在动物中都形成一种特化的结构。在下皮层中的两个已被许多报道证实的等价群和一个可能的等价群如图 15-70 中的图解所示。



图 15-70 腹部下皮的等价群。

最说明等价群中细胞的等价作用的实验是在某些雌雄同体的线虫下皮细胞的中腹等价群 (midventral equivalence group) 上做的。这一细胞群由未来阴门区的 6 个前身细胞组成 (细胞 D—I, 图 15-70)。其中 F, G 和 H 三个细胞在正常情况下分裂数次形成阴门本身，而其他三个细胞都进行一次分裂形成 6 个下皮细胞。阴门的发育由锚细胞所激活；如果锚细胞被杀死，在等价群中的所有这 6 个细胞都分裂一次产生 12 个下皮细胞。而且，如果细胞 F, G 和 H 被杀死，细胞 D, E 和 I 会放弃其正常发育过程而发育出阴门细胞，因此所有 6 个细胞都是等价的，都有着成为下皮细胞或成为阴门的命运。

在等价群细胞间相互作用的性质在雄性线虫下皮中的肛前等价群 (pre-anal equiva-

lence group) 中显示得最为清楚。该群中的前身细胞合作形成雄体在交配中必需的尾部结构。广泛破坏该群周围的细胞指出,这样细胞不受群外细胞的影响(即该最后端细胞群外不存在一种能像锚细胞那样影响中腹等价群的细胞)。这一等价群由 3 个细胞所组成(细胞 J、K 和 L,图 15-70), 在正常情况下这 3 个细胞 J、K 和 L 分别有着各自特殊的命运。但如果杀死细胞 K, 细胞 J 会放弃其本身的命运而按细胞 K 的命运发展。而且如果杀死细胞 L, 细胞 K 代替 L 细胞按 L 命运发展, 细胞 J 接替细胞 K 而按 K 命运发展, 而 J 命运被弃。从未看到相互替代: 细胞 L 绝不代替 K, 细胞 K 绝不代替 J。因此细胞替代的次序明确表明了一种命运的等级(L 高于 K 高于 J)。在细胞 K 和 L 都被杀死时等级仍然保持,因为在这种情况下细胞 J 总是采用 L 命运。

从这些结果看来,在正常情况下细胞 L 一定影响细胞 J 和 K 的命运,同样细胞 K 的存在也必定影响细胞 J 的命运(图 15-71)。这个影响的性质还不知道。一种可能是细胞 L 和 K 分泌某些抑制物质来正常地阻止邻近细胞进行同样的发育过程。另一种是命运可能由位置决定: 仅仅由于一个细胞占有特定部位后就防止邻近细胞占有这个位置,使邻近细胞进行不同的发育过程。

遗传学上的材料支持等价群的想法。有一种突变只改变一个等价群内细胞谱系而不改变群外的细胞谱系。例如,一种叫多阴门突变(multi-nulra)能引起阴门等价群中所有 6 个细胞全部变成阴门前体细胞。结果在这个突变体中阴门细胞不是正常的 22 个而高达 48 个。这些细胞不能装配成单个大型阴门,而是局部内陷成小丛而产生多个“小阴门”(mini-vulvae)。在此突变体中,破坏锚细胞并不影响阴门细胞谱系,而所有 6 个细胞的表现就象它们被固定在锚细胞激活状态中似的。

一个等价群由一组相邻的前身细胞组成。在最简单的假定中,这些细胞最初的决定状态是一样的。也许可以把等价群看作基本的“装配单位”,类似于果蝇一个区室中的起始细胞群。看来在采取恒定细胞谱系的发育方式的动物中,细胞决定依赖于的许多原则可能与在那些细胞谱系、细胞性状和细胞位置的关系不那么密切的动物中起作用的原则相同。

### 小结

线虫和某些无脊椎动物其他门类一样,但与昆虫和脊椎动物不同,其发育由一种可精确预期的细胞分裂的方式进行,使得身体中一个

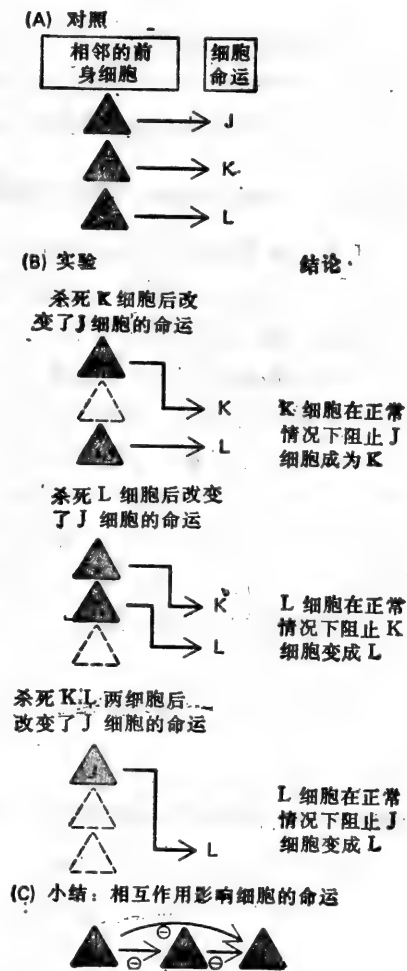


图 15-71 图解在肛前等价群上的实验,指出细胞的相互作用影响细胞的命运。

特定部位的体细胞,在每一个个体中都有同样的谱系。秀丽隐杆线虫正常发育时所有细胞的谱系都已被详细的画出来了,并在鉴定过的各个细胞的水平上研究了实验干涉的结果。如果细胞分裂受阻,分化仍能进行,在正常情况下分化细胞特定类型所特有的特化基因仍能在这未分裂的单个细胞中一起表达。在线虫大多数细胞自主发育的同时,也有某些细胞的发育依赖于与其他细胞的相互作用。锚细胞诱导阴门细胞的发育,生殖腺远侧顶细胞保持着种系干细胞的增殖。一些结构显示它由相邻前身细胞的等价群发育而来。一个等价群的细胞看来最初有着相同的决定状态,群内的一个细胞能顶替另一个细胞;以后群内的细胞由于彼此相互作用而变得不同。线虫的等价群可能相当于果蝇一个区室中的一组奠基细胞。

## 迁 移 细 胞

有必要来讨论一下最后一个在胚胎学中有重要意义的现象:细胞迁移。细胞迁移是神经系统发育的一个重要的特点(将在第十八章中讨论)。然而迁移细胞不只是神经元;细胞迁移对其他器官系统也是很重要的。

### 细胞游走: 选择性粘附可能使其停在恰当的位置而不偏离<sup>60</sup>

个体的细胞常常在其周围细胞之间游走。例如在嵌合体小鼠中,两种组成部分的桑椹胚细胞混在一起,因此成体组织是两种基因型的杂乱的镶嵌物。在果蝇中,在X辐照后检测到的每一细胞克隆的边界也多少是不规则和无规律可循的。但在细胞已被决定之后的杂乱无章的移动将会破坏细胞类型的有组织的空间布局。因此一旦细胞被指派与其所在位置相适应的特征时,它们必须留在这一合适的位置上。在果蝇中,一个区室的边界看来是通过选择性的粘附建立起来的:相同特征细胞间的粘合比不同特征的细胞间的粘合为强。体外培养实验提供了某些证据,表明同样的原则在脊椎动物中可以使已分化的细胞不迷失方向。例如,可以将胚胎的心细胞与肝细胞解聚并混合在一起,结果混合物重新形成一实心细胞球。这两种类型的细胞常常彼此分开,就像它们对同类细胞的亲和力比对非同类细胞的亲和力强似的。这种亲和力当然限制细胞使其不从其发源的部位游走开。

然而在胚胎中某些细胞确实不仅在局部游走,而且还进行长途迁移,从其发源的地方移入远方的部位。

### 生殖细胞离开卵黄囊并定居在生殖嵴内<sup>61</sup>

生殖细胞在发育的极早时期就已被决定了。在脊椎动物中它们从食道附近或卵黄囊中的发源地迁移到很晚发育的生殖嵴的上皮中去。在两栖类中生殖细胞主动运动穿越组织从消化道经很长距离到达生殖嵴:像海胆的原间充质细胞一样,这些细胞显然是以伸出突起,然后再缩短而将细胞拉向前去的。另一方面在鸡中,生殖细胞很大一部分的旅程是在血流中被动流动的。但不管以何种运动方式,问题是生殖细胞如何专一地移入生殖嵴的。一种可能是嵴分泌出一种化学物质,借趋化性吸引生殖细胞。然而在鸡中,看来生殖细胞最初不仅定居在生殖嵴,也同样定居在不合适的部位(甚至在头

部),因而定位的专一性可能部分是由于定居在错误位置的细胞死亡了。无论如何,生殖细胞至少能辨认出生殖嵴是其专一的定居和存活的位置,不管是由于趋化性还是由于随机。

### 鸡肢体中的肌肉细胞起源于迁移来的体节细胞<sup>62</sup>

早已提到,鸡肢体中的肌肉细胞的前身也早就被决定,并从体节迁移到未来的肢体区域中去。用鹌鹑胚胎细胞移植到鸡胚中去的实验已证实了这种迁移。

虽然鹌鹑与鸡在许多方面相似,但其细胞却能在组织切片上加以分辨,鹌鹑核仁旁伴有一大块深染的异染色质。这个核仁标志能鉴定出从移植部位迁移出来的移植细胞。如果用鹌鹑的体节组织代替翅芽已出来的非常幼小的鸡胚体节组织(图 15-72),可以发现所有的肌肉细胞,也只有肌肉细胞,在随后发育出来的翅中具有鹌鹑的起源。显然,未来肌肉细胞迁移到预定的翅区,并在分化之前难以觉察地留在那里。这些肌肉前身细胞已经决定,但尚未分化,并且实际上从外观不能与其他早期肢芽中的间充质细胞相区别。

然而,未来的肌肉细胞怎样在合适的位置定居并形成肌肉呢?极可能是其周围的那些不是由体节产生的结缔组织细胞控制着迁移的肌肉细胞的最终分布。

### 细胞自神经嵴分散并形成许多不同的组织<sup>63</sup>

神经管闭合部位处的上皮产生重要的迁移细胞群,称为神经嵴细胞。这些细胞自上皮松散脱落并沿着胚胎上的特异的通道迁移,产生许许多多的组织,包括外周神经元、施旺氏细胞、色素细胞和在头部的各种结缔组织。这立即产生很多问题。特定神经嵴细胞的迁移途径是由什么所决定的?在开始迁移之前,神经嵴细胞全都是等价的呢,还是早已被决定而不同了?神经嵴细胞最终定居部位的环境对这些细胞的特征有什么影响?

神经嵴的大多数衍生物是由早期的实验确定下来的,这些实验只是简单地切除神经嵴并记录所造成的缺陷。在较近代的实验中,利用跟踪那些在开始迁移之前经标记的细胞已较为直接地在

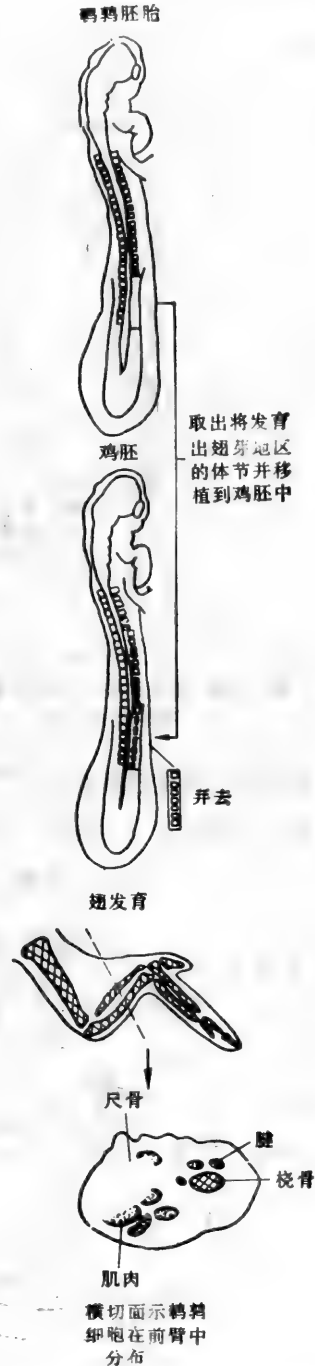


图 15-72 如果鹌鹑体节细胞代替孵育两天鸡胚的体节细胞并在一个星期后将鸡翅横切,便可发现鸡翅内的肌肉细胞由移植的鹌鹑体节产生。



鸡中显示神经嵴细胞的命运。标记细胞有两类：一类用经放射性胸苷标记的鸡胚细胞，另一类用鹌鹑细胞。无论用上述哪一种方法标记的神经嵴细胞都能移植在受体鸡胚的适当位置上，以代替受体本身的组织(图 15-73)，然后在数日后鉴定迁移的细胞。这种移植实验已经把神经嵴衍生物的范围扩大到包括分泌激素(降钙素)的细胞和颈动脉体(监测血内氧和pH的内部感受器)细胞。用这样的方法也已有可能回答有关某些控制神经嵴细胞运动和分化因子方面的问题。

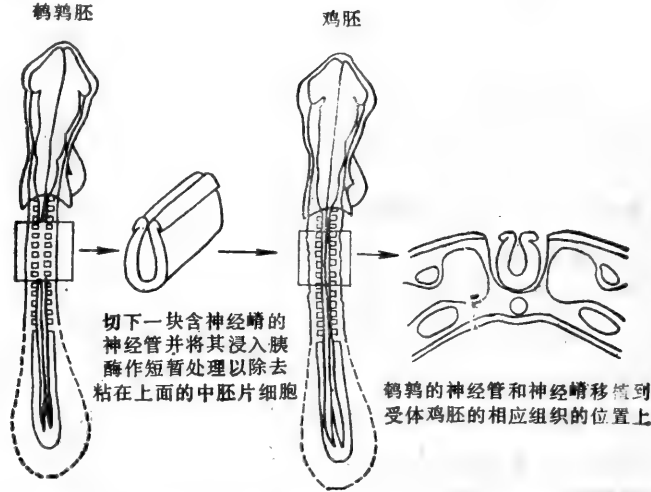


图 15-73 图解示鹌鹑神经嵴细胞怎样能代替鸡的这部分细胞。右图代表含有移植的鹌鹑组织的受体鸡胚的横切面。(仿N, Le, Dourin, *Nature* 286:663-669, 1980)

### 受体结缔组织规定迁移的途径<sup>63,64</sup>

在胚胎中轴或者说是躯干部的每一侧，细胞以两条主要途径离开神经嵴，一条正好在外胚层之下，另一条通过体节深入体内(图 15-74)。

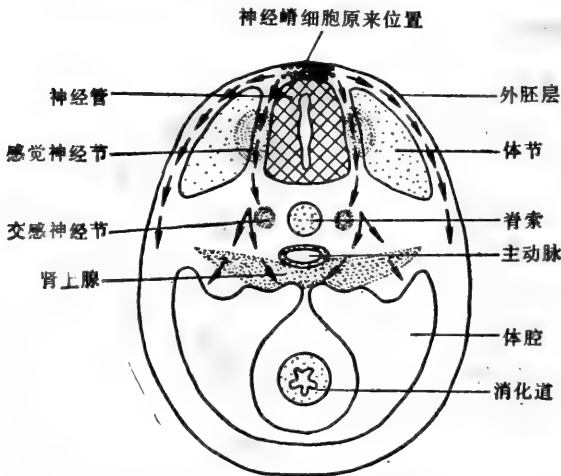


图 15-74 简图示神经嵴细胞移入鸡胚的主要通道，通过体躯中部横切。通过外胚层下浅表通道的细胞将形成皮肤的色素细胞，通过体节的深层通道的细胞形成感觉神经节、交感神经节和肾上腺的一部分。这一水平的神经嵴细胞不参与形成消化道神经节。

那些迁移到紧靠外胚层处的细胞产生皮肤的色素细胞，而那些经迁移而深入体内的细胞形成多种神经组织和深层器官中的色素细胞。嵴细胞要定居的部位取决于其在体轴上的位置。这种关系在那些取深入途径迁移并分化为自主神经系的外周神经元的嵴细胞中显示得最为清楚。这些神经元簇聚在诸如感觉神经节、眼侧的纤毛神经节，紧贴脊椎两侧的交感神经链神经节和在消化道壁上的肠(副交感)神经节等神经节内。

在正常情况下，神经嵴的不同区域产生不同的神经节，如图 15-

75 所示。这些不同区域神经细胞的不同命运并不受细胞最初的不同特征所制控,而只是简单地由其出发时的位置所控制。如果将在正常情况下形成肠神经节的靠近前部的神经嵴组织移植到较后部的的位置上去,便会形成交感神经节而不形成肠神经节。同样,如果将位置靠后的神经嵴移植到前部,则形成肠神经节而不形成交感神经节。因此,细胞的迁移所走的途径由受体结缔组织所决定,并由这些途径将其带到其定居的部位:并未显示出这些细胞有寻找他们在原先部位时应走的特定迁移途径的迹象。

神经嵴细胞迁移途径是如何特化的?有各种可能。神经嵴细胞定居在其目的地不大象是由于只是简单地受到目的地所释放的某些可扩散的化学吸引物质的影响。迁移的通道看来太长,而且太迂回曲折了。例如,肠神经节离神经嵴的前部区域的距离比离胸部区域的神经嵴为远,神经嵴的前部区域参与肠神经节的形成而胸部区域却不参与。迁移途径看来更象是由细胞迁移中所穿越地区结缔组织的特点所决定。一个得到广泛赞同的假设认为,在细胞间基质中的粘连蛋白与氨基葡聚糖的分布标出了所选择的迁移途径。细胞可能也受到胶原纤维方向的指引。现在仍然无法确定在活体内这些指导迁移的系统是否确实作用于神经嵴细胞。但是在培养细胞中可以看出,细胞所接触的基质的与上述类似的特征能引导细胞的运动。

### 局部环境决定神经嵴细胞的分化<sup>63,65</sup>

不管引导迁移途径的机制是什么,不同区域的神经嵴细胞定居在不同的部位,并在那里成熟成为不同类型的细胞。例如,大多数成为交感神经节神经元的细胞会合成神经递质去甲肾上腺素,而大多数成为肠神经节(在分类上属副交感神经)神经元的细胞合成乙酰胆碱。在迁移之前,神经嵴细胞并未内定为交感神经或副交感神经。当在正常情况下参与形成肠神经节而不参与形成交感神经节的神经嵴前部区域的组织被移植到神经嵴的胸部水平时,其细胞按相应于其新的位置分化,并合成去甲肾上腺素而不合成乙酰胆碱。

而且神经嵴细胞对局部环境的应答甚至在发育的很晚时期还保留着。在分离培养时,来自新生小鼠交感神经嵴的细胞能成熟为合成去甲肾上腺素的神经元。但如果其与某

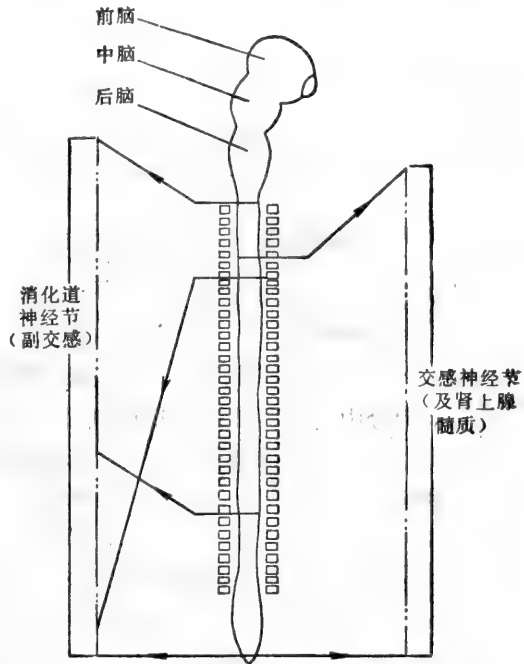


图 15-75 不同类群的自主神经元起源于在未来脊索不同区域之上的神经嵴 (图解中未示头部的神经嵴细胞和自主神经元)。不同水平的神经嵴细胞参与形成:第一体节至第五体节——消化道的(副交感)神经节,但不形成交感神经节;第六和第七体节——既形成消化道的,也形成交感神经节;第 8 至 28 体节——交感神经节(及肾上腺髓质),但不形成消化道神经节;29 体节及其水平以下的体节——既形成消化道的,也形成交感神经节。为了清楚起见,在图解中消化道神经节只示左侧的,交感神经节只示右侧的。实际上身体两侧在神经嵴细胞的命运方面当然是对称的。

些非神经细胞类型的细胞诸如肌细胞一起生长时,能转而成熟为合成乙酰胆碱的神经元。如果改变培养条件,可以看到这种单一培养的神经元能从一种表现型切换为另一种表现型,在切换的过程中有一个时期会同时合成这两种神经递质。这种非神经细胞对选择神经递质的影响并不需要细胞与细胞直接接触。分离出来的神经细胞可以简单地使其接触已经生长过适当非神经细胞的培养基而诱导其合成乙酰胆碱。这提示这种切换是由非神经细胞释放在培养基中的一种可溶性化学物质控制的。

### 神经系统的发育提出了一些特殊的问题

讨论神经嵴使我们注意到一个本章中一直未提到的问题:神经系统的发育问题。所有有关这方面的问题可以归纳如下:体内不同种类的细胞是怎样产生并被排列在其适当位置上的?但神经系统提出了另一个问题:神经细胞是怎样适当地联系的?在胚胎学的大多数其他部分中,我们可以把细胞看作是一个点状的物体,每一个都有着自己确定的位置和固有的特点。然而神经元的本质却不是点状的而是极度伸展的,具有一个长的轴突和与其他细胞相联系的树突。它们依靠这些联系行使控制和协调身体各种活动的功能。如果联系错了,神经系统的机能就不正常。我们可以按照应用于身体其他部分的同样原则来解释这些不同类型的神经细胞是怎样产生的,以及这些神经细胞本体是如何有规则地排列起来的。但有规则长出轴突和树突和形成有规则的突触则是另一类的现象。一个正在生长的轴突和树突的前端的行进确实和一个迁移细胞的情况颇为相似:它可被称为固着细胞的移行器官。在某种程度上,控制其运动的因素与控制迁移细胞的是一样的,包括接触引导,等等。但它与其起源细胞的联系、与其他神经纤维的关系和形成突触的能力等都提出了一些需要专门讨论的新问题。所以我们将神经系统的构造——这个发育的精心杰作,留到第十八章中去加以分析。

### 小结

许多类型的细胞进行长距离的迁移,通过胚胎的其他组织到达其最终的部位。生殖细胞是一个例子,他们最终在体内有限制的分布的部分原因是那些定居在不适当位置上的细胞发生死亡。脊椎动物四肢中的肌肉细胞也由迁移的前身细胞产生。神经嵴细胞是另一个重要的例子。神经嵴细胞是许多不同类型细胞包括黑素细胞、外周神经元与神经胶质和头部的结缔组织。在体轴上不同部位产生的神经嵴细胞,沿着不同的途径迁移,可能是由机械接触引导或由在细胞外基质或细胞表面上的化学标志所决定的。神经嵴细胞在其开始迁移之前并未被完全决定:例如,那些在正常情况下产生副交感神经元的细胞,如果移植到体轴上不同水平时,便能转而产生交感神经的神经元。这可以看出这些迁移细胞的分化是受其定居部位的环境所控制。迁移行为是神经元所特有的一个一般特征,这种行为在神经系统的发育中起着重要的作用。

[周 郑译 吴 明校]

## 第十六章 分化细胞和组织维持

在几天或几周之内,一个受精卵就可演变成一个按精确格局排布的、由分化细胞组成的复杂的多细胞生物。通常生物体的格局先是按小规模建造的,然后再长大。胚胎发育期间,不同的细胞类型被决定,各有自己适当的位置。在后来的生长期中,除有些例外的情况外,细胞继续增殖,而其分化特征却仍然或多或少地固定不变。一些动物,如大部分甲壳动物和鱼类,在一生之中,可以持续不断地长大,而鸟类和哺乳动物,长到一定大小就停止生长。有些动物身材的大小却是固定的,诸如蝇和线虫之类,一到成年期后,体细胞的增殖就停止。然而,许多其他动物,尤其是较高等的脊椎动物,在成年期细胞继续不断地增殖,以替换死去的细胞。

脊椎动物的组织细胞,例如皮肤、血液和肺,随着细胞的衰老和破坏,就被相应类型的新细胞取而代之。因此,成年生物体可比拟为一个稳定的生态系统,其中一个世代的个体继承另一个世代的个体,而系统总体的组织结构却保持不变。本章将着重以高等脊椎动物为研究对象,讨论组织维持和更新的问题,试图展示在它们的各类特化细胞中发现的结构、功能和生活史方面显著的多样性。...

### 分化状态的维持<sup>1</sup>

尽管机体各类组织在许多方面差别甚大,但它们都有一定的基本要求。首先,它们都需要经常由细胞外基质的支持网架所提供的机械强度。例如,在肌肉、腺体、骨髓内以及

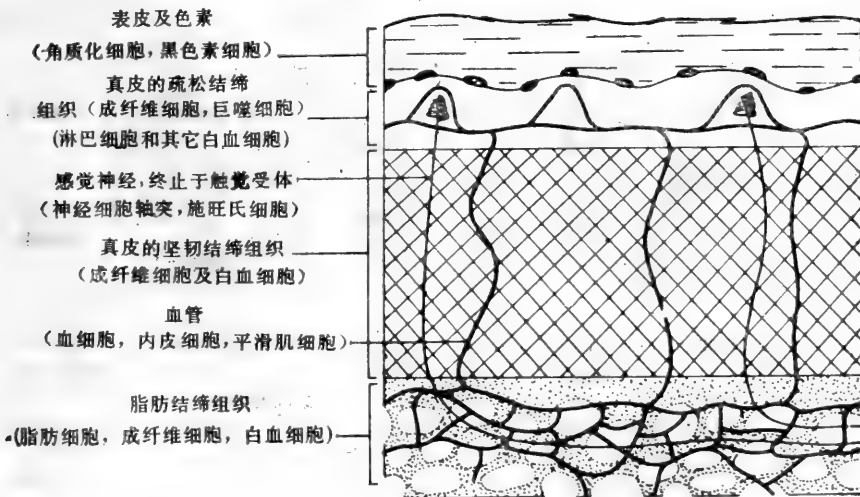


图16-1 皮肤示意图表明构成皮肤的各种细胞的复杂混合物的一些成分。

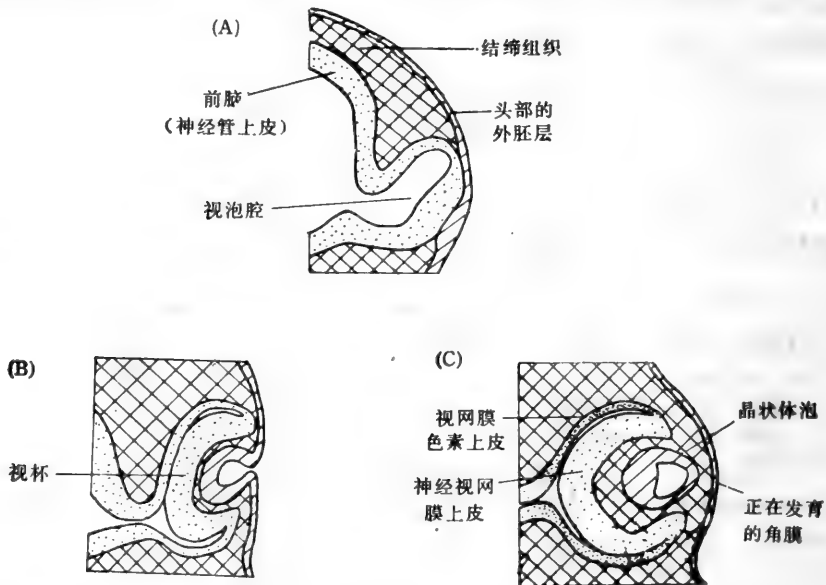
皮肤表皮下均可发现这种结缔组织支架(图16-1)。

结缔组织的支架主要是由生活在基质中的成纤维细胞产生的。其次,几乎所有组织都需要提供营养和清除废物的血液供应,所以,衬有内皮细胞的血管几乎遍布所有的组织。同样,大多数组织是受神经支配的,含有来自神经细胞的轴突以及包裹它们的施旺氏细胞。巨噬细胞经常出现在这些组织内,以吞噬死细胞的残骸和清除不需要的基质,而淋巴细胞和其他白血细胞是抗感染的。黑色素细胞可能是用来提供色素的。大多数这些辅助组织的特化功能的不同细胞都来自外部,或者在组织发育过程中侵入组织(如内皮细胞、神经细胞、施旺氏细胞和色素细胞),或者终生继续不断地侵入(如巨噬细胞和白血细胞)。在所有这些支持结构之间,存在着该组织主要的特化的细胞:例如,肌肉的收缩细胞,腺体的分泌细胞或骨髓的造血细胞。

因此,几乎每一种组织都是一个许多细胞类型的复杂混合体,然而这些不同类型的细胞共处于相同环境中时必需仍然保持相互的差别。这主要是通过细胞记忆而成为可能的,分化细胞借此得以自主地维持其特征,并把这种特征传递到子代细胞。组织培养实验直接证明细胞具有这种极其重要的能力:在脱离它们通常的环境联系后,这些细胞及其子代仍然完全地保留了它们原来的指令。

### 即使在离体培养状态,分化细胞通常仍记住它们的特征: 视网膜色素上皮<sup>2</sup>

分化状态可遗传的有力证据获自形成视网膜色素层上皮细胞的组织培养研究(图16-



**图16-2** 脊椎动物眼的发生。(A)视网膜由视泡发育而来,视泡系前脑上皮突出的囊。(B)上皮和覆盖头部的 外胚层接触诱导外胚层陷入,而形成一个晶状体。(C)与此同时,视泡外壁内陷,结果使视泡腔缩小成为形成一个杯状构造的两层之间的界面。接着与晶状体最接近的视网膜分化成神经视网膜。神经视网膜包括光受体和递送光信号到脑的神经细胞(见图16-8)。其余层分化为视网膜色素上皮。色素上皮细胞载有许多黑色素的颗粒,以作为感光系统的黑色包被用来减少散射光,很象照相机内涂上黑色的外壳,另外,色素细胞通过紧密连接而结合在一起,这有助于神经视网膜和体液的隔离,这种液体渗透到眼球周围的结缔组织。

2)。这类细胞具有产生深棕色的黑色素颗粒的特点，这就容易用来检测它们的分化状态。由鸡胚视网膜可以分离得到色素上皮细胞，并且能在培养条件下生长，通过增殖形成克隆。将获自这些克隆的单个细胞进行培育，可以得到完全类同的具有色素的上皮细胞的亚克隆。按照这种方法，分化状态的维持可达 50 个以上的细胞世代。但是，分化细胞的行为是和周围的环境有一定关系的，要证明这一点，就需要设计一种色素细胞得以存活的培液。在若干培液中，或者在过于拥挤的培养条件下，色素细胞可能存活，但只能合成极少的或者根本不能合成色素。色素细胞虽不能表达它们的分化特征，但仍保持着业已确定的色素细胞的本质，一旦回复到更有利的培养条件，它们立即再合成色素。从未发现对培液或培养条件的任何处理能导致黑色素细胞分化方向的改变，如分化为血细胞、肝细胞或心脏细胞。

### 细胞分泌的细胞外基质有利于细胞分化态的维持<sup>3</sup>

人们还用一些别的细胞作了与视网膜色素上皮相类似的实验，其中有些培养细胞显示出比色素细胞更为丰富多采的行为。软骨细胞就是一个特别引人入胜的例子，这是基于软骨细胞和围绕它们周围的细胞外基质能互相起作用的缘故。

早期的研究揭示了一个和视网膜上皮细胞十分平行的结果。如将分化的软骨细胞 (castilage cell 或 chondrocyte) 放入适当的培液，以形成分化软骨的细胞克隆。分化的软骨细胞合成大量很清楚的软骨基质，因而很容易识别出来。倘若软骨细胞的生长条件适当，细胞经历反复的亚克隆培养后，软骨细胞的表型则仍能保持不变。甚至在不许可合成软骨基质的不适当培液里生长了许多代以后，再把它们回到“许可”的培养液里，软骨细胞又重新合成那种软骨基质。

然而，把软骨细胞放在另一种稍许不同的培液里作低密度培养几个星期，其中越来越高比例的细胞发生根本的变化：即它们停止生产具有软骨特征的 II 型胶原，而开始合成有成纤维细胞特征的 I 型胶原。这两种胶原(可用荧光标记抗体技术予以区分)是不同基因的产物，因此这似乎表明，一些软骨细胞已经转化为成纤维细胞了。当培养时间达一月终末时，几乎所有的低密度培养的软骨细胞全都转变为合成 I 型胶原的细胞。合成胶原的基因开关一定是骤然开启的，因为能观察到可以同时合成两种胶原的细胞极少。

控制开关的机制还不甚清楚。但有某些证据提示，这可能与细胞的形状有关。细胞生长在不同粘稠度的基质上时，表型转换是与细胞在培养基上变扁平的程度相关的。另外的证据提示，软骨细胞和成纤维细胞所分泌的细胞外基质大分子也能影响转换过程。以克隆方式生长的软骨细胞在培养皿表面形成不同的集落。在集落中央的软骨细胞容易让众多的软骨基质将其四周包围起来，而在外周的软骨细胞其四围的软骨基质就较少。所以外周的软骨细胞容易最先转变成合成 I 型胶原的细胞，而在中央的细胞，这种转变就来得晚些。因此有人提出，软骨细胞分泌的基质有助于软骨细胞表型的维持。

其他的实验似乎支持这个假设。把软骨基质特异糖蛋白加入软骨细胞培养基里，这些特异糖蛋白刺激软骨细胞合成更多同类型的基质。这提示，细胞外物质能参与正反馈回路的作用，致使软骨基质的合成具有自我维持作用。透明质酸也能影响软骨细胞的分化，不过是以相反的方式。已知成纤维细胞能分泌大量的透明质酸，而软骨细胞相对就要少得多。当把透明质酸加入培养的软骨细胞，很强烈地抑制了软骨基质的合成。

在正常环境中,成年动物的软骨细胞和成纤维细胞似乎都是稳定的分化细胞类型。上述实验指出,这些细胞分泌的基质作用于细胞本身,从而有助于它们分化状态的维持(图16-3)。

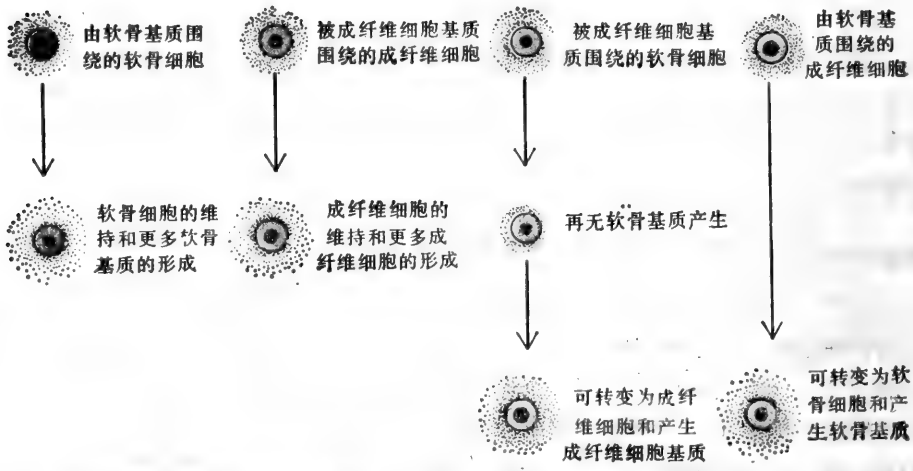


图16-3 细胞外基质对成纤维细胞和软骨细胞分化的假设性影响。成纤维细胞能转变成软骨细胞的证据是来自活体内的观察,从软骨膜来源的类似成纤维细胞的细胞能补给软骨的生长。

**细胞间的相互作用能够调变分化状态**

倘若细胞的分化状态是受细胞外基质影响的,那么它也一定会受分泌基质的周围细胞的影响。因此,可以推测软骨之间存在着合作性的相互作用,它们之间的互相刺激的结果导致了软骨基质的形成。然而,软骨细胞和成纤维细胞之间却存在着相互的拮抗作用。成纤维细胞的存在有助于对软骨细胞的分化产生抑制效应,因而这说明并不是细胞分化态的所有方面都是自主维持的。

甚至在成体,当细胞环境改变时,细胞的特征也会发生变化。然而,这些特征变化并不太大。它们的大多数可归类为分化细胞的调变(modulation)。也就是说,这是密切相关的细胞表型之间的可逆的互变现象。调变效应可能依赖于相邻细胞间的短程相互作用,这与胚胎中控制细胞特征的细胞和细胞之间的相互作用相类似,或者调变效应可依赖于其他的信号,如像释放到血循环中激素之类的物质。例如,肝脏细胞就是根据其周围类固醇激素氢化考的松的浓度来调整特异酶的合成的(通过特异信息核糖核酸水平的变化)。但是,根本性的转化,譬如肝细胞向神经细胞的转化,一般是受到阻止的。

皮肤组织为细胞特征的维持归因于邻近细胞影响的假说提供了一个很好的例子。在胚胎,表皮或外胚层的发育是受位于表皮下面的胚胎真皮控制的。但是,这种相互作用是短暂的吗?这种作用难道纯粹是胚胎的事件,到成年仅存留记忆而已,或者这种相互作用能伴随机体终生?这个问题可以应用成年组织,重复在胚胎上做过的实验来得到回答。譬如,能够把某一部位(例如耳)的皮肤的表皮和另一部位(例如特点截然不同的足底部)的真皮结合在一起,就象在胚胎所见到的那样,足底真皮层会指导表皮的行为:



与足底真皮结合一起的耳朵表皮就变成明显增厚和出现足上皮隆起的外形。因此，局部表皮的特异性是受在成年继续起作用的来自真皮的区域性信号的控制的。

应该强调，以这种方式来调变的分化状态其程度是有限的：表皮并非完全依赖其所处环境来维持其特征。譬如，舌表皮层即使移植到耳朵的真皮上面，仍旧保持舌表皮的外形。此外，虽然表皮细胞可以改变其局部的特有状态，但在极其相异的环境中，仍然保持为表皮细胞：如把大鼠尾巴表皮细胞制成悬液注入肾膜之下，在那里的细胞生长而形成表皮囊，里面含有毛发滤泡和皮脂腺，就象体表的皮肤一样。

### 一些结构的维持是通过它们各部分之间的不断相互作用：味蕾及其神经供应

味蕾为我们提供了分化态取决于细胞和细胞之间相互作用的最典型例子之一。这些能感受甜、酸、碱和苦的细小结构主要是在舌上表面的表皮内形成的。每一结构约由 50 个细胞组成，它们很容易和围绕它们的表皮细胞的形状相区分(图 16-4)。长长的味蕾细

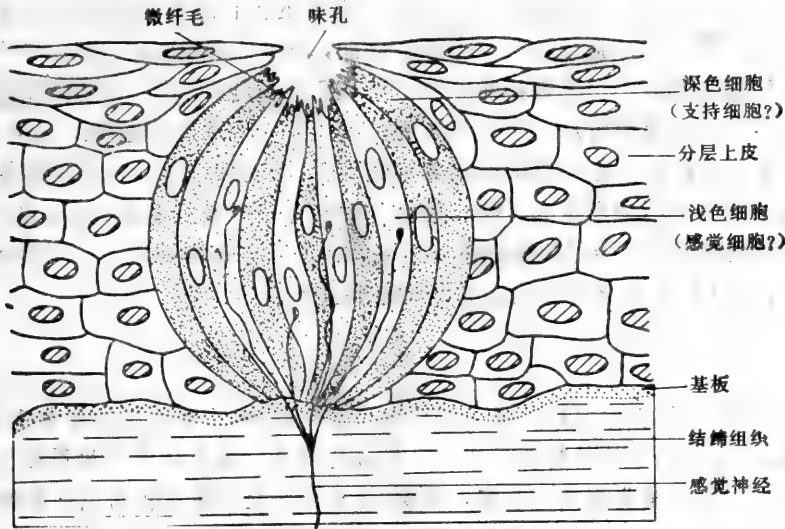


图16-4 一个味蕾示意图。

胞排列得象圆桶的桶板，其高度与上皮层的厚度一样，并且形成一小孔(味孔)和外界相通。据估计，感受到味觉的分子必须通过此小孔。味蕾有两类能予以区分的细胞，一类是浅色的，另一类是深色的。就某种意义上来说，这两类细胞所起的味觉传感器的作用仍是不清楚的。感觉信号通过穿入味蕾并终止在味蕾细胞上结的神经纤维，传递到大脑。如果这类神经被切断，整个味蕾就会消失，一当神经再生，神经细胞就诱导表皮细胞改变它们的分化状态，形成新的味蕾。味蕾甚至可以在通常一点没有味蕾的上皮区域产生，如果将舌表面下的上皮组织和适当的感觉神经节一起培养，从而使得该上皮组织受到神经的支配的话。

### 引起 DNA 甲基化变化的药剂能使分化特征发生根本的改变吗？

已知从一种分化态极端地转变为另一种分化态的其它例子是为数不多的。例如，若把成年蝶蛹既有的晶状体去除，虹膜的一些色素上皮细胞的特征就会发生变化而形成一

个新的晶状体。这种细胞类型的变化称为转分化或组织化生(transdifferentiation 或 metaplasia)。然而,这类例子毕竟是颇为例外的,就大部分情况来讲,正常细胞是不会从一个终末分化态往另一个截然不同的分化态过渡的,可是在癌细胞中偶然会观察到这种现象。

倘使分化细胞确实失去了它们不表达的基因,那么大多数细胞的分化状态的惊人稳定性就不会是神秘莫测的了。可是,如先前讨论过的,实际情况并不是如此,大多数分化细胞仍然具有完全的基因组。只有当我们能够发现一些特殊处理方法,能促使这种受到阻遏的转化发生,那么我们或许才有可能透彻地理解通常阻遏组织化生的机理。

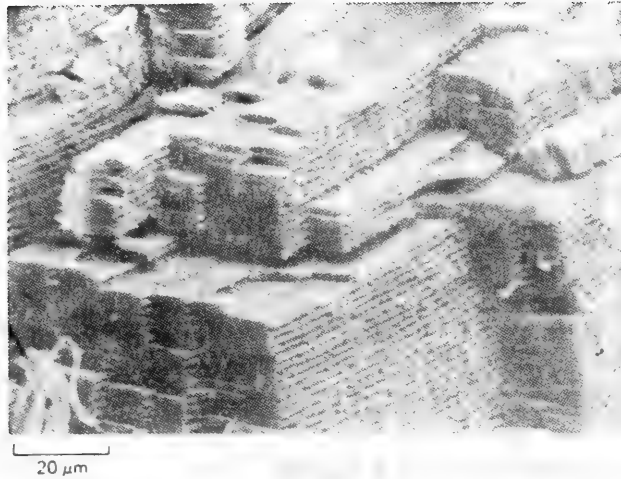
已知只有很少一些作用物对若干细胞类型具有这种功效。特别是最近的一些培养细胞株的实验指出,干扰 DNA 甲基化的作用可能引起组织化生,从而支持这样一种概念, DNA 甲基化在保持某些基因稳定活性或者基因稳定地再表达中起着作用。要验证这一假设只需作一个简单的试验,即人为地改变 DNA 甲基化状态并寻找细胞分化状态的任何变化。所用的方法是把细胞放在内含人工合成的核苷酸类似物 5-氮胞苷酸(5-azac)的培养液中生长一个细胞周期或几个细胞周期,5-氮胞苷酸就参入到 DNA 上代替某些 C 残基。5-氮胞苷酸不但不能被甲基化,而且还很强烈地抑制甲基化酶的活性。从而破坏了一个基因的甲基化效应从一个世代到另一世代的一连串的传递模式过程。当应用这种方法去处理与成纤维细胞相类似的培养细胞株时,这些细胞就分化成其他各类细胞,其中包括正常条件下决不会产生的骨骼肌细胞。把含有一个来自女性失活 X 染色体的细胞用 5-氮胞苷酸处理,有时会引起该染色体上基因中的某些基因再表达。这些和其他一些例子都表明, DNA 甲基化对分化态的维持是很重要的。

## 小结

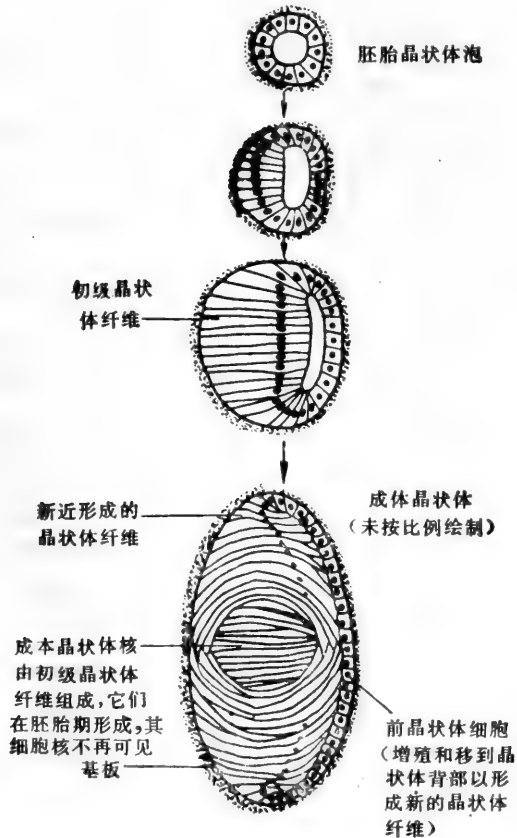
胚胎发育期间,机体的细胞成为不可逆的分化细胞。因而视网膜色素细胞虽在体外生长了 50 个世代仍保持其特征不变。尽管分化状态一般是稳定的和不可相互转换的,但有些细胞可以经历某些有限的改变。例如,软骨细胞显然能转化为成纤维细胞。围绕这些细胞的细胞外基质似乎能控制它们所产生的基质的类型,如此一来,软骨基质或成纤维细胞基质的产生就正常地成为一个自我维持的过程。分化状态的微小可逆性改变或调变,可在许多其它类型的细胞中发生,它们反映了细胞与细胞之间不间断地相互作用的重要性。味蕾提供了一个分化状态的维持依赖于细胞间持续的相互作用的极端的例子,在神经缺如的情况下,味蕾的特征完全消失,一俟味蕾细胞的神经供应得到恢复,味蕾的特征又得以重现。只有少数例子说明,人为地以某些作用物处理分化细胞,可以诱发分化细胞的根本性转化。

## 具有永久性细胞的组织

并不是机体所有的分化细胞群都经历转换和更新。已在胚胎期形成相当数目的有些细胞类型能在成体终生保持;从未见到它们有任何细胞分裂,倘若这些细胞失去,就再也不能增补。就这种意义上来说,几乎所有种类神经细胞都是永久性细胞。少数几种



**图 16-5** 成年人晶状体的晶状体纤维片断之扫描电镜照片。晶状体纤维犹如木料场上之木板，紧密地堆集在一起，每根纤维为一个无生命的细胞，个别晶状体纤维可长达12 mm。  
 (引自R.G.Kessel and R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1974, ©1979 W.H. Freeman and Company)



**图16-6** 人晶状体的发生(示意图)。

其他类型的细胞亦复如此，包括哺乳动物的心肌细胞和眼睛晶状体细胞也都是永久性细胞。

虽然所有这些细胞都具有极长的生命期和都必须生长在受保护的环境之中，但它们在其他方面则有很大的不同，并且要去说明当其它许多细胞群需经历更新而它们为什么应是永久性的理由则是十分困难的。事实上，就心肌而言，要找到任何一点理由都是困难的。至于神经细胞(神经细胞将在第十八章作详细讨论)，成体的神经细胞如果有广泛的细胞更换，似乎很可能会招来诸多弊端，因为在成体要再次确立在发育期间的完全不同环境下建立起来的，神经系统所赖以行使功能的这种十分精确和复杂的神经联结方式将是非常困难的。况且以个别神经细胞在结构或联结形式上的微小变化的形式记录下来的任何记忆估计就会在细胞更换过程中消失。另一方面，晶状体中细胞的永久性似乎单纯是一个组织生长方式的必然的结果。

### 成年晶状体中心部位细胞是胚胎的残留物<sup>7</sup>

成体很少含有胚胎期就已产生的同一分子。眼睛的晶状体是机体中为数不多的结构之一，不仅它们的细胞而且细胞的内含物都原封不动地从胚胎期就保留下来了。

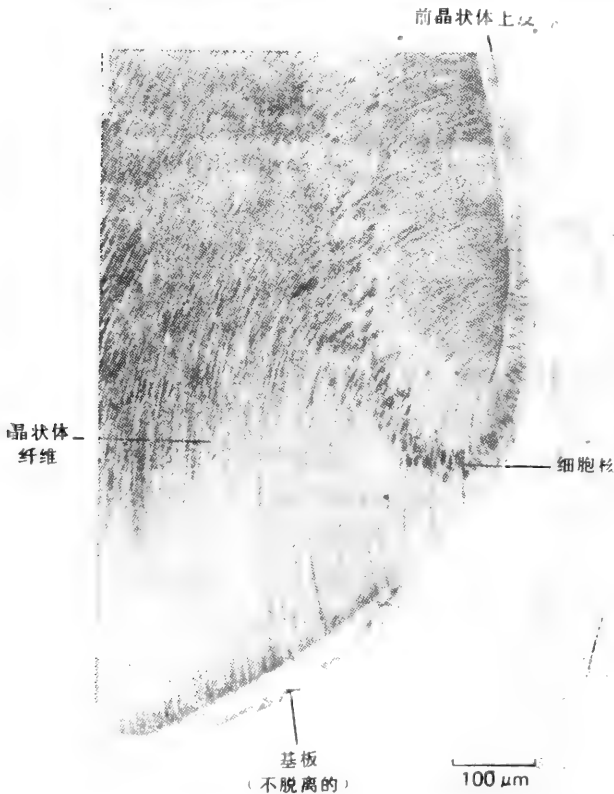


图16-7 成熟的晶状体边缘部分的光学显微镜照片。本图指出了覆盖晶状体前部的前晶状体上皮薄层和后面的分化的晶状体纤维之间的联结。前晶状体上皮的继续生长把晶状体边缘的其他细胞推向后部，成为晶状体纤维。

时，晶状体泡的前部——朝向外界的部分——保留着一薄层矮的立方体细胞(图16-7)。

眼睛的晶状体是由外胚层在发育中的眼泡与它接触的地方形成的。该处的外胚层增厚、凹入，最后掉下来成为晶状体泡 (lens vesicle) (图16-2)。因此，晶状体来源于单层细胞围绕中央腔体的上皮所形成的细胞球形外壳。上皮后部——也就是正对视网膜的部分——很快经历十分显著的转化。转化的上皮细胞合成晶状体特有的晶体蛋白 (crystallins) 并被晶体蛋白所充满。在这一过程中它们极大地伸长，分化为晶状体纤维。最后它们的细胞核解体，蛋白质合成中止。通过这种方式，正对着视网膜的晶状体泡上皮部分扩大为颇厚的折光体，由许多硕长的、一个挨一个地重叠起来的无生命的棱柱形细胞所组成 (图16-5)，并且晶状体泡的中央腔消失 (图16-6)。同

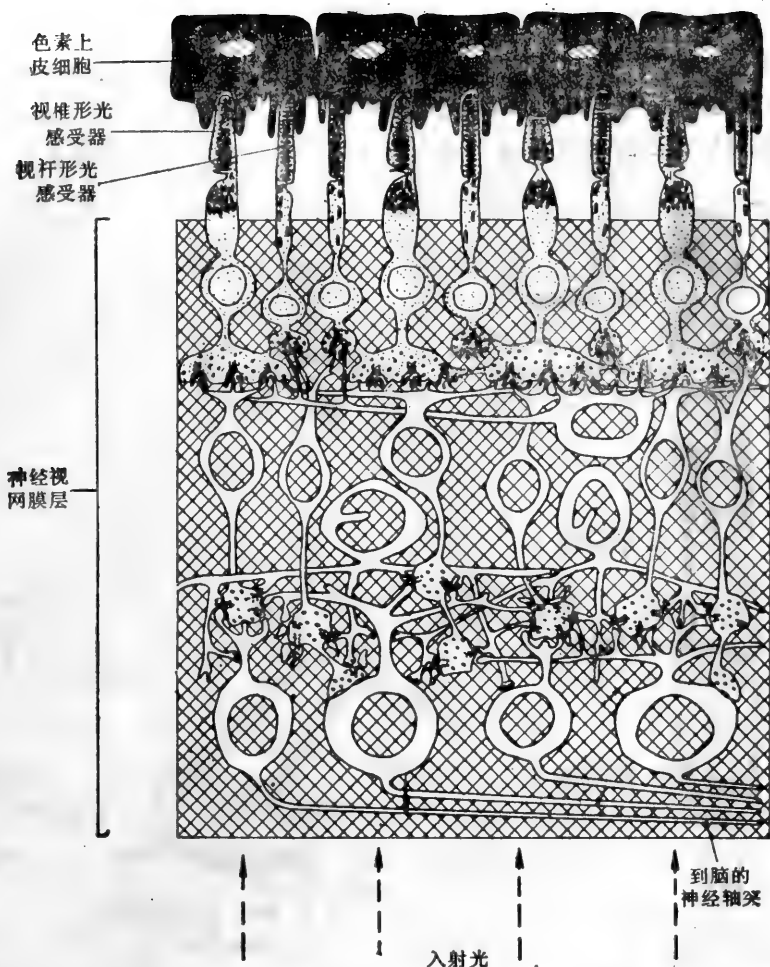


图16-3 视网膜结构示意图。神经原之间和神经视网膜光感受器之间具有灰白阴影的空间存在着特异的支撑细胞，支撑细胞的个别轮廓此图未予显示。（根据 J.F. Dowling 与 B.B. Boycott 的图谱更改, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 166: 80—11, 1966）

晶状体的生长依赖于前部的细胞增殖，把晶状体边缘区的一些细胞推向后部。一旦这些细胞移到后部，细胞分裂就停止，并开始合成晶体蛋白和分化为晶状体纤维。更多的晶状体纤维终生按照这种方式不断地补充，唯其增补速率不断降低。

充满第一代晶状体纤维的晶体蛋白的类别是与后期形成晶状体纤维中的晶体蛋白不相同的，正如胎儿红细胞的血红蛋白与成年红细胞内血红蛋白不同一样。但是不同的是红细胞到一定寿命就被机体消除，而晶状体纤维则否。因而在成年晶状体的核心部位存在着在胚胎期产生的晶状体纤维，并且仍然装载着早期产生的性质不同的晶体蛋白。胚胎早期晶体蛋白和后期形成的晶体蛋白在类型上所表现的折光指数的差异有助于消除眼睛晶状体的光象差效应，而简单用同质介质，如玻璃制成的单一晶体，就会因光象差效应而干扰成象。

大多数永久性细胞更新它们的部件：视网膜光感受器细胞<sup>9</sup>

几乎没有其他细胞象晶状体纤维那样永久不变的了。一般说来，持续终生不进行分裂的这些细胞是要更新它们的组成部件的。例如，心肌细胞和神经细胞尽管没有细胞分裂，但它们却具有代谢活性，不但能够合成新的 RNA 和蛋白质，而且在成年生活期间改变细

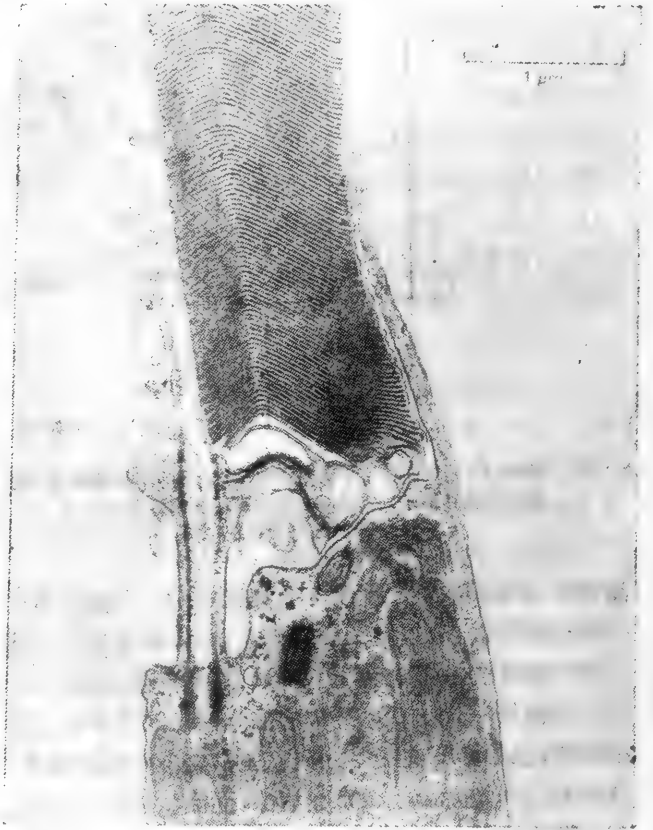
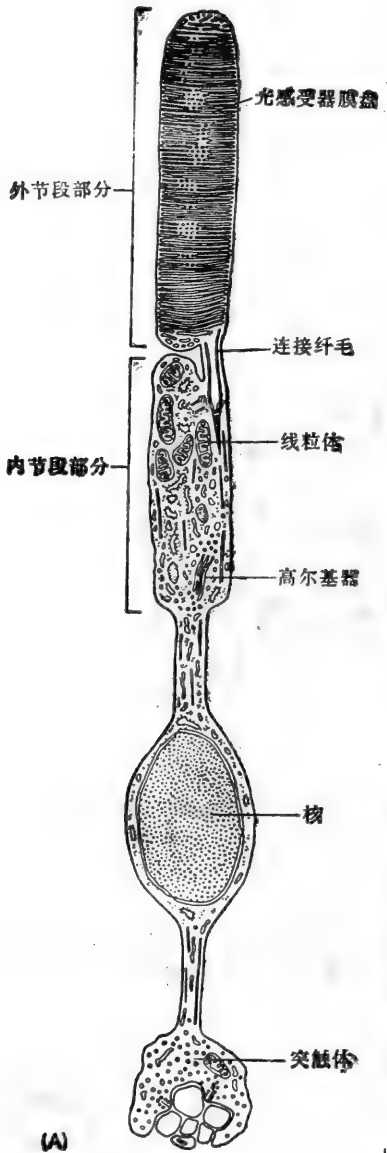
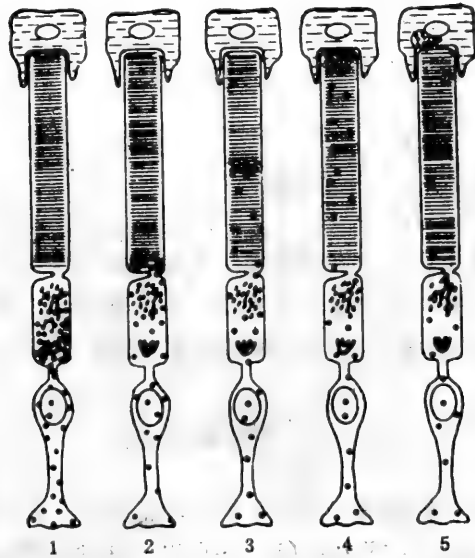


图16-9 (A) 一个视杆形光感受器细胞示意图。外节段部分光感受器膜盘的真实数目约 1000 个。(B) 视杆形光感受器细胞一部分的电子显微镜照片显示了外节段部分的基底部和内节段部分相连的变形纤毛。(A 图引自 T.L. Lentz, Cell Fine Structure, Philadelphia: Saunders, 1971; B 图引自 M.J. Hogan, J.A. Alvarado, and J.E. Weddell, Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook, Philadelphia: Saunders, 1971)



**图16-10** 视杆细胞膜蛋白的转换。加入 $[^3\text{H}]$ -亮氨酸放射性标记物和参入细胞后作放射自显影观察。着色的小点表示已参入多肽的亮氨酸；其余的标记物在组织制备期间已经洗去。参入的亮氨酸首先在高尔基体附近见到(1)，并由此进入细胞外节段部分的底部再通向新合成的光感受器膜盘(2)。新膜盘的形成速率为每小时3—4个(在哺乳动物)，靠近色素上皮的膜盘显得较陈旧(3—5)。

胞大小和结构。例如，如果心肌细胞的负荷增加，心肌细胞就会长大，而神经细胞能够再生已被切除的轴突和树突(见第十八章)。

高度特化的、形成视网膜光感受器的神经细胞是细胞成分的转换过程特别引人注目的例子。神经视网膜由数层细胞组成，其构建方式似乎有违常理。传递视觉信号到脑的神经元位于和外界最为接近的部位，以致由晶状体汇聚的光线必须通过它们才能到达光感受器细胞(图16-8)。这些神经细胞以其光受体末端或外节段部分(outer segments)，部分地埋在色素上皮内。按照光感受器的形状，把光感受器细胞分为视杆细胞(rod cells)和视锥细胞(cone cells)两个类型。光感受器细胞含有对光敏感性不同的蛋白和视色素的光敏感复合物。视杆细胞对弱光特别敏感，而视锥细胞可根据其对光谱反应的不同差异再分为三种，它们都是担任感受颜色的细胞。每一类光感受器细胞的外节段部分好像是变形的纤毛，具有特征性纤毛样的微管排列，通过这个区域的纤毛把光感受器的外节段部分和光感受器的其余部分连结在一起(图16-9)。然而，外节段的其余部分几乎全部是致密膜堆集而成的膜盘，在膜盘中贮藏着载有色素的光敏感蛋白。而在相反的，最靠里的一端，光感受器细胞则形成连接一组视网膜中间神经元的突触。

光感受器细胞是永久性的细胞，它们是不会分裂的。但是，光敏感蛋白却不是永久性的。应用放射性同位素标记的氨基酸持续地参入光敏感蛋白分子的试验可以证明，光敏感蛋白是经常地在更换着的。在放射性氨基酸短时间脉冲标记细胞后，分析一队标记蛋白分子通过细胞的运行轨迹，可观察到在杆细胞内这种更新是组织成一条有序的生产线的(图16-10)。(奇特的是，视锥细胞内未观察到这种现象。)在通常蛋白参入期并在细胞内节段的高尔基体内包装之后，放射活性先在细胞外节段的膜盘层底部出现。随着新的物质



摄入膜盘层的基底部,放射性物质由此逐渐朝顶部扩展。最后(在大鼠,大约 10 天后),到达细胞外节段的顶端,标记蛋白和包埋这些蛋白的膜层被色素上皮细胞吞噬(吃掉和消化掉)。在第十八章的神经系统中,我们将更多地论述光感受器和它们的功能。

## 小结

神经细胞、心肌细胞和晶状体纤维是持续终生不分裂和不被更替的。成熟的晶状体纤维,其细胞核已退化,蛋白质合成也已停止,以致成年晶状体的核心仍由早在胚胎时期形成的蛋白质所组成。但大多数其他永久性细胞的代谢活动仍然持续不断,细胞成分也稳定地在更换着。视网膜的视杆细胞清楚地展示了这种情况,新的光感受器膜层的合成先在近细胞核处,随后向外推移,最后被视网膜色素上皮细胞吞噬和消化。

## 以简单倍增来更新<sup>9</sup>

大多数脊椎动物的分化细胞群不是永久性的,而是经常更新的。成年机体生命活动期间产生新的分化细胞的方式有两种:(1)新的分化细胞能够通过已存在的分化细胞简单倍增而形成,即分化细胞通过分裂形成相同类型成双的子代细胞;(2)它们也能通过涉及细胞表型改变的过程,由未分化的干细胞来产生。本章后面将对此加以阐明。

不同的组织其更新速率也不相同,短则可以是一周或不到一周的时间,如小肠的上皮细胞(由干细胞来更新),长则可达一年或一年以上,如胰脏(由简单倍增来更新)。许多正常更新速率十分低的组织,在需要时被刺激即能以较高的速率产生新的细胞。我们将讨论肝脏和衬在血管内壁的上皮细胞,以作为用简单倍增来更新细胞群的两个例子。这两种组织通常都具有一个缓慢的细胞转换速率,但在受损害之后能快速地再生新的细胞。

### 肝脏是消化道和血液间的一个界面<sup>10</sup>

消化是一个复杂的过程。衬在消化道内壁的细胞分泌许多物质到肠腔,诸如盐酸和消化酶之类,把食物分子降解为较简单的营养物。有些细胞吸收来自肠腔的营养物,并进行加工,随后释放到血液为机体其他细胞所利用。所有这些活动是根据所消耗的食物成分和循环中代谢物的水平来调节的。这一系列的复杂任务通过分工来完成(图 16-11):有些细胞专门分泌盐酸,有的分泌酶,有的专司营养的吸收,有的产生多肽激素,如产生调节消化和代谢活性的胃泌素(gastrin),等等。[这些不同类型细胞中的一些细胞在肠壁内紧密地混杂排列,而其余的细胞则分隔位于与肠道相通的大腺体内,这些腺体起源于胚胎肠上皮的突起。

和肠道相通的最大腺体是肝脏。在胚胎期肝脏发生在主静脉接近原肠壁的部位,从而成年的肝脏保持了和血液独特的密切关系。从原肠上皮衍生出来的肝细胞(hepatocyte)排列成折叠的薄层,朝向充满血的、称为血窦(sinusoid)的空间(图 16-12)。扁平的单层内皮细胞覆盖了肝细胞层的两侧壁,从而把肝细胞的表面和血液隔离开来(图 16-13)。这种结构有利于肝脏行使其主要功能,即集中表现在肝细胞和血液间代谢物的交换上。

肝脏是由肠吸收而后转输到血液中以供机体其它细胞使用的营养物所在的主要场

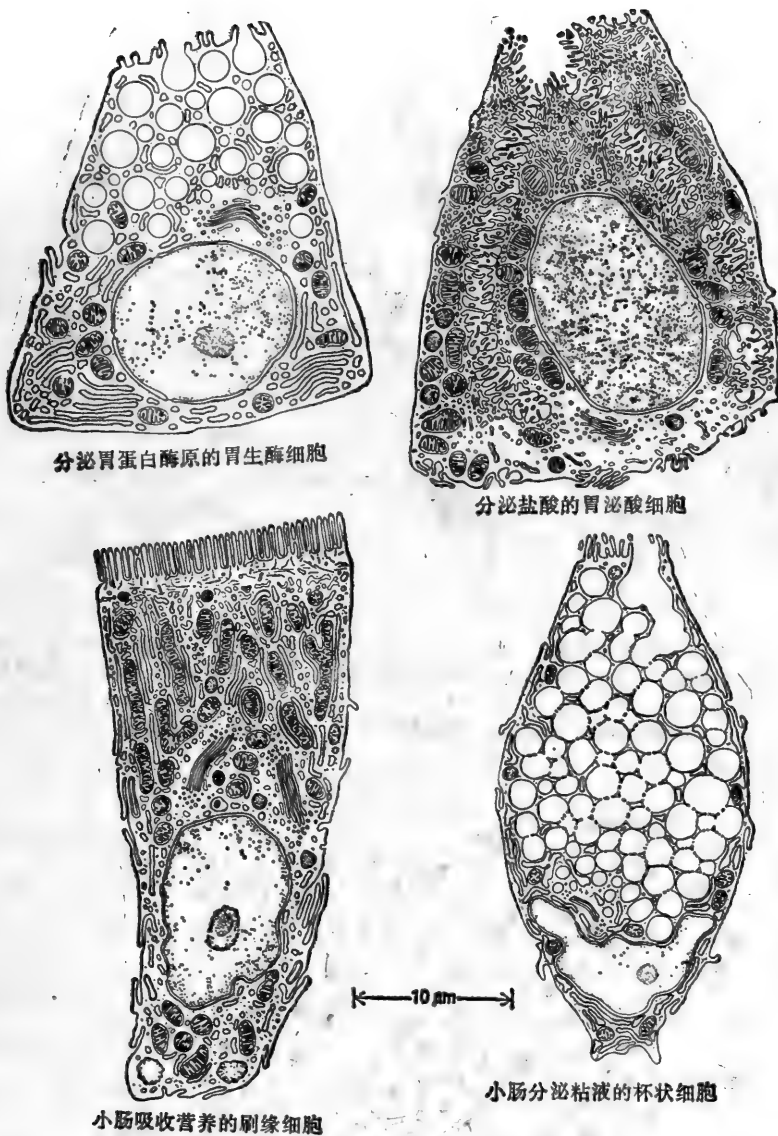


图16-11 在肠上皮内衬中观察到的一些特化的细胞类型。上皮层的邻近部位经常有不同类型的细胞存在着(见图 16-20 B)。

所。因而,肝脏细胞负责合成、降解和贮存大量的不同物质;同时,肝脏通过细微的小管(canaliculi)和较大的管道系统使肝脏细胞和肠腔保持着联系(图 16-13),通过这个途径把有助于脂肪吸收的乳化剂,胆汁(bile),分泌到肠腔。在肝脏细胞群中似乎缺乏明显分工(与消化道的其余细胞有所不同):每个肝细胞看来都能执行同样广泛的代谢和分泌任务。

肝脏细胞的生活方式也和肠腔内衬细胞不同,后者暴露在十分艰难的环境中:由于和肠道研磨和腐蚀性物质的直接接触,它们的寿命不长,必须迅速不断地为新细胞所更替。然而,肝脏细胞避免了和肠道内容物的直接接触,它们通常不会经历这种快速的细胞

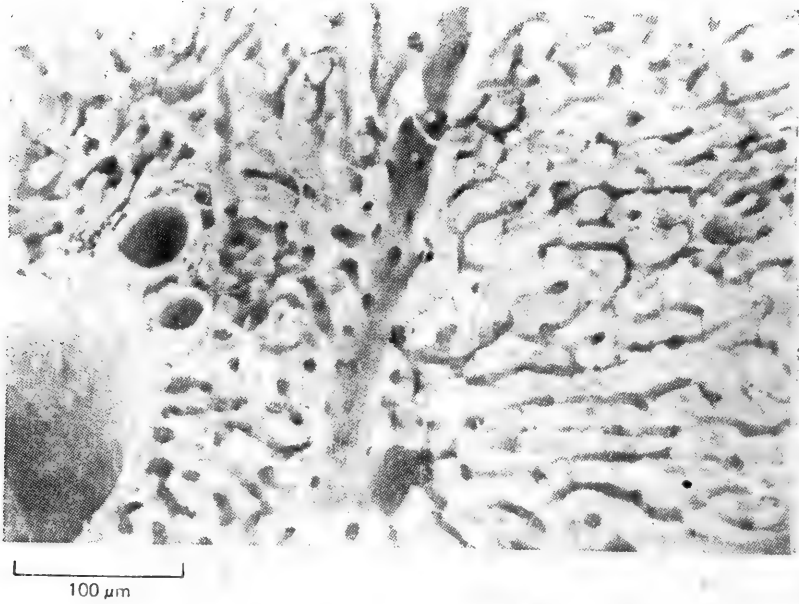


图16-12 部分肝脏的扫描电镜照片。此图指出了不规则的肝细胞层和用于血液流通的许多小的通道或血窦。大的通道是血管,用以疏散或汇集流经窦状隙的血液。(引自 R.G. Kessel and R.H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979 ©1979 W.H. Freeman & Co.)

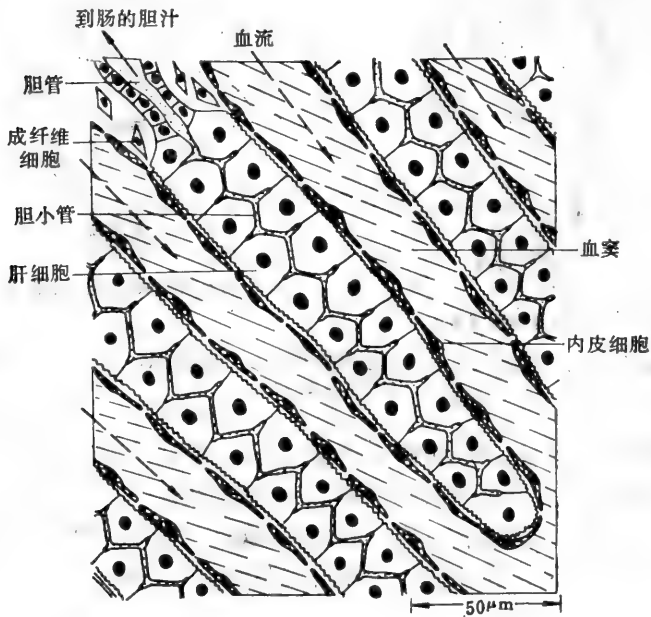


图16-13 肝脏微细结构示意图。单一的内皮细胞薄层把血流和肝脏细胞隔离开。内皮层小孔可使肝脏细胞与血流之间的分子和小颗粒物得以交换,从而不使肝细胞受到血细胞的直接冲击。除了和血液交换物质外,肝脏细胞形成的细微的胆小管系统供肝脏细胞分泌的胆汁排出,胆汁最后经胆管排入肠道。真实结构不像此示意图那么规则。

更换。肝脏细胞通常是以十分缓慢但又受到精确控制的速率进行更新的。

### 肝细胞的缺失刺激了肝细胞增殖<sup>14</sup>

即使在缓慢更新的组织,细胞生成率和细胞丢失率之间存在微小而又持续的不平衡,都会导致祸患。如果人体肝细胞每周有2%的细胞分裂,而丢失率为1%,八年内其肝脏的重量就会超过身体其余部分的总重量。某些体内稳定机制(homeostatic mechanism)务须按照既存组织块大小来调整细胞的增殖速率。毋庸置疑,像肝脏这样的器官这种控制作用尤其是十分必要的,因为肝细胞时刻可能受到饮食中的毒物(如酒精)的损害。

肝细胞增殖体内稳定控制的确凿证据是获自大量肝细胞的外科切除术或者有意用四氯化碳的中毒性杀伤实验。用上述两种方法中任何一种去损伤肝细胞后的一天左右时间里,细胞分裂的高潮就在肝细胞中发生,失去的组织很快得到增补。例如,若把大鼠肝脏切除三分之二,一个接近正常大小的肝脏在一周左右时间内会从原来剩余部分再生出来。在这种情况下能够证明血循环中肝脏的再生信号:倘若把两只大鼠的血循环用外科手术连接起来,一只切除了三分之二肝脏的大鼠会激起另一只未经手术切除肝脏大鼠的肝细胞分裂。循环因子是什么,它是怎样起作用的,仍是不能回答的问题。类似的再生现象也在肾脏观察到,它似乎具有自己单独的,然而相似的生长控制系统。

### 混合组织的组分不协调生长可能阻碍再生<sup>15</sup>

正像大多数组织一样,肝脏是一个各类细胞的混合体。除肝细胞和血窦隙衬里的内皮细胞外,肝脏还含有专门吞噬血液中颗粒和清除陈旧红血细胞的巨噬细胞(枯否氏细胞Kupffer cell)和少量提供精细结缔组织支架的成纤维细胞(图16-13)。所有这些细胞类型都是能够分裂的。对一个完善的再生来说,这些细胞的增殖作用必须适当地协调。胚胎发育产生了一个平衡的和组织完善的混合体,而在成体的再生就不能如此尽善尽美。例如用四氯化碳或酒精如此频繁地、反复地使肝细胞中毒,以致使这些细胞在两次攻击之间不能完全恢复,结果即使在毒性物质撤去之后,成纤维细胞仍会趁机发展,以致结缔组织不可逆地填塞了肝脏,留给肝细胞生长的空间已所剩无几。这种情况称为肝硬化(cirrhosis),常见于慢性酒精中毒症。

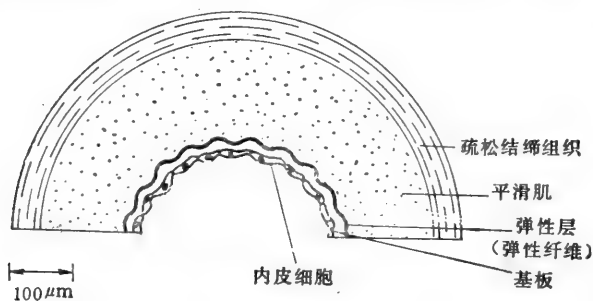
脑的胶质细胞也能以类似的方式增殖而形成特殊的疤痕组织,使受损后神经细胞新的突起的出芽生长受阻。此外,骨骼肌的再生也经常严重地受到过快生长的结缔组织成分的妨碍,以致疤痕组织替代了肌肉纤维。

### 内皮细胞构成了所有血管的主要成分<sup>13</sup>

和上述例举的成纤维细胞和胶质细胞不协调的行为有所不同,构成血管衬里的内皮细胞具有很强的能力来调整它们的数目和排列,以适应局部的需要。几乎所有组织都需要血液供应,而血液供应又取决于内皮细胞。它们创建了一个可适应的生命支持体系,遍布机体每一个区域。倘若机体没有内皮细胞的扩展和血管网络的重建,就不可能有组织的生长和修复。

最大的血管是动脉和静脉,它们具有厚实的结缔组织和平滑肌的血管壁(图16-14)。血管由极薄的内皮细胞作衬里,通过基膜把内皮细胞和外围层隔开。血管壁结缔组织成

分的厚度根据血管直径和功能而各异,但是内皮细胞衬里是所有血管都有的(图 16-15)。



**图16-14** 小动脉血管壁的部分示意图。内皮细胞虽不易察觉,但它们是血管的主要成分。与图 16-16的毛细血管作比较。



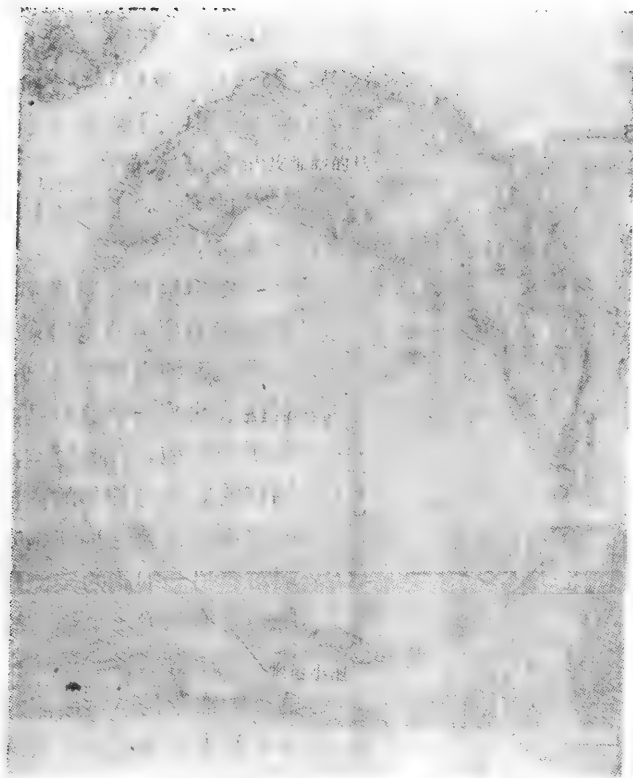
**图16-15** 细小动脉(很小的动脉)横切面的扫描电镜照片。显示了内皮细胞的衬里、外围的平滑肌和胶原结缔组织。因平滑肌稍有收缩,致使血管内皮衬里皱折。在固定中,内皮衬里部分已因收缩而与肌肉壁脱开,留下一个小的间隙。

(引自 R.G. Kessel and R.H. Kardon, *Tissue and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: Freeman, 1979 ©1979 W.H. Freeman and Company)

血管系统的最细小分枝——毛细血管和血窦——其管壁除去内皮细胞和基膜外别无它物(图 16-16)。因此,从心脏到最小的毛细血管,整个血管系统都由内皮细胞作衬里,并且控制着血流物质的进进出出。胚胎研究揭示,动脉和静脉都是由小而简单的仅为内皮细胞和基板构成的小管发育而成。内皮细胞是血管的先驱,硕厚的结缔组织和平滑肌层是以后视哪里需要再围绕血管而形成的。

### 新的内皮细胞由现存的内皮细胞简单倍增而产生<sup>14</sup>

成体的整个血管系统,其内皮细胞一直保持着分裂和移动的能力。倘使主动脉搏管壁有部分受损和内皮细胞被暴露出来,新的细胞就会在裸露区的周围形成并移动去覆盖裸露的表面。这些新细胞甚至会去覆盖外科医生用来代替血管受损部分的塑料管的内表



**图16-16** 胰腺毛细血管横切面的电子显微图谱。血管壁由单个内皮细胞层构成。注意小的 (80nm) “胞运”小泡 (“transcytotic” vesicles), 被认为是这类毛细血管提供物质进出的运输工具: 可溶性物质靠细胞的向腔体表面的内吞作用被摄入小泡并靠外表面的外排作用而排出, 反之亦然。(引自 R.P. Bolender, *J. Cell Biol.* 61: 269—287, 1974)

面。

内皮细胞增殖作用能用  $^3\text{H}$ -胸苷标记 S 期细胞来证明。正常血管内皮细胞特别高的标记部位是在主动脉分叉部位, 由于该处血液的湍流, 内皮细胞耗损颇大, 似乎刺激了内皮细胞的更新。然而, 总的说来, 内皮细胞的转换速率是较低的, 每天大约一百个细胞中有一个被更换。

内皮细胞不仅能够修复已有血管的衬里, 而且还能创建崭新的血管。在胚胎期内皮细胞必须具备这种本领, 以保持与身体的生长同步; 在成年正常组织, 如骨和子宫壁, 经常经历组织的改造和重建, 以及在组织的修复中, 它们的这种本领都是不可缺少的。

### 新的毛细血管靠出芽形成<sup>1)</sup>

新血管起源于现存小血管出芽长出的毛细血管。血管形成过程可以用兔子的实验来观察, 在兔耳上戳一小孔, 双侧用玻璃盖片固定, 创建一个透明的小室, 以观察创伤口周围细胞的生长。血管生成的过程也可方便地应用如眼角膜这类天然的透明结构来观察。用刺激物处理角膜可诱导新的血管从血管丰富的角膜边缘向通常几乎无血管的角膜中央生长。通过内皮细胞侵入挤满胶原的粘稠的膜组织, 使得角膜得到血管分布。

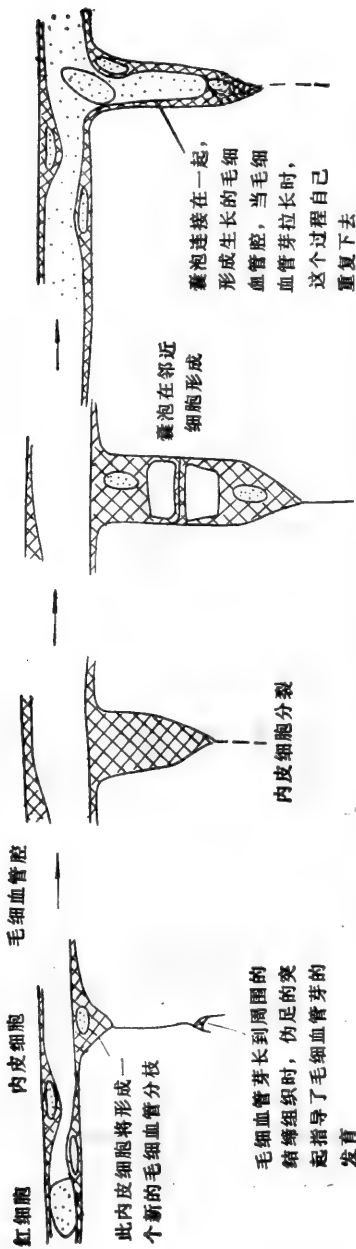


图16-17 现存小血管壁内皮细胞出芽形成一条新的毛细血管。此示意图根据对活蝌蚪透明的尾部细胞透明的观察而绘制。

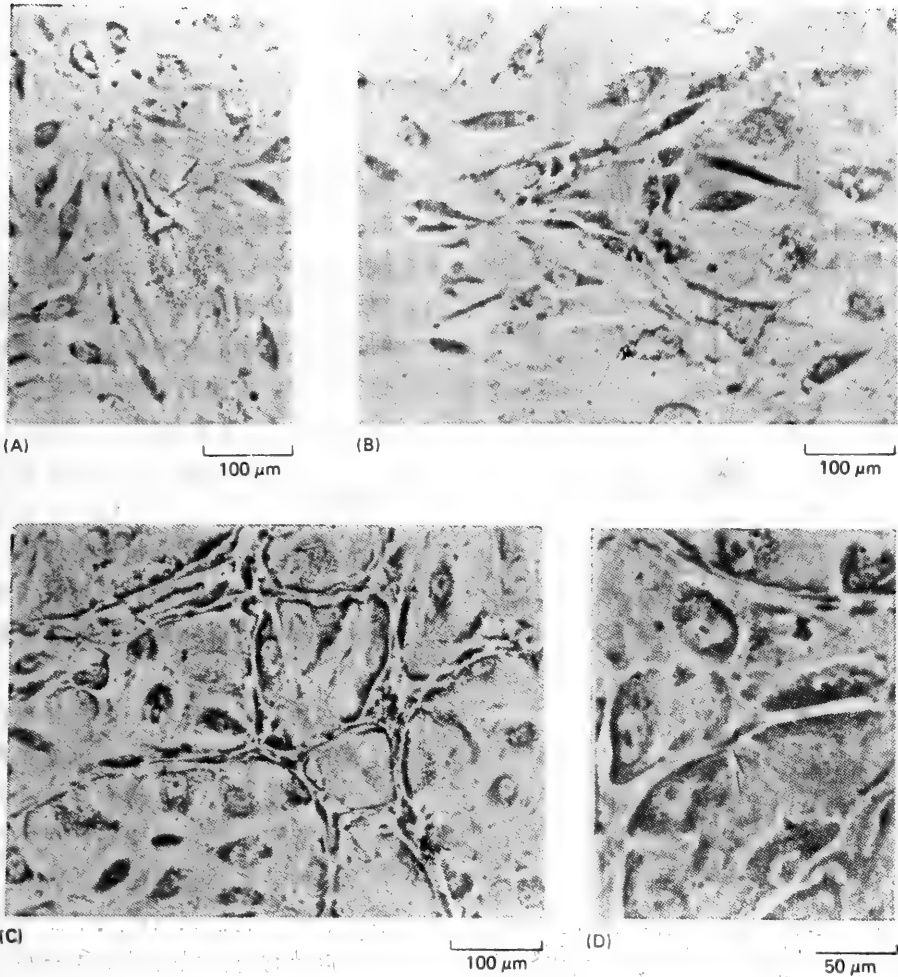
诸如此类的这些观察揭示，将形成新毛细血管的内皮细胞是从现存的毛细血管或小静脉的一侧以伸出伪足的方式长出来的（图16-17）。最初，内皮细胞形成一个实心的芽体，随后中间变空，形成一个小管，这个过程会一直延续下去，至到芽体遇到另一个和它连接的毛细血管时方始停止，并且让血液进入循环。

组织培养实验显示，如把内皮细胞从其他细胞类型中分离出来，内皮细胞就会自发地形成毛细血管（图16-18）。培养条件下血管生成的第一个信号是在细胞中出现一个拉长了的空泡，开始时空泡是完全被细胞质包围住的。与它相邻的内皮细胞也发生了类似的空泡，并且这种细胞安置它们的空泡的一端对着另一细胞的空泡端，以致最后一个细胞的空泡和另一个细胞的空泡连接起来，形成毛细血管通道。单纯由内皮细胞培养而成的毛细血管是不含血液的，也没有任何物质从它们中穿流而过。这清楚表明，毛细血管网络的形成是不需要血流和压力的。

### 毛细血管网络的生长受周围组织释放的因子控制<sup>16</sup>

在活动物，内皮细胞仅在需要的地方才形成新的毛细血管。在伤口修复中，受伤的邻近组织会刺激毛细血管的陡然生长。局部的刺激和感染也能引起新的毛细血管的增殖。一些证据揭示，集聚在损伤和感染部位的巨噬细胞分泌了一种诱导内皮细胞形成新毛细血管芽体的因子。当复修过程完成之时，许多新近形成的毛细血管就会消退和消失。组织能产生血管生成信号的最显著的证据也许是来自肿瘤的研究。倘若肿瘤没有毛细血管的供应，作为实体生长的肿瘤就只能停留在微小阶段：由于没有扩展到肿瘤内部的血液供应，肿瘤只得依靠外部渗透进来的营养物质，所以肿瘤的直径就不会超过几个毫米。倘若肿瘤能诱导毛细血管网长到瘤块内部，肿





**图16-18** 培养的内皮细胞自发地发生细胞内囊泡,其囊泡结合起来,形成毛细血管网络。照片(A)、(B)和(C)显示了血管形成过程各期。(A)图箭头指示空泡开始在单个内皮细胞内形成。(D)显示高倍放大条件下,两个内皮细胞的连接。(箭头所示位置是两个细胞连接形成的毛细血管通道)。

此培养建自2—4个内皮细胞,内皮细胞从毛细血管小片获得。把内皮细胞置于覆盖有胶原的培皿表面,随着细胞的增殖,形成一个逐渐增大的小的扁平集落。这个集落扩展遍布整个培皿。20天以后,毛细血管开始在中央区形成,一旦毛细血管的形成开始,毛细血管分枝立即出现。再过5—10天,就可看到广泛分布的毛细血管网络。缩时摄影照片显示,已经建立的毛细血管经历着改建,呈现新的分枝,而其余部分缩回亲代血管。

(引自 J. Folkman and C. Haudenschild, *Nature* 288: 551—556, 1980, © MacMillan Journals Ltd.)

瘤的生长就不会受到限制。有力的证据显示,能无限生长的肿瘤释放了一种正以这种方式作用于内皮细胞的因子,叫做肿瘤血管生成因子(tumor angiogenesis factor)。把一小块这种肿瘤组织接种于角膜,就会很快招致血管从角膜的边缘朝肿瘤部位生长(图16-19)。很可能正常缺氧细胞是通过分泌同样的血管生成因子来吸引血液供应的。

肿瘤细胞对内皮细胞的依赖性说明了一个主题,对此主题我们将在本章结束时再回

过来讨论。很清楚,癌的问题不仅需要根据癌细胞本身行为来考虑,而且也需要根据它们和机体其他细胞的相互关系来考虑

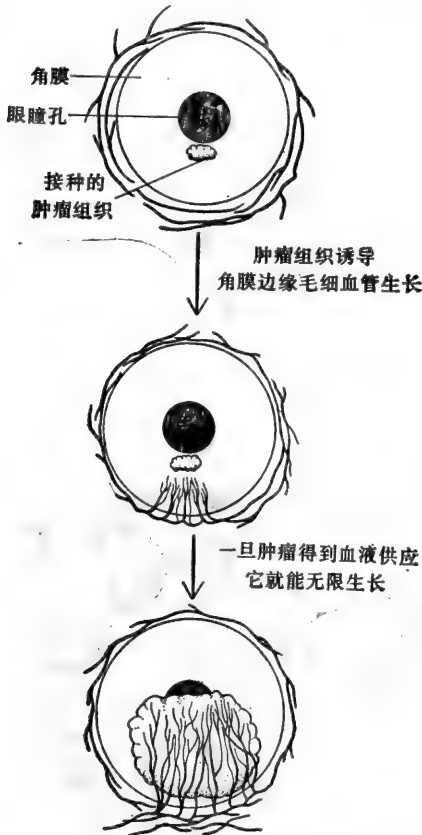


图 16-19 接种于角膜的肿瘤组织释放了一种使毛细血管朝肿瘤内生长的因子,肿瘤得到血液中营养物质的供应,不断生长,毛细血管朝肿瘤内生长被称为血管形成。

刺激邻近内皮细胞去构建新的毛细血管芽体的。不能吸引血液供应的肿瘤生长会受到严重限制。

### 小结

脊椎动物的大多数分化细胞群是通过细胞的死亡和更新而经常发生转换的。在有些情况下,完全分化的细胞通过简单的分裂,形成与分化细胞相同的子细胞。肝脏的肝细胞和血管衬里的内皮细胞就是例子。这些细胞的增殖速率是受控制的,以致它们的细胞总数维持在适宜的水平。倘若大部分肝脏受到破坏,其余的肝细胞的分裂速率就会增加,以补偿损失的部分。但是组织的修复经常是不完善的,在严重损伤的肝脏,当成纤维细胞的生长速度相对过快于肝脏细胞时,就会造成纤维组织代替肝细胞的现象。

在所有血管里都有内皮细胞作衬里的单细胞层,它们调节着血流和周围组织之间的物质交换。新的血管是由现存的小血管壁通过内皮细胞的朝外生长发育而成的,甚至把分离得到的内皮细胞单独培养,它们也能形成中空的毛细血管。活动物内,损伤组织和一些肿瘤能够吸引血液供应是通过分泌活性因子来

### 通过干细胞来更新: 表皮

现在我们要从以简单倍增来更新的细胞群转向由干细胞来更新的细胞群。这些细胞群不单单在细胞特征和转换速率上广泛不同,而且在细胞更替过程的几何学上也大不相同。例如,在小肠的衬里细胞排列成单层上皮。这层上皮覆盖了伸向肠腔的绒毛的表面,而且衬盖着深深伸入到结缔组织之下的隐窝(图 16-20)。干细胞位于隐窝深处受保护的部位。由它们产生的分化细胞,通过上皮叶的向上滑动把它们带到绒毛的外表面,最后从绒毛的顶端脱落。我们能在皮肤观察到与此相反的例子: 这里的表皮是多层的上皮细胞,正在分化的细胞由起源部位沿垂直于细胞层的方向朝外移行。而就血细胞来说,

分化细胞产生的空间图形看来是杂乱无章的。在作进一步详细讨论前，我们必须暂停一下，先来讨论干细胞是什么。

**干细胞具有无限分裂和产生已分化子代的能力”**

干细胞的确定的性质如下：

1. 干细胞本身不是终末分化细胞(也就是说，干细胞不是处于分化途径的终端)；
2. 干细胞能无限地分裂；
3. 当干细胞分裂时，每个子代细胞具有一种选择：或者保持为亲代一样的干细胞，或者不可逆地开始向终末分化方向发展(图16-21)。

什么因素决定干细胞行使分裂或保持静止？是什么控制子代细胞务必在终末分化和

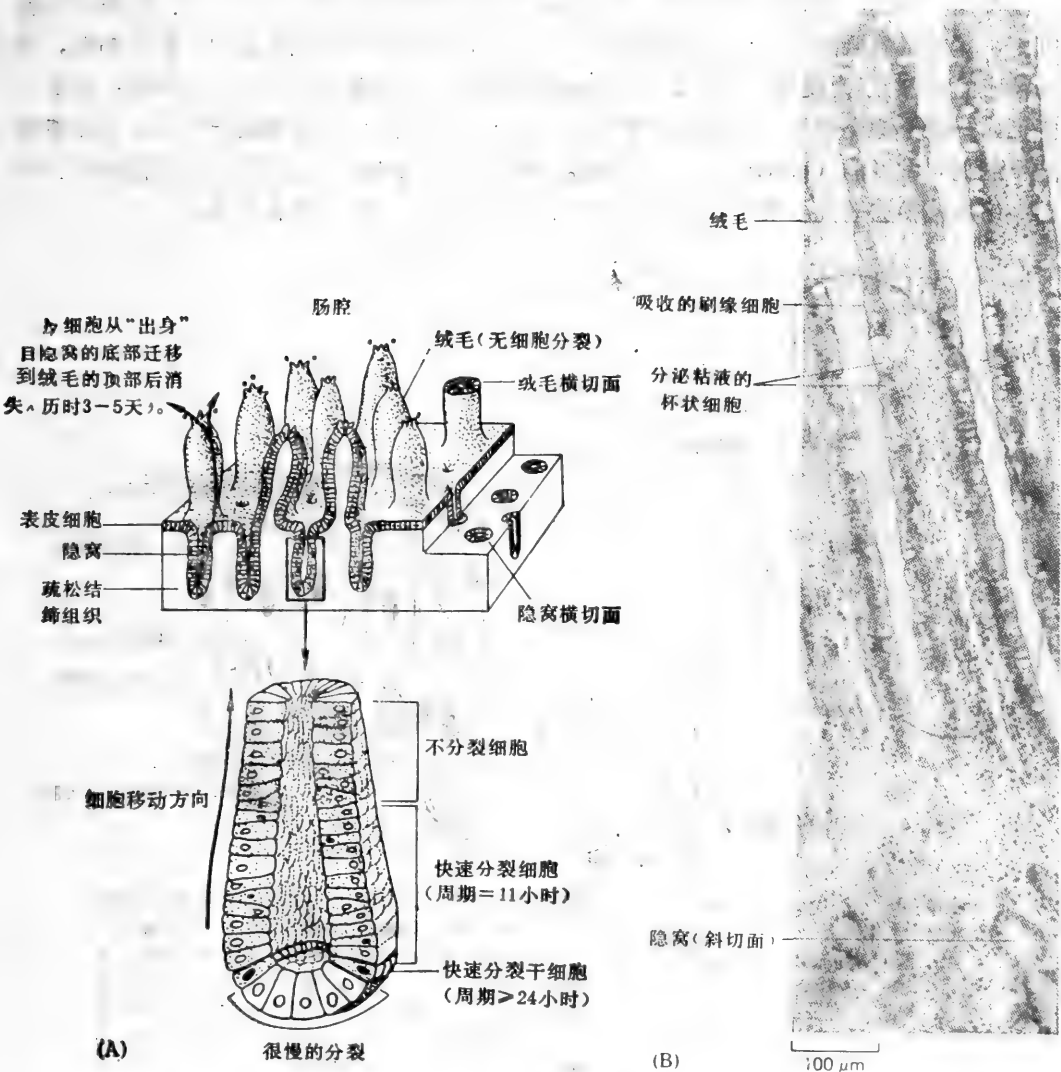


图16-20 (A) 小肠内衬中的干细胞的增殖和转换示意图。(B) 小肠内衬部分切片照片示绒毛和隐窝。注意分泌粘液的杯状细胞(可见白色卵圆部分)是如何相间在绒毛上皮中的吸收性的刷缘细胞中的。

作为干细胞生存这两者之间作出抉择？子代细胞向终末方向分化时，子代细胞演变的可能范围又是什么？这些重要的问题将在下面的段落中论及。

凡需要不断产生新的分化细胞，以及分化细胞本身不能分裂的地方都需要有干细胞。有些组织，其终末细胞的分化态显然是不能同细胞分裂并存的。它们的细胞核可以蜕化，如象最外层的皮肤，或者它们的细胞核可以被排出，如象哺乳动物的红血细胞。另一种情形是它们的细胞质可为一些物质，如肌肉细胞的肌原纤维所塞满，以致妨碍有丝分裂和胞质分裂的进行。在其余的终末分化细胞中，分化的化学可能以更微妙的方式来排斥细胞分裂。总之，在任何这类情况下，细胞更新必须依赖干细胞。

干细胞的职能不是去执行已分化的功能，而是去产生具有分化功能的细胞。因而，干细胞经常具有一个相当难以描绘的外形，使得人们难以把它们认识出来，但不等于说它们全都是一样的。尽管它们显然是未分化的，然而，它们却是已被决定了的：肌肉的卫星细胞，作为骨骼肌的来源；表皮的基底细胞，作为角质表皮细胞的来源；精原细胞，作为精子的来源；嗅上皮基底细胞，作为嗅神经细胞的来源(图 16-22)，如此等等。凡是只能形成一种分化类型的干细胞称做单能(unipotent)干细胞；能够形成一种以上分化类型的干细胞叫做多能(pluripotent)干细胞。我们从讨论表皮开始，是因为表皮简单的空间组织结构使得去研究表皮干细胞的自然史和它们子代的命运相对容易些。

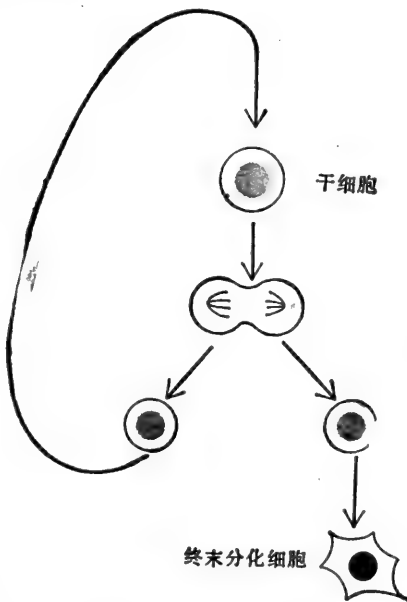


图16-21 干细胞分裂时产生的子代细胞或保持为干细胞本身或继续变为终末分化细胞。

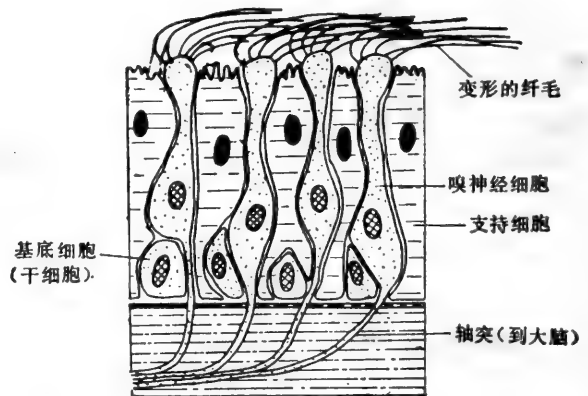
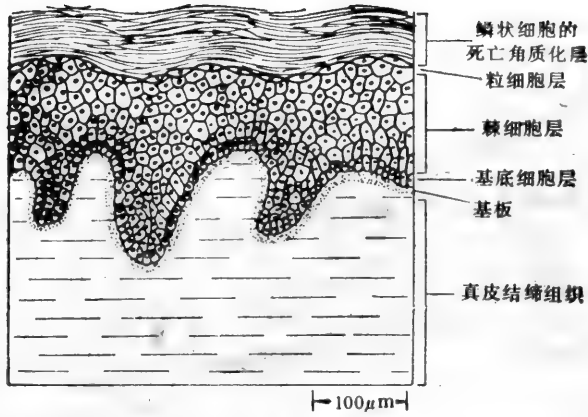
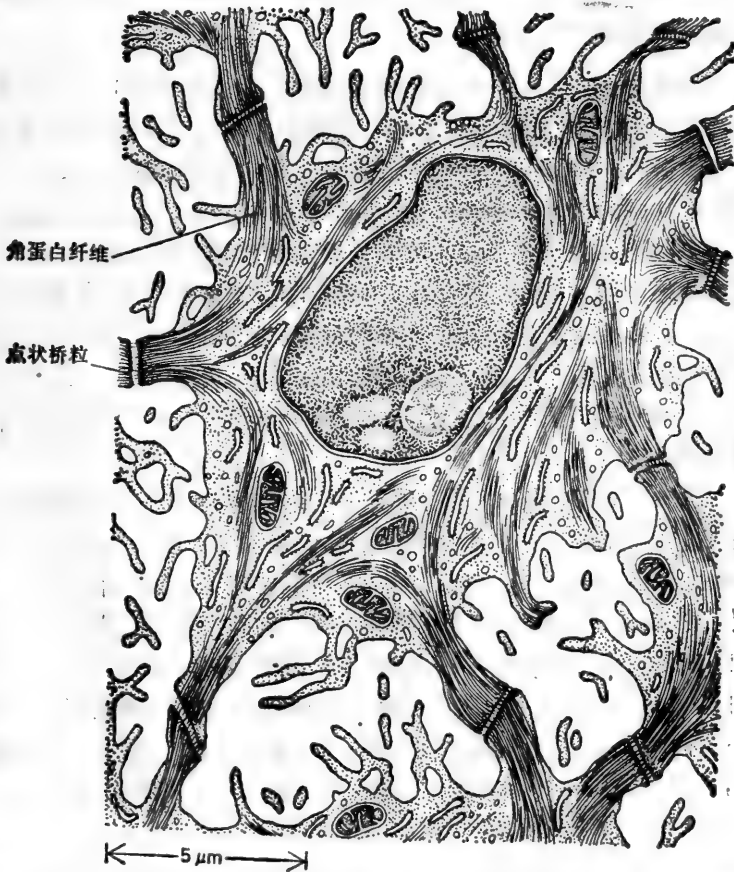


图16-22 嗅上皮(专门感受气味的)剖面示意图。可区分为三类细胞：支持细胞，基底细胞和嗅神经细胞。放射自显影实验揭示，基底细胞是形成嗅神经细胞的干细胞。神经细胞是永久性细胞，而嗅神经细胞是很少的例外之一。每个嗅神经细胞在被替代前，大约能生存一个月(在哺乳动物)，嗅神经细胞的球形头部长出6—8根变形的纤毛，它们被认为含有嗅觉感受器。通过神经细胞另一端伸出的轴突将信息传送到大脑。每当基底细胞分化为嗅神经细胞时，必有一个新的轴突生长出来，并作适当的连接。



**图16-23** 中等厚度的哺乳动物表皮剖面示意图。在棘细胞和扁平鳞状细胞之间的粒细胞处于角质化的前期,内含有着色深的,特征不显著的称为透明角质的集聚(它与角蛋白截然不同)。除了指定要角质化的细胞外,在表皮的深层还具有为数不多特征完全不同的细胞,尤其是起源于骨髓的巨噬细胞、郎格罕氏细胞和由神经嵴衍生出来的色素细胞,以及在表皮与神经末梢有关的美克耳氏细胞。



**图16-24** 表皮棘细胞剖面。此切片显示角蛋白纤维束越过细胞,镶嵌在点状桥粒接合点,把该细胞和相邻细胞连接起来。(引自 R. V. Krstić, *Ultrastructure of the Mammalian cell: An Atlas*, Berlin: Springer, 1979)

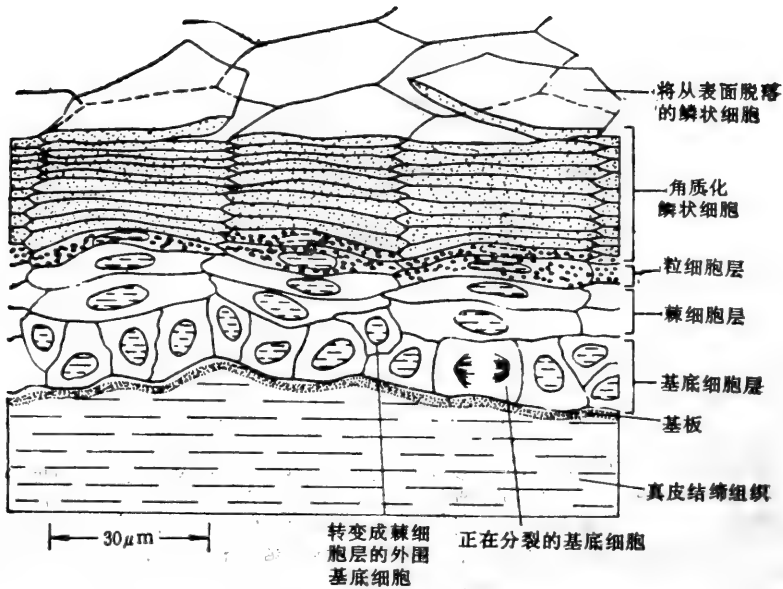


图16-25 小鼠耳朵薄皮肤内的表皮增殖单位或柱在含氢氧化钠的溶液中浸泡后所显示的角质化鳞状细胞的结构。豚鼠的研究表明,这类柱状结构存在于表皮薄于  $40\mu\text{m}$  的区域。

### 表皮组建成为增殖单位<sup>18,19</sup>

皮肤的表皮层和消化道的上皮衬里是与外界交往最为直接并且最容易受到损害的组织。在这两种组织中,成熟分化细胞从暴露最基部位很快地丢失。与此同时,居住在较隐蔽部位较少分化的细胞通过增殖正以同样快的速率来替代它们。

表皮由外形不同的数层细胞组成(图 16-23)。内层由代谢活跃的细胞组成,通过点桥粒连接而把这些细胞牢固地集合在一起;外层的细胞是装满纤维蛋白——角蛋白的死细胞残骸。内层的最里层由基底细胞组成,基底细胞位于基板之上,基板把表皮层和下面的真皮层分隔开来。主要是这些细胞进行细胞分裂。在基底细胞上面有几层较大而扁平的细胞,根据光学显微镜下的外观,取名为棘细胞(prickle cell):它们的无数点桥粒以及插在每一桥粒内的粗束角蛋白纤维(亦称张力丝 tonofilaments)正好似环绕着细胞表面的细刺(图16-24)。

从棘细胞进一步向外,是一些所有细胞器已消失的细胞,退变成扁平的鳞屑或鳞状细胞,除去角蛋白外,别无他物。由于鳞状细胞如此扁而薄,以致用常规光学显微镜制片来观察它们的细胞边界是困难的。然而,把它们浸泡在氢氧化钠溶液中,可以使细胞稍微膨胀,经适当染色后就能在皮肤薄层区域观察到鳞状细胞十分有规则的几何排列。人们发现表皮鳞状细胞是以整齐的六角形柱叠起来的,如图 16-25 所示,它们的边缘都是紧凑地连锁在一起的。每根柱的直径是这样的,大约有 10 个基底细胞构成了它所依赖的基础。根据基底细胞是位于柱的正中下方还是外围,分成中央的或外围的两类。在由基底层通向棘细胞层时,有时能够见到外围的基底细胞,而不能见到中央的基底细胞(根据下文将要谈到的理由)。每个柱被称作为一个表皮增殖单位(epidermal proliferative unit)。尽管有规律的柱状排列仅在皮肤的某些区域才能观察到,但是它能很好地用来阐明表皮细胞更新的一般原理。



## 分化上皮细胞在成熟时合成了一系列不相同的角质蛋白<sup>19,20</sup>

上面已经叙述了静止的图象,现在让我们把它以动态的方式描画出来。中央基底细胞和它子代中某些细胞的分裂都会使细胞从中央移向基底的外围。外围的基底细胞从基层进入棘细胞层,从而踏上了向上移动的自动扶梯的第一步。棘细胞变得扁平,最后转化为角质化的鳞状细胞。当它们到达表面时,失去了细胞核,角质化的鳞状细胞最后脱落,化为皮屑随风飘逸。一个细胞在人体皮肤基层产生到从表皮脱落,历时两至四周不等,取决于皮肤所在的部位。

与此相随的化学上的转化可以通过对平行于表面的表皮切片或用胶带重复贴上和取下所剥离下来的逐层细胞进行的分析研究来揭示。角蛋白分子可以被抽提,也可根据其电荷、分子量、对特异抗体的亲和性,以及部分降解后产生的小肽图谱来鉴定。运用这种方法表明,表皮各层细胞都具有角蛋白分子,而且存在着许多不同类型的角蛋白,估计它们是通过某些祖先基因的复制和突变而进化的一个大的基因家族所编码的;并且在不同的表皮层,产生不同的角蛋白。譬如说,棘细胞内的角蛋白和已死的充满了角质化鳞状细胞内的角蛋白是不相同的。当柱底部的干细胞转化为顶部鳞状细胞时,它表达了从全套同源角蛋白基因中选出的一系列的不同的组合。

## 每个增殖单位具有一个“永生”的干细胞<sup>19,21</sup>

按上图所示,每个表皮增殖单位隐藏着一个位于它下面的中央基底细胞,增殖单位的未来细胞就从这个中央基底细胞衍生而来。由这个干细胞繁衍的后裔在动物一生中是永无止息的。在略为曲解的意义上,我们可以称这种干细胞为永生(immortal)的细胞(图16-26)。永生的干细胞每次分裂时,其子代中有一个细胞继承了永生的衣钵,而其余的细胞或迟或早,或许经几次分裂后,进入分化细胞柱,最终由皮肤脱落。永生性干细胞与其它干细胞的区别是什么?迄今为止,尚无理由认为永生性干细胞和邻近基底细胞在内在性质上有什么不同。其实它们在本性上也是干细胞,它们之所以成为终将一死的细胞仅仅由于它们从中央部位被挤了出来并被带到将被清除的行列里的缘故。简言之,永生性这个名词是根据干细胞未来命运规定的,而不是固有的特性。可是,大概在干细胞发育的轨道上,每个永生干细胞的终将一死的子代准是越过了一个不可逆的特定点,居于此点之外干细胞的内在特性就会改变,以致若把它再放回中央基底位置,再也不能成为一个干细胞了。到底这一点在哪里呢?

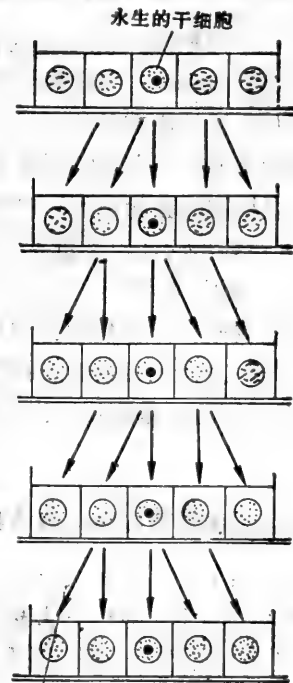


图16-26 在每个细胞世代中,每个增殖单位必须至少含有一个“永生”的干细胞,它的后代在遥远的将来始终将在增殖单位中存在。箭头所指代表遗传系统。这里所显示的永生干细胞在每个细胞世代中都占据着居中的基底部位。



## 干细胞潜能可通过和基板的接触来维持<sup>27</sup>

原则上,永生干细胞的分裂总是不对称的,使得它的子代细胞中有一个,并且只有一个细胞遗传了因永生性而需要的特征,而其余的子代细胞产生时已经发生了略微的变异,迫使它走上分化和最终死亡之路。在这种情况下就决不会再有永生干细胞数量上的任何增加。然而,倘若有一块表皮遭受毁坏,人们就可观察到周围健康表皮细胞迁移和增殖,覆盖受损区域,从而把它修复。在这过程中,新的表皮增殖单位形成,它们的中央基底细胞最后必然会从一个细胞分裂为两个永生干细胞。

因此干细胞子代的命运必定是受外界环境控制的,而不是单纯受内在特性控制的。那么这个决定性因素是什么?一个吸引人的假设认为干细胞的特征是通过和基板的接触来维持的,一旦失去和基板接触,导致终末分化的变化就会马上开始。组织培养实验为这个假设提供了一些论据:如果把它们培养在一个和适当基质接触的环境里,例如成纤维细胞层上,表皮细胞就不断增殖,如果保持在悬液里,就会促使其迅速分化。尽管对这个假设尚有争议和可能过于简单,然而这个假设确是简洁地解释了干细胞的供应数量何以可能按所覆盖的体表的需要而调整的。

## 基底细胞的增殖是根据表皮厚度来调节的<sup>28</sup>

虽然干细胞通过和基板的接触就可决定是作为干细胞存活还是通过终末分化后死亡,但是其他因素也必定操纵着表皮细胞形成速率的调节作用。各种激素和生长因子被认为是与上述效应有关的。倘若把表皮的外层剥去,基底细胞的增殖速率就增加,经短暂的细胞突增后表皮正常厚度得到恢复,此时基底层的细胞分裂就降回到正常水平。好像是外层细胞的去除解除了对基底细胞增殖的抑制性影响,当外层细胞恢复到正常厚度,基底层细胞的增殖又重新受到抑制。根据一种假设,表皮合成了一种称为表皮抑素(chalone)的活性因子直接行使了这种自我抑制效应,来减慢基底层细胞的分裂速度,以便根据需要来调整分化细胞的形成速率。牛皮癣(psoriasis)就是基底细胞增殖速率失控的结果。在这种常见的皮肤功能失调情形下,基底细胞增殖速率有很大增加——表皮变厚,并且细胞从基底层冒出后,尚未有时间充分角质化之前的短短一周内,就从表皮脱落了。

## 皮肤分泌细胞隔离在腺体内并具有不同的群体动力学<sup>29</sup>

皮肤除了给机体提供一个保护屏障外还有其他功能,除上述角质化细胞外,某些特异区域其他类型的细胞也是从表皮发育而来的。特别是,分泌作用是由隔离在深部的腺体细胞产生的,它们的更新方式和角质化区域的细胞更新有很大差异。

汗腺是这一类结构最简单的例子。它是由一头为盲端的长管构成,由表皮朝内生长期发育而成。汗液由管底部的细胞分泌,通过排泄管将汗液输送到皮肤表面(图 16-27),末端分泌部分形成仅一层厚的上皮,被少数可收缩的肌上皮细胞(myoepithium cells)所覆盖(见图 16-29)。分泌管细胞是由两层厚的上皮构成,但无肌上皮细胞成分。已知有两种不同类型的汗腺,而一些其他类型的腺体可能是同一原型的进化变异。产生眼泪、耳垢、唾液和乳汁的腺体都属这个范畴。所有这些腺体,其分泌细胞和衬在管道里的细胞之

间存在着差别：至少在唾液腺和乳腺，它们的管道含有更新分泌细胞的干细胞。

由于乳腺细胞分裂和分化明显受激素控制，乳腺已被广泛地研究。婴儿出生时产乳的开关务必打开，当孩子断了奶，此开关得关闭。在一个既不产乳也不准备产乳的乳腺中，乳腺组织是由包埋在结缔组织中的分枝的

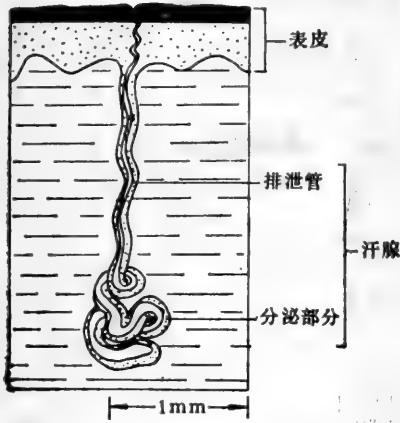


图16-27 一个汗腺示意图。

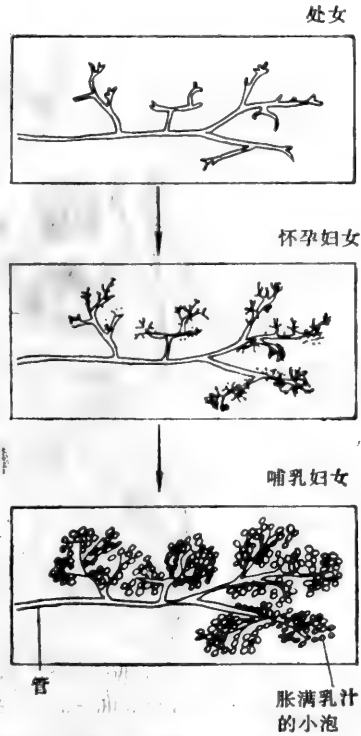


图16-28 怀孕和哺乳期间乳腺管道腺泡生长示意图。此处仅指出乳腺的一小部分。休止的乳腺含有少量无活性的包埋在大量脂肪结缔组织中的腺体组织(灰白部分)。怀孕期间在广泛的脂肪结缔组织中发生了腺体组织的巨大增殖。腺体的分泌部分优先形成腺泡。

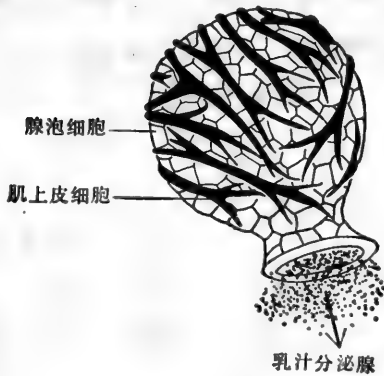


图16-29 一个乳腺的乳汁分泌小泡，有一个肌上皮细胞小袋包在外面。由于对吮乳刺激的反射反应，引起激素催产素的释放，致使肌上皮细胞收缩和腺泡排出乳汁。

外分泌导管系统所组成，其分泌部分是由单层较不活跃的上皮细胞，包括一些肌上皮细胞作为分枝系统的衬里。作为大量产乳的第一步，怀孕期间参与循环的激素引起导管细胞增殖和导管终末部分生长并分枝，形成略为膨大的囊，即腺泡 (alveoli) (图16-28)。衬

在腺泡里的细胞(图16-29)是分泌细胞,但尚未开始泌乳(图16-30),直到婴儿出生后通过母体内参与循环的激素的重新组合,才刺激了分泌细胞的泌乳。孩子断奶和停止吸乳时,

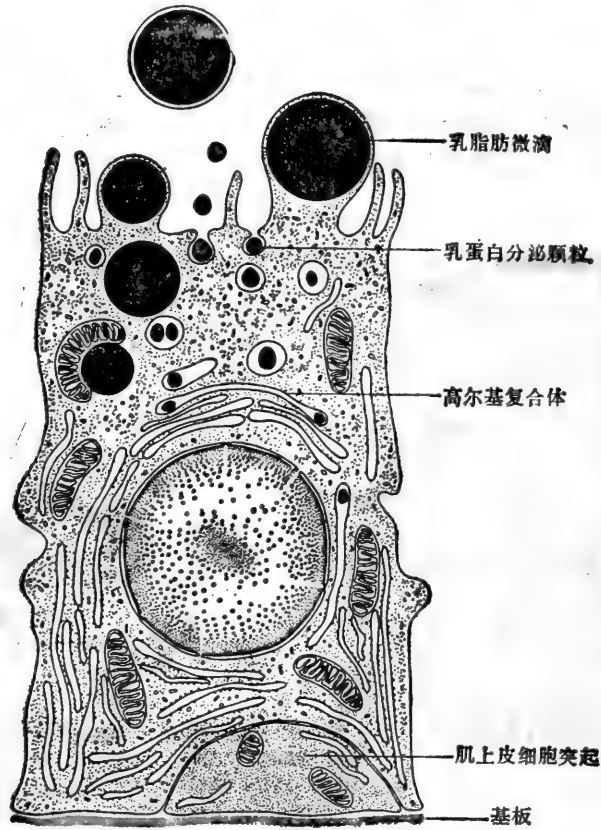


图16-30 正在泌乳的乳腺泌乳细胞示意图。单一类型的细胞产生乳蛋白和乳脂肪两种物质。蛋白质是以通常细胞的外排方式分泌出来,而脂肪是以被有质膜的小滴离开细胞的方式释放出来。

分泌细胞退化,巨噬细胞清除其残骸,大多数腺泡消失,腺体回复到静止状态,直到下次怀孕,整个周期再重新被启动。因而乳腺在控制和细胞更新的周期以及此过程的空间结构方面都与上皮有很大的不同。

### 小结

许多组织,尤其是快速更新的组织——如肠的衬里细胞,皮肤的表皮层和血液——都是依靠干细胞来更新的。根据定义,干细胞具有无限的分裂能力,有些形成分化的子代细胞,其余的仍保留为干细胞。皮肤组织的表皮干细胞位于基底层并和基板相接触。干细胞的子代一离开这层就开始分化。当它们朝外移动时,连续合成了类型不同的角蛋白,直至最后细胞核退化,形成无生命的角质化细胞外层,最终从皮肤脱落。在表皮薄的区域几乎都组建了增殖单位或柱,在各自的底部都有一个“永生”的干细胞。干细胞的命运是受外界因素控制的,例如和基板的接触。干细胞的增殖率是根据表皮厚度自动平衡地来调节的。和表皮关联的腺体,如汗腺和乳腺存在着干细胞,但细胞更新的方式是不同的。

## 由多潜能干细胞进行更新：血细胞的形成

血液含有许多功能不同的细胞类型,从氧的输送到抗体的形成。然而,所有的血细胞其生活史却有一定的相似性。它们有一部分时间生活在别的组织中,而另一部分时间则自由地循环在血流里。它们的寿命都有限,但在动物的整个生命过程中不断地产生。最显著的共同点是,它们最终都来自同一类型的干细胞。造血的(hematopoietic)(或称形成血的)干细胞是多潜能的,可以形成各种不同类型终末分化的血细胞。

血细胞(图 16-31)可按红细胞或白细胞分类。红血细胞或红血球(erythrocytes)携带着血红蛋白遍布整个机体。白血细胞或白血球参与抗感染的战斗,吞噬、消化掉细胞残骸,它们可以越过血管壁,迁移到多种组织去执行这些任务。此外,血液中还有血小板(platelets),它们不是完整的细胞,而是从巨大细胞,也称巨核细胞(megakaryocytes)脱离下来的细胞碎片,或称“微细胞”(micicells)。血小板控制着血液的凝集和帮助修复血管壁的缺损。

一个红细胞或一个血小板和另外的红细胞或血小板是彼此相似的,而白细胞却存在着许多不同的类别。根据光学显微镜下所见的外形,传统地把白细胞分成五大类:嗜中性细胞(neutrophils)(也称多形核白细胞 polymorphonuclear leucocytes,因为它们有不规则的叶状核),嗜酸性细胞(eosinophils),嗜碱性细胞(basophils),淋巴细胞(lymphocytes)和单核细胞(monocytes)(见表 16-1)。这些细胞中的一些细胞的细微结构如图 16-32 所示。嗜中性细胞、嗜酸性细胞和嗜碱性细胞可合归一类,通称为粒细胞(granulocyte)。它们含有大量的溶酶体,分泌小泡或颗粒,并且根据颗粒着色性质上的差异分别给它们取名。染色性质上的差别主要反映化学与功能上的区别。嗜中性细胞是最普

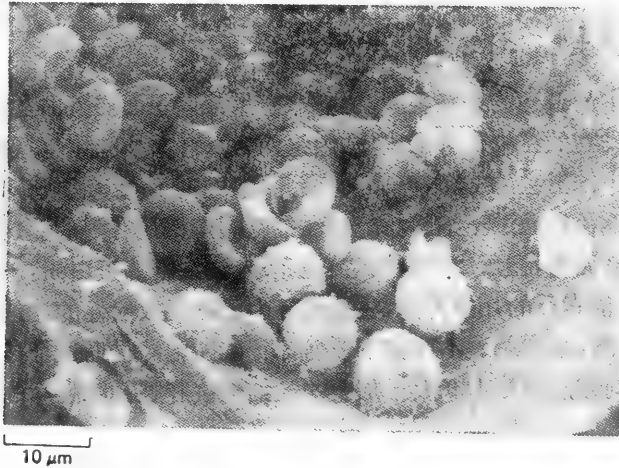


图16-31 哺乳动物小血管中的血细胞扫描电镜照片。较大的、表面粗糙的球形细胞是白细胞;较小、较为光滑扁平的细胞是红细胞。(引自 R. G Kessel and R. H. Kardon, *Tissue and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, San Francisco: Freeman, 1979 ©1979, W. H. Freeman and Company)

通的一类细胞,从事吞噬、杀伤和消化细菌的功能。淋巴细胞是由功能上异质的,全部与免疫应答有关的细胞群组成;此外,还有看来像淋巴细胞的杀伤细胞,在免疫反应中起着辅助细胞的功能,但它们不是免疫系统本身的一部分。单核细胞,在离开血液时变成巨噬细胞,它们能通过吞噬作用除掉入侵的微生物、异物和细胞残骸。嗜中性细胞和巨噬细胞是机体主要的“专业吞噬细胞”。

不同类别的血细胞具有不同的细胞数目,每一类细胞的产生都是根据需要个别调整的。血细胞的生成必然涉及某些复杂的控制机理,我们对这些的了解仍然是很不完全的。要分析血细胞形成过程,比起如皮肤表皮层组织的转换来要困难得多。在表皮,存在着有规则的空间组织结构,因而容易追踪表皮的更新过程,也容易鉴定其干细胞;而血液的情况却不如此。研究血液细胞的转换要依靠更复杂的实验技术,涉及放射性示踪,把细胞从一个动物转移到另一个动物,以及各类细胞和它们的子代细胞的离体培养研究。

表16-1 血细胞

细胞类型	主要功能
红细胞(红血球)	输送氧气和二氧化碳
白细胞(白血球)	
粒细胞	消灭入侵的细菌
嗜中性细胞(多形核白细胞)	
嗜酸性细胞	消灭较大的寄生虫和调节过敏性炎症反应
嗜碱性细胞	在一些免疫反应中释放组胺和5-羟色胺
淋巴细胞	产生免疫应答
杀伤细胞	杀伤病毒感染细胞和一些肿瘤细胞
单核细胞	在组织中成为巨噬细胞
巨核细胞,产生血小板	引起凝血

### 新的血细胞在骨髓产生<sup>23</sup>

红细胞是血液中最普通的细胞类型。当成熟时,装满了血红蛋白,特别是没有通常的细胞器。成年哺乳动物的红细胞甚至连核、内织网、线粒体、核糖体也是缺乏的,它们是在发育过程中从细胞中排出去的(图 16-33)。因此,红细胞不能生长或分裂;要形成更多数量的红细胞唯一的途径是通过干细胞。其次,红细胞的寿命是有限的。这是可以应用短暂剂量放射性铁处理来证明,在形成红细胞时它们参入红细胞的蛋白质,一直保持到红细胞死亡。给予放射性同位素后的几个月内,在血循环中已标记放射性的红细胞的比率大致是恒定的,随后开始下降,直到最后不再留下任何标记红细胞。借助这个技术确定了人体血循环中红细胞的平均存活期为 120 天,陈旧的红细胞被肝脏和脾脏中的巨噬细胞捕获和消灭。

白细胞(白血细胞)的细胞数目比红细胞要少(在血液中的比例大约是 1:1000)。不同类型的白细胞具有不同的更新率。大部分粒细胞在迁移到结缔组织前只在血循环中待几个小时,而在结缔组织内的时间稍长一些。例如,嗜中性细胞离开血液后活上几天,随后死亡。相反,单核细胞能持续作为血液外巨噬细胞的时间可达几个月,甚至数年。各类

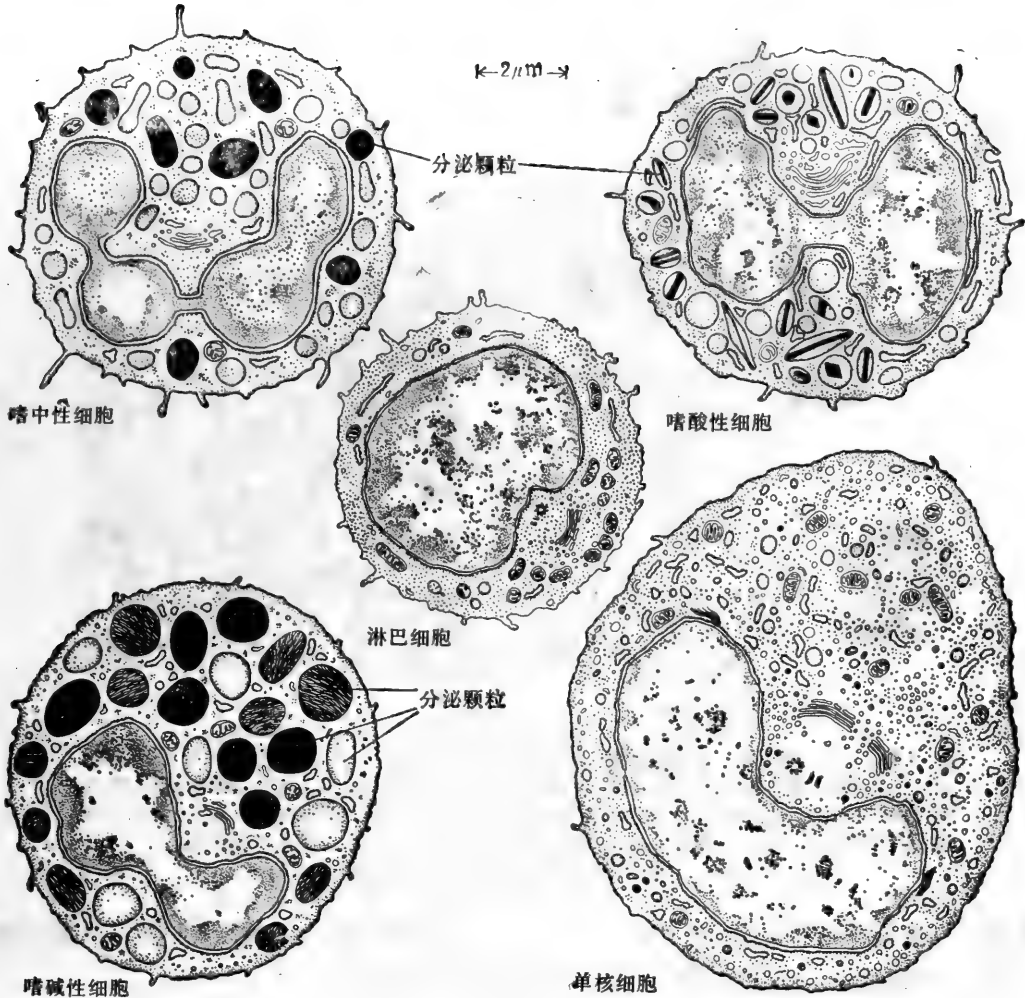


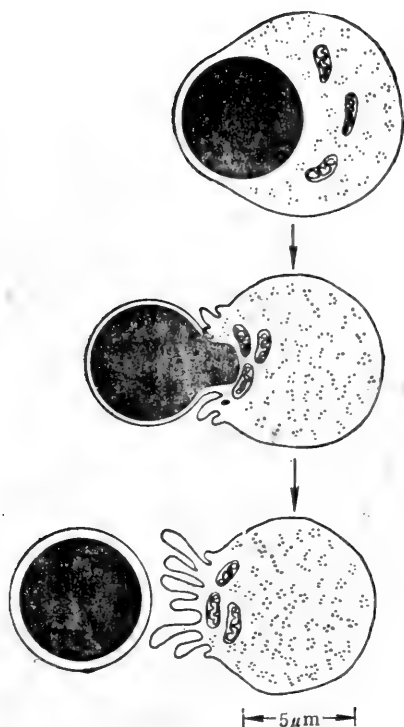
图16-32 在血循环中所观察到的主要白血细胞(白细胞)类型的超薄切片,展示了所观察到的各种内部结构。所有这些细胞都从相同的多潜能干细胞发育而来。

淋巴细胞的生活史就更复杂,它们将在第十七章讨论到;虽然有一些淋巴细胞能在血流和其他组织间来来往往,而大多数淋巴细胞在形成后几天或几周内就得死亡。

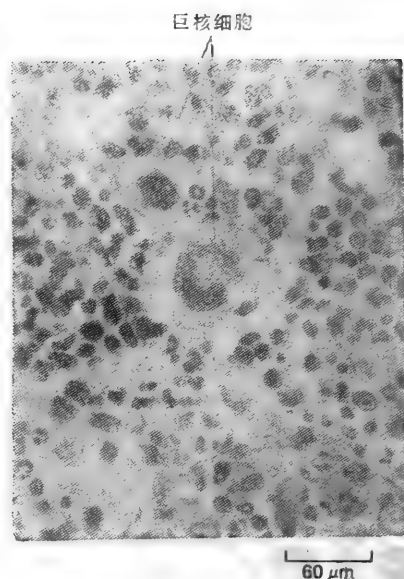
所有这些类型细胞的更替务必按适当速率来产生。为了保持红细胞数目的稳定,新细胞必须以一个极迅猛的速率来生成(在人体,每秒钟需形成  $2 \times 10^6$  以上的红细胞)。在哺乳动物,这些新的红细胞主要在骨髓产生。在骨髓人们能够鉴定红细胞的前身细胞,它们含有血红蛋白,但仍有细胞核。根据血红蛋白量的多少能够排出这些前身细胞的先后次序,代表成熟红细胞在发育中的连续阶段。在骨髓,三类未成熟的粒细胞和巨噬细胞是相当容易识别的。成熟时,巨核细胞仍然留在骨髓中,这是它的最突出的特征之一(图 16-34)。巨核细胞不寻常的巨大(直径达  $60 \mu\text{m}$ ),具有非常多极的核,细胞质被弯弯曲曲的膜层再度分隔(图 16-35)。血小板起源于巨核细胞较外区域大量脱离出来的小泡。

骨髓中不同类型的血细胞是相互搀和在一起的,并且也和脂肪细胞以及形成纤细的





**图16-33** 一个未成熟的红血球(红细胞)离开骨髓通向血液循环前排出细胞核的示意图。被排出的核将被存在于骨髓的一个巨噬细胞吞噬和消化。剩下的线粒体和核糖体也将在一两天内失去。



**图16-34** 光学显微镜照片示骨髓中两个巨核细胞。和周围的骨髓细胞相比较,巨核细胞的巨大实际上是由于它们具有高度多倍体的核。

胶原纤维网架的成纤维细胞搀和在一起。另外,充分供应整个骨髓组织以管壁很薄的血管,新生的血细胞就被排入到此血管,从而离开骨髓,进入血流(图 16-36)。

### 骨髓含有能建立造血集落的多潜能干细胞<sup>25,26</sup>

由于骨髓细胞排列杂乱无章,除了立即就要成熟的前身细胞外,是难以确认任何前身细胞的。在任何明显分化前仍处于早期发育阶段的相应细胞,外形是十分酷似的,至于终极干细胞的形状尚属猜测。事实上,要去证明这些干细胞确实是集中在骨髓,或者要确定每一类血细胞是否具有特殊干细胞类型,单从描述性研究是不可能获得成功的。然而,这些问题可以通过实验手段来给以回答。大多数至关重要的信息来自小鼠的研究。

倘若将动物进行大剂量的 X 射线照射,机体各组织的细胞分裂,包括血细胞的分裂都得停止。X 射线引起染色体断裂和其他不可逆的损伤,致使丧失产生新细胞的能力,这样,动物在几天内就会死亡。但是,只要把健康的,免疫上相容供体的骨髓细胞输入照射动物,就可拯救照射动物的生命。在输入的骨髓细胞中,显然存在着一些能在照射动物体内形成集落的细胞,并且通过造血组织重新装备受照射的动物。

脾脏是致使集落得以发展的组织之一,它是血细胞生成的另一个重要部位。输入健康供体细胞后的一周或两周内,检查照射小鼠的脾脏,可以观察到许多明显的结节,每个



结节中发现含有大量正在增殖的造血组织(图 16-37)。散在的结节提示, 每个结节可能有点象培养板上的细菌集落, 每一个细胞克隆是由单个开创细胞繁衍而来的; 并且借助遗

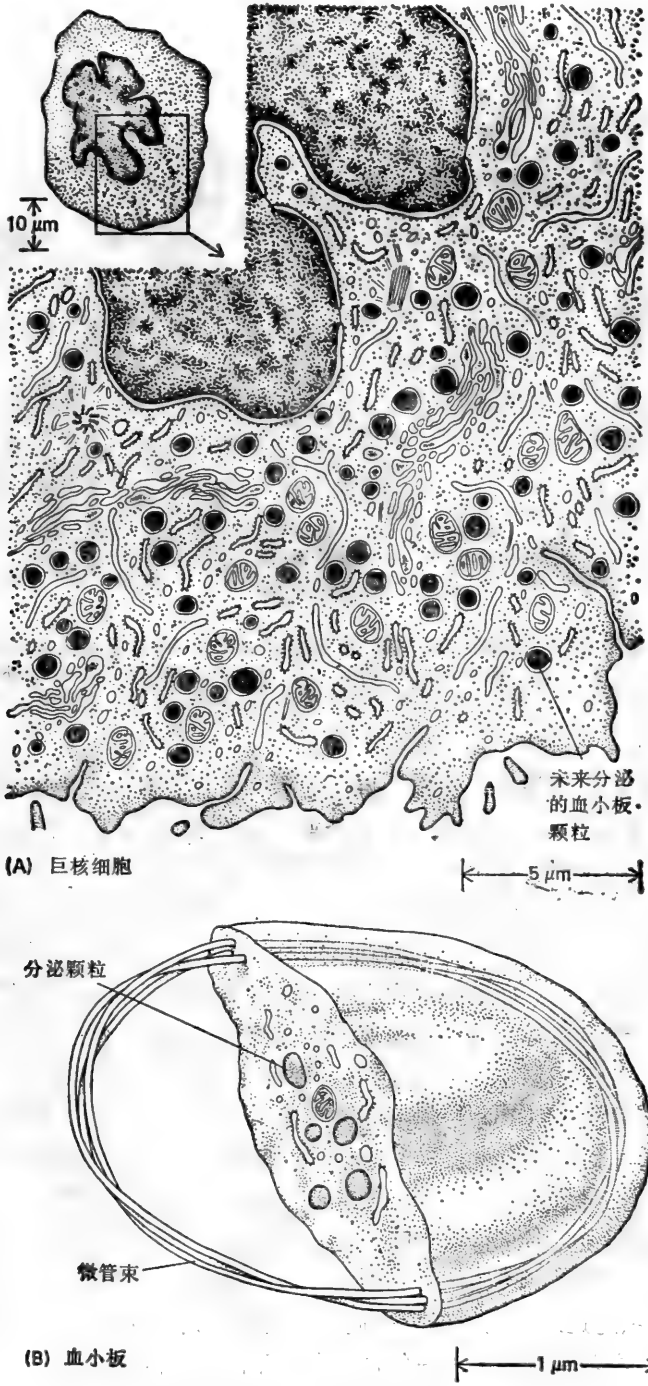


图16-35 (A) 一个巨核细胞(切面图解) (B) 血小板之一(根据立体剖面描绘)。注意维系血小板形状的四周的微管带。(引自 R. V. Krstić, *Ultrastructure of the Mammalian Cell: An Atlas*. Berlin: Springer, 1979)

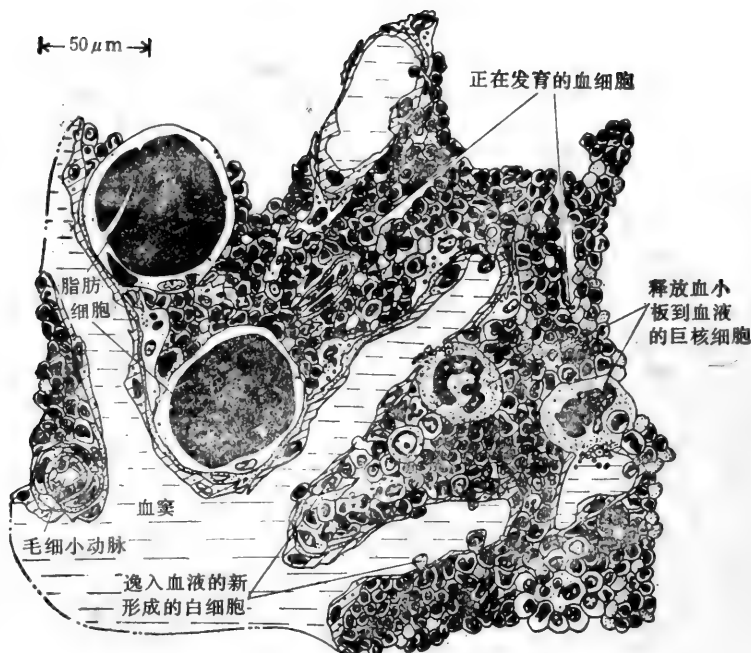


图16-36 局部骨髓切片。骨髓组织是成年人新生血液的来源。各种类型血细胞的前身细胞在骨髓是不容易区分的。因此,实际上的骨髓似乎比此更为混乱。(引自 L. Weiss and R. O. Greep, *Histology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.稍加修改)

传标志物能够证明这种看法是正确的。每个集落的创建者称作为集落形成单位 (colony-forming unit, CFU)。有一些 CFU, 若非全部, 应是干细胞, 因为来自它们的一些集落在不断地产生新的终末分化细胞的同时, 能无限期地自我更新。

这类实验表明, 造血干细胞存在于血液循环和骨髓中, 虽然细胞数目较少; 这些细胞能够离开血流并在一些组织内, 例如脾脏, 定居和增殖。这种集落形成能力在造血组织的胚胎发育中是很重要的。血细胞的形成首先在远离胚外区的中胚层发生, 随后在肝和脾脏, 最后在骨髓产生, 在骨髓血细胞的形成将持续于成体的终生。在正常发育中, 似乎很可能由来自别处的干细胞在脾脏, 肝脏和骨髓中相继地形成集落。

为了证明至少有一些 CFU 是能形成许多不同类型血细胞的多潜能的干细胞, 只需检查个别生长良好的脾脏集落的组成就足以说明问题了。检查发现其中有一些脾脏集落是一个由成熟的红细胞、巨核细胞、粒细胞和巨噬细胞组成的混合体。通过稍复杂一些的技术, 还有可能证明, 主要在机体其它区域发育的淋巴细胞也能和其他血细胞类型一样起源于同一的克隆。(有证据表明肥大细胞有类似的来源, 通常在血液中不会遇到肥大细胞, 但能在结缔组织的边缘找到它们。炎症反应过程中, 在结缔组织中的肥大细胞分泌肝素和组胺。)因此, 有着来自骨髓——能产生所有不同类别的血细胞——的 CFU 干细胞 (图 16-38)。当然, 它们的子代可以在几个不同分化途径中间作出一个选择。这个选择可能是随机的, 或许也有可能, 例如, 受干细胞的环境控制的。尽管存在许多争论, 但是是什么控制着这种选择的问题仍归悬而未决。

## 特化血细胞的数目通过定型后的细胞分裂来扩增<sup>27</sup>

一旦一个细胞已分化成红细胞,或粒细胞或某种其他类型的细胞,就不能再返回,因为分化态是不可逆的。因此,在它们发育的某些阶段,多潜能干细胞的子代必须不可逆地定型或决定沿特殊途径分化。这个定型作用(commitment)发生在什么阶段? 根据对骨髓简单的显微镜检查就清楚表明,远在成熟的分化细胞借以形成的最终分裂之前,细胞的定型作用早已发生了,因为人们能够辨认出这些已显示开始分化的征兆但仍处在增殖阶段的特化的前身细胞。因此,这似乎在定型向一定途径分化后,接着是一连串的细胞分裂,以扩增一定分化类型细胞的数目。通过这个方法,很少数的多潜能干细胞用来产生庞大数目的分化血细胞。再者,还证明扩增分裂受重要控制,以按需要产生每一类型的血细胞。这种控制作用对定型生成红细胞的细胞谱系得到尤其清楚的证明。

## 红细胞的产生是通过定型后细胞分裂的激素调节来控制的<sup>25,28</sup>

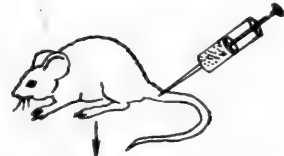
促红细胞生成素(erythropoietin)是一种糖蛋白激素,分子量约 46 000,主要在肾脏产生。红细胞的缺乏(例如失血后),会刺激肾脏中的细胞合成和分泌促红细胞生成素到血流内。(反之,过量红细胞抑制了促红细胞生成素的产生。)促红细胞生成素又转而刺激红细胞的生成。由于在血流中促红细胞生成素水平增加后的短短一天或两天里就可以观察到新的红细胞释放到血流的速率变化,所以该激素一定是作用在十分接近成熟的红细胞前身细胞上的。在定型为分化的红细胞系以后,细胞对促红细胞生成素就变得十分敏感。这种敏感性可用来表示红细胞前身细胞已在分化道路上走了多远。

把已分散的骨髓细胞作培养,只有当培养液里含有促红细胞生成素,才会有红细胞集落的发生。如果处在适当低的激素浓度中,长出的集落相对就小,每集落里的红细胞不超过 60 个,集落的发生需几天时间。这些集落的每一个显然都是由一个前身细胞来创建的[称为一个红细胞集落形成单位(an erythrocyte colony-forming unit)或(CFU-E)],它是对红细胞生成素高度敏感的,大概六次分裂或少于六次分裂后,形成了成熟的红细胞。此外,骨髓样品中这种前身细胞的数目取决于培养前整体动物先前接触促红细胞生成素的程度。如果动物血循环中促红细胞生成素的浓度异常之高,就会发现培养中产生

x 射线照射停止了血细胞的产生;  
如不改进一步处理,动物就会死亡



注入取自健康供体的骨髓



小鼠存活: 注射后二周,  
许多健康血细胞在循环中出现



检查脾脏揭示, 不寻常的  
结节在它的表面呈现



每个脾脏结节含有一个  
造血细胞的克隆,  
这是从注射骨髓细胞中  
的一个细胞繁衍下来的

图 16-37 图解输入健康供体造血干细胞在经高剂量照射的小鼠脾脏内繁衍生长的实验。

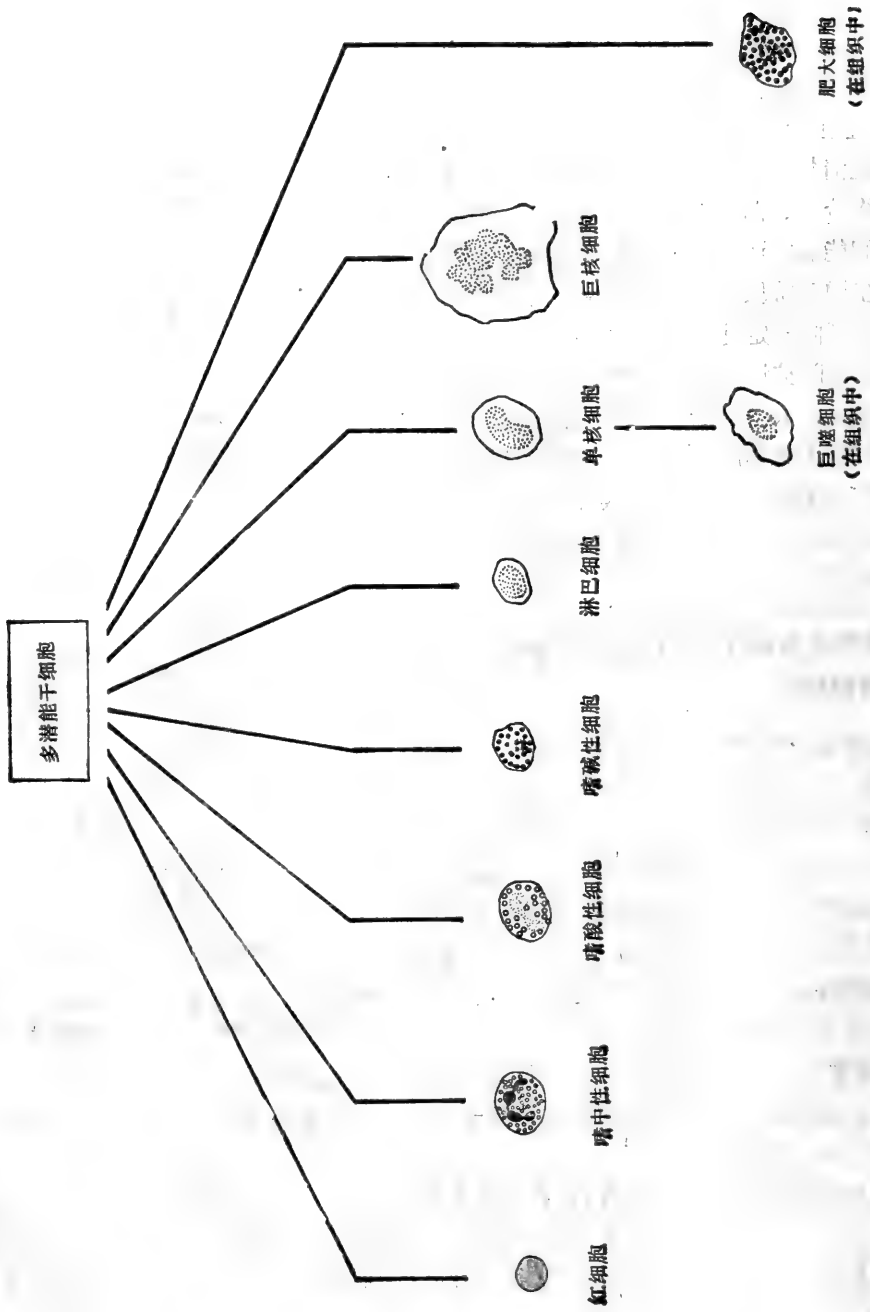


图16-36 多潜能造血干细胞衍生的不同细胞类别。

红细胞集落的 CFU-E 细胞数异常的多。这似乎表明，骨髓中 CFU-E 细胞本身准是由一类较早期的前身细胞产生的，这些前身细胞的增殖也是受了促红细胞生成素的刺激。

这个结论经过组织培养的进一步研究而肯定。倘使培养液里促红细胞生成素的浓度增加到适合产生小的红细胞集落量的 10 倍，就可观察到一种更大的集落类型，每个集落包含有 5000 个以上的红细胞(图 16-39)。要长成这些集落需要一周或十天的时间。相反，形成一个小的红细胞集落只需两天时间。产生大集落的前身细胞称为红细胞突增-形成单位 (erythrocytic burst-forming unit 或 BFU-E)。BFU-E 和多潜能干细胞不同，BFU-E 对促红细胞生成素起反应，通过增殖产生红细胞。BFU-E 也与 CFU-E 不相同，BFU-E 需要较高水平的激素来刺激并且成为成熟的红细胞以前要经历多达 12 次的分裂周期。BFU-E 和 CFU-E 在细胞大小上也各异，通常沉降技术可把它们区分。一个特征上位居 BFU-E 和 CFU-E 两者之间的中间细胞也已观察到。因此，BFU-E 似乎是已定型向红细胞分化的，并且是早于 CFU-E 的祖细胞(图 16-40)。

定型为红细胞的前身细胞显然经历了连续几轮的细胞分裂，在此期间它们变得对促红细胞生成素逐渐越益敏感。一直到 CFU-E 期以后，才不受阻遏地大量产生编码血红蛋白的 mRNA 和血红蛋白。促红细胞生成素的影响提供了一个有力的手段来控制红

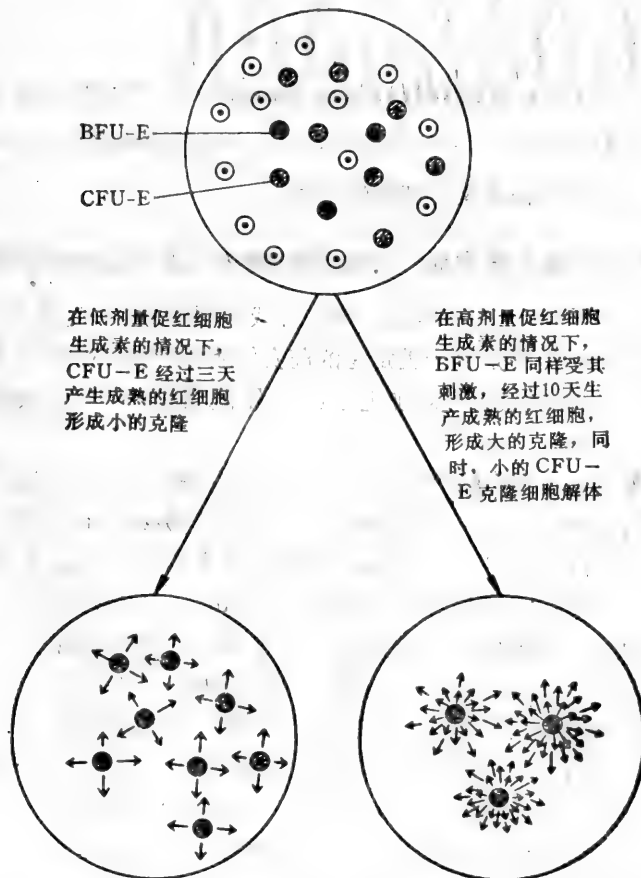


图16-39 显示促红细胞生成素影响骨髓细胞分化成为红血细胞的组织培养实验示意图。BFU-E 和 CFU-E 是两类红血细胞前身细胞,通过对激素的反应可以把它们区分。

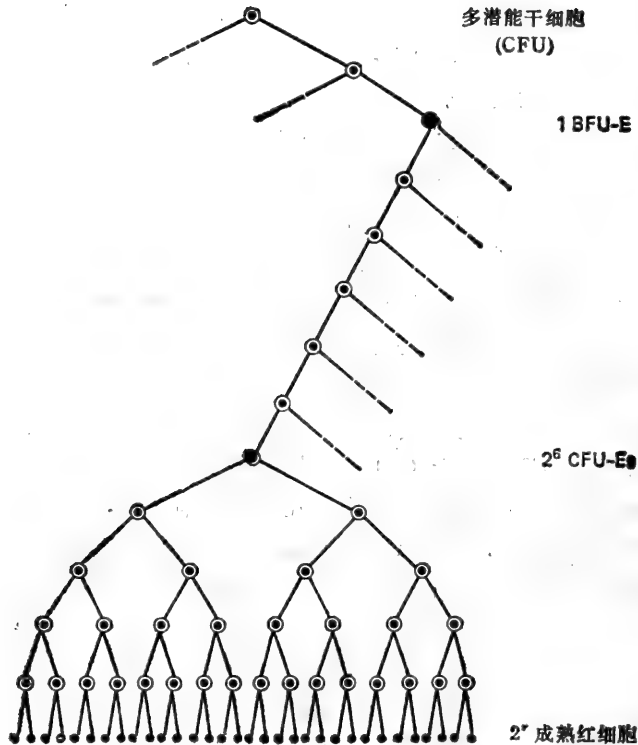


图16-40 显示多潜能干细胞 (CFU)、BFU-E、CFU-E和成熟红细胞之间关系的谱系示意图。

胞的产生而又不致扰乱其他类型血细胞的产生。

### 特异的糖蛋白激素控制着不同类别已定型血细胞生成前身细胞的存活和命运<sup>29</sup>

不断增多的证据显示,存在着与促红细胞生成素相类似的其它激素。它们是应各类白细胞之需而产生的,似乎是每一类定型的前身细胞都需要特异的糖蛋白因子,如果没有这类适合的因子,细胞就会死亡。加上了这类因子,定型的细胞就会增殖产生分化的子代。

嗜中性粒细胞和巨噬细胞的产生提供了一个饶有兴趣的例子。这两类细胞都起源于相同的前身细胞,在这个意义上来说,嗜中性粒细胞和巨噬细胞是不会形成其他类型细胞的,而且前身细胞的分裂能力也是有限的。前身细胞依赖于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*, 或 *GM-CSF*) 而存活。这个活性分子是分子量约为 23 000 的糖蛋白,由体内许多不同类型的细胞分泌产生。此活性分子在血液中的浓度因感染而急剧上升。当骨髓细胞放入内含 *GM-CSF* 的培养皿中培养时,就会形成约达 10 000 个细胞的集落,集落仅由粒细胞和巨噬细胞组成。把单个前身细胞取出来(显微镜下显微操作),单独放入具有 *GM-CSF* 的小孔中培养,长出的细胞克隆可以由粒细胞或巨噬细胞,或者两种细胞混合组成。为了试验 *GM-CSF* 本身是否能指导这种分化方向的选择,可把由单个分裂细胞产生的未分化的两个子细胞取出来,其中一个放入含高浓度 *GM-CSF* 的培养小孔,另一个放入低浓度的培养小孔。有时两个姊妹细胞都可能形成同一种细胞类型的集落。但当它们出现差别时,它们总是按可预测的方向分化的:即

在高浓度 GM-CSF 中生长的集落由粒细胞组成,而在低浓度 GM-CSF 中生长出来的集落由巨噬细胞所组成。这提示,在粒细胞-巨噬细胞的共同前身的生活史中存在着一个阶段,在这个阶段,前身的预定命运被定型得更为狭窄,在两种命运中选定这一种或那一种,并且这种选择可能是受环境中 GM-CSF 的浓度来决定的。随着技术的发展,例如在控制条件下研究单个造血细胞的技术发展,就有指望澄清许多运用混合细胞群体证明是难以解决的问题。

## 小结

许多不同类型的血细胞都起源于一个共同的多潜能干细胞。在成年机体,它们主要在骨髓产生。胚胎发育期间,在血流中循环的多潜能干细胞是能在骨髓、脾脏或肝脏定居下来,并在那里建立新的造血细胞集落。每一类成熟血细胞的生成速率很大程度上是通过定型为特殊分化系后,完全分化前的不同的血前身细胞所经历的一系列的分裂来调节的。在红细胞世系,当它们分裂时,已定型的细胞对促红细胞生成素的敏感性越益增加。此激素是应红细胞之需由肾脏产生的,并且通过诱发定型细胞的分裂和完成其成熟来刺激红细胞的产生。此外,还有相类似的因子控制着各种定型的白细胞前身细胞的存活和行为。

## 静止的干细胞: 骨骼肌

“肌肉”一词包括多种细胞类型,所有这些细胞都专司收缩,而在其他方面却不一样。正如在第十四章所注意到的,包含肌动蛋白和肌球蛋白和受钙离子调节的收缩器是一般真核细胞的基本特征,然而那些收缩器高度发达的特化细胞,却具有一些独特的方面。哺乳动物具有四大类专司收缩的细胞;骨骼肌细胞、心肌细胞、平滑肌细胞和肌上皮细胞(图16-41)。它们在功能、结构和发育上都有所不同。尽管它们通过肌动蛋白和肌球蛋白都能产生收缩力,但是所应用的肌动蛋白和肌球蛋白的类型的氨基酸顺序略有差别,其空间排列上也不相同,并且与控制收缩的几套不同的蛋白质相联系。

骨骼肌细胞是肌肉细胞中最熟悉的成员,实际上承担了所有的随意运动。骨骼肌细胞可以很大(在成人,可达 0.5 m 长,细胞直径可达 100 $\mu$ m),由于它们的形状,常被称为肌肉纤维。每个肌肉纤维是一个合胞体,在一个共同的细胞质内含有许多核。心肌细胞、平滑肌细胞和肌上皮细胞较为寻常,只有单个细胞核。心肌细胞类似骨骼肌细胞,都有排列成行的肌动蛋白和肌球蛋白细丝,细胞呈现横纹。与此相反,平滑肌细胞所以如此称呼,是因为它们不呈横纹。平滑肌功能多种多样,从把食物沿消化道向前推进直到因冷和恐惧使毛发耸起。肌上皮细胞与其他所有肌肉细胞都不相同,它们位于上皮,起源于外胚层,没有横纹。它们构成了肛膜的扩张肌,也用来排出各相应腺体产生的唾液、汗液和乳汁(见图 16-29)。

这四大类肌肉细胞可以进一步分成不同的亚类,每一亚类细胞都有自己独特之处。我们在这里不准备对它们继续作比较,而要集中论述骨骼肌细胞精巧奇妙的发育方式和不寻常的修复手段。



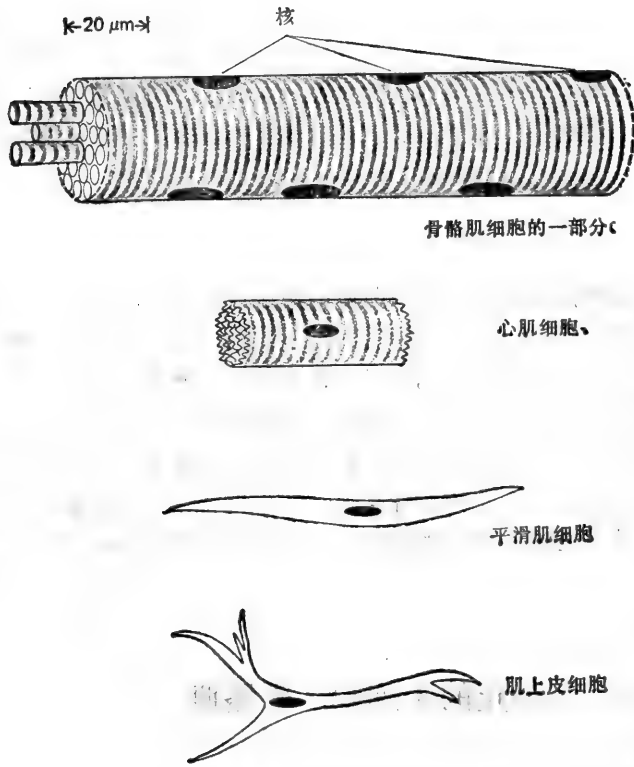


图16-41 哺乳动物的四类肌肉细胞。

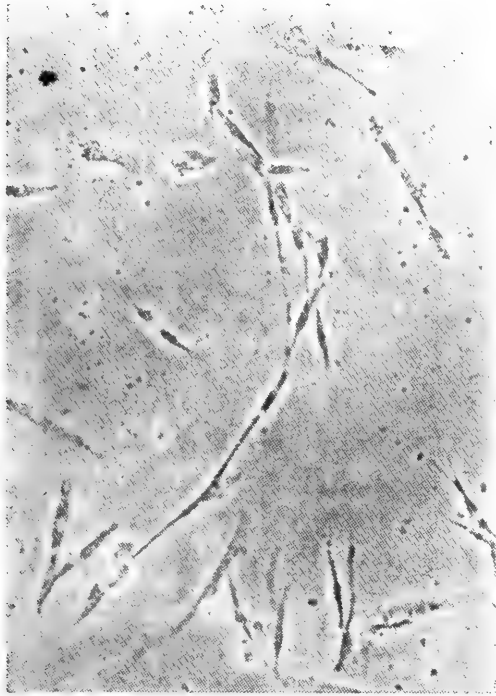
### 骨骼肌细胞是不分裂的<sup>30</sup>

细胞分裂要求细胞质和细胞核在转变和运动时十分精确地协调。对骨骼肌来说这一过程将会是异乎寻常的复杂和困难重重的,因为骨骼肌细胞不是只有一个细胞核,而是多核的,并且其胞质中装满了排列有序的肌动蛋白和肌球蛋白。事实上,骨骼肌细胞是不分裂的。每个细胞核均含有二倍体的 DNA 量,并不能复制自己的 DNA。大部分骨骼肌细胞有可能在动物终生存活下来,而有些细胞可能受到不同方式的损坏。鉴于骨骼肌细胞是不分裂的,失去的细胞就不可能通过活细胞的倍增来增补。骨骼肌细胞的补充只有通过重新激活胚胎中形成骨骼肌细胞的过程来实现。

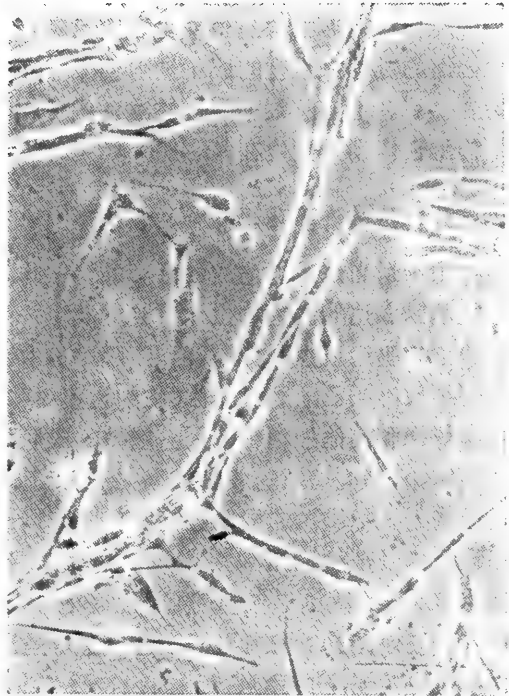
### 新的骨骼肌细胞通过成肌细胞的融合而形成<sup>31</sup>

前一章叙述了起源于脊椎动物胚胎很早期体节的一些细胞是如何决定为成肌细胞的(骨骼肌细胞的前身)。成肌细胞能够,也确实进行着分裂,在此整个期间保持着明显未分化,并与邻近的间叶细胞很难区别。为了形成多核的骨骼肌细胞,在适当时候,一个成肌细胞和另一个成肌细胞融合,随细胞的融合它们陡然开始合成分化肌肉特有的特异蛋白(图16-42)。融合包含有成肌细胞间某种形式的专一的相互识别,因为成肌细胞不会和邻近的非成肌细胞融合。

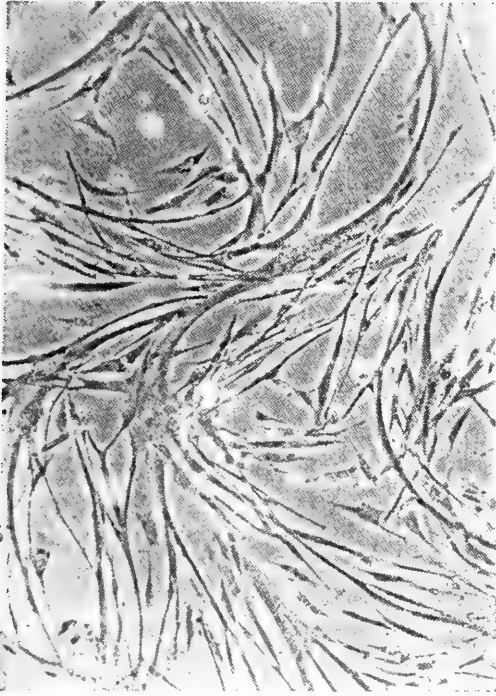
在组织培养条件下,成肌细胞保持增殖作用可长达两年之久;在这段时间里,成肌细胞



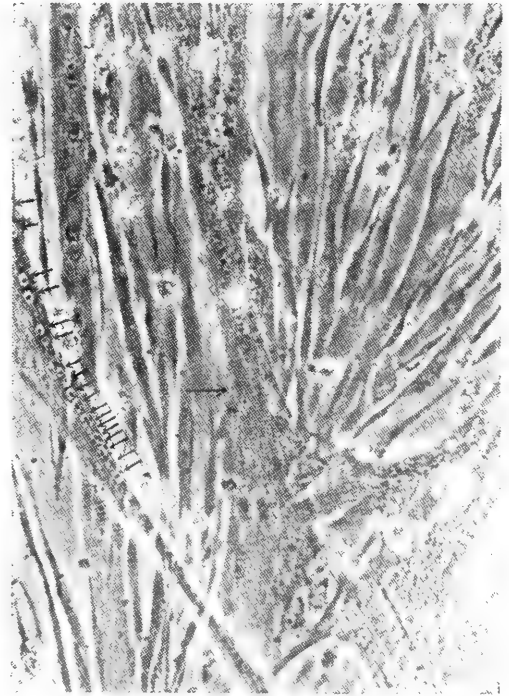
(A) 100 μm



(B) 100 μm



(C) 100 μm



(D) 50 μm

**图16-42** 成肌细胞将在培养条件下增殖，排成一列，随后融合成多核的肌肉细胞。图片(A)至(D)是活体培养成肌细胞的相差显微照片。(D)是更高倍的放大照片，显示收缩器发育出刚刚开始可见的条纹(长箭头)和单个细胞内许多核的累积(短箭头)。(Rosalind Zalin 赠)

仍保持着对培养条件适当变化作出反应而发生融合和分化为肌肉细胞的能力。融合是一个合作的过程,融合成肌细胞会改变培液的成分,通过这种方法来促使其他成肌细胞的融合。各个成肌细胞融合的准备似乎和它们的细胞分裂周期活动相关联,并且成肌细胞的融合作用只发生在 G<sub>1</sub> 期。

### 肌肉分化要求许多不同基因在表达时的协调变化<sup>32</sup>

由于适当地改变培液成分会触发培养成肌细胞同步地分化,所以成肌细胞为分化期间基因表达的调控的生化研究提供了一个便利的系统。通过许多特征性蛋白,包括特殊类型的肌动蛋白、肌球蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白(全部收缩器)、磷酸肌酸激酶(用于专门的代谢)、乙酰胆碱受体(使细胞膜对神经刺激变得敏感)所显示的差异可以把成熟的肌肉纤维和其他细胞相区别。增殖成肌细胞不具有上述这些蛋白质,或者其量微乎其微。例如,鸟类增殖成肌细胞里是检测不到肌肉特有的肌球蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白亚基的。把增殖成肌细胞放入降低增殖和促进分化的培液里触发后约 12 小时,成肌细胞开始融合时,方能初次检测到这些蛋白质的合成。肌肉特异蛋白的产生是和相应种类信使 RNA 的浓度增加密切平行;此处基因表达似乎是在转录水平调控的。在培液改变后 40 小时内,许多肌肉特异蛋白合成速率是以每分钟每个细胞核至少 500 个分子,最大可达 40 000 个分子的系数来增加的。七个亚基(肌球蛋白重链,二个肌球蛋白轻链,原肌球蛋白和肌钙蛋白各两个亚基)的每个亚基,在 10% 范围内,是以相同速率合成的。蛋白质增加的时间过程也实际上是相同的。尽管在定量的细节上有点差异,但是对于其他肌肉-特异蛋白一般活动的型式却是相同的。然而,当分化的成肌细胞开始合成肌肉-特异蛋白时,通过双相聚丙烯酰胺凝胶电泳分析技术检测到其他许多蛋白质的生成率也发生了变化:有些蛋白质合成关闭,其余的蛋白质合成上升,达到一个高峰,随后下降下来,其余的从一个稳定水平转向另一个水平,等等。要了解这个复杂活动型式是如何控制和协调的似乎还有一段漫长的路程。

### 一些成肌细胞在成体内作为卫星细胞保留下来<sup>30,33</sup>

虽然不成熟的合胞体肌肉细胞可以靠征集更多的成肌细胞与其融合来增大,但是关于组织生长和更新的基本要点是,一旦成肌细胞已经融合,就不再可能进一步分裂。倘若胚所有的胎成肌细胞都同时相互融合,此后就不会再有成肌细胞剩留下来,随着胚胎的生长,就不可能有骨骼肌细胞数量上的增加。事实上,在很长的发育期间融合过程是蹒跚进行的,而且成肌细胞的贮存可以通过分裂来补充,使得成肌细胞永远不会耗尽。即使在成体,总有几个小而扁平并无活性的成肌细胞和成熟的肌肉纤维以紧密接触的方式靠在一起(图 16-43)。如果肌肉受到损害,这些称为卫星细胞的成肌细胞就被激活——它们开始增殖,并且它们的子代细胞融合成新的肌肉纤维。同时,卫星细胞是一个自我更新的细胞群,是终末分化细胞的源泉,它们是骨骼肌的干细胞。

### 骨骼肌纤维的分化态能通过电刺激调变<sup>34</sup>

终末分化的骨骼肌纤维不是完全相同的。但它们之间的差别和血细胞间的差别是不一样的,它们在从共同干细胞分化的过程中并不是不可逆地被决定。

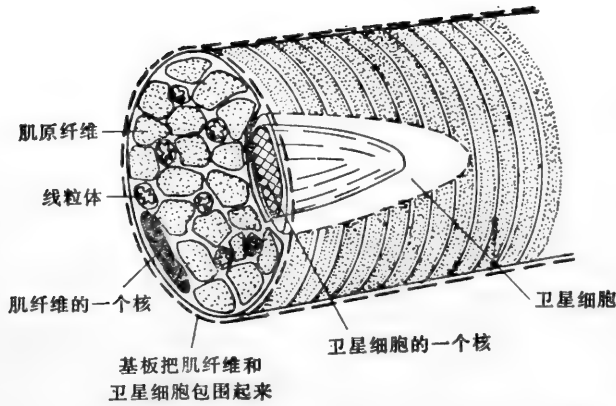


图16-43 肌肉卫星细胞(静止的成肌细胞)被紧压在多核的肌肉纤维表面

有两大类肌纤维很容易识别。一类是红肌纤维 (red muscle fibers), 如鸡的暗肌 (dark meat), 富含和氧结合的肌红蛋白 (myoglobin)。另一类肌纤维是白肌纤维 (white muscle fibers), 如鸡的白肌 (white meat), 它们所含的肌红蛋白就少得多。(同样有居中的肌纤维, 但我们将集中讨论红肌纤维和白肌纤维。) 不同的肌红蛋白——一种与血红蛋白类似的分子——的量的不同反映了不同氧需求的代谢差异; 红肌纤维专门适用于氧化磷酸化, 白肌纤维专门适用于无氧酵解。不同类型的代谢又转过来维持不同类型的收缩活动。红肌纤维对刺激产生慢收缩反应, 较能耐受疲劳和最有效地产生持续力。白肌纤维对刺激产生快收缩, 较易疲劳和最有效地胜任快的、间歇性运动。红肌纤维和白肌纤维具有不同类型的由不同基因转录而来的收缩蛋白(例如肌球蛋白)。有些肌肉主要由红(或慢)肌纤维组成, 另一些主要由白(或快)肌纤维组成, 而大部分肌肉却是两类肌纤维的混合体。

肌肉纤维是接受神经的指令而起作用的, 倘若肌肉的类型和所收到的神经指令不能匹配, 那么刚才指出的收缩性质上的特化作用将毫无效果。于是所观察的匹配效应是如何产生致使传递持续收缩指令的轴突支配红肌纤维, 而传递快而间断收缩指令的轴突支配白肌纤维呢? 通过大鼠相邻的两块大腿肌肉, 一块是慢收缩肌肉, 另一块是快收缩肌肉的实验, 可以回答这个问题(图16-44)。把到达这两块肌肉的神经切断, 随后作互换连接, 以使每根神经再重新去支配与原来性质相反的肌肉, 肌肉的性质因此发生变化: 快肌变成慢肌, 慢肌变成快肌。神经细胞显然支配了肌肉分化态的选择。姑且不论在这两种神经之间是否可能存在着其他差别, 但

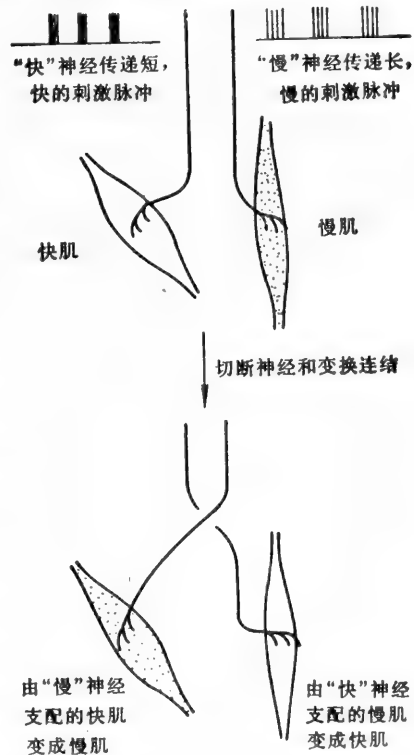


图16-44 调换“快”神经到慢肌和“慢”神经到快肌的结果。每个神经传递的电刺激方式控制神经支配肌肉的分化特征。

至少这点是肯定无疑的,那就是,它们发出不同兴奋方式的信号。“慢”神经倾向于传送较长的一阵阵爆发的低重复率的动作电位,而“快”神经倾向于传送短的一阵阵爆发的高重复率的动作电位。这些肌肉刺激方式能用切断神经和通过插入金属电极直接刺激肌肉的方法来模拟。用这种方法人为地以慢电震击方式刺激肌肉几个星期,肌肉收缩就会变慢,以快电震击方式刺激肌肉,肌肉收缩就会变快。由此看来,电刺激方式控制了肌肉细胞基因表达的模式,这是分化状态调变的另一个例子:尽管这可以改变肌肉的肌球蛋白、肌红蛋白的含量和它的代谢酶的数量,但基因表达的变化是有限制的和可逆的,肌肉纤维仍然是肌肉纤维。

## 小结

骨骼肌细胞代表脊椎动物四大类特异收缩细胞中的一类。它们负责随意的运动。每个骨骼肌细胞是一个合胞体,由单核的成肌细胞融合而成。成肌细胞能行有丝分裂,但多核的骨骼肌细胞是不能分裂的。成肌细胞的融合行为通常和肌肉细胞分化的开始相偶联。在成年生涯,一些成肌细胞作为卫星细胞持续处于静止状态。当肌肉细胞受损时,它们作为干细胞重新恢复增殖和融合来替代已失去的肌肉细胞。成熟骨骼肌细胞的分化状态根据它们从神经细胞接受的电刺激类型来调变。

## 软的细胞和坚硬的基质: 骨骼结缔组织的生长、更替和修复<sup>35</sup>

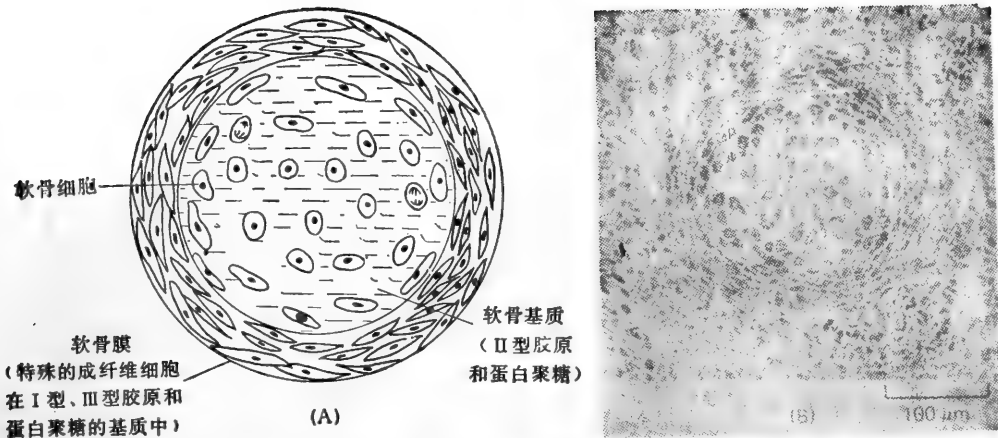
骨骼肌借以活动的分节的坚硬支架是由骨组成的。尽管骨很坚硬,但骨决不是永久性的或不变的组织。骨的坚硬的细胞外基质遍布活细胞占据的小管和孔穴,这些活细胞致力于不停息的骨改建过程。一类细胞拆除老的骨基质,另一类细胞则忙于新骨基质的沉积,这为骨内基质更新和替换提供了途径。

鉴于基质的刚性,致使骨组织只能通过外积作用来生长,这就是说,通过新的基质和细胞放置在硬组织的游离面上。凭借生长方式的这种限制,有助于维护成体一生中的骨骼结构。在胚胎,骨的外积性生长一定要和其他组织的生长保持协调,使得机体的体型能按比例生长,而不致有生长比例的严重失调。

就大部分骨骼来说,尤其是四肢长骨和躯干协调生长是通过复杂的策略来完成的。在胚胎,先有一套很小的由软骨构成的骨的“比例模型”(“scale models”)。每个比例模式生长并随着新的软骨形成,老的软骨就为骨所替代。软骨生长和侵蚀以及骨的沉积作用在成年骨的发育期间是如此绝妙协调,以致长达半米的成年骨和最初不过几毫米长的软骨模型几乎有完全一样的形状。我们不准备详细论述这一过程的几何学,而将着重讨论构成软骨和骨生长与更替的形式,这种生长形式涉及胚胎和成体。

### 软骨细胞能通过膨胀来生长<sup>35,36</sup>

骨和软骨的合作取决于它们完全不同的特性。这两类组织都是由分泌大量胶原的细胞外基质的间质细胞组成的。不过骨基质是坚硬的,软骨基质却是可变形的。由于已包埋在基质里的软骨细胞分泌更多包围在它们周围的基质,结果,和骨不同,软骨可以通过



**图16-45** (A) 一根软骨切片示意图,示周围的纤维性软骨膜,每个软骨细胞占据着一个陷窝。(B) 鸡胚软骨横切面光学显微照片,此图代表了软骨的早期发育。当组织生长时,每个软骨细胞的基质变得越多,在软骨和软骨膜之间的界线变得更加鲜明。

膨胀来生长。

软骨细胞是相互隔离的,每个软骨细胞占有一个小腔或陷窝(lacuna)(图16-45)。软骨通常无毛细血管,来自远离血管的营养物质和气体以扩散方式经基质供给软骨细胞。致密的胶原结缔组织软骨膜(perichondrium)最大量地把绝大部分软骨包围在内(图16-45),随着软骨细胞分泌新的基质,软骨由内向外扩展,而纤维性软骨膜的作用象紧身胸衣防止由此引起的形状改变。新的细胞在生长过程中形成:一个隔离在基质陷窝内的软骨细胞会分裂成两个细胞,随后它们每个细胞继续分泌更多基质,使得一个基质层很快在它们之间形成,结果成双成对相邻的姊妹细胞构成了显微镜下所观察到的软骨细胞显露的特征。每个成对细胞可以再分裂,形成一个细胞家族,各个成员又分泌基质,由此逐渐和它们的亲属离开(图16-46)。

软骨的新细胞也可以从软骨膜得到补给。软骨膜细胞,类似成纤维细胞,分裂并发生改变,开始分泌软骨基质到细胞周围,迅速成为成熟的软骨细胞。这一过程好像本章前述现象(即软骨细胞能转化为类似成纤维细胞)的逆转。

### 成骨细胞分泌骨基质而破骨细胞侵蚀它<sup>35,37</sup>

与软骨细胞相比,骨是更复杂的组织。骨基质是由成骨细胞(osteoblasts)分泌的,成骨细胞位于现存的骨基质表面并把刚形成的骨质沉积在基质上面(图16-47)。有些成骨细胞在骨表面保持着游离状态,而其余的成骨细胞逐渐包埋在它们自己的分泌物里。刚刚形成的物质(主要成分是胶原)称为类骨质(osteoid)。由于磷酸钙晶体(更准确地说是羟基磷灰石)在基质中沉积,类骨质很快转变为坚硬的骨基质。一种牢固地和胶原及羟基磷灰石两种物质结合在一起的骨特异蛋白,骨粘连蛋白,(osteonectin),看来为晶体生长提供了场所并把胶原和羟基磷灰石固定在基质中。一旦原来的骨形成细胞现称骨细胞(osteocyte)被束缚在基质里,骨细胞就没有机会进行分泌和分泌大量基质。和软骨细胞一样,骨细胞在基质中也占有一个小腔或陷窝,但与软骨细胞不同的是,骨细胞不和其伙伴隔离。由每个陷窝辐射出来的微细管道或小管内含有属于骨细胞的突起,使它们能和邻近



细胞形成间隙连接。虽然骨细胞网络本身不分泌或者不侵蚀骨基质，然而它们在控制分泌或侵蚀骨基质的活动中可能起主要作用。在成骨细胞沉积骨基质时，破骨细胞 (osteoclasts) 则把它侵蚀掉 (图16-48)。这些巨大的多核细胞是一类巨噬细胞，和其他巨噬细胞一样，它们起源于骨髓造血组织的单核细胞。这些前身细胞被释入血流，汇聚在骨的消融部位，在那里它们融合形成多核的破骨细胞，紧贴在骨基质的表面，把骨基质吃掉。

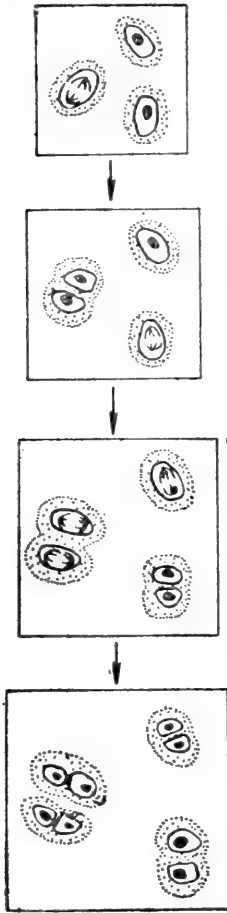


图16-46 软骨的生长。软骨组织随着软骨细胞分裂和产生更多基质而扩展增大。图片上的阴暗部分是围绕软骨周围新合成的软骨基质。软骨生长也通过来自软骨膜的成纤维细胞及其转变成软骨细胞的方式来补充。(见图16-45)

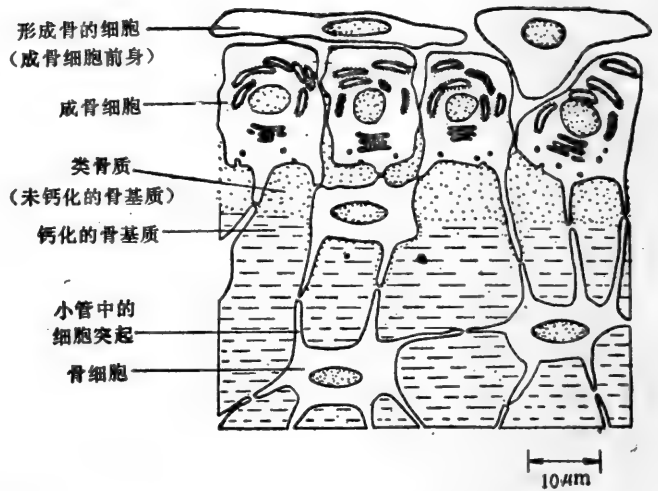


图 16-47 示意图示排列在骨表面的成骨细胞是怎样分泌骨的有机基质的 (类骨质)，而当成骨细胞被包埋在基质中时，又是怎样转变为骨细胞的。骨基质沉积后不久就发生钙化。

关于这个过程存在着许多未解决的问题。尤其是，在一个特定的骨表面是什么因素决定骨基质是应由成骨细胞来产生，还是应由破骨细胞来消融？骨具备相当能力改造自身结构，通过这个途径来适应施加其上的负荷。这意味着骨基质的沉积和消蚀在某种程度上是受局部机械应力控制的。按照一个理论认为，这种应力可能通过形成细胞对其敏感的局部电场来作用于细胞的：基质中胶原纤维就可能介导这种作用，因为胶原纤维是压电物质，这就是说，当胶原纤维受到机械应力时就会在电学性质上极化。且不论其作用机理可能是什么，看来很可能是与骨细胞有某种关系：因为在骨细胞死去的骨基质区域 (如中断血液供应)，骨基质就会及时地被侵蚀掉。

破骨细胞能深遂地穿透到致密的骨内，形成小腔，这些小腔随后被其他细胞侵入。毛细小管长到这类小管的中央，管壁衬有一层成骨细胞。这些成骨细胞产生同心的一层层新骨，逐渐填满腔体，仅在新血管周围留下一个狭窄的小管道。众多的成骨细胞陷入骨基



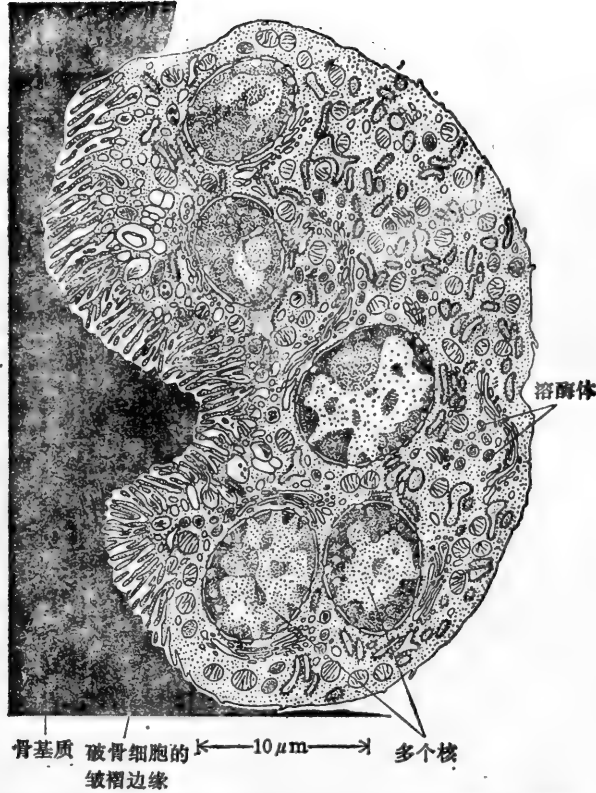


图16-48 破骨细胞是侵蚀骨基质的巨大细胞。此处显示的是破骨细胞的横切面。(引自 Krstic, R. D. Ultrastructure of the Mammalian Cell: An Atlas. Berlin: Springer, 1979)

质中,成为同心圈的骨细胞存活下来。一些小管给骨组织填满之同时,其他管道则给破骨细胞钻孔打眼,穿透老的同心层,这样永不停顿地改建下去致使在致密骨质观察到所展现的美丽的多层次的基质图案(图 16-50)。

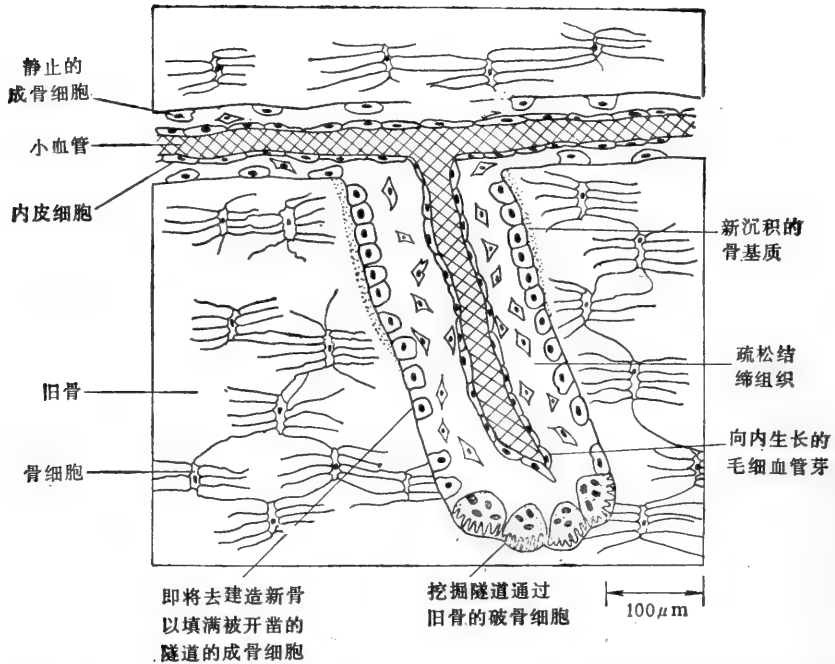
### 破骨细胞侵蚀软骨为骨开道<sup>25</sup>

在发育过程中,软骨被骨替代(图 16-51),也认为是取决于破骨细胞的活动。软骨成熟时和骨一样,通过磷酸钙晶体在基质中沉积,软骨就开始在一些区域矿物化。与此同时,在这些区域的软骨细胞膨胀、死亡,留下大的空腔,破骨细胞和血管随后进入此腔侵蚀矿物化的软骨基质,而成骨细胞尾随它们开始产生骨基质。成年长骨中仅剩余的存活软骨是在骨与另一骨连接的关节部位,形成骨表面光滑覆盖的薄薄一层组织。

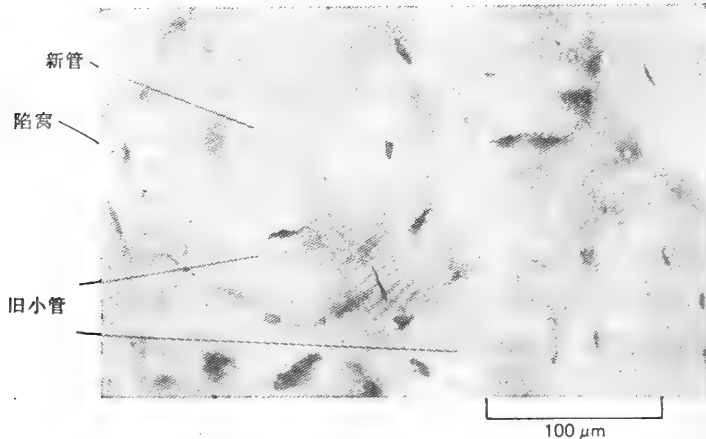
能够形成新软骨的一些细胞持续存在于把骨包围起来的结缔组织里。倘若骨被折断,骨折邻近细胞就会以原来胚胎过程的大致相仿的重演方式来修复受损的骨组织,在修复过程中,软骨首先把骨折两端搭接起来,随后由骨来替代。一根骨犹如一个完整机体,是一个动态系统,通过各种具有相反活性的专门化细胞之间的平衡来保持它的结构。

### 小结

包埋在固体基质中的细胞有软骨和骨两种细胞。软骨具有可变形的基质和能通过膨



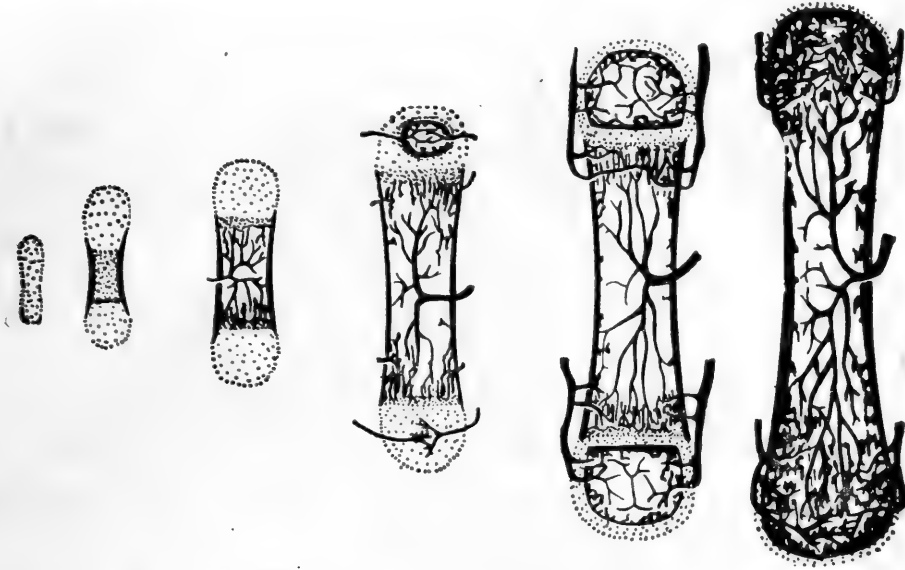
**图16-49** 致密骨改造示意图。一小组一起行动的破骨细胞开凿了一条穿过旧骨的小隧道,每天大约以 $50\mu\text{m}$ 的速度向前推进,随后成骨细胞进入小隧道,衬在其壁上开始形成新骨。与此同时,毛细血管在隧道的中央向下抽出新芽。最后这个隧道将被同心层的新骨填满,仅留下一个狭窄的中央管道。每个管道除了为破骨细胞和成骨细胞提供进入的通路外,还具有一条或一条以上的血管,通过血管把骨细胞生存必需的营养物质带入。特别在成年健康哺乳动物,每年大约骨的5—10%是以这种方式来更替的。



**图16-50** 部分长骨横剖面的显微照片。此切片是由磨骨工具制备而成的骨磨片;坚硬的基质被保存下来,但无细胞,然而被骨细胞占据的陷窝和小管清晰可见。交替着的亮和暗的同心圈与骨基质连续层交替的胶原纤维方向相对应,骨基质由生命期间衬其管壁的成骨细胞产生(此处所示的照片是通过对于部分相交偏振光滤片间的样品的观察)。注意观察右下方具有狭窄中央管道骨的旧同心层系统已部分被较新的系统贯穿和替代。较新系统的中央管估计还要增大,因为它仍处在被灌注的过程中。

胀来生长,而骨却是坚硬的,只能在它的表面通过沉积作用来生长。然而,骨通过侵蚀骨基质的破骨细胞(特殊的巨噬细胞)和分泌骨基质的成骨细胞的联合作用使骨能不断的改

造。有些成骨细胞作为骨细胞被埋在基质里,在骨基质的更替中起调节作用。大多数长骨由细小的软骨‘模型’发育而成,随着长骨的生长,通过成骨细胞和破骨细胞联合作用,软骨‘模式’就起着骨沉积的模板作用。在成年骨折修复中,骨折间隙首先由软骨把它搭接起来,然后被骨替代。



**图16-51** 从一个小的软骨模型发育成骨的示意图。未钙化的软骨显示为灰白色,钙化软骨显示为深灰色,骨为黑色,血管为彩色。软骨不能转变成骨,但通过破骨细胞和成骨细胞的作用可逐渐被骨所代替,它们侵入软骨与血管有关。破骨细胞侵蚀软骨和基质,而成骨细胞分泌骨基质。骨化过程从胚胎开始,直到青春末期才臻完善。注意并不是所有骨组织都是按照这种方式发育的。例如,颅骨的膜骨是直接以骨板来形成,不存在任何先有软骨的模型。

### 成体身体的区域稳定性<sup>38</sup>

我们已讨论了各类组织细胞是如何维持它们的分化状态,新产生的细胞如何替代失去的细胞,以及如何改造和更新细胞外基质。但是,不同类型的细胞为什么不会逐渐地杂乱无序和搞错地方呢?为什么整个结构不会萎缩、弯曲或新旧部分交替时不会改变它的大小比例呢?

当然,在某种程度上来说,随着时间流逝,机体是会萎缩和变形的,这也就是衰老的一部分表现。但通常毕竟十分罕见。骨骼虽在不停息地改造,但它提供了一副体积大小上几乎没有变化的坚实支架。这是由于骨的各部分的更新并非一蹴而就,而是一点一点地完成的,颇象一座大厦的砖块是一块一块地更换一样。倘若机体的大部件整个被挪去,剩下的结构无疑会发生变化。假如把牙齿一股脑儿拔除,就会造成下颌骨的变形(图 16-52)。

机体许多软部件的生长和更新受体内平衡控制,以致每一组成部分都被调整到适当位置。表皮扩展以覆盖体表,当最终目标达到时,通过接触抑制效应中止了细胞的迁移;为着把创伤造成的裂口填平补齐,结缔组织只生长到恰好所需的程度;如此等等。但除此之外还有更多的要求。各类分化细胞不仅必须维持正确的相对量,还必须维持正确的

相对位置。组织更换必然涉及细胞移动。而细胞移动一定会受到某种方式的限制：细胞必定受到区域性的制约。

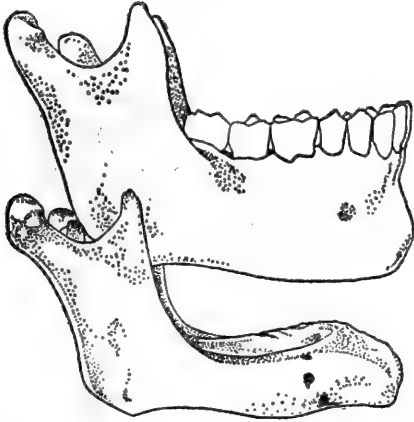


图16-52 此图上部表示一个正常人的颌；下部显示，如果没有了牙齿，骨是如何改变形状的。（引自 R. J. Goss, *The Physiology of Growth*, New York: Academic Press, 1978）

这些限制因素是各种各样的。例如，腺体和其他专门化的细胞群通常包含在坚韧的结缔组织被膜里，假如它们脱离自己所处的正常环境，失去它们赖以生存的特异生长因子，某些类型细胞就会死亡。然而，不同细胞为保持各得其所，也许最重的策略要算选择性粘附：相同类型细胞容易粘合在一起，在实体块如平滑肌，或在上皮层如肠的衬里。

### 上皮组织结构有助于细胞保持在适当区域

上皮细胞通过相互粘连及与基板的附着使它们约束在适当位置。基板在两个区室——上皮组织和位于它下面的结缔组织之间形成了一条双方严格遵守的边界。在正常个体，仅有少数特殊类型的细胞，例如淋巴细胞、巨噬细胞和神经细胞的突起能越过这个屏障。

上皮细胞通过相互粘连及与基板的附着使它们约束在适当位置。基板在两个区室——上皮组织和位于它下面的结缔组织之

间形成了一条双方严格遵守的边界。在正常个体，仅有少数特殊类型的细胞，例如淋巴细胞、巨噬细胞和神经细胞的突起能越过这个屏障。上皮层除了是构成上皮层的细胞和这些细胞子代的禁锢处以外，还能够形成一个容纳其他细胞的围栏。譬如在血管系统内衬在血管里的内皮细胞层包围着血细胞。与此类似的，衬在肠里的上皮防止肠结缔组织细胞错入肠腔。机体大部分细胞类型包括许多经历快速更换的细胞类型是象上皮层那样安置的。因此，由上皮建成的身体的区室化对于保持细胞适当隔离和把它们限制在恰当范围起着至关重要的作用。

### 正常体细胞为了生殖细胞的生存而注定要死亡<sup>39</sup>

本章开始，我们曾提出可把机体当作一个社会或生态系统，其成员是细胞。本章最关心的事情与生态学家相类似：出生、死亡、住处、领域限制、群体大小的维持，等等。但显然缺少一个生态学论题：自然选择。我们没有谈论过体细胞间的竞争和突变。其理由是，一个健康机体在这方面就是一个十分独特的社会：这是一个对于各类成员，除一类外，绝对利他主义是至高无上的行为准则的社会。为了让生殖细胞有独自存活的机会，每一个体细胞注定要死去，不留下后代。然而，在这一点上并没有什么玄奥的。虽然体细胞死去了，但它们帮助了它们所携带基因的永存，因为机体是一个克隆，并且体细胞的基因和生殖细胞的基因是相同的。产生终末分化的基因组是成功的，因为这种基因组也产生生殖细胞，由于它们亲属的自我牺牲，生殖细胞得以存活下来。

有利于密切亲属的利他行为的进化，社会生物学家已作过许多讨论。我们所见的利他行为有如双亲对下代的关心照料，尤为显著的例子是工蜂对蜂后的照管。诸如蚂蚁、蜜蜂和黄蜂这一类社会昆虫所显示的独特的利他行为是能用它们有性生殖周期的独特遗传学来解释的，这种独特的遗传学致使这些物种的昆虫的姊妹间比大多数其他物种的姊妹间、或兄弟间，或实际上是双亲和子代间，具有更多相类似的基因组。于是为蚂蚁、蜜蜂或黄蜂

姊妹间带来裨益的利他行为比其它物种相同的利他行为更能促进支配这一行为的基因的存活。在形成多细胞植物或动物体的细胞社会中,基因组不仅相类似而且完全相同,因而人们就不应为利他主义在这里达到登峰造极程度而感到惊异了。

诚然,一个克隆的个别细胞并不一定遵循这一分工和利他主义的方针,因为成千上万个由单个亲代细菌繁衍的遗传上同一的大肠杆菌就是相互竞争而不是相互合作的。但是一旦在进化中形成了基因组传播的合作性策略,集体之个别成员产生导致任何非利他行为的突变都将招致特大的灾难局面。机体内一个突变细胞的自私行为会殃及整个多细胞体系的未来,换句话说,体细胞群体内的突变和自然选择作用就是一种绝后的方法。这一诱因招致的祸患其危害程度有多大?在进化中形成了哪些预防性措施?

### 癌细胞破坏利他的社会行为准则”

在人的一生中大致发生了 $10^{16}$ 次细胞分裂。突变作用会时时刻刻自发地发生:要正确估计出人细胞突变的平均速率是困难的。但有可能,平均每个细胞分裂中每个基因大约有 $10^{-6}$ 次突变。这样在任何个体一生中一个典型基因很可能经历约有 $10^{10}$ 次不同诱因的突变。在这些突变细胞里肯定无疑存在许多无视正常控制或比非突变的细胞增殖得更快的细胞。从这种观点出发,癌的问题似乎不在于癌为什么发生,而在于癌为什么不是如此频繁地发生。为什么我们永远不会被一个在选择上比我们健康正常细胞优越的细胞突变克隆所征服?

回答是复杂的。举个例子来说,假定肠上皮内的一个细胞经历了一次增加细胞分裂率的突变。其结果将取决于突变发生时细胞所处的部位。假如突变细胞位于隐窝颈部,它与它的突变后代仍会以通常方式被移动到绒毛外表面,就此排入肠腔并清除掉(见图16-20)。要确立一个在体内持续存在的克隆,突变作用就必须发生在干细胞。然而,单单这一点还不会出现即刻的危险。每个隐窝代表一个独立的增生单位,隐窝彼此之间被一个暴露区域有效地隔离开来,在该区域细胞发生终末分化并遭到破坏。因此,一个单单比其他细胞增生快一些的突变干细胞能在自己所处的隐窝和绒毛内繁衍,但突变细胞的后代却不能从一个隐窝越入另一个隐窝,就好像这些细胞如若要移居到肠的其他部分时所要求的那样。要造成危险,肠上皮突变干细胞就必须破坏把正常细胞保持在适当地点的区域约束性。它们一定要浸润或转移(invade 或 metastasize)。由于某种原因,突变细胞一定会生长和播散到位于它下面的结缔组织中去,正常细胞则由于基板的阻挡和受上皮细胞行为准则的支配而做不到这一点。或者突变细胞准会派遣殖民者,横行于相异区域并在正常细胞不能增殖的环境里继续增殖。突变细胞增殖过量,但仍留在原处形成良性肿瘤(benign tumors),通过局部外科手术可以去除。相反,癌是恶性肿瘤(malignant tumors),癌细胞不单单越出对它们的增生的正常控制,而且也越出对它们的位置的正常控制。这类细胞在体内播散得越广泛,要用手术根除它们就越困难。

也许畸胎瘤和少数其他病毒诱发肿瘤有例外,一般认为人体癌肿是由突变细胞克隆发展所致。但是机体是以这样一种方式组织起来的,当许多细胞突变时,仅有十分少数突变构成危险。要形成一个癌肿,突变必须发生在一个位置适当的细胞,而且还必须赋予那个细胞复杂的新特征。其实已有证据显示,通常单次突变是不够的:大多数癌肿只有在单个细胞世系发生多次突变后才会显著发展。癌研究的艰巨任务是去分析突变细胞破坏

利他行为准则的诸多不同谋略,以及分析研究它们侵犯和占据通常为其他类型细胞专有的栖生之地的机理。

## 小结

成年脊椎动物机体处在一个动态平衡状态,配备有对细胞增殖的体内平衡控制和防止细胞离开它们适当位置的各种机制。在动物一生中,尽管数目庞大的体细胞突变总要发生,但是所产生的某些不受正常控制的细胞,癌,却相对很少。这很可能大部分是因为恶性肿瘤的形成需要单个细胞同时发生好几次特殊的突变作用,才能使得突变细胞可以无视通常的制约而增殖,并且去侵犯通常它不能进入的机体部位。

## 附 录

### 成年人身体细胞一览表

成年人有多少不同类别的细胞?大部头的组织学教科书会提及各个合格的名称约有 200 种之多。与颜色的名称不同,这些传统的名称不是把一个连续的各部分人为地以一些标志来划分的,就大多数来说,它们代表着不连续的和有明确区别的范畴。在一个特定的种类中,常常存在着一些差异——转动眼球的骨骼肌纤维是纤小的,而移动大腿的骨骼肌纤维却是十分巨大的;耳的不同部位听毛可能是分别针对不同音频的,等等。但是,成体细胞类型的特征之间,例如肌细胞和听毛细胞之间,不存在连续的中间类型。

传统的组织学分类是根据显微镜所见到的细胞形状和结构,以及十分粗糙地根据它们对各种染料的亲和性判断其化学性质来进行的。更精细的方法在传统分类范围内发现更细的类别。例如现代免疫学指出,老的“淋巴细胞”范畴包括 10 种以上完全不同的细胞类型(见第十七章)。同样,药理学和生理学试验揭示,平滑肌细胞存在许多不同差异,例如,子宫壁平滑肌对雌激素是高度敏感的,而在怀孕后期却对催产素是高度敏感的,但肠壁平滑肌不具有这些特征。在这些例子里,细胞生物学家已看到这些区别的化学基础的蛛丝马迹。另外,较重要的差异是第十五章讨论的这类胚胎实验所揭示的。这些实验指出,在许多情况下,来自机体不同位置,表面上很相似的细胞其实是不相同的,这就是说,它们的发育能力和对其他细胞的作用有着本质上的区别。例如,真皮不同区域的结缔组织一定是不相同的,因为它们诱导位于它上面的表皮层细胞表现不同的行为。因此,在例如“成纤维细胞”的类目中有可能存在着许多性质不同的,我们还不能直接通过化学的方法来察觉的不同类别的细胞。

由于这些理由,就其分类的精细度而言,机体任何细胞类型的分类都不免有些人为的情况。此处所给的类目仅仅罗列了大的现在组织学教科书认为有差别的成年人细胞类型,并大致根据功能归类。凡在某种显然需要对传统类目再细分,但这些亚类尚无充分特征的情况下,我们就在此细胞类型的名字后单独写上“各种的”。尤其要说明的,我们不准准备对中枢神经系统的神经细胞作进一步分类。还有,当诸如角质表皮细胞一类单个细胞类型当它成熟时为方便起见先后给予不同名字时,我们列出两条——一条给分化细胞,一条给干细胞。经过这一系列的限制性附文说明,在这一览表中 210 种不同细胞或多或少地体现了目录的详尽无遗和特定的哺乳动物基因组在成年机体正常细胞表型中得以表达

的特色。值得注意的是,所罗列的60%以上的细胞类型是上皮细胞。

### 角质化上皮细胞

- 表皮角质细胞(=分化表皮细胞)
- 表皮基底细胞(干细胞)
- 手指甲和脚趾角质质细胞
- 甲床(nail bed)基底细胞(干细胞)
- 毛发茎(hair shaft)细胞
  - 髓质的(medullary)
  - 皮质的(cortical)
  - 表层的(cuticular)
- 毛根鞘细胞
  - 表层的(cuticular)
  - 赫胥黎层的(Huxley's layer)
  - 汉勒氏层的(Henle's layer)
  - 外表的
  - 毛基质细胞(干细胞)

### 复层屏障上皮细胞

- 舌,口腔,食管,肛道,尿道远端,阴道之复层鳞状上皮的表面上皮细胞
- 这些上皮的基底细胞(干细胞)
- 外表角膜上皮细胞
- 泌尿上皮细胞(衬着膀胱和尿道)

### 专司外分泌上皮细胞

- 唾液腺细胞
  - 粘液细胞(分泌液富含多糖)
  - 浆液细胞(分泌液富含糖蛋白酶)
- 舌埃伯勒氏腺(von Ebner's gland)细胞(分泌液浸洗味蕾)
- 乳腺细胞,分泌乳液
- 泪腺细胞,分泌泪液
- 耳垢腺细胞,分泌耳垢
- 外分泌汗腺细胞,分泌糖蛋白(深色细胞)
- 外分泌汗腺细胞,分泌小分子(明亮细胞)
- 顶浆分泌的汗腺细胞(散发气味的分泌物,性激素敏感的)
- 眼睑莫耳氏腺(gland of Moll)细胞(特化的汗腺)
- 皮脂腺细胞(分泌富于脂质的皮脂)
- 鼻的鲍曼氏腺(Bowman's gland)细胞(分泌液浸洗嗅上皮)
- 十二指肠的布伦内氏腺(Brunner's gland)(分泌碱性粘液和酶)
- 精囊细胞,分泌包含果糖(作为精子泳动的燃料)的精液
- 前列腺细胞,分泌其它精液成分
- 尿道球部腺细胞,分泌粘液
- 前庭大腺(Bartholin's gland)细胞,分泌阴道润滑剂
- 尿道腺(gland of Littre)细胞,分泌粘液
- 子宫内膜细胞,主要分泌糖类
- 呼吸道和消化道分离的杯状细胞,分泌粘液
- 胃衬里粘液细胞
- 胃腺的酶生成细胞,分泌胃蛋白酶原
- 胃腺的泌酸细胞,分泌 HCl
- 胰腺的腺泡细胞,分泌消化酶和重碳酸盐

- 小肠潘尼氏细胞(Paneth cell),分泌溶菌酶
- 肺 II 型肺细胞,分泌表面活性剂
- 肺的克拉拉(Clara)细胞(功能未知)

### 专司分泌激素的细胞

- 垂体前叶细胞,分泌
    - 生长激素
    - 滤泡刺激激素
    - 促黄体(生成)激素
    - 催乳激素
    - 促肾上腺皮质激素
    - 甲状腺刺激激素
  - 垂体中叶细胞,分泌促黑激素
  - 垂体后叶细胞,分泌
    - 催产素
    - 加压素
  - 肠细胞,分泌
    - 5-羟色胺
    - 内啡肽(endorphin)
    - 生长激素抑制素(somatostatin)
    - 胃泌素(gastrin)
    - 胰泌素(secretin)
    - 肠促胰酶肽(cholecystokinin)
    - 胰岛素
    - 胰高血糖素
  - 甲状腺细胞,分泌
    - 甲状腺激素
    - 降钙素(calcitonin)
  - 副甲状腺细胞,分泌
    - 副甲状腺激素
    - 嗜酸细胞(功能未知)
  - 肾上腺细胞,分泌
    - 肾上腺素
    - 去甲肾上腺素
    - 类固醇激素
      - 盐皮质激素
      - 糖皮质激素
  - 性腺细胞,分泌
    - 睾酮(睾丸间质细胞·Leydig cell)
    - 雌激素(卵巢滤泡内膜细胞)
    - 孕酮(破裂的卵巢滤泡的黄体细胞)
  - 肾脏肾球旁器细胞
    - 球旁细胞(分泌肾素)
    - 致密斑细胞
    - 极周细胞
    - 系膜细胞

(未肯定,或许与功能有关;  
可能涉及促红细胞生成素的分泌)
- ### 肠外分泌腺和泌尿生殖道上皮吸收细胞
- 肠刷缘细胞(带有微绒毛)
  - 外分泌腺的条纹导管细胞
  - 胆囊上皮细胞
  - 肾脏邻近小管刷缘细胞
  - 肾脏远侧小管细胞
  - 输出小管不具纤毛细胞
  - 附睾主细胞



附睾基底细胞

### 专司代谢和贮存的细胞

肝细胞

脂肪细胞

白脂

棕脂

肝脏脂细胞

主要作为屏障功能的上皮细胞,肺、肠、外分泌腺和泌尿生殖道的衬里

I型肺细胞(衬肺的空间)

胰腺导管细胞(泡心细胞)

汗腺、唾液腺等不具条纹的导管细胞(各种的)

肾小球壁细胞

肾小球足细胞

汉勒氏祥(细尿管祥)薄片部分细胞(在肾脏)

精囊、前列腺等的导管细胞(各种的)

### 衬在封闭体腔内部的上皮细胞

血管和淋巴管的脉管内皮细胞

有孔的

连续的

脾脏的

滑液细胞(衬在关节腔,分泌大量透明质酸)

浆膜细胞(衬在腹腔、胸腔、心包腔)

衬在耳淋巴管周围空间的扁平细胞

衬在耳内淋巴管腔的细胞

扁平细胞

内淋巴囊柱状细胞

具有微绒毛

不具有微绒毛

“暗深色”细胞

前庭膜细胞(类似脉络丛细胞)

血管纹基底细胞

血管纹边缘细胞

克劳迪乌斯氏细胞 (cell of Claudius)

伯特舍氏细胞 (cell of Boettcher)

脉络丛细胞(分泌脑脊液)

软膜蛛网膜扁平细胞

眼睑状上皮细胞

具色素的

不具色素的

角膜“内皮”细胞

### 具有传送功能的有纤毛的细胞

呼吸道的

输卵管和子宫内膜的(女性)

辜丸网和输出小管的(男性)

中枢神经系统的(衬隔脑腔的室管膜细胞)

### 专司分泌细胞外基质的细胞

上皮的

成釉细胞(分泌牙齿釉质)

耳前庭器半规管细胞(分泌蛋白聚糖)

柯替氏器官 (organ of Corti) 牙间细胞 (分泌覆盖柯替氏器毛细细胞的顶盖“膜”的非上皮的(结缔组织))

成纤维细胞(各种疏松结缔组织、角膜、腱和骨髓网状组织)

毛细血管的外膜细胞

椎间盘髓核细胞

成牙骨质细胞 (cementoblast)/牙骨质细胞 (cementocyte) (分泌牙根的类型骨的牙骨质)

成牙质细胞 (odontoblast)/牙质细胞 (odontocyte) (分泌牙齿的牙质)

软骨细胞

透明软骨

纤维软骨

弹性软骨

成骨细胞/骨细胞

骨祖细胞(成骨细胞的干细胞)

眼玻璃体的透明细胞 (hyalocyte)

耳外周淋巴管空间的卫星细胞

### 收缩细胞

骨骼肌细胞

红(慢)的

白(快)的

中间的

肌梭——核囊的

肌梭——核链的

卫星细胞(干细胞)

心肌细胞

普通的

结节的

浦肯野氏纤维的

平滑肌细胞(各种的)

肌上皮细胞

虹膜的

外分泌腺的

### 血和免疫系统的细胞

红细胞

巨核细胞

巨噬细胞

单核细胞

结缔组织巨噬细胞(各种的)

郎格罕氏细胞 (Langerhan's cell)(在表皮)

破骨细胞(在骨)

树突细胞(在淋巴样组织)

小胶质细胞(在中枢神经系统)

嗜中性细胞

嗜伊红细胞

嗜碱性细胞

肥大细胞

T淋巴细胞

辅助性T细胞

抑制性 T 细胞  
 杀伤性 T 细胞  
 B 淋巴细胞  
   IgM  
   IgG  
   IgA  
   IgE  
 杀伤细胞  
 血和免疫系统的干细胞(各种的)  
 感觉传感器  
 光感受器  
   杆状的  
   锥形的  
     蓝光敏感的  
     绿光敏感的  
     红光敏感的  
 听  
   柯替氏器的内毛细胞  
   柯替氏器的外毛细胞  
 加速度和重力  
   耳前庭器 I 型毛细胞  
   耳前庭器 II 型毛细胞  
 味觉  
   II 型味蕾细胞  
 嗅觉  
   嗅觉神经原  
   嗅觉上皮基底细胞(嗅神经元的干细胞)  
 血 pH  
   颈动脉体细胞  
     I 型  
     II 型  
 触  
   表皮的默克尔细胞 (Merkel cell)  
   特化的触碰初级感觉神经元(各种的)  
 温度  
   特化的温度初级感觉神经元  
     冷感觉的  
     热感觉的  
 痛  
   特化疼痛初级感觉神经元(各种的)  
   在肌肉骨骼系统中的结构和力的本体感受初级感  
   觉  
   神经元(各种的)

## 自主神经元

胆碱能的(各种的)  
 肾上腺素能的(各种的)  
 肽能的(各种的)

## 感觉器官和外周神经元的的支持细胞

柯替氏器支持细胞  
   内柱细胞  
   外柱细胞  
   内指(趾)骨细胞  
   外指(趾)骨细胞  
   缘细胞  
   亨森细胞 (Hensen cell)  
 前庭器支持细胞  
 味蕾支持细胞(I 型味蕾支持细胞)  
 嗅觉上皮支持细胞  
 施旺氏细胞  
 卫星细胞(密封的外周神经细胞体)  
 肠胶质细胞

## 中枢神经系统的神经元和胶质细胞

神经元(类型十分多样化——仍未给以很好分类)  
 胶质细胞  
   星形细胞(各种的)  
   少枝神经胶质细胞

## 晶体细胞

前晶体上皮细胞  
 晶体纤维(含晶体蛋白的细胞)

## 色素细胞

黑色素细胞  
 视网膜色素上皮细胞

## 生殖细胞

卵原细胞/卵母细胞  
 精母细胞  
 精原细胞(精母细胞的干细胞)

## 营养细胞 (nurse cell)

卵巢滤泡细胞  
 支柱细胞 (sertoli cell) (在睾丸)  
 胸腺上皮细胞

[张宗梁译 王亚辉校]

## 第十七章 免疫系统

我们的免疫系统挽救我们免遭某些感染招致的死亡。任何具有先天性免疫缺损的孩子很快就会死去，除非采取一些非常特殊的措施，也就是让他和众多的感染因子——细菌、病毒、真菌和寄生虫——隔离开。事实上，任何免疫缺损的脊椎动物也冒同样的致命危险。

所有脊椎动物都有免疫系统。无脊椎动物中见到的防御系统是更原始的，往往主要依靠吞噬细胞。所谓的专职性的吞噬细胞(主要是巨噬细胞和多形核白细胞)在脊椎动物抵抗感染中也起重要作用，但它们只是一个复杂和巧妙得多的防御战略的一部分。

免疫学，这门研究免疫系统的学问，它的产生是基于一个常见的现象，即人们从某些感染恢复过来以后对该疾病就“免疫”了，也就是他们很少再患同样的疾病。免疫是有高度特异性的：从麻疹复原的个体能抵抗麻疹病毒，但不能抵抗其它常见的病毒，如腮腺炎或水痘的。这种特异性是免疫应答 (immune response) 的基本特点。

免疫系统的各种反应能摧毁和去除入侵的生物以及它们产生的任何毒性分子。由于免疫反应是摧毁性的，因而必须使反应只针对对宿主而言是外来的分子，而不是自身的分子。这种把自身分子和外来分子区别开来的能力是免疫系统的另一个基本特点。有时它不能区分并对宿主自己的细胞起反应；这种自身免疫反应是能致命的。

虽然免疫系统的进化是为了保护脊椎动物抵抗微生物和较大的寄生物体的感染，然而我们对于免疫性的认识大多来自研究实验动物对注入的非感染性物质（如异源蛋白质和多糖）的反应。几乎所有的大分子，只要它对受主是“外来的”都能引起反应；任何能引起免疫应答的物质称为抗原 (antigen)。免疫系统显然能区分彼此非常相像的抗原，例如只差一个氨基酸的两种蛋白质或两个光学异构体。

免疫应答有两大类：(1) 体液抗体应答，涉及抗体的产生，它们在血流中循环，能和诱发它们产生的外来抗原特异性结合。结合了抗体的抗原更易于为吞噬细胞所摄入，并往往激活血液中总称为补体 (complement) 的蛋白系统，而补体有助于摧毁抗原；(2) 细胞介导的免疫应答，涉及某些特化细胞的产生；它们主要和宿主细胞表面的外来抗原起反应，或者是杀死宿主细胞(假若抗原是感染性病毒)，或者是诱发另一些宿主细胞如巨噬细胞去摧毁抗原。

免疫学中主要的挑战性问题是要了解(1) 免疫系统如何对千百万不同的外来抗原进行特异性识别和反应；(2) 如何区分外来的和自身的分子；(3) 如何区分不同类的入侵微生物，从而定制其反应使之能有效地消除入侵者。我们首先从免疫性的细胞基础入手来讨论免疫系统是如何完成这三方面的功能的。然后再详细考虑抗体的功能和结构、补体系统，以及细胞介导免疫的特点。

## 免疫性的细胞基础

### 免疫系统是由亿万淋巴细胞组成的<sup>1</sup>

担负免疫性的细胞是称为淋巴细胞的白细胞。大量存在于血液和淋巴（一种无色的液体，位于体内连接淋巴结的淋巴管中），以及特化的淋巴组织中，如胸腺、淋巴结、脾和阑尾（图 17-1）。

体内淋巴细胞的总数非常多（在人约为  $2 \times 10^{12}$ ）；如细胞积聚在一起，免疫系统可与肝或脑相比拟。虽然早就认识到淋巴细胞是血液中的主要细胞成分，可是直到 50 年代后期才阐明它们在免疫中的中心作用。证据是来自受大剂量照射的大鼠，照射的目的是杀死绝大多数白细胞，包括淋巴细胞在内；由于这些大鼠不能起免疫应答，这样就有可能通过细胞输入以检测哪些细胞可以逆转这种缺损。实验证明只有淋巴细胞可以使照射动物的免疫应答恢复（图 17-2），由于抗体和细胞介导的反应都恢复了，从而确定淋巴细胞是负责这两类免疫应答的。

### B 淋巴细胞产生体液抗体应答，

### T 淋巴细胞产生细胞介导免疫应答<sup>2</sup>

在 60 年代发现两大类免疫应答是由两类不同的淋巴细胞介导的：T 细胞，发生于胸腺，负责细胞介导免疫；B 细胞，其发生和胸腺无关，是产生抗体的，因而去除新生动物的胸腺，其细胞介导的免疫反应明显受损，但对抗体反应的影响却小得多。在鸟类有可能证实相反的效应：因为鸟类的 B 淋巴细胞是在鸟类特有的一个与肠道有关的淋巴器官——法氏囊(bursa of Fabicius)中发生的，在孵化时切除法氏囊会损伤鸟类产生抗体的能力，但对细胞介导免疫影响不大。研究先天性免疫缺损的儿童也显示了同样的两重性：有些儿童不能制造抗体，但细胞介导免疫却是正常的；另一些儿童却表现了相反的缺损；那些单有细胞介导免疫缺损的儿童几乎总是胸腺异常的。

研究免疫缺损动物时令人费解的特点之一就是，T 细胞缺损的个体（它们的胸腺或是出生时切除掉或是异常的）不但不能产生细胞介导免疫应答，而且抗体应答也有某种程度的损伤。下面我们可以看到，这是因为某些 T 细胞在免疫中起关键的调节作用，它们对于帮助 B 细胞产生抗体是必要的。

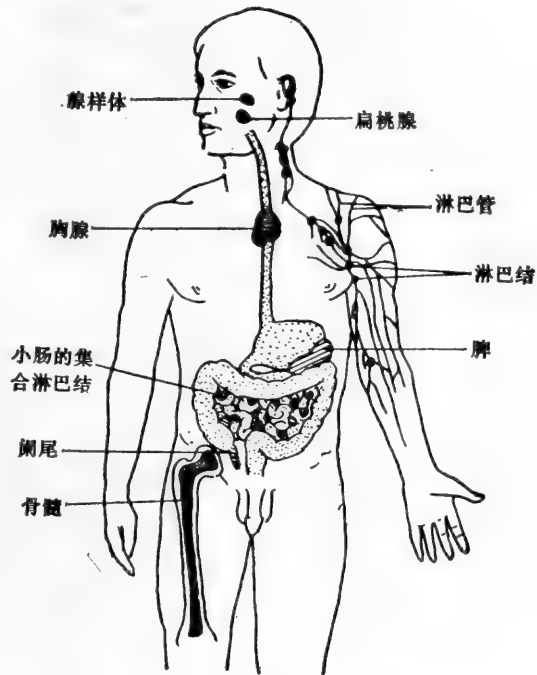


图 17-1 人淋巴组织模式图。淋巴细胞在胸腺和骨髓(黑色)中发生，因而它们被称为中央淋巴组织。新形成的淋巴细胞从这些中央组织迁移到外周淋巴组织(浅色)。在那里和抗原起反应。

所有的淋巴细胞都从多能造血干细胞发生<sup>3</sup>

淋巴细胞是从多能造血干细胞发育来的。多能造血干细胞发育出所有的血细胞，包

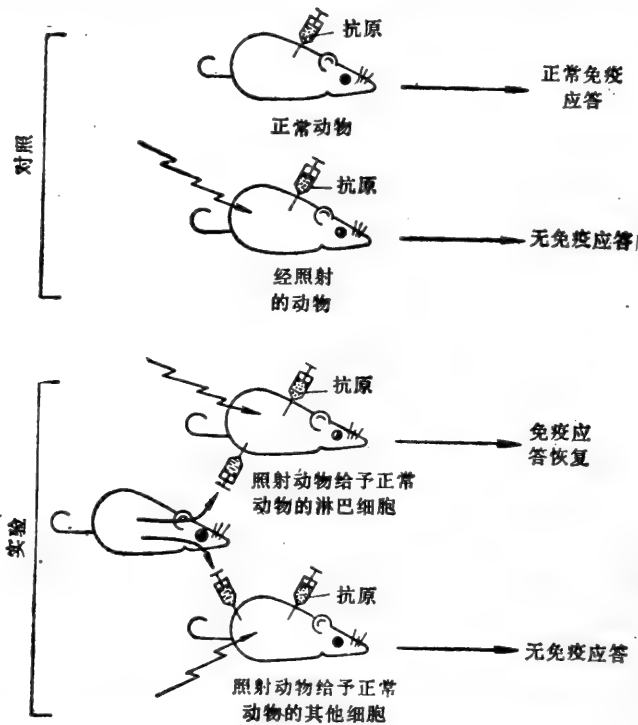


图 17-2 说明淋巴细胞担负着对外来抗原识别和反应功能的经典实验。所有这些细胞传递实验的重要特点是细胞是在同一近交系的动物间传递的。一种近交系内的个体在遗传上是相同的。假如淋巴细胞传递到遗传上不同但经过照射过的动物体内,它们会对宿主的“外来”抗原起反应,并能杀死该动物。

括红细胞、白细胞和血小板。这些干细胞主要位于肝内(胎儿时)和骨髓内(成体时)。它们的后代中有一些从造血组织通过血液迁移到胸腺,在胸腺中增殖和分化成为淋巴细胞。由于胸腺是产生淋巴细胞的地方,因而被称为中央淋巴组织。鸟类的法氏囊也是产生淋巴细胞的地方,所以也是一个中央淋巴组织。

许多淋巴细胞在中央淋巴组织中发育后很快死亡,另一些则从血液迁移到外周淋巴组织——淋巴结、脾、与肠道有关的淋巴组织(小肠的集合淋巴结,阑尾、扁桃腺和腺样体);在那里它们成为胸腺来源的 T 淋巴细胞和囊来源的 B 淋巴细胞(鸟类)。T 细胞和 B 细胞是在外周淋巴组织中和外来抗原起反应的。

哺乳类没有法氏囊,它们的造血干细胞在造血组织本身发育为淋巴细胞,然后迁移到外周淋巴组织成为 B 淋巴细胞(图 17-3)。因而在哺乳类,造血组织也用作中央淋巴组织。

淋巴细胞从胸腺和囊的迁出(在哺乳类是从造血组织迁出),大多发生在发育的早期,切除成体动物中的这类器官对免疫应答影响不大。这就是它们在免疫中的作用这么久没有被发现的原因。然而在成体动物中淋巴细胞进行缓慢持续的更换,新的淋巴细胞在一

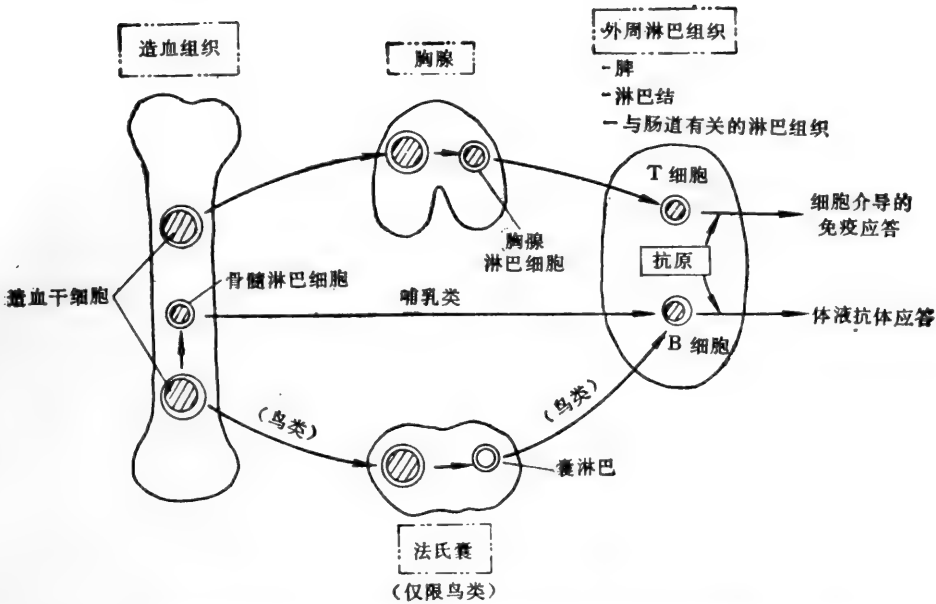


图 17-3 T、B 淋巴细胞的发生。在哺乳类和鸟类，造血干细胞由血液迁移到胸腺，在那里它们分化成为胸腺淋巴细胞。其中有些淋巴细胞在胸腺内死亡，其余迁移到外周淋巴组织成为 T 细胞。在鸟类，另一些造血干细胞迁移到法氏囊，在那里分化为囊淋巴细胞，其中有一些淋巴细胞死亡，其他迁移到外周组织成为 B 细胞。在哺乳类，定型为 B 细胞的造血干细胞在造血组织本身内分化为淋巴细胞，然后迁移到外周淋巴组织成为 B 细胞。

生中不断从中央淋巴组织的干细胞发育出来。

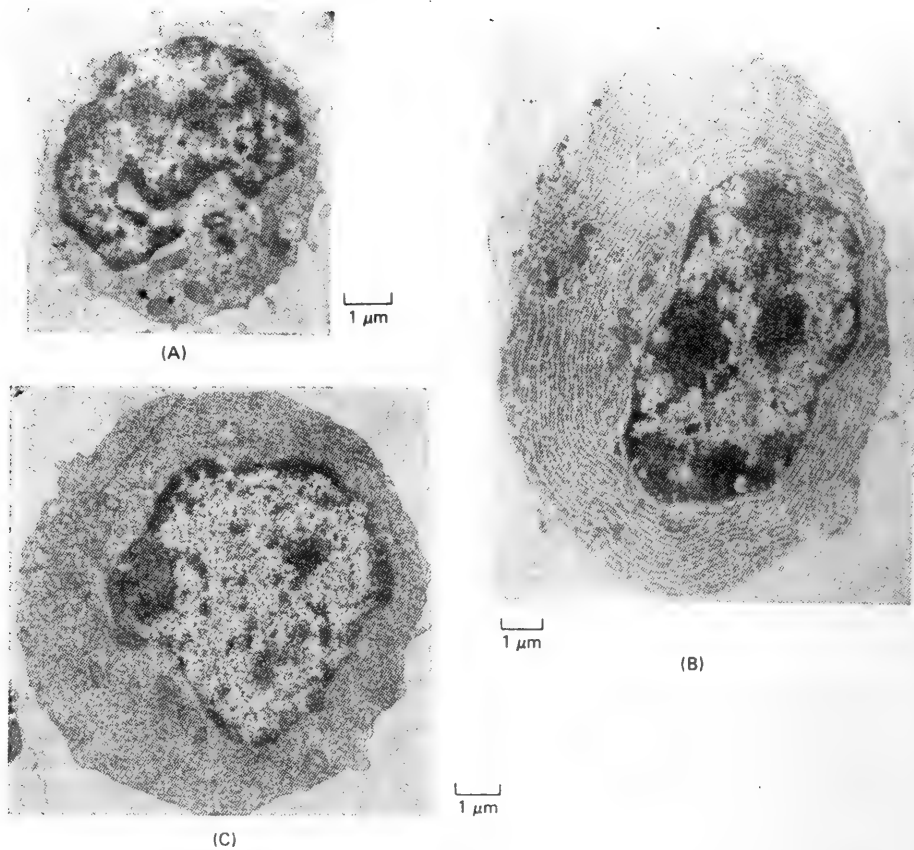
### 细胞表面标志能用来区分和分离 T、B 细胞

T、B 细胞只在抗原刺激后才能在形态上区别开来。未经刺激(“静止”)的 T、B 细胞就是在电镜下看起来也非常相似：通常两者都是小的，比红细胞仅大一点，并被核所填充(图 17-4A)。两者均受抗原激活而增殖、分化。激活的 B 细胞发育成为抗体分泌细胞，其中最成熟的就是浆细胞(plasma cell)，充有丰富的粗糙内质网并具有典型的形态(图 17-4B)。与此相反，激活的 T 细胞含有极少的内质网，也不分泌抗体(图 17-4C)。

T、B 淋巴细胞并存于所有的外周淋巴组织中，因而有必要找到一些方便的方法来区分和分离这两类细胞，以研究其个别性质。很幸运的是 T、B 细胞的质膜蛋白质上有许多差异可用作区分的标志。最广泛应用的标志之一是 Thy-1 糖蛋白，它存在于小鼠的 T 细胞而不是 B 细胞上，因而抗 Thy-1 抗体可用来去除或纯化小鼠混合的淋巴细胞类型中的 T 细胞。应用细胞表面标志来区分和分类 T、B 细胞的方法革新了细胞免疫学，并在近年来这个领域的迅速进展中起重要作用。在大实验动物和人类，能区别功能上各异的 T、B 淋巴细胞亚类的新标志正在不断被发现中。

### 大多数淋巴细胞在血液和淋巴间不断再循环

绝大多数的 T、B 淋巴细胞不断再循环于血液和淋巴之间。他们离开血流，从某些



**图 17-4** 小淋巴细胞 (A), 激活的 B 细胞 (B) 和激活的 T 细胞 (C) 的电镜照片。这小淋巴细胞可能是 T 或 B 细胞, 因为这些细胞在形态上很难区分, 除非已经活化。然而注意激活的 B 细胞(浆细胞)内广泛充满了因抗体分子而扩张的粗糙内质网 (ER)。激活的 T 细胞只有相当少的粗糙 ER, 但充满了游离的核糖体。注意三种细胞都以同样的放大倍数显示。(A 由 D. Z. Franklin 提供; B 由 C. Grossi 提供; A 和 B 引自 D. Zucker-Franklin, et al., *Atlas of Blood Cell: Function and Pathology*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1981; C 由 S. de Pertris 提供)

小静脉特化的内皮细胞间挤出来进入各种组织, 其中包括所有的淋巴结。在渗滤某个组织后, 它们堆积在通到一系列下游淋巴结的小淋巴管中。这些淋巴细胞在经过越来越大的淋巴管后最终进入主淋巴管(胸导管), 胸导管把它们带回到血液。这种不断的再循环可能保证了淋巴细胞和相应的抗原(或其他淋巴细胞, 参阅下文)相接触, 并把所激活的 T、B 淋巴细胞分送到全身各淋巴组织中。

T、B 细胞在各种外周淋巴组织中大多分布在不同区域(图 17-5), 如果把它们注射入另一个动物体内, 它们也会同样特异性地迁移到这些区域。这种区域特异的返家过程(area specific homing)的分子基础还不清楚。然而, 这些区域大概没有严格的疆界, 因为我们会看到在大多数抗体应答中, T、B 细胞必须有相互作用。

其次, T、B 细胞除了在迁移途径上存在着一般的不同点外, 在每一类别的各亚类中, 其运输方式也存在同等重要的不同点。例如有一亚类的 B 细胞是在小肠壁内离开血液的; 这些细胞事实上组成了淋巴细胞的消化道特异的亚系统, 它们是特别用来对付从肠道进入体内的抗原的。



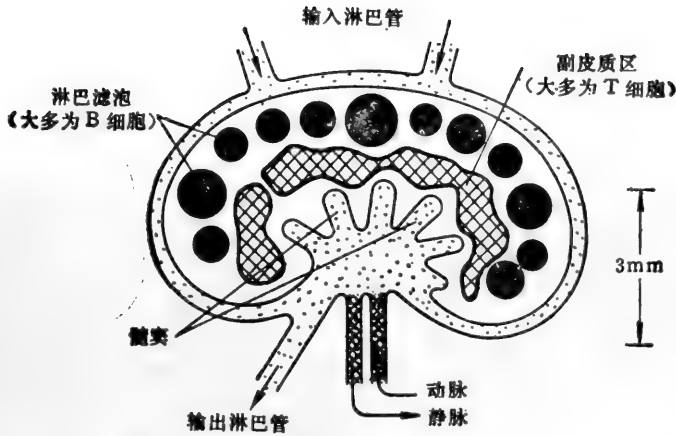


图 17-5 人淋巴结的高度简化图。B 淋巴细胞主要位于淋巴滤泡，而 T 细胞主要见于副皮质区。两者都由血液通过副皮质区的特化小静脉进入淋巴结。T 细胞仍停留在此区，B 细胞迁移到淋巴滤泡。最终 T、B 细胞都迁移到髓索，通过输出淋巴管离开淋巴结。淋巴管最终汇入血流，使淋巴细胞开始新一轮循环。

### 免疫系统是通过克隆选择进行工作的<sup>6</sup>

免疫系统最突出的特点就是它能对几百万不同的外来抗原以高度特异的方式进行反应，历史上曾提出两种假说来解释免疫系统怎么会产生如此众多不同的抗体。在 40 年代中主宰了免疫学思想的诱导假说 (instruction hypothesis) 认为抗体是由未经折叠的多肽链构成的，其最后构象是由它们绕之折叠的抗原来决定的。在那时，这对于动物能对自然界中不存在的人工物质产生特异抗体的现象似乎是提供了最简单的解释。然而，当蛋白质化学家们发现蛋白质分子的三维折叠结构，例如抗体，仅由其氨基酸序列决定时，诱导假说就不得不被放弃了。事实上，变性的(开链的)抗体分子甚至能在抗原不存在的情况下重新折叠而形成其原来的抗原结合部位。

在 50 年代诱导假说被克隆选择学说 (clonal selection theory) 所取代，而克隆学说现今是已确立的免疫学信条的一部分。这一学说是建立在如下的设想上的，即每个淋巴细胞在发育过程中已定型为只对从未接触过的一个特定抗原起反应的细胞。细胞的这种定型是以与抗原特异吻合的表面受体蛋白的形式表现出来的。抗原和受体的结合激活了细胞，引起其增殖和成熟。因而外来抗原能选择性地刺激那些具有互补抗原特异受体的细胞，这些细胞是早就预定好对抗原起反应的。这就是造成免疫应答之抗原特异性的原因 (图 17-6)。

克隆选择中“克隆”一词是由这样的设想衍生而来的，即免疫系统是由数以百万计的不同族或克隆的细胞所构成，每一个克隆包含着许多由一个共同祖先来的 T 或 B 淋巴细胞。由于每个祖先细胞早已定型为只制造一种抗原特异的受体蛋白，因而一个克隆中的所有细胞都有同样的特异性。

根据克隆选择学说，免疫系统是根据“现存”而不是“定做”的原则起作用的。这样，动物如何制造这么多不同抗体的问题就成为遗传学而不是蛋白质化学的问题了。

有令人信服的证据支持克隆选择学说。例如，把未经免疫的动物的淋巴细胞和用放射性同位素标记的各种抗原——如 A、B、C、D——放在一个试管中温育，仅有极少的部分

( $< 0.01\%$ )结合每种抗原,提示只有少数细胞具有对 A、B、C、D 的特异受体。把抗原 A 标记到使结合它的任何细胞都受到致死照射的方法进一步证实了这个假说,因为遗留下

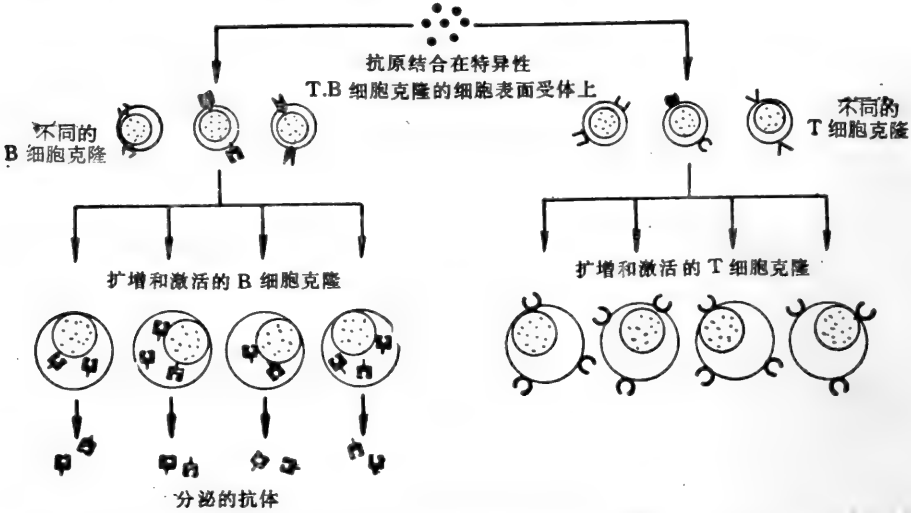


图 17-6 克隆选择学说的示意图。抗原只激活那些定型为对它起反应的 T、B 细胞克隆。免疫系统被认为是由数以百万计的不同淋巴细胞克隆所组成,某种特定抗原可以激活其中数以百计的克隆。

来的淋巴细胞类型不再能对 A 起反应,然而还能正常地对 B、C、D 抗原起反应。借助把淋巴细胞通过包被抗原 A 的玻璃珠柱的方法也能获得同样的效应。带有受体 A 的细胞粘在珠上而其他细胞通过,结果从柱中流出的细胞不再对 A 起反应,但却正常地对其它抗原起反应(图 17-7)。

这两个实验说明:(1)淋巴细胞在和某种特定的抗原接触之前就已预定好对它起反应;(2)淋巴细胞具有特异结合抗原的表面受体。克隆选择学说的两个主要预见从而都得到证实。虽然大多数这类实验是涉及 B 细胞和抗体应答,在 T 细胞上的类似实验提示克隆选择学说同样适用于 T 细胞介导的反应。

**大多数抗原刺激许多不同的淋巴细胞克隆**

大多数大分子,包括实际上所有的蛋白质和大多数多糖都能用作抗原。抗原表面上能和抗体的抗原结合部位或淋巴细胞受体结合的部分称为抗原决定簇 (antigenic determinants)。能和抗体或淋巴细胞受体特异结合但不能引起免疫应答的分子称为半抗原 (haptens)。如果把半抗原结合到称为载体 (carrier) 的适当的大分子上,能使半抗原具有抗原性。在免疫学实验中常用的半抗原是二硝基苯 (DNP) 基团,通常把它偶联到一个蛋白质上使它具有抗原性(图 17-8)。

大多数抗原在其表面上具有各种不同的抗原决定簇,以刺激产生抗体或 T 细胞反应。有些决定簇比别的决定簇更富有免疫原性(免疫诱发性),因而对它们的反应可能主宰了整个反应;这样的免疫决定簇称为免疫优势 (immunodominant) 决定簇。

可以预计用克隆选择来进行工作的系统中,甚至单个抗原决定簇一般都激活许多不同的克隆,其中每一个克隆都产生一个针对该决定簇的,但具有不同亲和力的抗原结合部

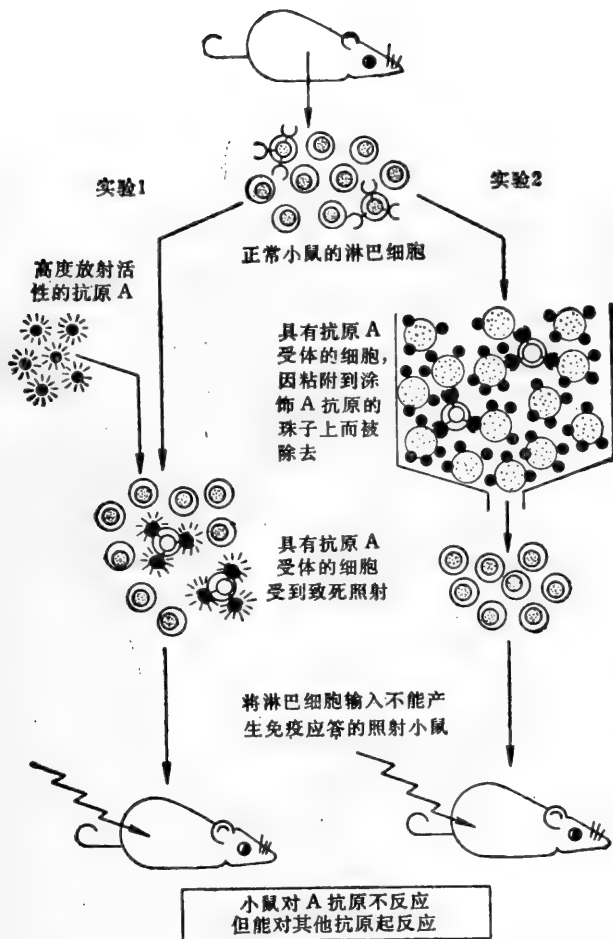


图 17-7 支持克隆选择学说的两类实验。为了简化只显示那些定型为对抗原 A 起反应的淋巴细胞上的表面受体。事实上 T、B 淋巴细胞都在它们表面上有抗原特异受体。

位。例如，甚至相当简单的结构 DNP 基团都可从不同的方面来识别。因而当它接合到蛋白质载体上时，它能刺激几百种不同的抗 DNP 抗体的产生，每一种抗体都由一个不同的 B 细胞克隆所产生，这样的反应被认为是多克隆的 (polyclonal)。当只有几个克隆起反应时，反应是寡克隆的 (oligoclonal)；当整个反应只是由单个 B 细胞或 T 细胞克隆所产生时，反应是单克隆的 (monoclonal)。对大多数抗原的应答是多克隆的。

有关淋巴细胞激活的早期生化过程知道得非常少，原因有三。第一，虽然一个特定的抗原通常可以激活数以百计的不同的淋巴细胞克隆，但这些克隆只是组成整个免疫系统的数以百万计的淋巴细胞克隆中的极少部分，非常困难把

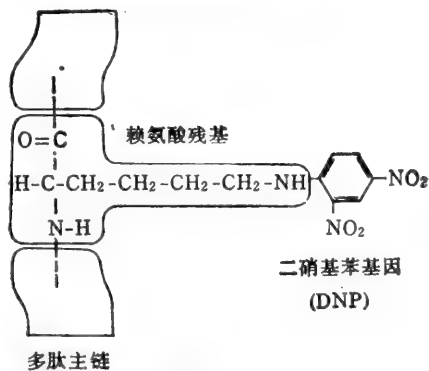


图 17-3 简单半抗原 DNP 共价地结合到一个蛋白质的赖氨酸侧链上。只有结合到这样一个大分子载体上，半抗原才能引起免疫应答。

它们分离出来研究。第二,免疫应答只在抗原结合到淋巴细胞上好几天以后才能检出,那时的细胞已从早期的激活过程中走出了好多步了。然而,第三个也是最重要的理由是事实上所有的淋巴细胞应答都涉及各种细胞类型之间复杂的相互作用。因而研究任何一种细胞类型的早期生化变化是极端困难的。

### 免疫记忆是基于克隆扩张和淋巴细胞分化<sup>9</sup>

免疫系统像神经系统一样能记忆。这就是我们初次接触病毒后能对许多种常见的病毒性疾病产生终生免疫的原因。在实验动物中很容易证实同样的现象。一旦动物注入抗原 A 后,经过几天的迟滞期,会出现免疫应答急速按指数曲线地上升,然后逐渐下降。这是初级免疫应答 (primary immune response) 的典型过程,发生于动物初次接触抗原时。经过几周、数月或甚至几年后,动物再注入抗原 A,会产生和初级免疫应答十分不同的次级免疫应答 (secondary immune response): 迟滞期变短,反应加强,持续时间延长(图 17-9)。这些不同点说明该动物已“记住”了它对抗原 A 的第一次接触。如果在第二次不注入抗原 A 而是注入另一种抗原(如抗原 B)给动物,反应就是典型的初级免疫应答而不是次级免疫应答。因而次级免疫应答反映了对抗原 A 的抗原特异的记忆。

克隆选择学说对理解免疫记忆的细胞基础提供了有用的概念框架。成熟动物外周淋巴组织中的 T、B 细胞至少是三种不同分化阶段的细胞混合物,这三种细胞可称为未致敏细胞 (virgin cell)、记忆细胞 (memory cell) 和效应细胞 (effector cell)。当未致敏

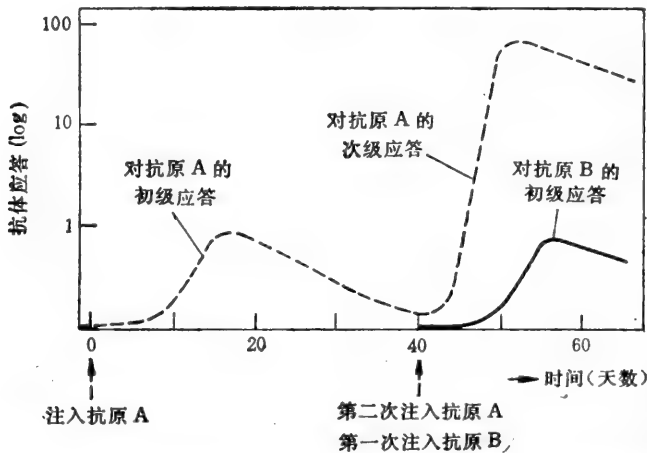


图 17-9 图示第一次和第二次接触抗原 A 后相应地引起的初级和次级抗体应答。注意次级应答比初级应答快些也强些,并对 A 是特异的,说明免疫系统能特异地记忆先前遇到的抗原 A。如果测定的是 T 细胞介导反应而不是 B 细胞抗体反应,也能得到同样类型的免疫记忆的证据。

细胞第一次和抗原接触时,其中某些被刺激而增殖并成为效应细胞,也就是能活跃地从事产生反应的细胞 (T 效应细胞产生细胞介导应答, B 效应细胞分泌抗体)。另一些未致敏的 T、B 细胞受到刺激后增殖、分化为记忆细胞,也就是细胞本身不产生反应,但以后在遇到同样抗原时,很快就能诱导成为效应细胞(图 17-10)。有些证据说明未致敏淋巴细胞倾向于停留在外周淋巴组织中,并不“再循环”于血液和淋巴间。再者,它们相对地短命,大概在几周或几天内死亡,除非遇到它们的特异抗原。记忆细胞是再循环的,能生存

好几个月甚至好几年而不分裂。

按照这种方案,免疫记忆是在初级免疫反应中产生的,因为(1)每种抗原触发未致敏细胞的增殖能创造许多记忆细胞——这过程称为克隆扩张 (clonal expansion);(2) 记忆细胞的寿命延长并再循环于血液和淋巴之间;(3) 每一个记忆细胞准备好能比未致敏细胞更快地对抗原起反应。这些初级反应所引起的变化就保证了淋巴细胞再循环库中的大多数细胞能适合动物的抗原环境,它们已经致敏并作好反应的准备。

### 不能对自身抗原起反应是由于获得性免疫耐受的缘故<sup>9</sup>

免疫系统如何把外来抗原同自身抗原区分出来?一种可能性是动物只遗传能编码针对外来抗原的受体而不是自身抗原受体的基因,因而免疫系统从遗传组成上就只能对前者起反应。另一种可能性是免疫系统本身是能对外来和自身抗原都起反应,但在早期发育中“学习”到不对自身起反应。后一种解释几乎是确定无疑的。这方面的第一个证据是来自 1945 年的一个观察。正常情况下,当组织从一个个体移植到另一个个体时,它们被免疫系统识别为外来成分并被破坏。然而,双合子的孪生小牛(即异卵双生)由于它们的胎盘自然融合而在子宫内曾交换过血细胞,人们发现它们能相互接受皮肤植片(图 17-11)。这些发现后来在实验上重复出来了——在鸡里让两个不同胚胎的

血管融合;在老鼠里把一个小鼠品系的脾细胞注入另一个品系的新生小鼠体内,它们能在受主体内长期生存。在这两种情况下,当动物成熟时都能接受来自联体动物的或供体动物的移植物(图 17-12),而排斥“第三者”的移植物。因而在免疫系统成熟之前非自身抗原的持续存在,能导致对特异的非自身抗原产生永久的无反应性。所造成的这种抗原特异的免疫无反应状态称为获得性免疫耐受 (acquired immunological tolerance)。

1962 年的一个精巧的实验阐明,动物免疫系统对自身组织不起反应(天然免疫耐受 natural immunological tolerance) 是以同样方式获得的,而不是天生的。这实验是基于大多数组织都具有独特的组织特异抗原,而这些抗原是正在发生的免疫系统必须学习把它识别为自身的。切除树蛙蝌蚪的脑垂体,这样在免疫系统成熟时蝌蚪就不含有脑垂体特异抗原。把脑垂体移植到另一个免疫系统尚未成熟因而不能排斥外来腺体的蝌蚪的皮肤下面以保持脑垂体的存活。当两个蝌蚪成熟后,再把脑垂体重新移回原主时,便受到明显的排斥,就好像它是异物似的。另一方面,只切除脑垂体的一半并把它贮存在另一个蝌蚪的皮肤下,当把它归还原主时,该脑垂体组织就不受排斥(图 17-13)。因此,这清楚地

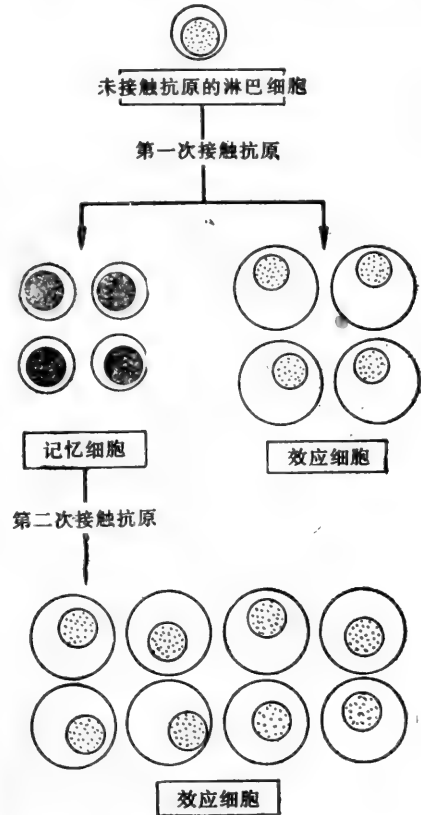
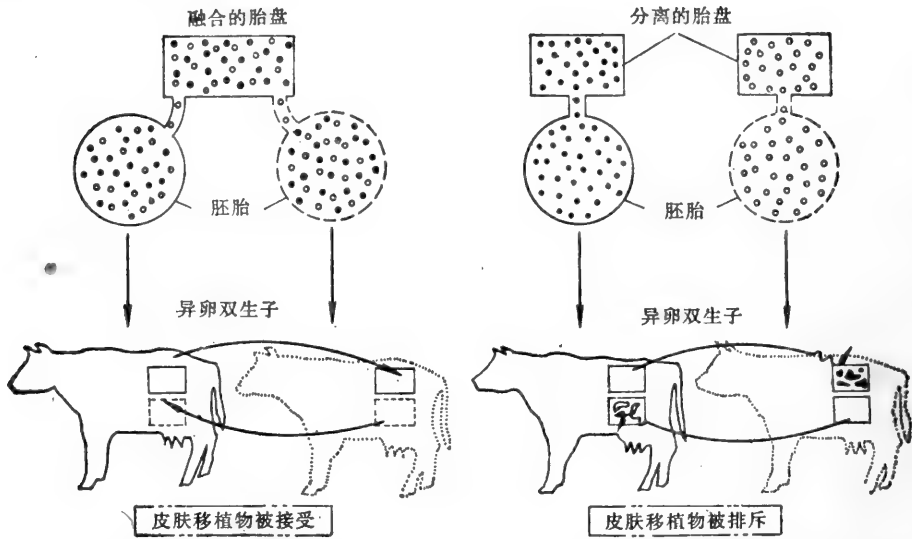
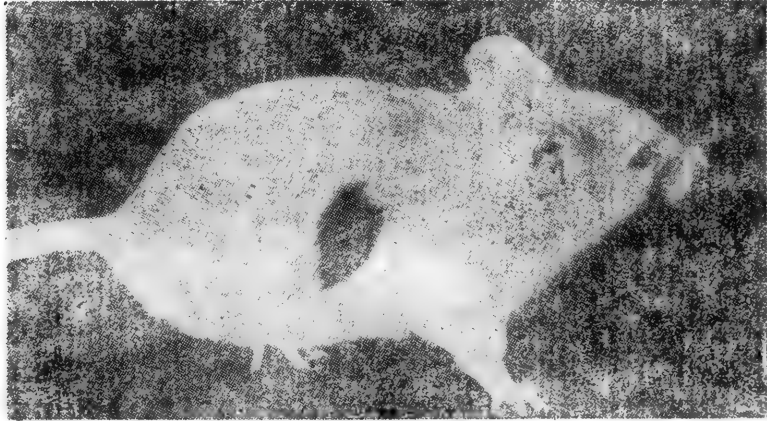


图 17-10 当未接触抗原的 T 或 B 细胞被它们的特异抗原所激活时,它们通常增殖、分化为效应细胞或记忆细胞。再一次接触该抗原时,记忆细胞增殖。其中有些分化为效应细胞,其分化要比未接触抗原的细胞的分化更为有效。

表明免疫系统遗传上是能对自身起反应的，但能学会不这样做。其他的实验证明自身耐受的维持需要自身抗原一直存在着；假如把某个特定抗原除去，动物就能在几周或几个月内重新获得对它反应的能力。



**图 17-11** 提示免疫自身耐受是后天获得而非遗传的最初观察。在子宫内通过公共胎盘交换过血细胞的异卵双生的成体牛，彼此不把对方的组织识别为外来的，能接受对方的皮肤移植。在子宫内胎盘分离的异卵双生会排斥对方的皮肤移植。



**图 17-12** 这里见到的皮肤移植是从棕色成体小鼠移植到白色成体小鼠，已存活了许多周，其原因只是因为后者在出生时注入了棕色小鼠的血细胞造成了免疫耐受所致。

有时对自身抗原的耐受破坏了，就能造成T或B细胞(或两者)对自身组织抗原起反应。这样的自身免疫反应 (autoimmune reactions) 是许多疾病的原因。例如,重症肌无力 (myasthenia gravis) 是一种自身免疫病，患者能产生针对自身骨骼肌细胞上乙酰胆碱受体的抗体，这种抗体干扰受体的正常功能，使病人衰弱，并会因不能呼吸而死亡。

**在成熟的动物中也能诱发对外来抗原的免疫耐受<sup>10</sup>**

在成体动物中诱发对外来抗原的免疫耐受一般要比未成熟的动物困难得多。但是对

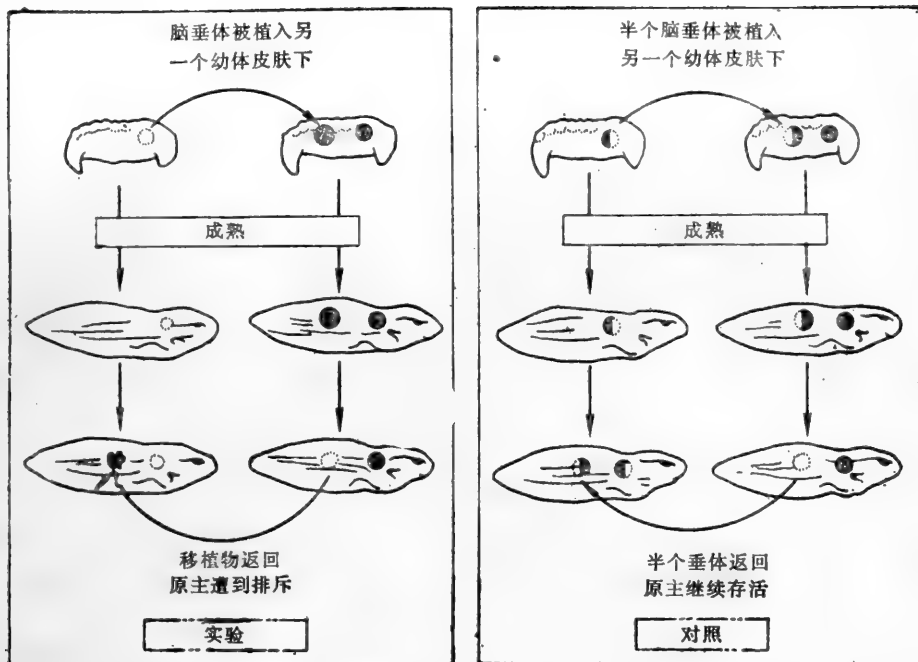


图 17-13 示意图表明在树蛙幼体上所做的实验。该实验阐明脊椎动物的免疫系统天生地能对自身组织起反应,但在发育过程中“学习”不这样做。

某些抗原可以通过下列实验方法获得: (1) 注入极高剂量的抗原; (2) 重复注入极低量的抗原; (3) 注入抗原时加上免疫抑制药物; (4) 静脉注入经过超离心的抗原, 通过这样的处理可除去所有的聚集物, 从而可以绕过抗原递变的正常机制(参阅下文)。在这些情形下, 如果再次接触同样的抗原(在会引起正常反应的条件下), 不但不引起次级免疫应

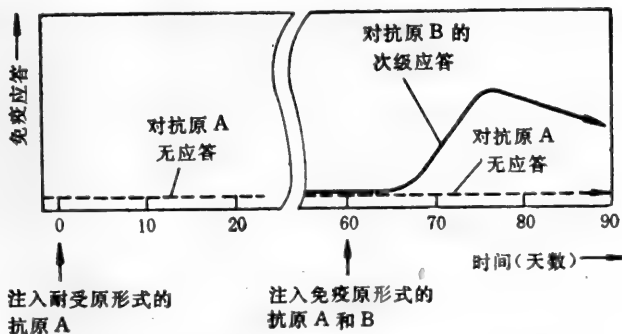


图 17-14 实验性诱导对外来抗原的免疫耐受。注入诱导耐受的(耐受原性的)剂量和(或)形式的抗原 A 后, 不但不能引起免疫应答, 还能使动物特异地对以后注入的正常能引起反应的剂量和形式的抗原 A 不起反应。注意对不同的抗原 B 的反应不受影响。

答, 反而常常是根本不引起任何反应。可是这些耐受的动物对其他抗原仍能正常地起反应, 说明免疫耐受和免疫记忆一样是抗原特异的(图 17-14)。在成体中, T、B 细胞都能被诱发耐受, 但 T 细胞一般比 B 细胞容易些。

对自身或外来抗原耐受的分子机制还不清楚, 但有证据说明其细胞机制可能有所不



同：在某些情况下是去除了对特定抗原正常起反应的淋巴细胞克隆；在另一些情况下，这些克隆还存活，但是它们的反应受到某一亚类的T细胞（称为抑制T细胞 suppressor T cell）的特异性抑制。

总之，抗原和T或B淋巴细胞上互补的受体结合之后可以导致至少三种后果中的一种：（1）淋巴细胞分裂并分化成效应细胞或记忆细胞；（2）成为耐受的；（3）它们可能不受抗原入侵的影响。细胞将采取“启动”、“关闭”或“不理睬”的决定主要根据抗原的性质和浓度，以及各类淋巴细胞之间、淋巴细胞和特化的类巨噬细胞的抗原递交细胞之间的复杂的相互作用。这些将在以后的部分中讨论。决定也依据于淋巴细胞的成熟程度。例如，新形成的B细胞非常容易引起耐受而成熟的B细胞就比较困难，因而正在发育中的B细胞，如对周围环境中的自身分子有高亲和力的话，就成为耐受，永不被激活。

## 小结

免疫系统是因保护脊椎动物抵抗感染进化而来的。它是由数十亿淋巴细胞组成的，其中包括了数以百万计的不同克隆；每一个克隆中的淋巴细胞都有共同的独特的细胞表面受体，使它们能和特定的抗原决定簇结合，这抗原决定簇是由分子中部分的原子排列组成的。有两类淋巴细胞：制造抗体的B细胞和产生细胞介导免疫应答的T细胞。

在淋巴细胞发育的早期，T、B淋巴细胞的受体若是针对自身分子的抗原决定簇，这些细胞就被消除或受到抑制，结果在免疫系统正常情况下只能对外来抗原起反应。外来抗原结合到淋巴细胞上就启动了该细胞起有助于清除抗原的反应。此外，作为反应的一部分是淋巴细胞增殖分化为记忆细胞，因而下次再遇到同样的抗原时就可以加快和加强免疫反应。

## 抗体的功能特点<sup>11</sup>

B淋巴细胞已知的唯一功能是制造抗体：抗体有别于其他所有已知蛋白质的特点是它们可以以数以百万计的不同形式存在，每一种都有它自己独特的抗原结合部位。它们总称免疫球蛋白（immunoglobulins, 简称为Ig），是血液中的主要蛋白质之一，约占血浆蛋白总重量的20%。

### B细胞上的抗原特异受体是抗体分子<sup>12</sup>

克隆选择学说预言从一个B细胞来的所有抗体分子都具有相同的抗原结合部位。新形成的B细胞所制造的第一批抗体并不分泌出去，而是插入质膜作为抗原受体。每个B细胞质膜上约有 $10^5$ 的这种抗体分子。

当抗原和静止期B细胞表面的抗体分子结合时，通常引起一系列复杂而甚少了解的事件，导致细胞增殖和分化为抗体分泌细胞。于是这些细胞便大量制造可溶性（而不是膜上的）抗体，它们都具有和细胞表面抗体一样的抗原结合部位并被分泌到血液中。虽然活化的B细胞还在小淋巴细胞期时就开始分泌抗体，而其分化途径的终期是大的浆细胞（图17-4B），以2000分子每秒的速率分泌抗体。浆细胞看来是已经定型的，其制造抗体的蛋白质合成机构是如此之多，以致它们不能再进一步生长和分裂，在分泌抗体几天之后就

死亡了。

### 能在培养皿中刺激 B 细胞产生抗体<sup>13</sup>

在 60 年代中有两个明显的进展使 B 细胞的研究起了革命,第一个是建立了溶血空斑测定(hemolytic plaque assay),从而能鉴别和计数分泌特异性抗体的 B 细胞。这个测定的最简单的方法是取经过羊红细胞 (SRBC) 免疫的动物的淋巴细胞(通常来自脾脏),然后与过量的 SRBC 一起包埋在琼脂中,这样培养皿上就有一薄层不能移动的 SRBC,其中偶尔杂有些淋巴细胞。在这样的条件下,细胞不能移动,而 B 细胞分泌的抗 SRBC 抗体将会向外扩散包被到分泌细胞周围的 SRBC 上。一旦 SRBC 上包被了抗体,在加上补体之后它们就能被杀死。用这样的方法,每一个抗体分泌细胞就由位于不透明 SRBC 薄层中的一个清楚的空斑而显示出来。同样的测定可用于计数其他抗体分泌细胞,例如其针对的抗原是蛋白质或多糖,在这种情形下只需把抗原偶联到 SRBC 的表面上即可。

第二个重要的进展是体外培养的 B 淋巴细胞在接触抗原后能被诱发产生抗体,其环境是在控制条件下,而且可以操纵细胞间的相互作用,从而发现 B 淋巴细胞对大多数抗原产生抗体反应时需要 T 淋巴细胞和特化的抗原递交细胞;所涉及的细胞相互作用将在本章的以后部分谈到。

### 抗体具有两个相同的抗原结合部位<sup>14</sup>

最简单的抗体分子是呈 Y 字形的分子,带有两个相同的抗原结合部位,各位于 Y 的两臂的顶端(图 17-15)。由于有两个抗原结合部位被称为双价的 (bivalent)。这样的抗体分子只要抗原分子具有三个或三个以上的抗原决定簇就能交联抗原分子形成大的网格

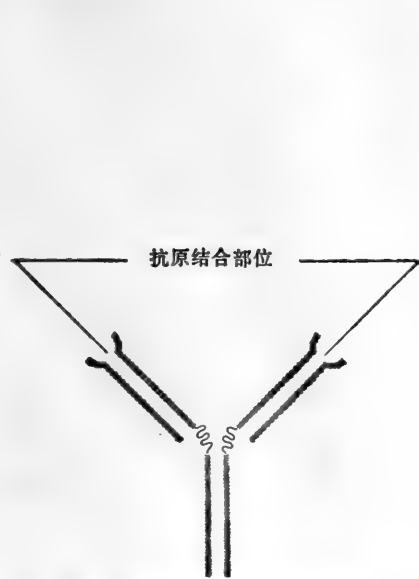


图 17-15 带有两个相同抗原结合部位的抗体分子的高度示意图。



图 17-16 抗体分子的铰链区增加抗原结合和交联的效率。

(图 17-30)。一旦网格达到一定大小,就会从溶液中沉淀出来。这种大的免疫复合物的沉淀倾向对检测抗体和抗原的存在是很有利的,在下面会看到这一点。抗体结合抗原和交联作用的效率由于铰链区(hinge region)的弯曲性而大大增加,铰链区是在Y的双臂和尾部相接的部位,它可以使两个抗原结合部位之间的距离有变化(图 17-16)。

抗体的保护作用不只是由于能结合抗原,它们还通过Y的尾部参预各种生物学活动。抗体分子的这部分决定对结合的抗原将起什么反应,具有相同抗原结合部位的抗体可有不同的尾区,因而具有不同的功能。

### 抗体分子是由四条多肽链组成——两条相同的轻链和两条相同的重链<sup>14</sup>

抗体分子的基本结构单位由四条多肽链组成,两条相同的轻链(light chains)(L链,每一条约含 220 个氨基酸),和两条相同的重链(heavy chains)(H链,每一条通常约含 440 个氨基酸)。这四条链是由非共价键和共价键(二硫键)的结合而联接在一起。抗体分子是由相同的两半组成,在每一半中L链和H链几乎相等地参与两个相同抗原结合部位的组成(图 17-17)。

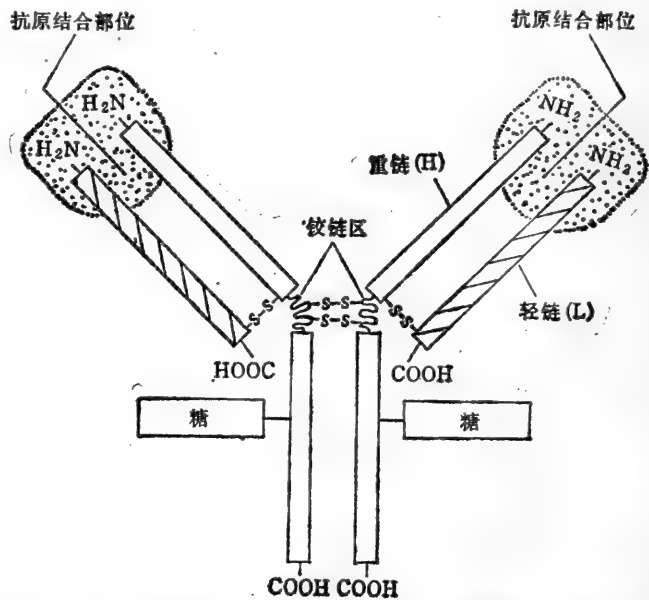


图 17-17 典型抗体分子的图解。它是由两个相同的重(H)链和两个相同的轻(L)链组成。注意抗原结合部位是L和H链两者氨基端区域的复合物组成,但尾区只由H链组成。每个H链含有一个或一个以上的功能不明的寡糖链。

蛋白水解酶——木瓜蛋白酶和胃蛋白酶能将抗体分子裂解成不同性质的片段:木瓜蛋白酶产生两个分离而又相同的 Fab(抗原结合片段),每一个上面都有一个抗原结合部位,以及一个 Fc 片段(这样称呼因为它很容易结晶)。胃蛋白酶产生一个  $F(ab')_2$  片段,这样称呼是因为它由两个共价键联合的  $F(ab')$  片段组成,每一个  $F(ab')$  要比 Fab 片段稍大些,分子的其余部分断裂成几个较小的断片(图 17-18)。由于  $F(ab')_2$  片段是双价的,和单价的 Fab 片段不同,因而它仍能交联抗原和形成沉淀。没有一种片段具有完整抗体分子的生物学特性,因为它们缺乏介导这些特点的尾区(Fc 区)。

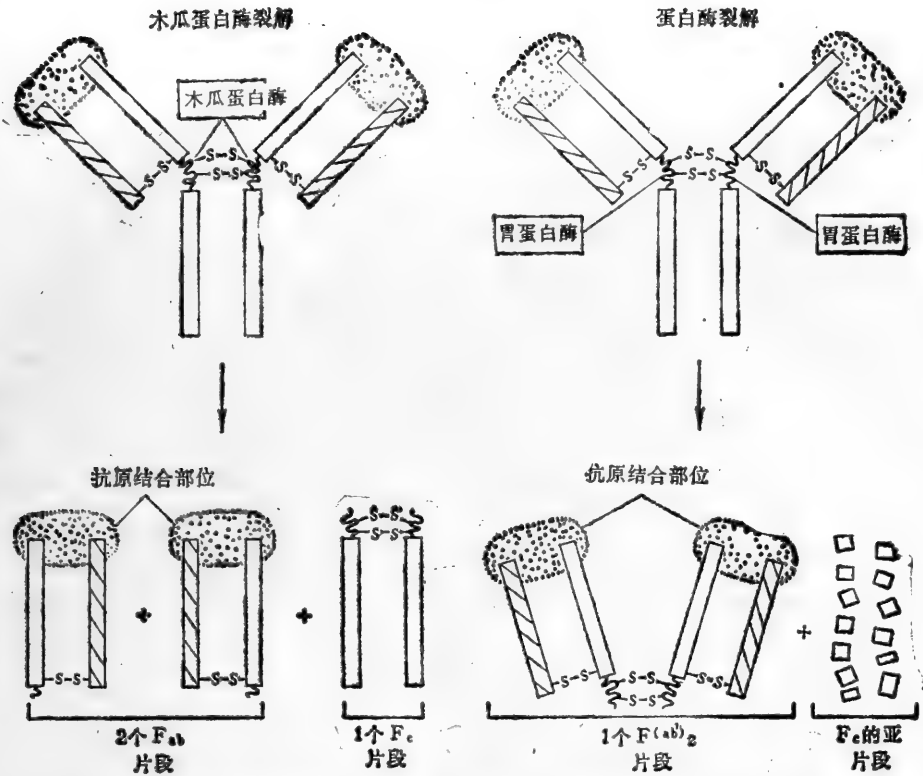


图 17-18 被两种不同的蛋白水解酶(木瓜蛋白酶和胃蛋白酶)所裂解的抗体分子的不同片段为研究抗体四链结构的学者提供了重要的线索。

有五类不同的 H 链,每一类都具有不同的生物学特性<sup>11,12</sup>

高等脊椎动物有五类不同的抗体, IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM, 每一类都具有自己的 H 链, 相应为  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$  和  $\mu$  链; 例如 IgA 分子具有  $\alpha$  链, IgG 分子具有  $\gamma$  链, 等等(表 17-1)。此外, IgG 和某些免疫球蛋白存在亚类。不同的重链给予抗体分子尾区以不同的构象, 并给予“类”的典型特点(图 17-19)。

IgG 分子组成了血液免疫球蛋白的主要类别, 在次级免疫应答中大量产生。IgG 的

表 17-1 人类主要抗体类别的特性

特 性	抗 体 类				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
重链	$\mu$	$\delta$	$\gamma$	$\alpha$	$\epsilon$
轻链	$\kappa$ 或 $\lambda$	$\kappa$ 或 $\lambda$	$\kappa$ 或 $\lambda$	$\kappa$ 或 $\lambda$	$\kappa$ 或 $\lambda$
4 链单位的数目	5	1	1	1 或 2	1
占血液总 Ig 的%	5	<1	80	15	<1
补体激活	+++	-	++	-	-
穿过胎盘	-	-	+	-	-
与专职性巨噬细胞的结合(巨噬细胞和多形核白细胞)	-	-	+	-	-
与肥大细胞和嗜碱性细胞结合	-	-	-	-	+

**Fc** 段能结合吞噬细胞如巨噬细胞和多形核白细胞的特异受体，从而能提高这些吞噬细胞摄入和破坏包被 IgG 抗体的入侵的微生物的效率。IgG 是在抗感染反应中产生的(图 17-20)。这是 IgG 对抗感染的唯一途径。同结合在吞噬细胞上一样，IgG 的 Fc 区还能结合补体系统的第一成分从而使其激活，在这些情况下补体系统便能开展生化攻击以杀死微生物。

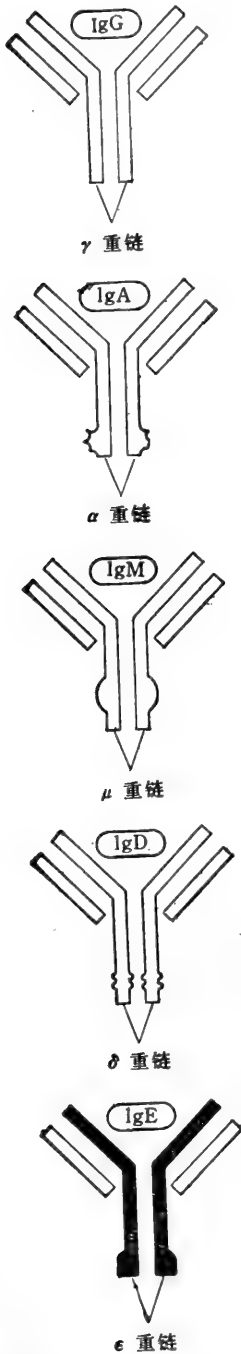


图 17-19 高度图解式的模式图说明每一类不同的抗体都各有一类不同的H链，该链赋与其尾部或 Fc 区以不同的构象。

IgG 分子是能从母体传到胎儿的唯一抗体。和母体血液接触的胎盘细胞具有结合 IgG Fc 区的受体，能介导它们进入胎儿。抗体首先由受体介导的内吞作用摄入细胞内，然后在细胞内输送，并通过细胞的外排作用释放到胎儿血液内。其他类抗体不能和这些受体结合，因而不能穿过胎盘。

虽然 IgG 是在大多数次级免疫应答中产生的最主要的抗体，然而在初级反应的早期，IgM 则是释入血液的主要抗体类别。分泌形式的 IgM

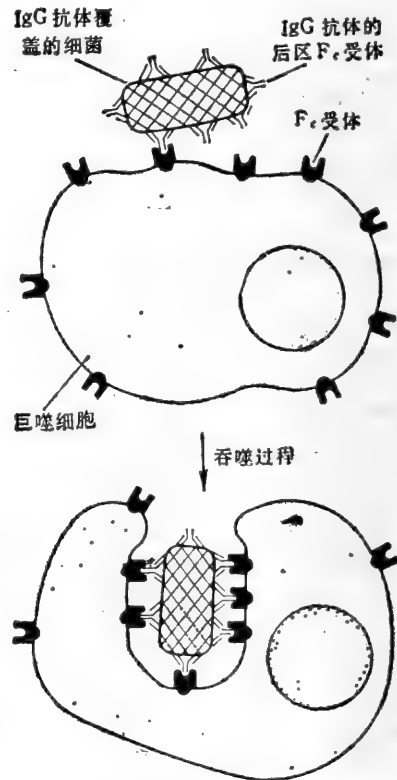


图 17-20 说明一个为 IgG 抗体包被的细菌如何有效地被巨噬细胞吞噬的示意图。巨噬细胞具有能结合 IgG 分子 Fc 区的细胞表面受体。抗体覆盖的细菌和巨噬细胞上 Fc 受体的结合激活吞噬过程。

是五聚体,由五个四链单位组成,因而总共有 10 个抗原结合部位。当它们结合在抗原上时,这些五聚体在激活补体系统方面比 IgG 甚至更有力。每个五聚体都还有一个拷贝的多肽链,称为 J 链(joining chain 连接链,分子量约 20 000)由 IgM 分泌细胞产生,以共价键插入到两个相邻 Fc 区之间。设想它由此发动寡(低)聚合作用的过程(图 17-21)。

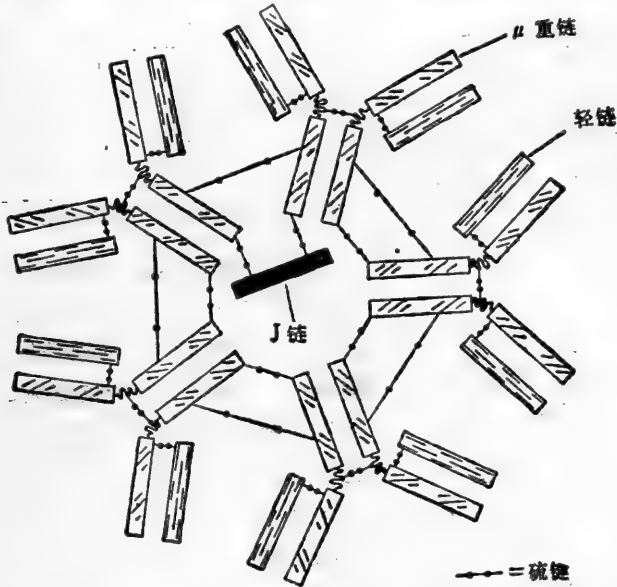


图 17-21 一个五聚体的 IgM 分子。五个亚单位由二硫键结合在一起。以二硫键联结在两个  $\mu$  重链之间的单个 J 链被认为是用来发动五聚体的装配。

IgM 也是发育期间的 B 细胞首先产生的抗体类别,虽然许多 B 细胞最终转换到产生其他类别的抗体。B 细胞最紧接的前身细胞——前 B 细胞 (pre-B cells) 所制造的  $\mu$  链(但缺少轻链)堆积在细胞中。当前 B 细胞也开始合成轻链时,它们便和  $\mu$  链结合,形成四条链的 IgM (两条  $\mu$  链和两条轻链),并插入到质膜中起抗原受体的作用。这时细胞已成为 B 淋巴细胞,能对抗原起反应了。虽然所有类别的抗体都能以膜结合的形式(作为抗原特异的细胞表面受体)或水溶性的分泌形式存在,但大多数静止 B 细胞上的主要抗体类别是 IgM 和 IgD。令人奇怪的是极少 B 细胞能被激活分泌 IgD 抗体,除了作为抗原受体之外,这类抗体的作用是不清楚的。

IgA 是分泌物(乳汁、唾液、眼泪、以及呼吸道和肠道分泌物)中的主要抗体类别。它或者像 IgG 那样以四链的单体存在,或者以两个这样单位的二体存在。分泌物中的 IgA 是二体,带一个 J 链,此外还有一个称为分泌成分 (secretory component) 的多肽链(图 17-22),这分泌成分是 IgA 二体分子从肠道、支气管,以及乳汁、唾液和泪水管道的内表皮细胞的表面上得来的。分泌成分由上皮细胞合成,最初是暴露在这些细胞的非管腔表面,也就是外表面作为结合血液中 IgA 的受体。形成的 IgA-分泌成分复合物通过受体介导的内吞作用摄入胞内,穿过上皮细胞胞质,被运送到细胞另一端的管腔面而释入管腔内(图17-23)。除了运输作用外,分泌成分还能保护 IgA 免受分泌物中蛋白水解酶的消化。

IgE 分子的 Fc 区以极高的亲和力 ( $>10^{10}$ L/mole) 和组织中肥大细胞以及血液中

的嗜碱性白细胞表面的特异性受体蛋白结合,结合的 IgE 再充作抗原受体: 抗原和它们结合时便激发细胞分泌各种生物活性胺(特别是组胺,在某些物种则为五羟色胺)(图 17-24)。这些胺类能使血管扩张、通透性增加,并是造成变态反应临床症状的主要原因,如枯草热、哮喘和荨麻疹。IgE 的保护作用不很清楚,但一般认为它们可能在让白细胞、抗体和补体成分进入炎症区中起作用。

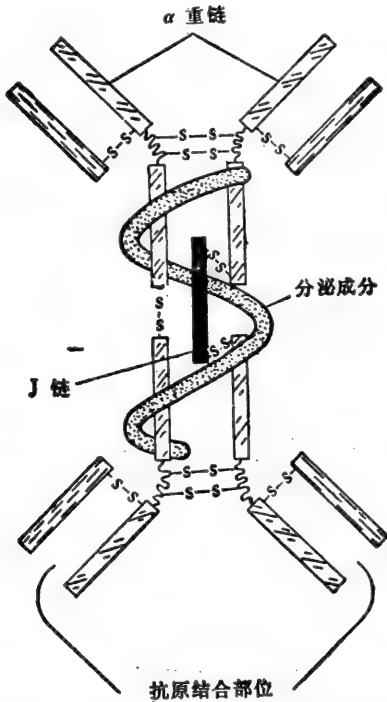


图 17-22 分泌物中二聚体 IgA 分子的高度示意图。两个 IgA 单体是通过它们的一个  $\alpha$  重链以二硫键相联。此外还有一个 J 链和一个额外的多肽链;分子量 71 000 道尔顿,称为分泌成分。

### 抗体可具有 $\kappa$ 或 $\lambda$ 轻链但从不能兼有两者

除了五类重链外,高等脊椎动物有两种轻链:  $\kappa$  和  $\lambda$ ,它们都可和任一种重链相联(图 17-25)。然而一个抗体分子总是由相同的轻链和相同的重链组成,因而它的两个抗原结合部位总是相同的,这种对称性对抗体的交联是很关键的,因而一个免疫球蛋白分子可以或具有  $\kappa$  链,或具有  $\lambda$  链,但从不能兼有两者。这两种类型的轻链迄今在生物学功能上尚未证明有何不同。

### 抗原-抗体相互作用的强度取决于结合部位的和力和数目"

抗原结合到抗体上就像底物结合到酶上一样是可逆的。它是由氢键、疏水键、范德瓦尔斯力和离子相互作用等相当弱的非共价力的总

和力和数目"

抗原结合到抗体上就像底物结合到酶上一样

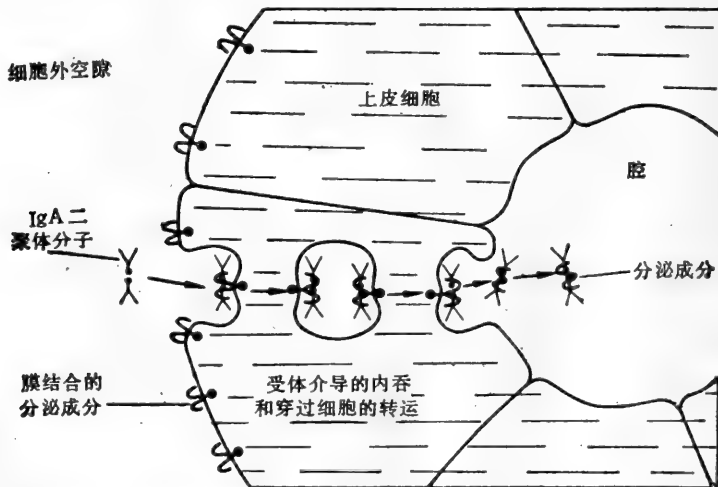


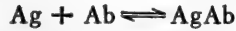
图 17-23 分泌成分介导二聚体 IgA 分子穿过上皮细胞的机制。整个复合体从细胞外液运送到上皮细胞管的管腔内。分泌成分是上皮细胞合成的穿膜糖蛋白,在其基底的表面用作结合 IgA 二聚体的受体。分泌成分-IgA 复合体进入细胞后在内吞小泡内,内吞小泡穿过细胞在其尖端面被外吐。结合在 IgA 二聚体上的分泌成分然后从穿膜尾部上裂解下来,从而把复合体释入腔内。



和所造成的。这些弱的力量只有当抗原分子近得可以让它的某些原子装进抗体表面的互补凹陷时才起作用。四链抗体单位的互补区域是它的两个相同的抗原结合部位，而抗原的

对应部位是它的抗原决定簇(图 17-26)。大多数具有抗原性的大分子可以有許多不同的决定簇，如果有两个或两个以上的决定簇是相同时，就像具有重复结构的多聚体，该抗原就称为多价的(multivalent)(图 17-27)。

抗原上单个决定簇(符号为 Ag)和单个抗原结合部位(符号为 Ab)之间的可逆结合反应可表示为：



平衡点主要取决于 Ab 和 Ag 两者的浓度以及其相互作用的强度。当抗原浓度增加时，显然大部分 Ab 就会和 Ag 结合。其相互作用的强度一般表示为亲和常数(affinity constant) (K)(参阅图 3-5)。

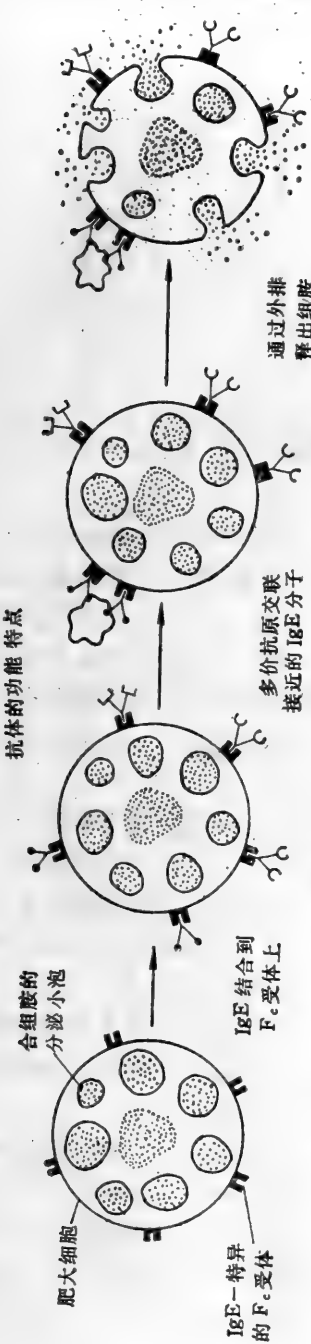


图 17-24 图示肥大细胞(以及嗜碱性细胞)如何被动获得能结合抗原的细胞表面受体。由激活的 B 淋巴细胞所分泌的 IgE 抗体进入组织，结合到特异识别 IgE 抗体 Fc 区的肥大细胞表面的受体蛋白上。因而每个肥大细胞和嗜碱性细胞与 B 细胞不同，其细胞表面抗体具有各种不同的抗原结合部位。抗原分子交联那些结合在膜上的、带有互补抗原结合部位的 IgE 抗体，由此激活肥大细胞通过外排释出其组胺。

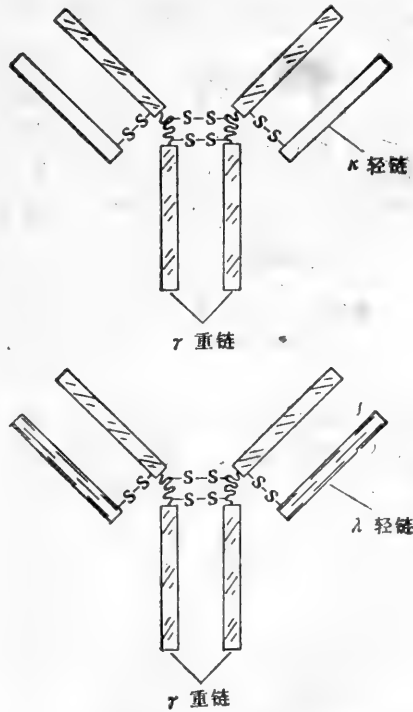


图 17-25 一个 IgG 分子可具有 κ 或 λ 轻链，但任何一个分子这两个轻链总是一样的。

$$K = [AgAb]/[Ag][Ab]$$

亲和常数也可称为缔合常数 (association constant) ( $K_s$ )，可以通过测量填充抗体上半

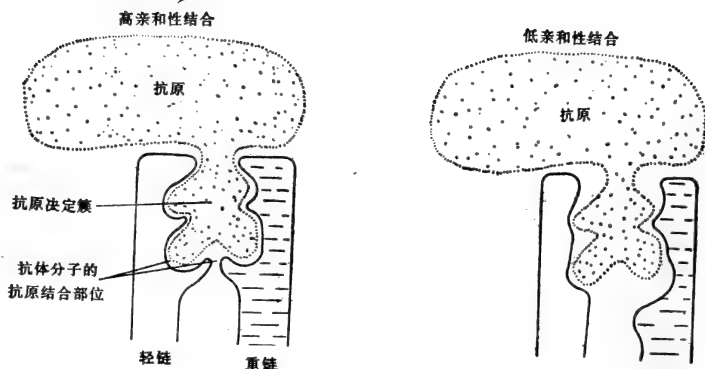


图 17-26 大分子上的一个抗原决定簇结合到两个不同抗体分子上的抗原结合部位的高度示意图。两个抗体分子一个是高亲和性的，一个是低亲和性的。抗原决定簇是由各种弱的、非共价力置于结合部位内。注意抗体的轻链和重链都构成抗原结合部位。

数的抗原结合部位所需的游离抗原的量而测定。当半数的部位都给占据时， $[AgAb] = [Ab]$ ，因而  $K = 1/[Ag]$ 。因此，产生半数最大结合的抗原浓度的倒数就等于这抗体对这

抗原的亲合力。其值的范围通常可从低至  $5 \times 10^4$  到高达  $10^8$  L/mole。一个免疫球蛋白的亲合常数低于某一值时就不再成其为抗体，此值是有些武断的，不过一个抗体的  $K$  值若低于  $10^4$  就不太可能有生物学效力了。

抗体的亲和性是反映一个抗原决定簇对一个抗原结合部位适合的程度，和结合部位的数目无关。然而，一个抗体对多价抗原（如带有重复亚单位的多聚体）的总亲合力（avidity）则是指其所有结合部位加在一起的总结合力。就一个典型 IgG 分子结合一个多价抗原来说，两个抗原结合部位都结合要比只有一个抗原结合部位结合至少强 10 000 倍。

同样的理由，假如一个 IgG 和一个 IgM 分子结合部位的亲和性是同等的话，IgM 分子（有 10 个结合部位）对一个多价抗原的亲合力就要比 IgG 分子（有 2 个结合部位）大得多。亲合力有不同是很重要的，因为免疫反应早期所产生的抗体亲和性通常要比后期产生的亲和性低得多。（免疫后抗体的平均亲和性随着时间增加称为亲和性成熟 affinity maturation）。IgM，这个免疫反应早期产生的主要 Ig 类别，由于其总亲合力高，甚至在每个结合部位低亲和力的情况下都能起作用。

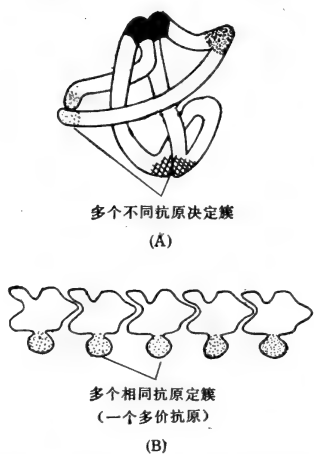


图 17-27 带有许多抗原决定簇的分子的示意图。(A) 具有许多不同抗原决定簇的球状蛋白。注意多肽链的不同区域能在折叠的结构中集合形成蛋白质表面的单个抗原决定簇。(B) 带有许多相同抗原决定簇的多聚体结构，这样的分子称为多价抗原。

免疫后抗体的平均亲和性随着时间增加称为亲和性成熟 affinity maturation)。IgM，这个免疫反应早期产生的主要 Ig 类别，由于其总亲合力高，甚至在每个结合部位低亲和力的情况下都能起作用。

## 抗原-抗体的相互作用可用多种方法来测量<sup>11,16</sup>

抗体的精确抗原特异性使它们成为多方面应用的有力工具,可用于检测、定量和定位大量生物学上有意义的分子。但如何检测和测量抗体-抗原相互作用? 抗原和抗体最初的结合反应——所谓的初次反应(primary reaction)——能用多种方法来测量,放射免疫是一种可测定甚至微量物质的可贵技术,它是将已知量的标记抗原和固定量的抗体一起加入到含有非标记的待测抗原的样品中。非标记抗原和标记抗原竞争抗体的结合部位,因而未知样品中抗原量越大,标记抗原结合到抗体上的量就越少。游离和结合的标记抗原可根据它们不同的特性,用各种方法把它们分离和测定出来。常用的方法是用免疫球蛋白抗体来沉淀抗体-抗原复合体(图 17-28)。

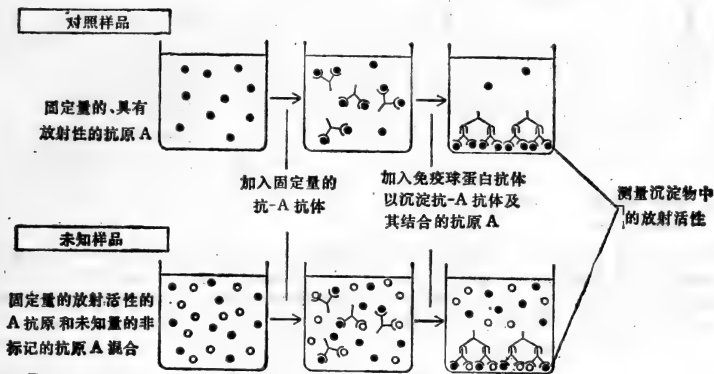


图 17-28 放射免疫测定的原理。未标记抗原和放射活性的抗原竞争和抗体相结合。这减少了抗原抗体沉淀物中放射活性的量。和对照样品相比,沉淀物中所减少的放射活性的量就能指示未知样品中抗原的浓度。

另一方面,放射标记、荧光标记或酶联抗体能用于检测或定位细胞或组织中的特异分子。其所结合的抗体可用放射自显影术或荧光显微镜来观察,也可用酶-底物反应中的显色产物来观察(见第十章)。

然而,许多测定是根据继抗体和抗原的一级反应结果而发生的二级反应来进行的。这些二级反应包括沉淀反应,细胞凝集(团聚)和补体固定(complement fixation)。应用补体固定的缘故是由于补体系统的成分只和已结合抗原的抗体结合。但是最常见的二级反应是检测在液体或凝胶中形成的抗体-抗原沉淀物。例如在 Ouchterlony 测定(双扩散试验)中,抗原和抗体分别放在琼脂凝胶中所挖的小孔内,让它们从孔内扩散出来直到它们以形成大沉淀物的最适比例相遇,这些沉淀物成为不透明的线条,因它们使光散射而可以看得见(图 17-29)。

所形成的抗原-抗体复合体的大小取决于抗原的价数和抗原、抗体的相对浓度<sup>11,17</sup>

沉淀反应的基础是多价抗原和双价抗体的交联过程。假如只有一种抗体存在,拥有

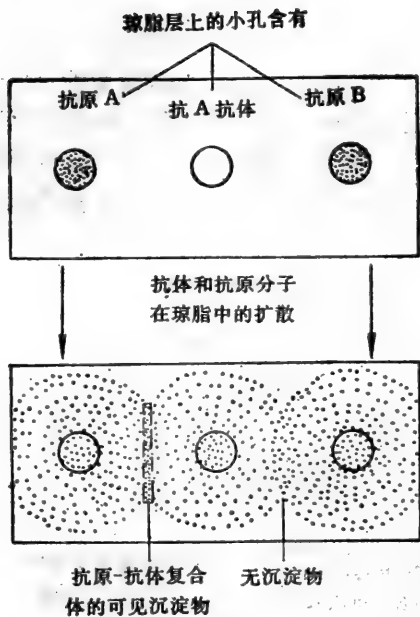


图 17-29 检测抗原-抗体相互作用的 Ouchterlony 测定的图解。抗体和抗原放在琼脂凝胶的不同孔内，让它们彼此相扩散。当抗原和互补抗体在最适比例时相遇，大的抗体-抗原复合体就沉淀下来，从这些沉淀所散射的光就能检出它们。

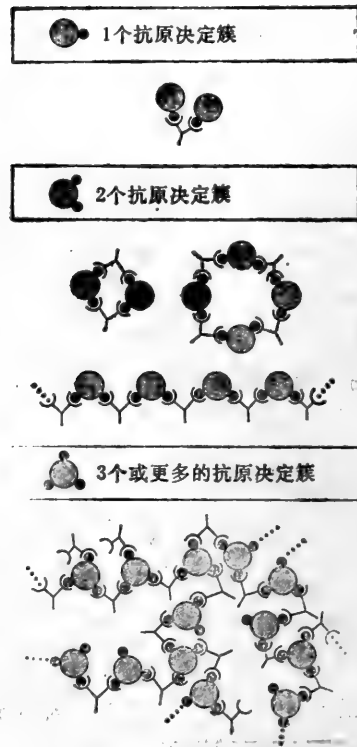


图 17-30 不同类型的抗体-抗原复合体的形成取决于抗原上抗原决定簇的数目。这里显示了单种抗体(单克隆抗体)结合到含有一个、两个或三个同样抗原决定簇的抗原上。

单个抗原决定簇的分子不能被交联。假如抗原是双价的，它能和抗体形成环状复合体或直链。如果抗原拥有三个或三个以上的决定簇，就能形成大的三维空间的网格，很容易沉淀出来。然而事实上，大多数针对某种抗原的抗血清含有许多不同的抗体能和抗原上不同的决定簇起反应，并在交联抗原中协同起作用。反之，均一的(单克隆的)抗体，则能沉淀带有重复相同的抗原决定簇的分子(一种多价抗原，图 17-31)。

在已知抗原或抗体的价数能形成大聚合物的条件下，所形成的抗原-抗体复合体大小的关键则取决于两种反应物相对的摩尔浓度。如果抗原或抗体过量就不可能形成大的复合体：抗原过量时，大多数复合体将只包括两个抗原结合部位各和抗原分子结合的单个抗体分子；抗体过量时，大多数复合体将包括所有抗原决定簇都和抗体结合的单个抗原分子。最大复合体是在等当量左右形成。

抗体-抗原复合体的大小和组成不但对试管中的沉淀反应有重要影响，它们对决定复合体在体内的命运也是十分重要的。等当量或抗体过量时所形成的复合体有许多突出的 Fc 区(图 17-32)可和巨噬细胞上的 Fc 受体牢固结合而被吞噬或降解，在抗原过量时形成小复合体，一个复合体只有一个 Fc 受体(图 17-32)，因而和巨噬细胞上的 Fc 受体结合很差，受到的破坏也很不有力。它们常沉积在皮肤、肾、关节和脑部的小血管内，在那里激活补体系统引起炎症和组织的破坏。

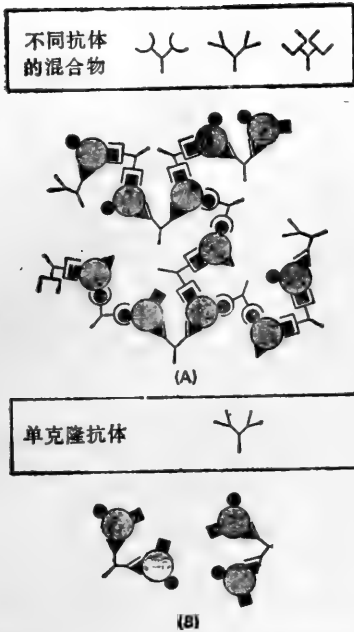


图 17-31 (A) 不同抗体的混合物结合到同一抗原的不同抗原决定簇上能够协同形成网络(沉淀物)。这样的混合抗体存在于抗大多数大分子的一般抗血清中。(B) 单克隆抗体不太有效, 因为它只沉淀带有多个相同决定簇的抗原。

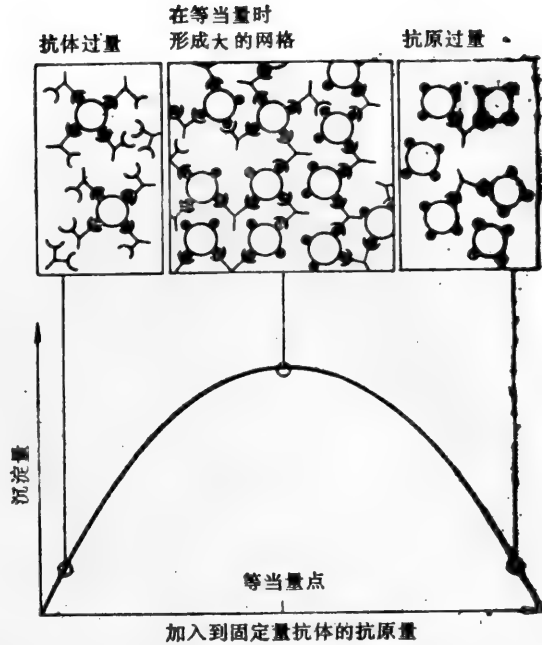


图 17-32 抗体和抗原的浓度影响所形成的抗原-抗体复合体的大小。当两种分子以大约相同的当量浓度存在时(“等当量”), 能形成最大的复合体。当抗原极端过量时形成最小的复合物。注意在抗原过量时形成的小复合体, 一个复合体只有一个抗体分子。由于这原因, 它们不能有效地被巨噬细胞从细胞外液中清除。

### 抗体招引补体以及各种细胞同感染作斗争<sup>13</sup>

我们已经讨论过抗体如何发动巨噬细胞或补体破坏入侵微生物的过程, 但这不是抗

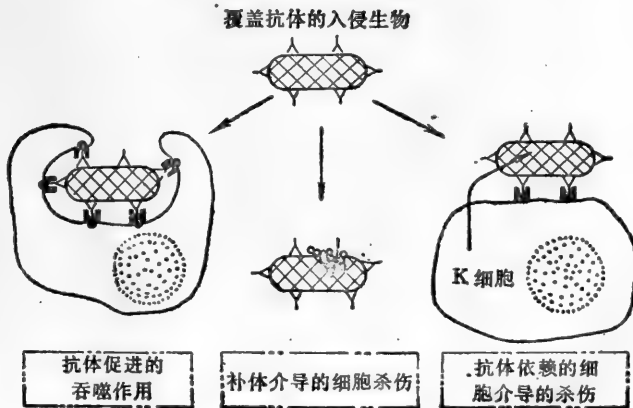


图 17-33 抗体帮助消除入侵生物的三种方式。已知抗体促进的吞噬作用以及补体介导的杀伤在对抗感染上是重要的。K 细胞的杀伤迄今主要在试管中阐明, 是以抗体包被的脊椎动物细胞为靶细胞。

体保护脊椎动物对抗感染的唯一方式。在这过程中最活跃的细胞称为 K 细胞(杀伤细胞 killer cell),它们看起来像淋巴细胞但不是 T 或 B 细胞。K 细胞杀伤的机理还不清楚。因而,抗体本身虽然不能杀伤入侵的生物,但在招引补体、吞噬细胞和 K 细胞加入之后就能致它们于死命(图 17-33)。再者,抗体能和病毒或细菌毒素(如破伤风或肉毒毒素)结合,使它们不能和靶细胞上的受体结合。因此,脊椎动物若不能制造抗体便将很快死于感染,这是不足为奇的。

## 小结

抗体分子是 Y 字形的蛋白质,在 Y 的顶端有两个相同的抗原结合部位,并且在其 Fc 区的部位还有结合补体成分和(或)结合各种细胞表面受体的部位。抗体保护脊椎动物对抗感染或是使病毒或细菌毒素失活,或是招至补体和各种细胞以杀死或吞噬入侵的微生物。

每一个 B 细胞克隆制造的抗体都有其独特的抗原结合部位。最初抗体分子是插入到质膜内充作抗原的细胞表面受体。当抗原结合到膜上的抗体时, B 细胞就被激活增殖,并合成大量带有相同抗原结合部位的可溶性抗体释出到血液内。

每一个抗体分子是由两条相同的重链(H 链)和两条相同的轻链(L 链)组成。H、L 链的一部分都参预抗原结合部位的形成。有五类不同的抗体(IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM),每一类都有其不同的 H 链( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$  和  $\mu$ )。H 链还形成抗体的 Fc 区,它决定哪些蛋白质可结合到抗体上,因而决定这类抗体的生物学特性。任何一种 L 链( $\kappa$  或  $\lambda$ )都可和任一类的 H 链相联。

## 抗体的精细结构

抗体独特的特性就是它们以如此众多不同的形式存在:每类免疫球蛋白都包含数以百万计的不同抗体,每一种抗体都有其不同的抗原结合部位和不同的氨基酸顺序。因而任一种抗体只组成血液免疫球蛋白分子的百万分之一还弱。这给免疫化学家在蛋白质化学上带来了特殊的困难问题:如何获得任一种抗体的足够数量以测定其氨基酸顺序和三维空间结构。

### 骨髓瘤蛋白是浆细胞瘤产生的均一抗体<sup>11</sup>

这问题由一种称为多发性骨髓瘤的癌细胞的特性而解决了。所以称为多发性骨髓瘤(multiple myeloma)是因为它发生在骨髓中或骨髓性组织中。这些肿瘤分泌大量单种抗体进入病人的血液内。这种抗体是均质的或单克隆的,因为癌通常起始于单个细胞失却控制的生长,在多发性骨髓瘤,这单个细胞是分泌抗体的浆细胞,积累在血液内的抗体称为骨髓瘤蛋白(myeloma protein)。

从 19 世纪开始就知道这种病人的尿中含有一类称为本琼氏蛋白(Bence Jones proteins)的特殊蛋白质,这名字是来自第一个描述它们的英国内科医生,但是直到 50 年代才认识这些蛋白质是游离的 L 链。关于抗体详细结构的知识相当多是来自研究骨髓瘤病人的尿或血液中的骨髓瘤蛋白或是带有意诱发的同样肿瘤的小鼠。

### L或H链由恒定区和可变区组成<sup>11,19</sup>

比较许多不同的骨髓瘤蛋白的氨基酸顺序后显示了一个引人注目的特点，在遗传学上有重要和惊人的意义。L和H链在其氨基端都有高度变化的顺序，而在羧基端都是恒定的顺序。例如，比较许多不同 $\kappa$ 链的氨基酸顺序，每链约220氨基酸长，羧基端这一半都相同或只有细微的不同，而氨基端这一半却都不同。因而L链具有一个长约110氨基酸的恒定区(constant region)和一个同等大小的可变区(variable region)。H链氨基端的可变区也约110氨基酸长，但H链的恒定区约330或440氨基酸长，随免疫球蛋白的类别而异(图17-34)。

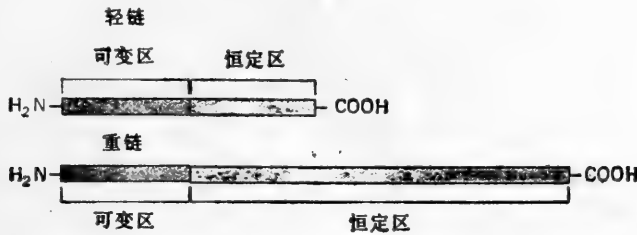


图17-34 轻链和重链都有不同的恒定区和可变区。对轻链来说同类链的羧基端这一半不管是 $\kappa$ 或 $\lambda$ 都有同样的顺序(偶尔有小的不同点),而氨基端这一半都不同。对重链来说,氨基端的可变区和轻链的大小相同(约110氨基酸残基),然而恒定区是轻链恒定区大小的三到四倍(取决于类别)。

就是L和H链的氨基端结合在一起形成抗原结合部位，其氨基酸顺序的可变性提供了抗原结合部位多样化的结构基础。抗体分子上存在可变和恒定区引起了重要的遗传学问题，这将在以后讨论。但在可能直接研究这些遗传学问题之前，对骨髓瘤蛋白的结构研究显示了抗体结构上的重要特点。

### L和H链各含有三个高变区集合形成抗原结合部位<sup>19,20</sup>

只有部分可变区直接参与抗原结合，这结论最初是从估量一个抗原结合部位的最大位置推断出来的。这些测量是应用大小逐渐增加的寡聚物作为“分子尺”，最初是测量抗

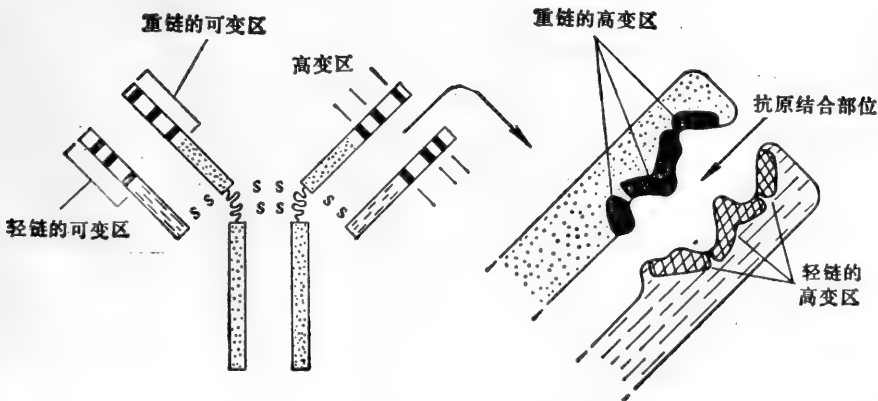


图17-35 每个轻链和重链上的三个高变区如何合起来形成抗体分子的抗原结合部位的高度示意图。



右旋糖苷(D-葡萄糖的多聚物)的抗体。当葡萄糖的二糖、三糖和更大一些的寡聚物用来抑制右旋糖苷结合到抗右旋糖苷抗体上时,随着链的长度增加抑制也增加,直到六个葡萄糖单位,再大的寡聚物不产生更大的抑制作用。这提示最大的抗原结合部位最多能接触抗原的5—6个糖的残基。因而L和H链可变区的所有220个氨基酸都直接构成抗原决定部位是非常不可能的。

事实上现在知道抗体的结合部位是由每链可变区上约只有20—30个氨基酸残基组成,这首先是由氨基酸顺序的数据提示的。数据表明L和H链可变区的可变性极大部分是限制在每链上三个小的高变区上。可变区的其余部分称为支架区是相对恒定的,因而预计每个高变区中只有5—10个氨基酸参与抗原结合部位的形成(图17-35)。这个预计已被用X线衍射研究抗体分子而证实(参阅下文)。

### L和H链折叠形成重复性的功能区<sup>11,21</sup>

第一个H链的顺序分析是在60年代的末期完成的,随着看到了免疫球蛋白结构上的另一个重要特点。第一个新启示来自恒定区的顺序分析,在大多数H链中它约为L链的三倍长。以后证实H链恒定区由三个同源片段组成,每一个约110个氨基酸长并有一个链内的二硫键。这三个片段的氨基酸顺序不但彼此间有明显的同源性,而且和L链的恒定区也有同源性。同样,L和H链的单个可变功能区也彼此同源,并在较小程度上和恒定功能区也同源。

从这些发现中那时就正确地预计到L和H链都由重复的片段或功能区所组成,每一个独立折叠成一个实体的功能单位。因而如图17-36所示,一个L链由一个可变功能

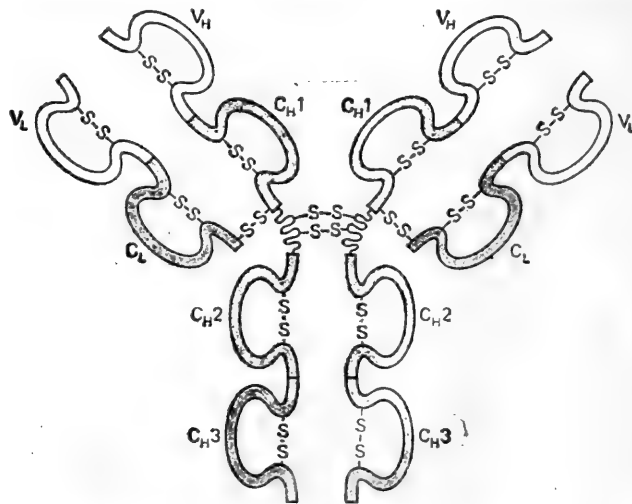


图17-36 图解说明轻链和重链折叠形成彼此相同的重复性的功能区。轻链和重链可变功能区(V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>)组成抗原结合部位(图17-35)。重链的功能区(主要是C<sub>H2</sub>和C<sub>H3</sub>)决定分子的其他生物学特性。IgM和IgE的重链具有额外的恒定功能区(C<sub>H4</sub>)。

区(V<sub>L</sub>)和一个恒定功能区(C<sub>L</sub>)组成,而大多数H链由一个可变功能区(V<sub>H</sub>)和三个不同的恒定功能区(C<sub>H1</sub>,C<sub>H2</sub>,C<sub>H3</sub>)组成。μ链和δ链有一个可变功能区和四个恒

定功能区。可变功能区担负抗原结合，H 链的恒定功能区（C<sub>H</sub>1 除外）形成 Fc 区决定抗体的生物学特点。

功能区之间的同源性提示免疫球蛋白链可能是在进化中从一系列的基因倍增中产生的，这些基因倍增起始于一个原始基因，它编码未知功能的 110 个氨基酸的单个功能区。最近的证据表明 H 链恒定区的每个功能区是由插入顺序(即内含子)分隔开的 DNA 顺序所编码的，这些是和上述的设想是一致的，虽然初级 RNA 转录本剪接成 mRNA 时要除去内含子的顺序(图 17-37)，然而在 DNA 中存在内含子可能有利于 DNA 片段的意外倍增，在进化过程中产生抗体基因。

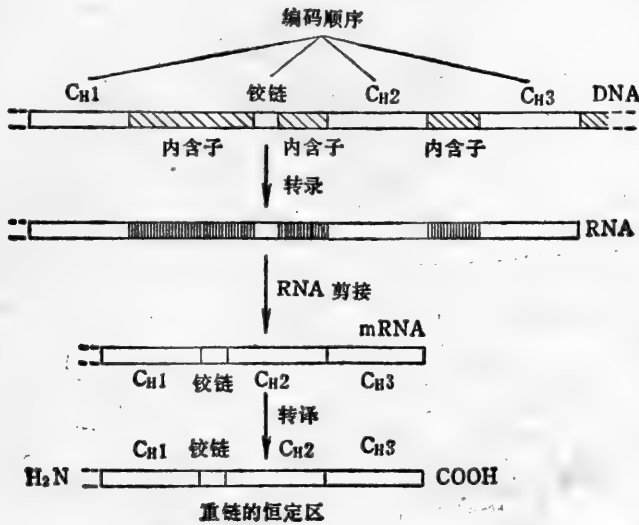


图 17-37 编码免疫球蛋白恒定区的 DNA 顺序的组成，注意编码各个功能区的顺序和编码铰链区的顺序由非编码顺序(内含子)隔开。在把一级 RNA 转录本剪接为 mRNA 时把内含子顺序去掉。图内未显示编码重链可变区的 DNA。

### X 线衍射研究显示了免疫球蛋白功能区和抗原结合部位的三维空间结构<sup>19,22</sup>

即使知道了蛋白质整个的氨基酸顺序，还不能推断它的三维空间结构。要测定三维空间结构需要对蛋白质晶体作 X 线衍射研究。现在几个骨髓瘤蛋白的片段和一个完整的 IgG 分子已被结晶，对这些结构的 X 线研究证实了免疫化学家的预言。更重要的是这些研究显示了数以百万计的不同抗原结合部位在共同的结构原理上建造的方式。

如图 17-38 所示，所有 Ig 的功能区都有极其相似的三维空间结构，建立在现在称之为“免疫球蛋白折叠”的基础上。每个功能区约略为  $4 \times 2.5 \times 2.5\text{nm}$  的圆柱体，由两层伸展的蛋白质层夹心组成：一层含三股多肽链，另一层有四股。每一层相邻的股间是反平行地形成了  $\beta$  片。两层组合在一起粗略相互平行，并由单个的链内二硫键相联。

可变功能区是独特的，因为每个有它自己的特殊的三个高变区，排列成三个高变环。L 和 H 可变功能区的高度可变环，正如预计那样，聚集在一起形成抗原结合部位(图 17-38)。从这些研究中引出来的一个重要原则是，抗体分子的可变区是由高度保守的、刚性的支架和附着在顶端的高度可变环所组成。因而只要改变高变区的氨基酸，就能产生抗

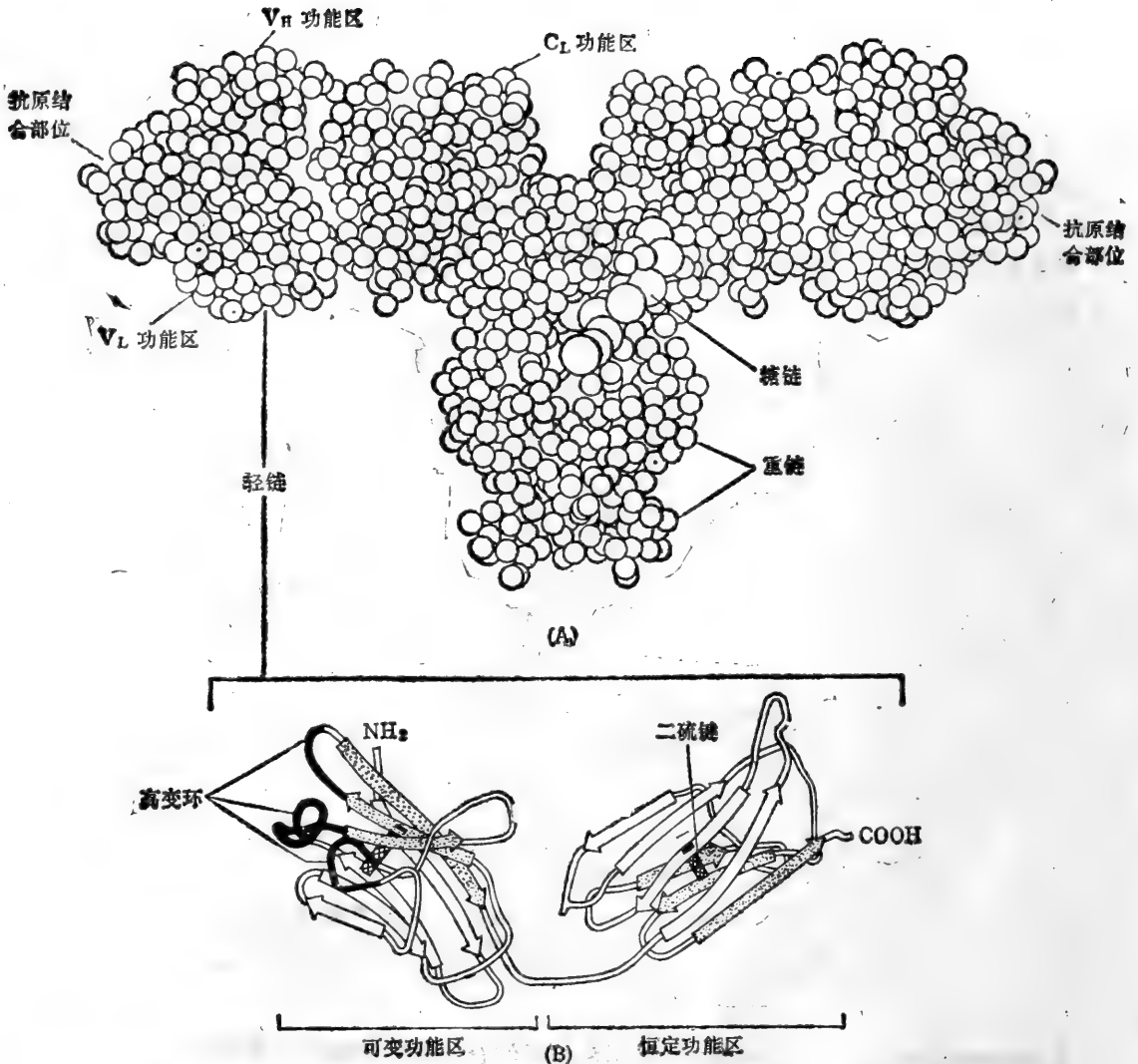


图 17-38 IgG 抗体分子折叠结构的模式图。(A) 蛋白质的每个氨基酸残基被画作一个小球。一条重链画成白色，另一条是深灰色。轻链的功能区是彩色的。连接到  $C_H2$  功能区的寡糖链是浅灰的。(B) 简略图示了整条轻链的多肽链的途径。可变和恒定功能区都由两个  $\beta$  片组成，一片由三股，一片由四股组成。两片内的各链显示为不同的颜色。片由二硫键连接起来。注意所有的高变区都在可变功能区的最远端形成环，在那里集合成抗原结合部位。(A, 仿 E. W. Silverton, M. A. Navia and D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:5140, 1977; B 仿 M. Schiffer, R. L. Girling, K. R. Ely, and A. B. Edmundson, *Biochemistry* 12:4620, 1973)

原结合部位巨大的多样性，并且不干扰执行抗体功能时所必需的总的三维空间结构。

X线分析抗原决定簇(半抗原)结合到抗原结合部位的结晶的结果，确实显示了 L 和 H 可变功能区的高度可变环如何组合以形成每个特定情况中大面积的、连续的抗原结合表面。不同结合部位在大小和形状上的变化是依据高度可变环中多肽链的构象，而它们又决定于环内氨基酸侧链的顺序。因此虽然抗体结构的总原则是知道了，几种抗原结合部位的详细结构也已经测定了，但对大多数现存的、数以百万计的抗原结合部位的详细结构我们可能将永远无法知道。

## 小结

每个免疫球蛋白的 L 和 H 链是由氨基端约 110 个氨基酸残基的可变区,以及其后的恒定区组成, L 链的恒定区的大小与可变区相同,而 H 链的恒定区则要大 3—4 倍,每一条链是由重复性的、同样折叠的功能区组成: L 链有一个可变区 ( $V_L$ ) 和一个恒定区 ( $C_L$ ) 的功能区,而 H 链有一个可变区 ( $V_H$ ) 和 3—4 个恒定区 ( $C_H$ ) 功能区。在 L 和 H 链的可变区中氨基酸顺序的变化大多数局限在几个小的高变区中,这些高变区在分子的一端集合形成抗原结合部位。每个抗原结合部位的大小只足以同由 5—6 个糖基组成的抗原决定簇接触。

## 抗体多样性的产生<sup>23</sup>

据估计小鼠能产生  $10^6$ — $10^9$  不同种的抗体,这些总称为抗体库 (antibody repertoire)。这个库显然大到足以保证其抗原结合部位可以适合几乎任何一种抗原决定簇。由于抗体是蛋白质,而蛋白质是由基因所编码的;于是,动物能产生数以百万计的不同抗体的能力就提出一个遗传学上独特的问题:如何产生数以百万计的不同蛋白质而又不致需要数目大到不合理的基因。这个问题的解决将会涉及某些独特的遗传学机理是不足为奇的。

### 不止一个基因片段编码一个 L 和 H 链<sup>24</sup>

有个特殊的遗传机制在产生抗体中起作用,这在弄清楚这些机理如何造成抗原结合部位多样性之前早就知道了。因为早就注意到,对骨髓瘤蛋白氨基酸顺序的研究表明每个免疫球蛋白链由不同的可变区和恒定区组成,这就产生了“这些链是如何在遗传上编码”的问题。那时就怀疑到每条链的 V、C 区可能由两个不同的基因编码,在它们表达之前在 DNA 里以某种方式连接在一起。

DNA 在 B 细胞发育过程中要重排的第一个证据是从 1976 年的实验中获得的,在实验中把还不能制造抗体的早期小鼠胚胎的 DNA 和能制造抗体的小鼠骨髓瘤细胞作比较,然后用一种限制性核酸酶来消化两种 DNA,把生成的断片和放射活性的 DNA 顺序进行杂交,这些 DNA 顺序是从骨髓瘤细胞分离出来的 L 链的 V 或 C 顺序的 mRNA 分子在体外拷贝

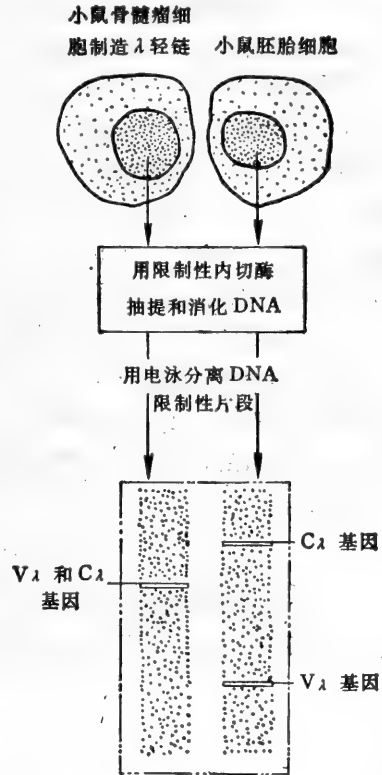


图 17-39 直接阐明 DNA 在 B 细胞发生过程中重排的实验。DNA 是从合成特异性  $\lambda$  轻链的小鼠浆细胞瘤(一种骨髓瘤)以及一个 13 天的小鼠胚胎中抽提来的。用限制性酶来消化这两个 DNA 制备物并经琼脂凝胶电泳。携带  $C_\lambda$  编码顺序和携带特定的  $V_\lambda$  编码顺序的不同片段是通过和放射活性的 DNA 顺序的杂交来检测的。这 DNA 顺序是在体外复制通过决定特异性骨髓瘤  $\lambda$  链的 mRNA 分子的 V 区和 C 区顺序而制备出来的。在骨髓瘤细胞的 DNA 中,  $V_\lambda$  和  $C_\lambda$  顺序是在同一个 DNA 片段上, 而从胚胎中抽提的 DNA 中, 这两个顺序是在不同片段上。在另一个制造不同轻链的骨髓瘤中抽提的 DNA 中也是如此。

来制备的。结果表明在胚胎中编码 V、C 的顺序是位于不同的 DNA 限制性断片中,但在骨髓瘤中它们则是位于同一个限制性断片中(图 17-39)。因此在免疫球蛋白基因尚未表达的胚胎 DNA 中,编码免疫球蛋白 V、C 区的 DNA 顺序位于基因组的不同部位,而在产生免疫球蛋白链的骨髓瘤细胞,这两个顺序就被放在一起了。

现在知道每类免疫球蛋白链—— $\kappa$  轻链、 $\lambda$  轻链和重链——存在不同的基因库,从中最终合成一条多肽链。每个基因库含有一套不同的 V 基因,位于与一个或一个以上 C 基因上游(即在编码 DNA 的 5' 端这一边)相距几十万个核苷酸的地方。当 B 细胞发生时,任何一个 V 基因都能移位,结果它能靠近一个特定 C 基因。只有发生了这样的 DNA 重排才能合成免疫球蛋白链。

编码  $\kappa$ 、 $\lambda$  和 H 链的基因库位于不同的染色体上。在老鼠,  $\kappa$  基因库在第 6 条染色体上,含有单个 C 基因 ( $C_\kappa$ ) 加上一大套的 V 基因 ( $V_{\kappa 1}, V_{\kappa 2}, V_{\kappa 3} \dots$ )。  $\lambda$  库在第 16 条染色体上,只含有两个 V 基因 ( $V_{\lambda 1}$  和  $V_{\lambda 2}$ ), 每个 V 基因和(或)两个不同的 C 基因 ( $C_{\lambda 1}$  基因)相联结。重链库是在染色体 12 上,它有一大套 V 基因( $V_H$  基因)加上一个有次序的不同的 C 基因集群, 每个 C 基因编码一类重链 ( $C_{\mu}, C_{\delta}, C_{\gamma}, C_{\epsilon}$  和  $C_{\alpha}$ )(图 17-40)。对重链来说,最初的  $V_H$  基因移位总是把它带到最靠近  $C_{\mu}$  基因的地方,因而在发育的 B 细胞中 IgM 分子总是最早产生的抗体。

事实上基因库比图 17-40 中所显示的要复杂得多。每个多肽链的 V 区不是像原来想像的那样由单个 V 基因编码,而是由两或三个不同的 V 基因片段编码。这些 V 基因片段只在 DNA 重排时,也即把编码 V、C 区的基因放在一起时才联合成为一个功能性的 V 基因。以后我们会看到不同 V 基因片段连接产生一个 V 区基因对抗原结合部位的多样性有重要作用。

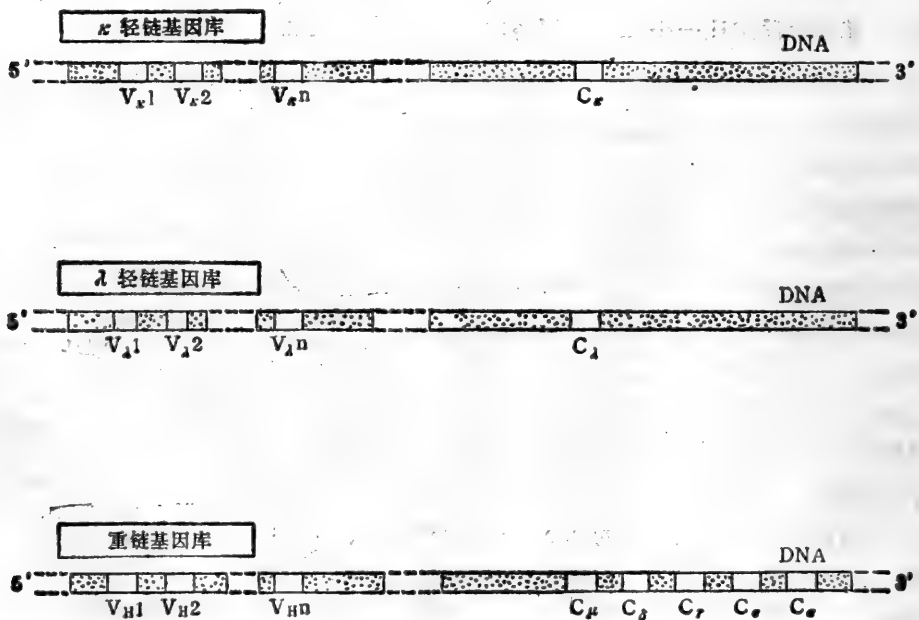


图 17-40 在哺乳类中发现的三个不同的免疫球蛋白的基因库。此图未按比例画,并省略了很多细节。

## 两个基因片段编码一个 L 链的 V 区<sup>23</sup>

V区是由一个以上的基因片段编码的事实是在 1978 年完成了第一个免疫球蛋白基因(小鼠胚胎中分离的  $V_H$  基因)的核酸顺序分析时发现的。 $V_H$  基因不是编码  $V_H$  区所有的 110 个氨基酸,而是只编码氨基端的 97 个氨基酸。 $V_H$  区的其余 13 个氨基酸已证明是由另一个分隔开的短的 DNA 片段所编码,位于下游几十万个核苷酸处,是个连接或称为  $J_H$  基因片段(不要和 J 链蛋白混淆在一起,它是基因组的其它地方编码的)。 $J_H$  基因

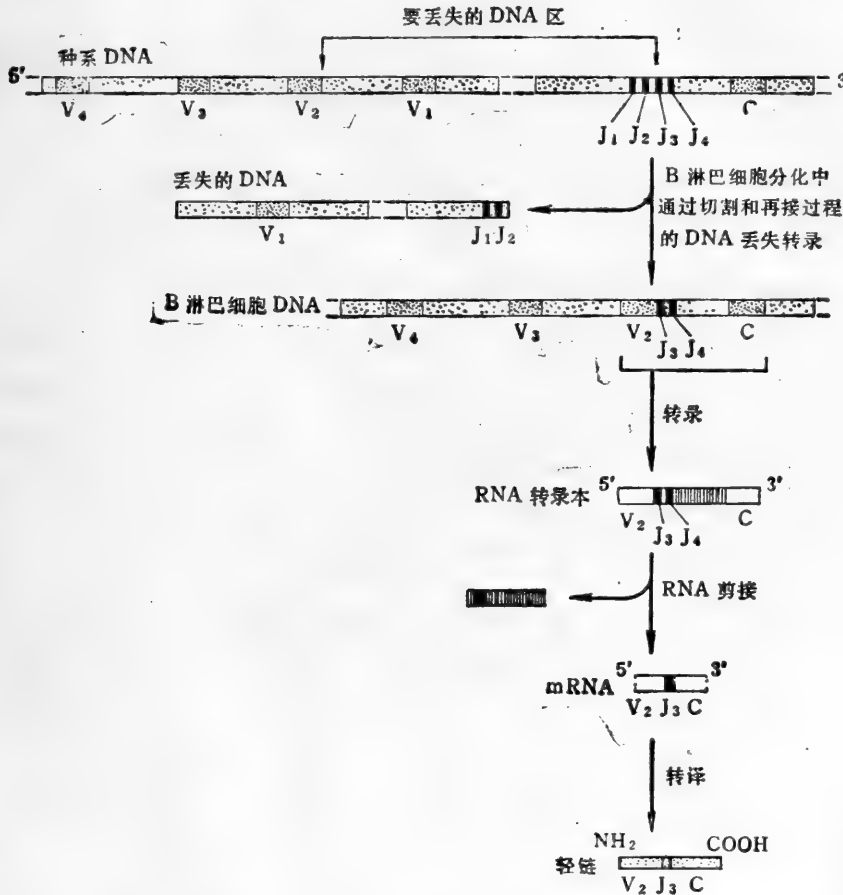


图 17-41 小鼠内制造  $\alpha$  轻链中涉及的 V-J 连接过程。在“种系”DNA (其免疫球蛋白基因不在表达, 因而没有重排) 中, 4 个 J 基因片段和 C 基因间以及彼此间由短的内含子隔开, 并由数以百计的 kb 和 V 基因片段隔开。在 B 细胞发生过程中, 被选择的 V 基因(在现情况中为  $V_2$ ) 通过丢失插入的 DNA 被移到恰在一个 J 基因片段(在现情况中为  $J_3$ ) 的旁边。“额外”的 J 基因( $J_4$ ) 和内含子顺序也被转录, 然后通过 RNA 剪接去除。

片段总是位于靠近  $C_H$  基因的地方, 中间由内含子隔开。在 B 细胞发生时,  $V_H$  基因 (从现在起称之为  $V_H$  片段, 因为它只编码多肽链中部分的  $V_H$  区) 移位, 准确地位于  $J_H$  基因片段的旁边产生  $V_H-J_H$ -内含子- $C_H$  DNA 顺序。这顺序转录为 RNA 分子, 通过 RNA 剪接把其中内含子除去, 产生的 mRNA 分子中 V、J 和 C 顺序是相连接

的,正是由这些 mRNA 分子转译为轻链多肽。

继而确定了小鼠的免疫球蛋白基因库中有几种不同的 J 基因片段:在  $\lambda$  链的基因库中,一个片段和一个 C 基因相接,在  $\kappa$  和 H 链的基因库中是 4 个片段和一个 C 基因相接,相邻的 J 基因片段间有内含子隔开。在  $\kappa$  和 H 链基因库中, B 细胞发生时任何 V 基因片段能和任何的 J 基因片段相联。从而增加这些库内所制造的 V 区数目四倍。再者由于 V-J 连接在位置上的变化使氨基酸顺序产生更多多样性。V-J 连接部位显然编码轻链中部分的第三高变区。

在 V-J 连接后,所有在连接的 J 基因片段下游的“多余”的 J 基因片段都被转录,它们的顺序和内含子顺序以后在 RNA 剪接过程中被除去(图 17-41)。

越来越多的证据表明,在 B 细胞发生过程中特异性 V、C 基因片段的连接涉及丢失所有位于两者之间的 DNA,如图 17-41 所示。V 和 J 基因片段其间可相隔几十万个核苷酸,它们连接的机制始终还是个谜。然而,在 V 基因片段的下游和在 J 基因片段的上游之间存在着特异的、高度保守的 DNA 顺序,设想这里可能作为 DNA 重组酶之特异的识别部位(图 17-32)。这种酶目前尚未被证实。

### 三个基因片段编码每个 H 链的 V 区<sup>26</sup>

在 B 细胞发生过程中装配编码 H 链 V 区 ( $V_H$ ) 的基因比装配 L-链可变区 ( $V_L$ ) 基因的过程还要复杂。仍涉及 J 基因片段,但此外  $V_H$  区第三高变区中某些氨基酸是由另外一个分离的基因片段编码的,称为 D(多样性)基因片段。不同 D 基因的数目不清楚,但在小鼠中不能少于 10。在一系列部位-特异性的重组过程中 D 基因片段可和任何  $V_H$  或  $J_H$  基因片段连接而造成一个功能性的  $V_H$  基因。不同 D 片段的存在进一步增加  $V_H$  的数目,这使小鼠能产生的  $V_H$  区至少增加 10 倍。

### 体细胞重组、轻链和重链的组合物连接以及体细胞突变增加了抗体的多样性<sup>23,27</sup>

免疫系统在进化过程中发展了各种不同的机制以使抗体的抗原结合部位多样化,其中只有部分依赖于上述的 B 细胞发生过程中的 DNA 的体细胞重组,应用 DNA 杂交技术,从基因计数实验中提示小鼠遗传几百种  $V_L$  基因片段,同样数目的  $V_H$  基因片段,以及两个  $V_L$  基因片段。根据遗传的不同 V、D、J 基因片段的各种组合,合理的估计一下,一个小鼠至少能产生 10 000 种不同的  $V_H$  区和 1 000 种不同的  $V_L$  区。

另一个大大地增加抗体多样性的简单而又重要的机制是各种不同的 L 和 H 链的组合,这发生在免疫球蛋白分子装配的时候,因为 L 和 H 链的 V 区都参与建造抗原结合部位,带有编码  $V_L$  区的 1 000 个基因和编码  $V_H$  的 10 000 个基因动物可以  $1\ 000 \times 10\ 000$  种不同的方式来组合它们的产物,制造出  $10^7$  种不同的抗原结合部位(假定任何 L 链可以和任何 H 链结合以形成一个抗原结合部位)。

最近证明体细胞突变发生在 V 区基因之内及其附近,这样大概增加不同抗体的数目 10—100 倍。特异性地在 V 区基因内及其附近诱发突变的机制尚不清楚。然而,已发现从同一个  $V_H$  基因来的三类抗体中 IgG 和 IgA 抗体的突变要比 IgM 抗体多得多。这可能并不奇怪,因为 IgM 在免疫反应早期就产生了,而 IgG 和 IgA 出现得比较晚,因而已从 IgM 转换到 IgG 或 IgA 的 B 细胞一般已经过更多次的细胞分裂,可以想像它



们比还在制造 IgM 的 B 细胞积累更多的突变。但也可能也有一种机制是在 IgM 已转换为其他免疫球蛋白后增加 V 基因的突变率。不论怎样,体细胞突变引起的抗原结合部位的变化,以及继之而来的抗原诱导那些因变化而具有高亲和力结合部位的 B 细胞的增殖,这一切至少部分地可以解释免疫后观察到的抗体亲和力的增加(亲和力成熟),因而除了增加抗体的多样性外,体细胞突变也可能用来精细调节抗体反应。

### 抗体基因表达的机制保证 B 细胞是单一特异性的<sup>23</sup>

克隆选择学说预计到,各种实验也已经证明,一个 B 细胞只有一种特异性,亦即它们制造的抗体只有一种抗原结合部位。这意味着 B 细胞的免疫球蛋白基因在发生过程中被激活时,必然有某种机制对一个 B 细胞之多种激活的可能性加以限制。结果使它们只制造一种 L 链和一种 H 链。例如,一个 B 细胞不能又制造  $\kappa$  和  $\lambda$  轻链又维持单一的特异性,因为两种链几乎总是有两种不同的可变区,因而形成的抗体将带有不止一种的抗原结合部位。事实上,在每个 B 细胞中可以激活这两个基因库中的任一个,但从两个一起激活。

再者,由于 B 细胞像其他体细胞一样是二倍体的,每个细胞有 6 个编码抗体的基因库:由双亲各自带来的一个 H 链库,一个  $\lambda$  链库,和一个  $\kappa$  链库(图 17-43)。因而就像选择  $\kappa$  还是  $\lambda$  那样,一个 B 细胞必须选择是父亲还是母亲的抗体基因库。在任何一个 B 细胞中只表达母方或父方的免疫球蛋白等位基因的现象称为等位性排斥(allelic exclusion)。对体细胞基因编码的其他蛋白质而言,父方或母方基因在一个细胞中的表达几乎相等。脊椎动物中已知的唯一的另一个例外是雌性的两个 X 染色体中有一个失活。

B 细胞单一特异性的重要性何在?单一特异性保证每个抗体是由两个相同的一半组成,也就是它有两个相同的抗原结合部位,这特性可能是在进化中选择来的。因为它赋予抗体能和抗原交联形成大网格的能力。

在 B 细胞发生过程中的等位性排斥和选择一种类型轻链的机制还不清楚,一种明显的可能性是在不表达的基因库中的那些抗体基因片段干脆没有重排过。然而有充分的证据说明不是这样,在不表达的染色体中常常发生了重排。但是异常的,因而不能产生有功能的免疫球蛋白链。上述观察提出一种可能性,即 B 细胞发生过程中 V 区基因片段的联合是个有点紊乱的过程,其中发生的没有成效的重排比有成效的重排要多。在这种情况下,等位性排斥之所以发生只不过是简单地由于对于每一条链来说,在一个以上的基因库中出现一个成功的重排的机率是非常低的。这种可能性意味着许多细胞中根本没有成功的重排,因而也就没有抗体合成。这样的细胞不能被任何抗原刺激,它们很快就会死亡。如此的机制看起来十分浪费,但它可能是为单一特异性付出的代价。

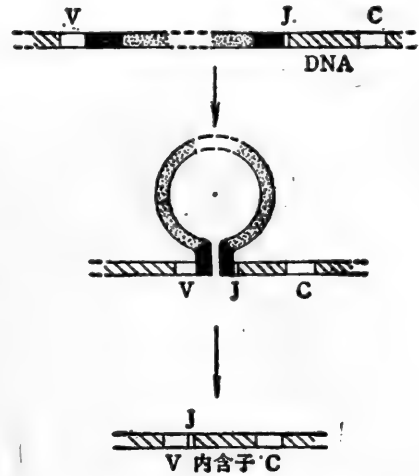


图 17-42 模式图解在 V 基因片段下游侧以及 J 基因片段的上游侧的特异性 DNA 如何介导 V-J 连接。这些顺序之间的相互作用大概是由一个位置特异的、遗传重组的系统所介导,该系统催化这些顺序的 DNA 双螺旋的断裂和重新连接。

## 同一抗体从膜结合形式转换到分泌形式是通过 H-链 RNA 转录本上的变化”

现在从决定抗体的抗原结合部位的遗传机制转到决定其生物学特性的机制，即决定

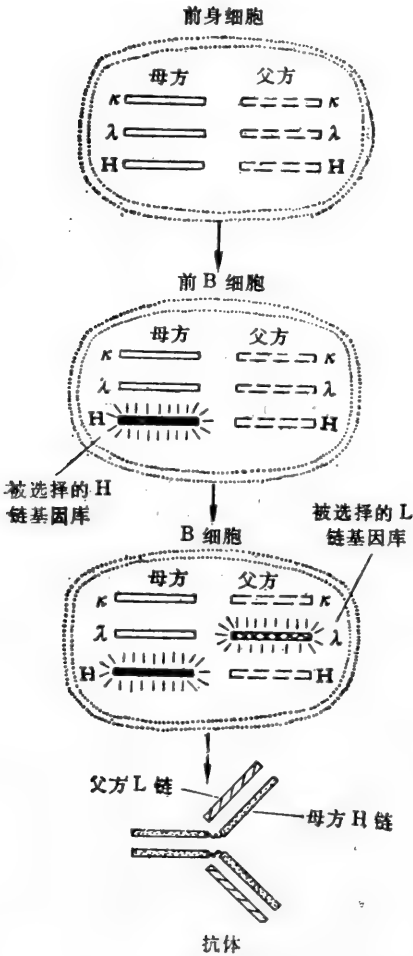


图 17-43 在 B 细胞发生过程中一定要进行免疫球蛋白基因活化的顺序性选择，以使产生的抗体只有一种抗原结合部位。每个细胞一定要从四个轻链的基因库以及两个重链的基因库内各选一个。在发生过程中前身细胞首先激活一个重链基因库，以成为能制造游离  $\mu$  重链的前 B 细胞。通过大量繁殖阶段后，前 B 细胞激活一个  $\kappa$  或  $\lambda$  轻链库，以成为一个能产生独特 IgM 分子的 B 细胞。

别转换 (class switching)。B 细胞能够转换它们所制造的抗体的类别而并不改变其抗原结合部位，说明同一个装配好的  $V_H$  基因能够相继地和不同的  $C_H$  基因联结。

类别转换看来发生在两个相继的步骤内，第一步是制造膜结合 IgM 的细胞能转换为同时制造膜结合的 IgM 以及膜结合的其他类别的抗体，例如 IgD。这样的 B 细胞被认为是产生一个大的初级 RNA 转录本，这转录本包含装配好的  $V_H$  区顺序以及  $C_{\mu}$  和  $C_{\delta}$  两个顺序。这些 RNA 转录本以两种不同的形式剪接而产生带有同一  $V_H$  顺序的两

合成何种重链恒定区的遗传机制。选择特定的 DNA 片段来编码抗原结合部位对 B 细胞及其后代来说是个终生的决定，但对制造何种  $C_H$  区的类型在 B 细胞发生过程中却是可以改变的。

我们已经提到所有类别的抗体都可以制造成为膜结合形式或是作为可溶性的分泌形式。膜结合形式的抗体在 B 细胞表面上充作抗原受体，在抗原刺激后同样的抗体以分泌的形式产生。在 IgM，这两种形式唯一的不同点在  $\mu$  链的羧基端：膜结合  $\mu$  链有个疏水性的羧基末端固着在 B 细胞质膜的脂双层中，而分泌形式 IgM 分子的  $\mu$  链有个亲水性的尾部使它们能脱离细胞。因为 B 细胞的一个单倍体基因组只含有一个拷贝的  $C_{\mu}$  基因，因而最初看起来这和它们能制造带两种不同恒定区的  $\mu$  链是矛盾的。

这矛盾随着发现 B 细胞在抗原激活后引起细胞核内  $\mu$  链 RNA 转录本的变化而解决了。这些新的转录本总比那些编码膜结合  $\mu$  链的要短些。我们在第八章已讨论过编码分泌形式 IgM 分子的疏水尾巴的 RNA 顺序如何从产生膜结合分子的较长的转录本中除去。这过程表明于图 17-44。可能其他类别的抗体从膜结合到分泌形式的转换也涉及同样的机制。

## B 细胞能转换它们所制造的抗体类别”<sup>31</sup>

从膜结合抗体转换到分泌形式的抗体不是 B 细胞发生过程中重链 C 区发生的唯一类型的变化。所有的 B 细胞都从制造 IgM 起开始它们合成抗体的生涯，然而其中许多最终转换为制造其他类别的抗体，例如 IgG 或 IgA，这过程称为类

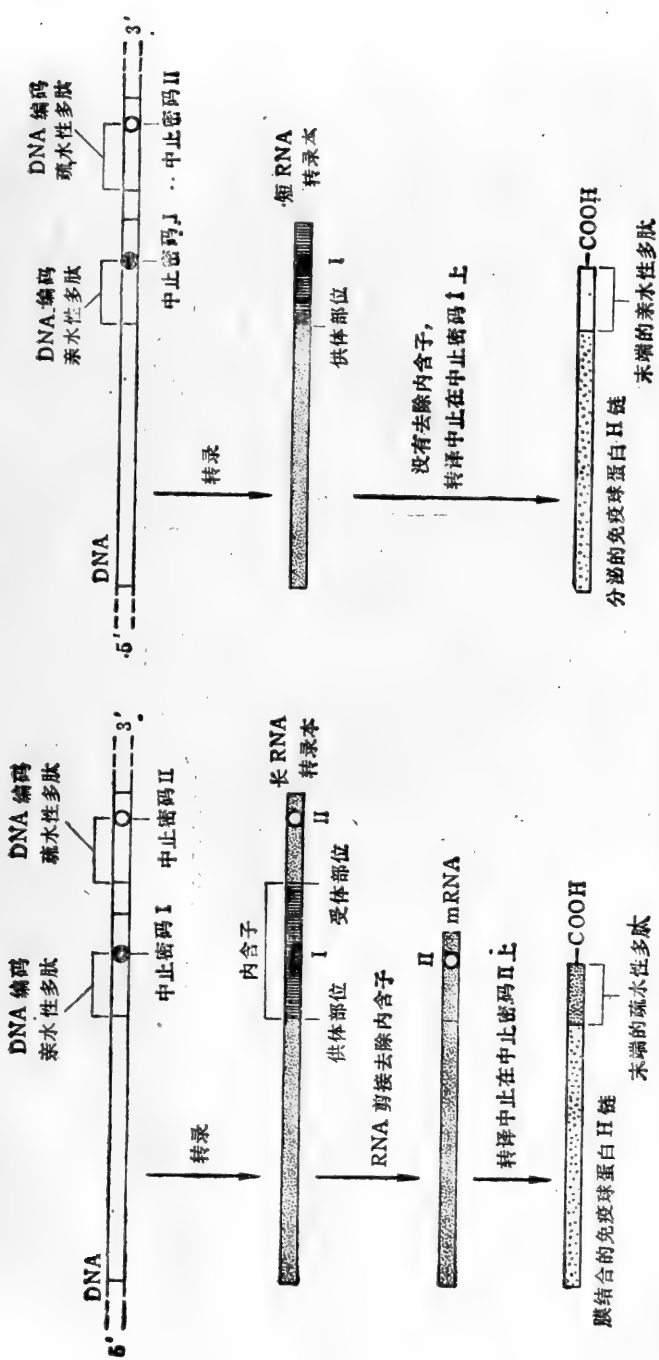


图 17-44 当 B 细胞被抗原激活时,它通过改变它所产生的 H 链 RNA 转录本,从制造膜结合型的抗体分子转换到产生分泌型的同样抗体分子。还不清楚这个过程是由于转录上的变化还是由于把 poly A 加到一级转录本的 3' 端上而引起的变化所造成。这两种形式的 H 链。它们只是在羧基端上不同:膜结合形式具有疏水性尾端使它能粘在膜上;分泌形式具有亲水性的羧基尾端使它能离开细胞。决定膜结合形式的 H 链的长和受体部位,使编码分泌形式亲水性尾端的 RNA 顺序能在 RNA 剪接过程中被除掉;决定分泌形式只有有一个供体部位,因而不发生 RNA 剪接过程。

种不同的 mRNA 分子：一个带有  $C_\mu$  顺序，一个带有  $C_\delta$  顺序(图 17-45)。同样的机理被认为，在 B 细胞转换为同时产生膜结合的 IgM 以及另一种其他类别的抗体(如 IgG、IgE 或 IgA) 时也起作用。

第二步的类别转换发生在 B 细胞受抗原刺激开始分泌第二类的抗体时，那时 B 细胞同时制造膜结合的 IgM 和第二类的膜结合抗体。这个步骤牵涉 DNA 的丢失。例如，一个细胞能从一个长的 RNA 转录本同时制造膜结合的 IgM 和 IgA，这个长转录本包括所有的  $C_H$  的顺序以及带有  $V_{H-2-D1-J_{H3}}$  结构的装配好的  $V_H$  基因顺序，在丢失了位于  $J_{H3}$  和  $C_\alpha$

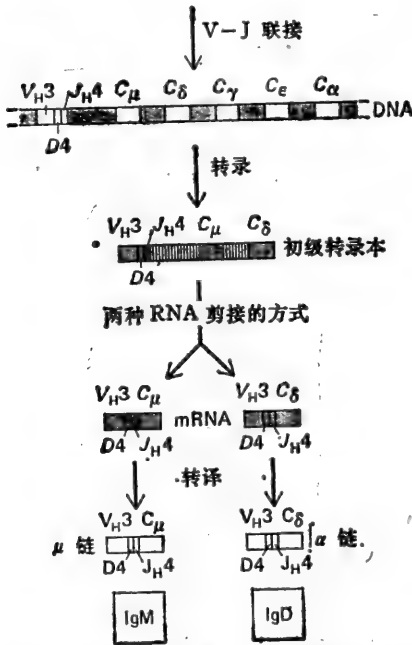


图 17-45 能同时制造具有相同抗原结合部位的膜结合的 IgM 和 IgD 分子的 B 细胞被认为是产生了含有  $C_\mu$  和  $C_\delta$  两种顺序的长 RNA 转录本。这些转录本以两种不同的方式剪接使产生的 mRNA 分子具有相同的  $V_H$  顺序，但联接到  $C_\mu$  或  $C_\delta$  顺序上。可能这些细胞产生的 RNA 转录本比所示的还长些，它们含有所有不同的  $C_H$  顺序。

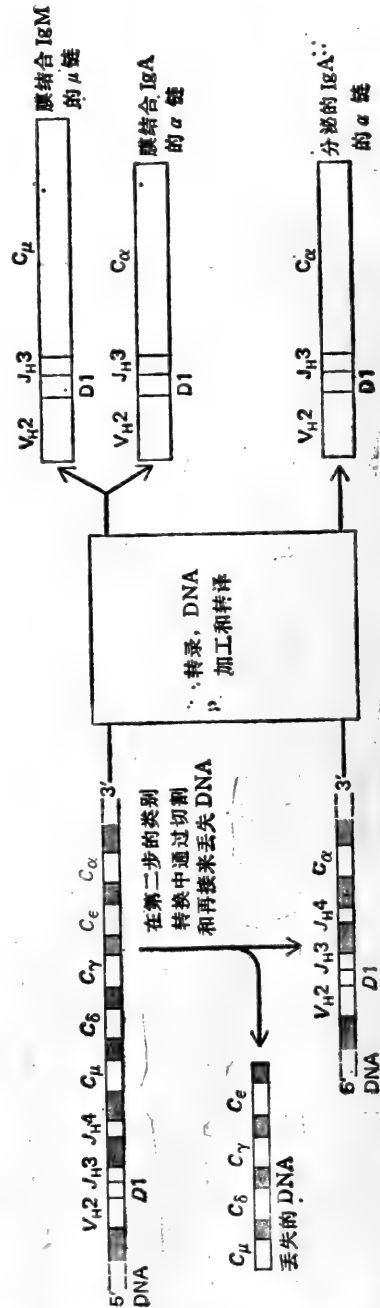


图 17-46 在第二步类别转换中的 DNA 重排。一般认为，带有  $V_{H2-D1-J_{H3}}$  结构的  $V_H$  基因以制造膜结合的 IgM 和 IgA 两种抗体的 B 细胞能产生含有所有  $C_H$  基因顺序的长 RNA 转录本。这些转录本如图中所示，以两种不同方式来剪接，使产生的 mRNA 分子具有相同的  $V_H$  顺序，但联接到  $C_\mu$  或  $C_\alpha$  顺序上。当这样的细胞受抗原刺激时，它通过丢失  $J_{H3}$  和  $C_\alpha$  之间的 DNA 来开始分泌 IgA 分子。虽然图内未表示，分泌型和膜结合的 IgA 抗体的重链恒定区 ( $C_H$ ) 有少许不同，正如图中所示的那样。

之间包括  $C_\mu$ 、 $C_\delta$  和  $C_\epsilon$  基因等大多数 DNA 之后能开始分泌 IgA (图 17-46)。这一步骤中的类别转换涉及 DNA 丢失的证据来自骨髓瘤细胞的实验：分泌 IgG 的骨髓瘤细胞缺少编码  $C_\mu$  和  $C_\delta$  的 DNA；分泌 IgA 的缺乏编码其它所有重链恒定区的 DNA。

任一装配好的  $V_H$  基因能和任一  $C_H$  基因相联结的能力具有重要的功能上的意义：

它说明在一个动物个体中，环境抗原所选择的特定的抗原结合部位能分配到所有不同类别的免疫球蛋白，从而获得所有类别抗体的不同的生物学特性。

### 抗体分子上的独特型构成免疫网络的基础<sup>22</sup>

除了保护机体免遭感染之外，抗体本身还在调节免疫反应中起重要作用。对某一抗原的抗体反应的终止部分是由于分泌的抗体和抗原相结合，从而使它们不能和B细胞的受体结合，因而B细胞停止受刺激。除了参与这类简单形式的反馈抑制之外，抗体还能作为复杂的免疫网络的一部分在免疫调节中起更精细的作用。

抗体本身是有抗原性的，能引起识别免疫球蛋白链上恒定区和可变区上抗原决定簇的抗体的产生。和抗原结合部位有关的L和H链的可变区上的抗原决定簇称为独特型(idiotypes) (图 17-47)。每个抗原结合部位都有自己一套特征性的独特型，因而带有数以百万计的不同的抗原结合部位的动物会含有数以百万计的不同的独特型。因为每种独特型在体内存在的量极微，动物不会对自己的独特型耐受，任一种自身的抗体如免疫得当，会产生针对它们的T细胞和B细胞的应答。

可能会这样想，动物用抗原A免疫后首先会产生大量的抗A抗体，以后产生抗这些抗A抗体独特型的抗体，然后依次是抗这些抗独特型抗体的抗体，等等。事实上这种类型的网络反应已在某些情况中阐明，即针对某抗原产生的初级反应的大多数抗体都表达同一的独特型。在这种“限制性的反应”中，特异识别这优势独特型的抗体和T细胞都被激活，

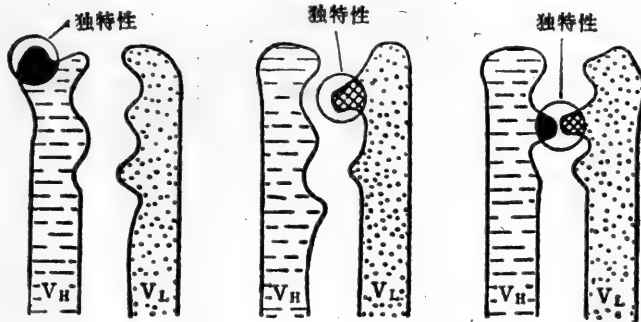
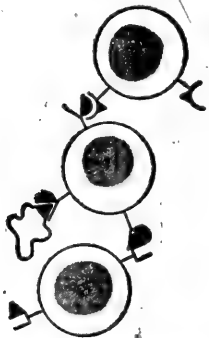
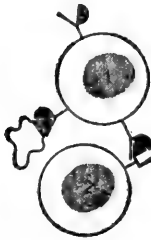
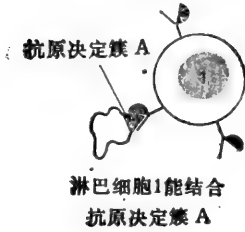


图 17-47 独特型是抗体分子上和抗原结合部位有关的抗原决定簇。它能由  $V_H$ 、 $V_L$  或两者一起构成。每个不同的抗原结合部位都有它自己独特的一套独特型。

它们能抑制或促进表达这种独特型受体的淋巴细胞的反应。抗独特型的相互作用已被证明在调节限制性反应中是很重要的，然而还不能肯定它们是否能调节更通常的反应，亦即反应中所产生的抗体表现许多不同的独特型。

思考动物能制造抗自身任一独特型的抗体的意义是很有趣的事。因为如果设想不同独特型的数目至少和不同抗原结合部位一样多，则平均每个抗原结合部位必然至少识别它自己免疫系统中的一个独特型。这样一个免疫系统的所有抗原结合部位是潜在地联结成一个复杂的独特型-抗独特型相互作用的网络(图 17-48)。由于T、B细胞可能至少共有某些独特型，两类淋巴细胞大概都参与这样一个网络。因此免疫应答可能看作是对免疫网络的反折性干扰，而不是独立的、抗原反应性的淋巴细胞的反应。



**图 17-48** 任何一个淋巴细胞都可通过独特型-抗独特型反应功能性地和其它淋巴细胞相联系。这样一个独特型网络的潜在范围是很巨大的，因为这里显示的和抗 A 淋巴细胞相互作用的每个淋巴细胞也都能以同样方式和其它淋巴细胞起作用。越来越多的证据表明，这样的独特型-抗独特型相互作用至少在某些免疫反应的调节中起重要作用。

## 小结

抗体是由编码  $\kappa$ 、 $\lambda$  和 H 链的三个不同的基因库所产生的。每个库内在 B 淋巴细胞分化过程中，编码 L 和 H 链可变区不同部分的各个基因片段通过部位特异的重组过程而结合在一起。L 链基因库包括一个或多个恒定 (C) 基因和多套的可变 (V) 和连接 (J) 基因片段。H 链基因库包括一套 C 基因及多套的 V、D (多样性) 和 J 基因片段。要制造一个抗体分子，V 基因片段要和 J 基因片段结合而产生轻链的 V 基因，而  $V_H$  基因片段是和 D 以及  $J_H$  基因片段再结合而产生重链的 V 基因。每个装配好的基因片段然后再和适当的 C 区顺序同时转录，以产生编码完整多肽链的 mRNA 分子。由于编码  $V_L$  和  $V_H$  区的遗传的基因片段的不同组合，脊椎动物能制造数以千计的不同的 L 链和 H 链，它们能联合形成数以百万计的不同抗体分子。这数目又由于体细胞突变而大概至少增加 10 倍到 100 倍。体细胞突变发生在编码 V 区的基因片段内。

所有的 B 细胞开始时制造 IgM 抗体。有些以后转换为制造其他类别的抗体，它们都具有同原来 IgM 抗体一样的抗原结合部位。这样的类别转换能让同一的抗原结合部位分配到带有许多不同生物学特点的抗体中去。

## 补 体 系 统<sup>33</sup>

补体 (complement) 补充抗体杀死细胞的作用。事实上，它是抗体保护脊椎动物抵抗感染的主要方式，缺少补体重要成分之一 (C3) 的个体易于遭受反复感染。补体除了在抗体介导的溶细胞过程中起作用外，还能吸引吞噬细胞到感染的部位，增强这些细胞摄人和破坏微生物的能力。

### 补体的激活涉及顺序性蛋白质水解的级联反应

补体不是一种蛋白质，而是由约 20 种相互作用的蛋白质成分组成的复杂系统，它们叫做 C1 (三种蛋白质)、C2、C3、... 直到 C9、B 因子、D

因子和各种调节性蛋白质。它们都是分子量在 24 000 和 400 000 之间的可溶性蛋白质，在血液和细胞外液内循环。它们大多数是不呈现活性的，直到它们受免疫反应或直接受人侵的生物或其他的一些方法所触发之后才呈现活性。补体激活的最终结果之一是顺序性地装配所谓晚补体成分 (late complement components) (C5、C6、C7、C8 和 C9)，成为介导细胞溶解的大蛋白质复合体(溶解复合体 lytic complexes)。

晚补体成分的集聚是由顺序性的蛋白质水解激活反应所触发，涉及早补体成分(early complement components) (C1、C2、C3、C4、因子 B 和因子 D)。大多数的早期成分是酶原，由蛋白裂解而顺序性激活：因为顺序中的每个成分被裂解后，它就被激活而产生一个能裂解顺序中下一个酶原的蛋白水解酶，等等。由于大多数激活的成分和膜紧密结合，大多数的过程就发生在细胞表面上。

蛋白水解级联的轴心成分是 C3，它受裂解后的激活是整个补体激活顺序中的中心反应。补体能被两种不同的途径所激活，即经典途径和旁路途径，两种情况中 C3 都被称为 C3 转化酶 (convertase) 的酶复合体所裂解。两种途径中产生的 C3 转化酶不同，但在两者情况中它们都由级联早期激活的两个补体成分自发装配形成，C3 转化酶裂解 C3 为两个片段。大片段 (C3b) 紧接 C3 转化酶之后结合到靶细胞膜上形成更大的、特异性变更了的酶复合体——C5 转化酶。C5 转化酶裂解 C5 启动了晚补体成分的自发装配——从 C5 到 C9——造成溶解复合体(图 17-49)。

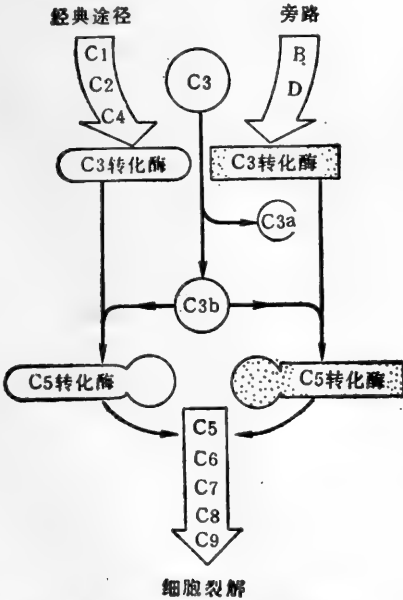


图 17-49 简化的模式图说明由经典途径和旁路途径激活补体时所产生的 C3 和 C5 转化酶。

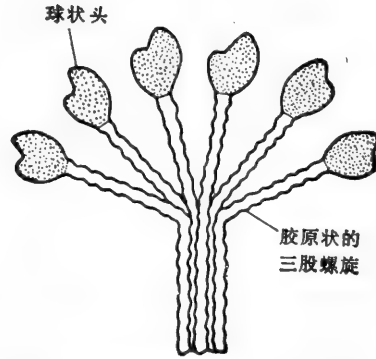


图 17-50 C1q 奇特结构的模式图。它是一个大蛋白质 (~400 000 道尔顿)，由六个相同的亚单位组成，每个都由三个不同的多肽链构成。每个亚单位的三个多肽链的羧基端这一半都折叠成球状结构，氨基端这一半具有典型的胶原蛋白氨基酸的顺序，绕在一起形成胶原状的三股螺旋。这六个亚单位在它们的三股螺旋干之间由二硫键相联，使它们形成一束郁金香那样的结构。是郁金香的那些头部和 IgG 或 IgM 抗体相结合。因而每个 C1q 分子有六个抗体结合部位。

由于每个激活的酶能裂解链内许多下一步的酶原分子，早期成分的激活是个逐级



放大的级联过程：在顺序开始被激活的每个分子能导致多个溶解复合体的产生。

### 经典途径是由抗原-抗体复合物所激活

经典途径 (classical pathway) 涉及 C1、C2 和 C4 成分，通常是在 IgG 或 IgM 抗体结合到微生物表面的抗原时激活，经典途径的第一个成分是 C1，它由三个亚成分——C1q, C1r 和 C1s 组成，C1q 是一个大而独特的蛋白质，形状像六支一束的郁金香花，每支郁金香都有一个球状蛋白的头和一个胶原状的尾(图 17-50)。每一个球状的头会和 IgG 或 IgM 抗体的单个恒定区相结合(相应于  $\gamma$  或  $\mu$  链上)，这是要在抗体的另一端已和抗原结合之后发生。和抗体的结合能激活 C1q 去启动经典途径的早蛋白质水解级联反应。然而，必须不只一个头按这种方式结合时，激活作用才能发生；因而需要一群外来抗原决定簇才能触发经典途径。这样的决定簇常存在于微生物表面。

C1 复合体中 C1q 亚成分的激活能激活 C1r，使之具有水解蛋白质的能力；它依次裂解，从而激活 C1s。激活的 C1s 然后顺序裂解 C4 和 C2。激活的 C4 立即和就近的膜结合，然后和膜上激活的 C2 结合，形成了 C42 复合体，这就是经典途径中产生的 C3 转化酶。C42 裂解 C3 产生两个片段，C3a 和 C3b；后者很快地紧靠近 C42 的地方结合到靶膜上，形成 C42, 3b，这是经典途径中的 C5 转化酶。C5 转化酶裂解 C5 为 C5a 和 C5b，C5 和 C6 结合，启动后成分的装配，形成溶解复合体(图 17-51)。

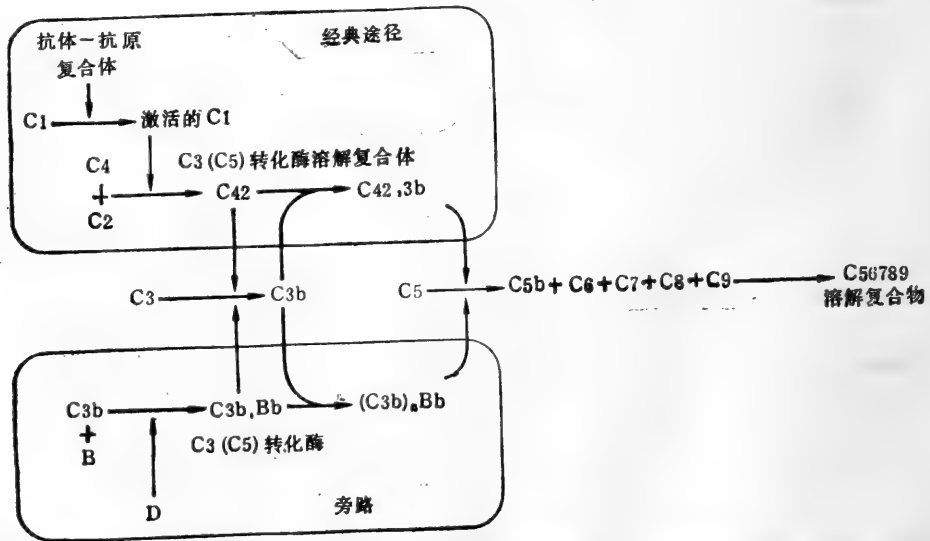


图 17-51 比较旁路和经典途径产生 C3 和 C5 转化酶过程的模式图。经典途径是由抗体-抗原复合物所触发。旁路由 C3b 的存在以及由细胞壁多糖和其它激活剂所触发。激活的补体成分常以上面一个横道来标明。例如活化的 C1 是 C1<sub>i</sub>。为了简化课文我们删去了这些横道。

### 旁路途径能直接由微生物激活

当经典途径被激活时，旁路途径 (alternative pathway) 也被动员充作放大 C3b 最初产生的正反馈环。然而在没有抗体时，它也能被细菌、酵母和原生动物的细胞被膜上的多糖所激活，因而被认为是提供了免疫反应开始之前对抗感染的第一道防线。

旁路途径的主要成分是 C3b，因子 B 和因子 D。激活它的第一步是因子 B 和膜结

合的 C3b 相结合。以活性形式在血液中循环的因子 D 裂解结合的因子 B 产生活性片段 Bb, 并由此产生旁路途径中的 C3 转化酶——C3b, Bb——它们再依次产生更多的 C3b, 几个外加的 C3b 分子依次于 C3b, Bb 结合到靶膜上, 形成 (C3b)<sub>n</sub>Bb, 为旁路途径中的 C5 转化酶, 后者裂解 C5 而启动了溶解复合体的装配(图 17-51)。由于旁路途径需要 Mg<sup>++</sup> 而不需要 Ca<sup>++</sup>, 因而在实验中很容易和需要两种离子的经典途径区别开。

经典途径通过产生 C3b 能自动激活旁路途径, 但细胞膜多糖如何激活旁路途径? 这主要取决于 C3b 样分子能自 C3 以低率自发产生, 甚至当补体级联反应都还未曾被激活。自发形成的 C3b 样分子不像经典途径中产生的大量的 C3b, 它是以单分子结合到随机选择的膜上, 并很快地就受到特殊的抑制性蛋白所破坏。然而某些类型微生物的细胞被膜上的多糖能保护这些膜结合的 C3b 样分子不受降解, 结果其中某些分子存留下来激活旁路途径。

不论是经典还是旁路途径产生的 C3b, 都有许多重要的特性。我们已经见到它能激活旁路途径产生更多的 C3b, 能和 C3 转化酶结合形成 C5 转化酶。此外它能和巨噬细胞以及多形核白细胞上的特异受体蛋白结合, 从而加强这些细胞吞噬附有 C3b 的细胞的能力。以这种方式 C3b 甚至在没有溶解复合体的情况下, 在抵抗微生物方面起主要作用。

在补体级联反应的过程中, 由于蛋白质水解几种成分产生了几小的有生物活性的蛋白质片段。这些片段包括 C3a、C4a 和 C5a, 它们都能刺激肥大细胞和嗜碱性白细胞分泌组胺。C5a 也是多形核白细胞的趋化吸引剂。这些不同的蛋白质片段是通常和补体激活联系在一起的局部炎症反应的原因。

### 晚补体成分的装配产生穿膜的溶解复合体<sup>33,34</sup>

晚补体成分的装配开始于 C5 转化酶(由经典或旁路途径产生)分裂 C5 为 C5a 和 C5b。C5b 仍然结合在 C5 转化酶上并有结合 C6 形成 C56, 再结合 C7 形成 C567 的短暂能力。然后 C567 复合体牢固地结合到位置紧靠补体起始激活的膜上。这复合体加上一分子 C8 和六分子 C9 形成复合体 C56789, 两个复合体再结合形成分子量约两百万的大溶解复合体(图 17-52)。它们在负染色的电镜照片中具有典型的圈饼状形态, 反映了复合体中补体成分环状排列(图 17-53)。这溶解复合体能使膜渗漏——一方面因

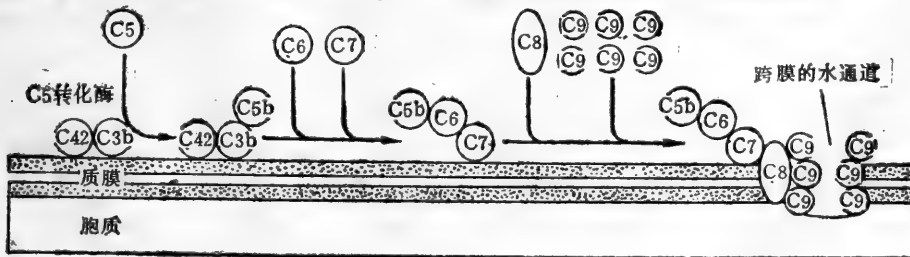


图 17-52 后补体成分装配成跨膜通道的模式图。真正的通道是由溶解复合体中 12 分子的 C9 组成, 这溶解复合体是由两个 C56789 复合体的二聚体所构成。

因为它们使脂双层不稳定, 一方面是因为它们形成穿透膜的水通道。由于小分子可围绕或通过溶解复合体而渗入或渗出, 大分子依然在内部。水就由渗透作用被吸到细胞内部, 使

它胀破。这个过程是如此有效以至极少量的 C56789 复合体(或者甚至一个)就能杀死一个细胞。即使质膜内外没有大渗透压梯度的细胞,亦即不易遭受渗透压溶解作用,仍然会被溶解复合体所杀死,设想它们破坏了质膜。

### 补体级联反应是个受到严密调节和设计的过程以攻击就近的膜

补体级联反应的炎症性、破坏性和放大性使得关键的激活成分在产生之后必须很快地使它们失活。至少有两种方式可以去活性。第一,血液中存在的特异的抑制性蛋白一旦被裂解激活后,它们或是结合或是裂解某些成分从而终止级联过程。例如抑制性蛋白结合到 C1 复合体的激活成分上阻断它们的进一步作用。其它血液中的抑制性蛋白裂解 C3b 而使之失活。没有这些抑制剂,血清中 C3 可能被旁路途径所造成的正反馈环而耗竭。

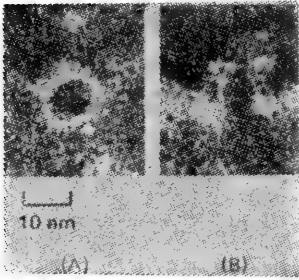


图 17-53 红细胞质膜上补体损伤的负染电镜照片。在(A)中的损伤是正面看,在(B)中是从侧面看,可视为明显的跨膜通道。在每个通道内显示负染色,因而看起来是黑色的。(引自 R. Dourmashkin, *Immunology* 35: 205—212, 1978)

第二个重要的调节机制是依靠级联反应中某些激活成分的不稳定性。这些成分除非它们立即和链内适当的成分或就近的膜结合,否则它们很快地会失活,特别有趣的是在活化的 C4 和 C3b 情况中,当任一种成分在裂解后形成,它们经受一系列快速的构象变化,造成一个短命的活性形式。这个活性形式通过蛋白质内不常见的硫酯键的机械断裂而具有一个疏水部位以及一个高度活性的谷氨酸侧链(图 17-54)。结果这谷氨酸和近旁的膜上蛋白或多糖形成共价键。由于这些活性形式的半衰期极短(少于 0.1ms), C4 和 C3b 正常情况下都只和膜上极靠近激活它们的补体成分的部位相结合。这样补体的攻击只限于微生物的表面膜,使它们不能扩散到附近的正常宿主细胞上。

这样一个补体成分的复杂系统如何进化来的?显然,它是逐步发展来的,就许多更精细的成分如大的溶解复合体(从成分 C5 到 C9)而言,是在这系统进化相当晚期加入的。可能这系统原先环绕 C3 进化而来,主要建立 C3b 和外来细胞膜之间的共价复合体。单这复合体就能显著促进专职吞噬细胞摄入和破坏微生物的能力。事实上,人如缺少后期成分中的一种,就不能装配复合体,但仍能抵抗除了极少数细菌外的全部细菌的感染。

### 小结

补体系统在保护脊椎动物抵抗感染时能独立起作用,也能和抗体协同起作用。它主要由血液内非活性的蛋白质所组成,这些蛋白质在一系列放大的反应中依次被激活,或是经由结合抗原的 IgG 或 IgM 所触发的经典途径,或是经由直接被入侵微生物细胞被膜所触发的旁路途径而激活。最重要的补体成分是 C3 蛋白质,它们能通过蛋白质裂解而激活,然后共价地结合到附近的膜上;有 C3(C3b) 在表面的微生物能很快地被专职的吞噬细胞所摄入和破坏。此外, C3b 能启动晚补体成分的装配,在膜上形成可杀死细胞的大溶解复合体。补体激活过程中也释放各种小的多肽片段,能吸引多形核白细胞和刺激肥大细胞分泌组胺,导致在补体激活部位的炎症反应。补体蛋白质级联反应集中在靶细胞膜上,是由其几个包括 C3b 在内的成分(激活时间短于一毫秒的十分之一)所造成。

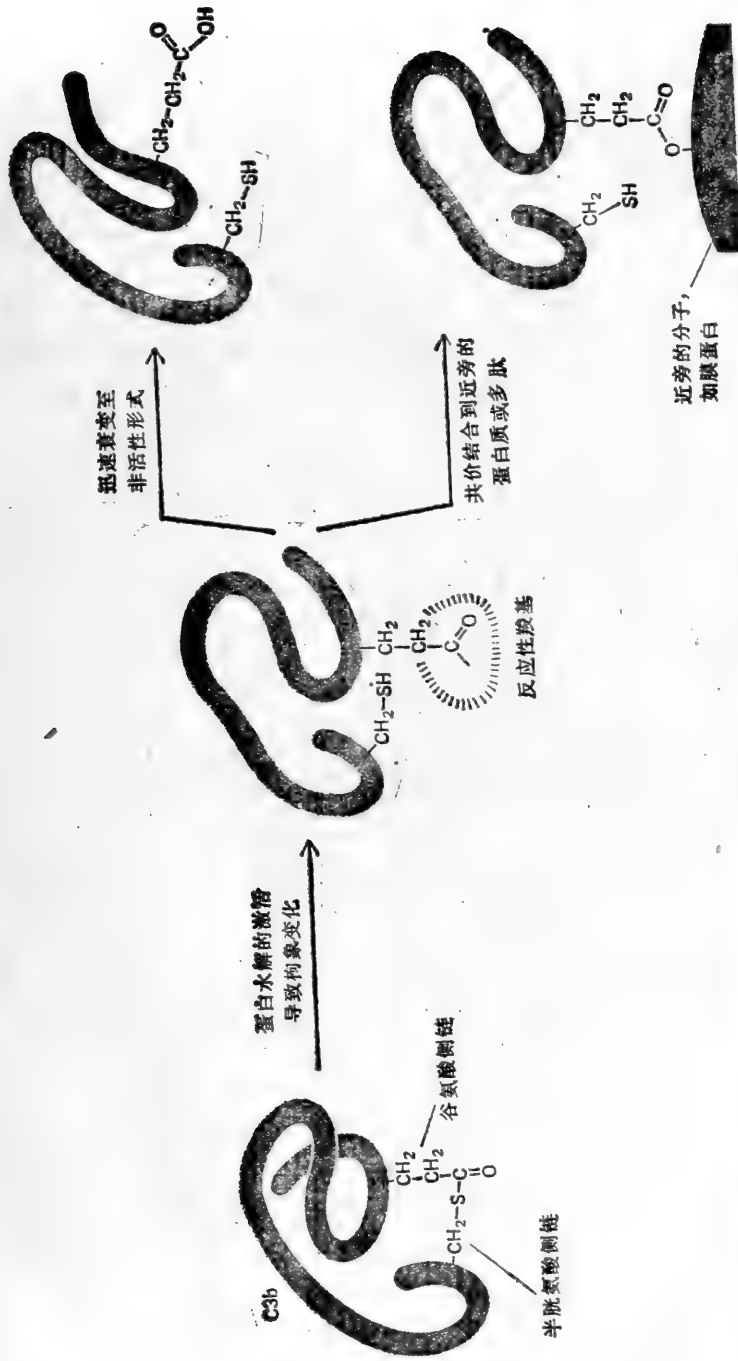


图 17-54 蛋白水解激活 C3 或 C4 时所引起的蛋白质内构象的变化, 奇特的分子内共价键断裂, 断裂了蛋白质侧链之间的硫酯键后产生了一个活性非常大的巯基, 它能以共价键连接到另一个大分子上, 形成酯键或硫酯键。然而蛋白质能以这种方式反应的能力, 其半衰期只约 60μsec 左右, 因而把对膜的反应局限到非常靠近蛋白质水解激活的地点。

## T 淋巴细胞和细胞介导免疫

T 细胞的各种不同反应总称为细胞介导免疫反应 (cell-mediated immune reactions)。它们像抗体反应一样在保护脊椎动物对抗感染中是很重要的,特别是对病毒和真菌引起的感染。它们还跟抗体一样是十分抗原特异的,然而并不涉及抗体的分泌。事实上对 T 细胞及其反应要比对 B 细胞知道得少得多,主要是因为它们的受体和产物的特点和抗体相比还了解得很少。

### T 细胞受体之谜<sup>33</sup>

已知 T 细胞表面有抗原特异的受体,但对这些受体的生化性质,特别是它们是否和抗体有关,一直是长期争论的主题。一方面有间接证据说明至少有某些 T 细胞是应用抗体样受体来识别抗原,然而另一方面更直接的分子遗传学证据却说明它们没有。

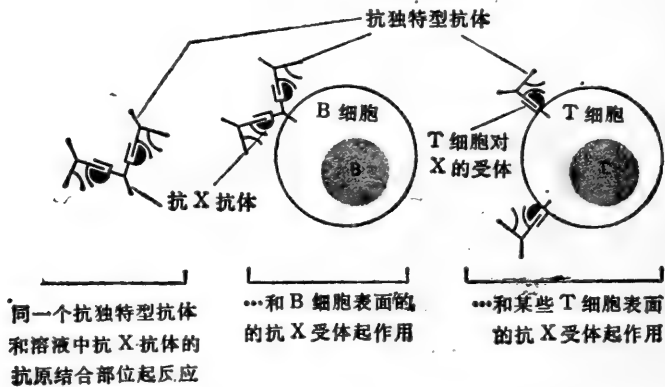


图 17-55 表明和同一抗原起反应的 T、B 细胞有时会在其表面受体上表现相同独特型的实验的图解。独特型是抗体的抗原结合部上的抗原决定簇。

间接证据来自应用抗独特型抗体的研究。我们已经讨论过,有可能产生识别抗体的抗原结合部位上抗原决定簇的抗体,这样的抗原决定簇叫做独特型。和任意抗原 X 的可溶性抗体上抗原结合部位起反应的抗独特型抗体不但和溶液中的抗 X 抗体相结合,并和表面上具有同样抗体(作为抗原 X 的受体)的 B 细胞相结合。抗独特型抗体结合到 B 细胞表面的受体能抑制 B 细胞对抗原 X 的识别和反应能力是并不意外的。在某些情况中还证明同样的抗独特型抗体能结合到 T 细胞上,并抑制它们对抗原 A 反应的能力(图 17-55)。遗传学研究提示 T、B 细胞受体所共有的独特型可能是由决定免疫球蛋白 H 链可变区的基因片段所编码的。抗独特型受体曾用于从 T 细胞质膜上分离少量的受体。虽然这些受体含有和通常 H 链同样大小的多肽链,它们并不和任何已知的 H 链或 L 链恒定区的抗体起反应。这些发现提示 T 细胞受体可能由一类新的免疫球蛋白 H 链组成,它们是由一组新的恒定区基因或者可能是由编码一般抗体 V<sub>H</sub> 区的同样的基因片段中的某些所编码的,这个假说的困难之处在于用 DNA 重组技术的实验不能在功能性 T 细胞内阐明所预期的 V<sub>H</sub>、D 或 J<sub>H</sub> 片段的重排。提示 T 细胞可能有编码它们抗原结合部位的自己

一套基因。目前，T 细胞受体的问题仍然未解决。

### 不同的 T 细胞反应是由不同的 T 细胞亚类所介导的\*

当 T 细胞受抗原刺激时，它们分裂、分化为活化的效应细胞，担负各种细胞介导免疫反应。至少有三种不同的反应是由 T 细胞实现的：(1) 它们特异地杀死外来的或病毒感染的脊椎动物细胞；(2) 它们帮助特异的 T 或 B 淋巴细胞对抗原起反应，并能激活某些非淋巴细胞如巨噬细胞；(3) 它们抑制特异性 T 或 B 淋巴细胞的反应。这些不同的功能是由不同亚类的 T 细胞——相应地称为细胞毒 T 细胞 (cytotoxic T cells)、辅助(或诱导)T 细胞 (helper or inducer T cells) 和抑制 T 细胞 (suppressor T cells)——所实现。这些亚类能因它们表现的细胞表面抗原而彼此区分开。再者，有证据说明辅助和抑制 T 细胞本身就有不同的细胞类群。辅助 T 细胞和抑制 T 细胞在免疫反应中是调节者，因而这两类 T 细胞称为调节 T 细胞 (regulatory T cells)。

### 细胞毒 T 细胞杀死病毒感染的细胞<sup>37</sup>

当细胞毒 T 细胞和外来的或病毒感染的脊椎动物细胞相遇时，它们在几天的过程中被激活为效应细胞，能特异地结合和杀死激活它们的靶细胞。检测活化的细胞毒 T 细胞的杀伤能力最方便的方法是把它们和含  $^{51}\text{Cr}$  的靶细胞温育几小时，再测定被杀死的靶细胞释出的  $^{51}\text{Cr}$  的放射活性的量。 $^{51}\text{Cr}$  被活细胞所摄取并只在细胞死亡后才释出。

细胞毒 T 细胞保护我们抵抗某些病毒性疾，它们在病毒于胞内复制之前，和表达在病毒感染细胞表面上的外来病毒抗原起反应，杀死感染的细胞，从而阻止病毒繁殖(图 17-56)。虽然杀死靶细胞的分子过程不清楚，但已知细胞毒 T 细胞和靶细胞一定要接触，这能在几分钟内在靶细胞上造成不可逆的损伤，已经观察到一个细胞毒 T 细胞能杀死好几个靶细胞而不损伤自己。

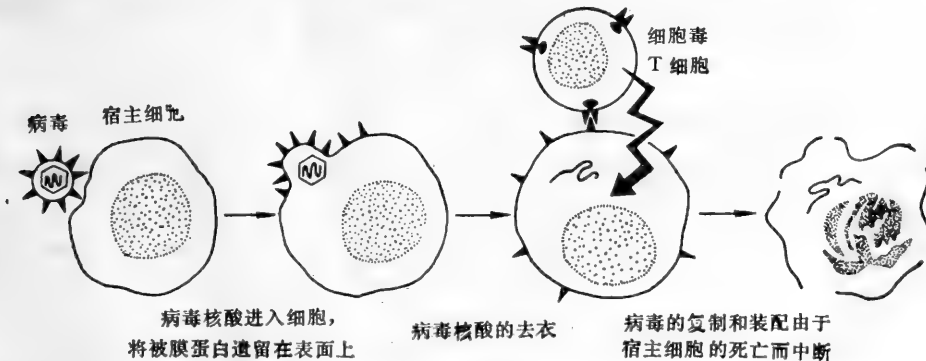


图 17-56 图解说明细胞毒 T 细胞如何识别感染细胞表面的病毒抗原以及在病毒开始复制前杀死它们。

### 大多数 B 细胞和 T 细胞对抗原反应时需要辅助 T 细胞<sup>38</sup>

虽然 T 细胞本身不分泌抗体，它们是 B 细胞对大多数抗原起反应时所必需的。这首先是在 60 年代的中期发现的，其实验是把胸腺细胞或骨髓细胞加上抗原注入照射过的小鼠中。只接受骨髓或胸腺的细胞不能制造抗体，但如注入胸腺和骨髓细胞的混合物，就能

产生大量抗体,以后证明这类实验中胸腺提供T细胞、骨髓提供B细胞(图 17-57)。应用了能区别注入的T、B 细胞的特异性染色体标志后显示所有的抗体分泌细胞是B细胞,导致T细胞必须帮助B细胞对抗原起反应的结论。

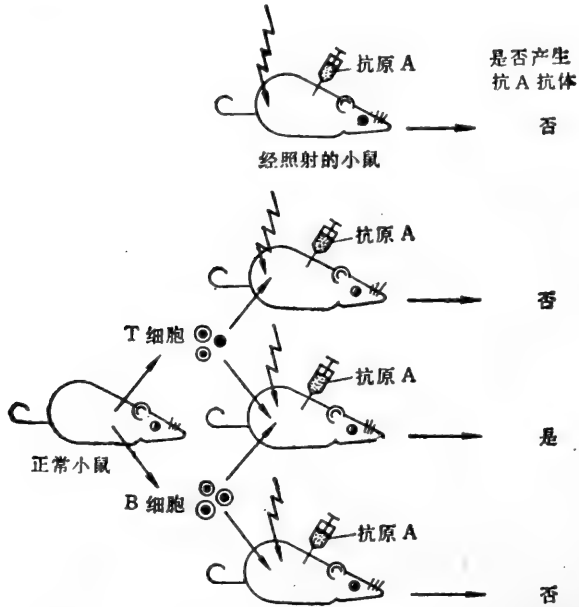


图 17-57 首次表明动物产生抗体反应时 T、B 细胞都需要的实验。

提供辅助的T细胞现在已被发现为一个特殊亚类的辅助T细胞。并且已清楚辅助细胞在细胞毒T细胞和抑制T细胞对抗原起反应中也是需要的。

虽然对大多数抗原的抗体反应是依赖于辅助T细胞,有某些抗原能直接激活B淋巴细胞而无需T细胞辅助。这些不依赖T细胞的抗原通常是带有重复的、相同抗原决定簇的大多聚体。

### 辅助 T 细胞通过分泌淋巴因子激活巨噬细胞<sup>39</sup>

某些辅助T细胞通过分泌许多能激活包括其它淋巴细胞在内的各种白细胞的物质来对抗原起反应。这些因子总称为淋巴因子 (lymphokine);在某些情况下,或者称为白细胞间介素 (interleukin) (白细胞之间)。它们与抗体不同,不特异地对引起它们产生的抗原起反应或识别。

最重要和研究得最清楚的淋巴因子之一就是巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibition factor, MIF),它能激活近旁的巨噬细胞使它们在吞噬和消化入侵的生物时更为有效。另一个功能,正像它的名字所提示是抑制巨噬细胞的移动,因而它们堆积在T细胞被激活的地方。这种激活巨噬细胞的能力在防御经非激活巨噬细胞吞噬后仍然存活的微生物的感染上是特别重要的,结核病就属于这一类感染。

抗原触发的辅助T细胞的淋巴因子分泌是为人熟知的结核菌素皮肤试验的基础。假如结核菌素(结核菌的抽提物)注入到经结核病免疫的或曾生过结核病的个体的皮肤内,在皮肤上就会发生一种典型的免疫反应。它起始于注射的部位,由对结核菌素起反应的



记忆辅助 T 细胞分泌淋巴因子所启动的。淋巴因子吸引巨噬细胞到该部位，引起对结核菌素阳性反应的典型的肿胀。

某些辅助 T 细胞分泌的另一个重要淋巴因子是 T 细胞生长因子(或白细胞介素 2)。它结合到活化 T 细胞的表面受体上刺激它们增殖。如果 T 细胞在一直保持有白细胞介素 2 的培液中被抗原激活，它们便会无限增殖。用这种方法就能产生细胞毒 T 细胞、辅助 T 细胞和抑制 T 细胞的抗原特异的 T 细胞系。其中某些细胞系能被克隆化而提供有功能的、抗原特异的、均一的 T 细胞类群。它们有希望革新细胞介导免疫和免疫调节的研究。

### 抑制 T 细胞抑制其它淋巴细胞的反应<sup>10</sup>

发现 T 淋巴细胞能帮助 B 细胞产生抗体反应之后几年，接着又发现它们也能抑制 B 细胞或其他 T 细胞对抗原的反应。这样的 T 细胞抑制首先是在造成对羊红细胞 (SRBC) 抗原不起反应(耐受)的小鼠中阐明的。当 T 细胞从耐受小鼠传递到正常小鼠，后者也变成对 SRBC 抗原特异性地不起反应。这表明耐受状态是由于 T 细胞抑制了反应。以后应用表面抗原标志的实验说明，造成这状态的所谓抑制 T 细胞是一类不同于辅助 T 细胞的类群。

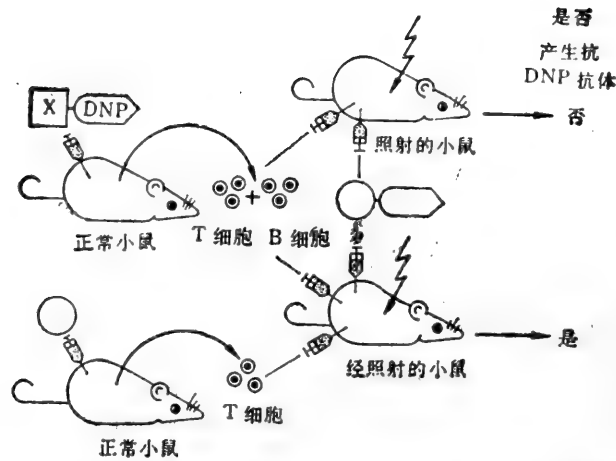
与大多数 T、B 淋巴细胞不同，抑制 T 细胞只有在不断被辅助 T 细胞触动时才起作用，但激活抑制 T 细胞的辅助 T 细胞本身受抑制细胞的抑制。这个反馈回路是很有用的，因为它说明两类细胞的活动都是自我调节的，这只是相互作用的淋巴细胞网络中许多自我调节的例子之一。

免疫系统中成亿的 T 淋巴细胞中的大多数被认为是辅助或抑制 T 细胞，它们的主要功能是调节 T、B 淋巴细胞两者的活动。这些调节 T 细胞如何识别它们所影响的特异性 T、B 细胞？

### 辅助和抑制 T 细胞能识别靶淋巴细胞表面的外来抗原<sup>11</sup>

调节 T 细胞和 B 细胞或和其他 T 细胞相互作用的一种方式识别相互作用的细胞表面上附着的外来抗原。例如，这似乎解释了小鼠在用半抗原(如 DNP)共价接到蛋白载体 (X) 后在辅助 T 细胞和 B 淋巴细胞间发生的协同作用。在协同作用中 B 细胞识别半抗原-载体复合体中的半抗原，而 T 细胞识别载体。这首先是在应用照射小鼠的实验中阐明的，这些小鼠不能对抗原起反应，除非给予淋巴细胞。

通常照射过的小鼠给予来自经 DNP-X (DNP 偶联到 X) 免疫过的小鼠的 T、B 细胞混合物后，会产生大量抗 DNP 半抗原的抗体，这是对注入的 DNP-X 的反应。然而，如果同一小鼠用 DNP-y, [是同一半抗原联在不同蛋白质载体 (Y) 上组成] 攻击那小鼠就不会产生抗 DNP 抗体。这种载体效应 (carrier effect) 表明特异性的载体在对半抗原的抗反应过程中也以某种方式被识别。证明 T 细胞识别载体的一个设计聪明的实验是照旧给予照射小鼠以来自 DNP-X 结合物免疫过的小鼠的 T、B 细胞，但此外还传递给它来自单用载体 Y 免疫过的小鼠的 T 细胞，这样的小鼠现在是在对 DNP-X 和 DNP-Y 两者都起反应的情况下制造抗 DNP 抗体的 (图 17-58)。这个重要的实验阐明，要帮助 B 细胞对抗原上某一决定簇(在本例中为 DNP)产生抗体时，要求 T 细胞能对同一抗原上的另一决定簇(在此例中为蛋白质 Y)起反应。在这些情况中辅助 T 细胞被认为是识别了



**图 17-58** 这实验首次说明 B 细胞针对大分子上某一抗原决定簇产生抗体时需要针对同一大分子上另一抗原决定簇起反应的 T 细胞的辅助。实验中动物用偶联到蛋白质 X 的 DNP (DNP-X) 来免疫, 当其 T、B 细胞的混合物传递到另一照射动物并用偶联到第二个蛋白质 Y 上的 DNP (DNP-Y) 来攻击时, 不产生抗 DNP 抗体。然而单独用蛋白质 Y 来免疫的动物的 T 细胞却能帮助上面同样的 B 细胞产生抗 DNP 抗体。这实验情况不同于图 17-57 中所示的实验, 其不同在于未经免疫的(未和抗原接触)的淋巴细胞当传递到照射宿主并第一次接触某一抗原时, 并不产生可检出的抗体反应。

B 细胞表面的抗原而被导引到 B 细胞处。图 17-59 表明了这可能如何发生的最简单模式。在抑制 T 细胞上得到同样的结果提示它们可能以同样方式识别它们的靶细胞。

另一种调节 T 淋巴细胞识别它们靶细胞的方式是通过独特型-抗独特型的相互作用。在那些产生的抗体大多数表现同一独特型的抗体反应中, 发现了两类辅助 T 细胞, 一类识别 B 细胞表面的外来抗原, 另一类识别 B 细胞表面作为受体的膜结合的抗体分子上的独特型(图 17-60)。究竟这样的独特型反应的辅助 T 细胞是否也牵涉在产生的抗体是许多不同独特型的那些免疫反应中则还不清楚。

### 调节 T 细胞可以通过分泌可溶性的辅助或抑制因子和它们的靶细胞通信<sup>24</sup>

有关淋巴细胞用来相互通信的分子机制知道得非常少。一种可能性是它们如图 17-60 所示直接通过抗原或独特型的搭桥来相互作用, 因而非常短程的信号分子, 或是膜结合的, 或是分泌出来的, 都能在两者之间起作用。但是对某种特定抗原起反应的相互作用的淋巴细胞构成整个淋巴细胞类群中如此小的部分, 使人怀疑究竟抗原和(或)独特型的识别是否足以把两个有关系的细胞带到一起。对此许多免疫学家都被一种想法吸引了, 即淋巴细胞可以通过分泌能在相当长距离起作用的特异信号分子而进行通信。

事实上, 已从 T 淋巴细胞分离出各种可溶性蛋白的调节因子, 如来自辅助 T 细胞的辅助因子(helper factor)和来自抑制 T 细胞的抑制因子(suppressor factor)。大多数的因子像产生它们的 T 细胞那样具有同样的抗原特异性和活性(在这方面它们同没有抗原特异性的淋巴因子或白细胞间介素不一样)。然而, 仍然不清楚究竟这些抗原特异的因子是否在正常情形下以可溶的形式起作用。例如它们可能代表从细胞上脱落的膜结合的受体。事实上, 已经证明某些可溶性因子像 T 细胞受体一样可以和抗独特型抗体起作用, 提示它们的抗原结合部位至少部分可能是由 H 链基因库中的 V 基因片段编码的。

许多因子的另一个令人感兴趣的特点是它们不但和抗独特型抗体，而且还和抗某些由主要组织相容性复合体基因编码的蛋白质的抗体起反应，主要组织相容性复合体就是和T细胞功能密切相关的大段染色体，现在即将讨论到。这个遗传复合位点原先是由生物学家们开始研究为何组织在两个不同个体间移植时会被排斥而发现的。

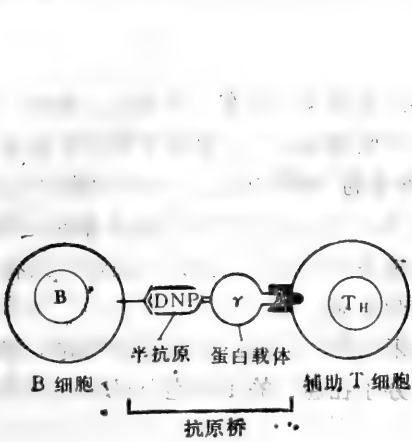


图 17-59 图 17-58 中所示的抗 DNP 抗体发生的可能途径之一是：对 Y 起反应的 Y 反应性辅助 T 细胞和 DNP 反应性 B 细胞相互作用，从而激活该 B 细胞产生抗 DNP 抗体。这两个 T、B 细胞通过其受体的抗原桥而得以接触。

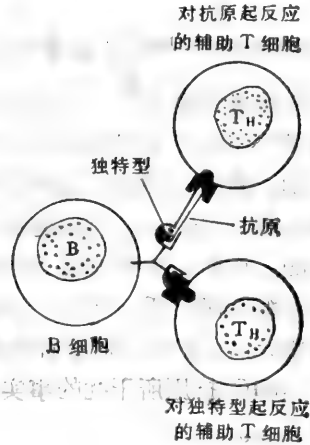


图 17-60 有些调节 T 细胞是通过淋巴细胞表面上的抗原来和其靶淋巴细胞相作用，另一些是识别受体上的独特型。

### 移植反应是 T 细胞介导的免疫应答<sup>43</sup>

当组织移植在同种或异种个体间交换时(分别称为同种异体移植和异种移植)，它们通常是被排斥的。在 50 年代不同品系小鼠间皮肤移植的实验阐明，移植排斥 (graft rejection) 是对植入细胞表面的外来抗原所起的免疫反应。现在知道这些反应主要由 T 细胞介导，大概细胞毒细胞和辅助细胞都参与，虽然对此还有争论。免疫排斥是人类器官移植的主要障碍，肾和心脏移植通常不能存活，除非供者和受者在遗传上是相等的(同卵双生)。另一种方法是用药物来抑制受者的免疫系统，供者和受者适当的配型，以最大限度地减少他们的抗原性不同。

移植的组织被受者排斥是人所熟知的反应。较鲜为人知的是相反的反应——受体组织被移植排斥。这常发生在接受骨髓移植以治疗它们免疫缺损的病人中。给正常的个体这样的移植体会发生对抗移植细胞(包括淋巴细胞)的反应，并破坏它们。免疫缺损的病人不能够这样做，通常植入的淋巴细胞以移植排斥反应 (graft-versus-host response) 对抗受者自己的抗原，这种反应是可以致命的。这个反应一般认为主要是由辅助 T 细胞所介导的，是人类骨髓移植的主要障碍。

移植排斥和移植排斥反应都可用组织培养中一个个体的细胞和另一个体的淋巴细胞混合在一起时发生的同类反应来模拟。在这样的混合培养物中，两群细胞中的辅助 T 细胞相互被刺激而开始分裂，这称为混合淋巴细胞反应 (mixed-lymphocyte response)。在混合淋巴细胞反应过程中，每个个体的细胞毒 T 细胞被激活而杀死另一个体的淋巴细胞，这称为细胞毒 T 细胞反应 (cytotoxic-T-cell response)。

这两种体内和体外的反应总称为移植反应 (transplantation reaction)。所有这些反应是针对称为“移植抗原”或“组织相容性抗原”的外来的细胞表面抗原。其中最主要的是主要组织相容性抗原,它是称为主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的基因复合体编码的一群抗原。

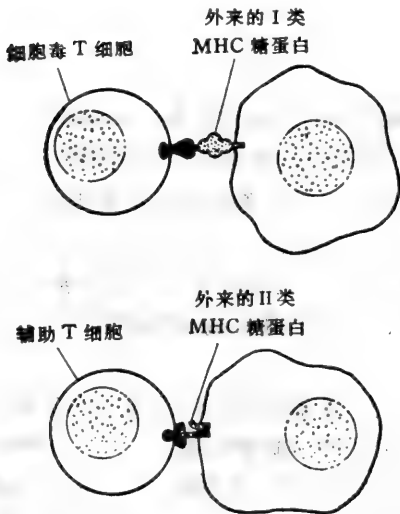
**T 细胞好像被外来的 MHC 抗原所干扰“**

主要组织相容性复合体 (MHC) 的抗原是引人注意的,至少有两个原因。首先,它以压倒的优势作为 T 细胞移植反应中的靶抗原,即使细胞表面上大量其他的抗原也为 T 细胞所识别。其次,异常大部分的 T 细胞能识别外来的 MHC 抗原,一个个体的 T 细胞中,小于 0.1% 是对任何一般抗原起反应的,但约有 5—10% 是对任何其他个体的 MHC 抗原起反应的。后面的观察构成了对克隆选择学说重要的挑战,因为该学说预计只有极小部分的淋巴细胞能对任一抗原、甚至任一群抗原起反应。

脊椎动物无需保护自己对抗种内其他成员的外来细胞的入侵。因此,动物的 T 细胞明显受外来 MHC 抗原所干扰的事实提示, MHC 分子在通常的 T 细胞介导的免疫中有某种特殊的意义。

**存在两类 MHC 分子“**

MHC 抗原在所有高等脊椎动物细胞上均有表现。它们首先在小鼠中被阐明,称为 H-2 抗原 (组织相容性-2 抗原)。在人类被称为 HLA 抗原 (人类白细胞相关抗原),因为它们首先在白细胞上证实。H-2 复合体的基因位于小鼠的第 17 条染色体上; HLA 复合物的基因则位于人类第 6 条染色体的短臂上。



两类主要的 MHC 抗原, I 类和 II 类,都各自包括一组细胞表面糖蛋白。在移植反应中细胞毒 T 细胞主要对外来 I 类糖蛋白起反应,而辅助细胞主要对外来第 II 类糖蛋白起反应(图 17-61)。两类 MHC 抗原刺激两个不同亚类的 T 细胞,这对了解它们的功能提供了重要线索。

**I 类 MHC 糖蛋白几乎存在于所有有核细胞并呈现高度多态性<sup>45,46</sup>**

图 17-61 在各种移植反应中,细胞毒 T 细胞主要对 I 类 MHC 糖蛋白起反应,而辅助 T 细胞主要是对外来的 II 类 MHC 糖蛋白起反应。

I 类 MHC 糖蛋白至少由三个不同的遗传位点所编码,小鼠中称为 H-2K, H-2D 和 H-2L; 人类中为 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C (图 17-62)。每一个位点编码一条分子量约为 45 000 (~345 氨基残基)的多肽链。每一条多肽链都插入到质膜内短的亲水性的羧基端片段位于细胞质内,接着是短的穿过脂双层的疏水性片段,然后是暴露于细胞外的一个大的氨基端片段。后一片段代表了 80% 的总量,折叠为三个不同的功能区,其中两个各含有一个链内的二硫桥(图 17-63)。氨基酸顺序分析提示三个不同的 I 类 MHC 位点是由

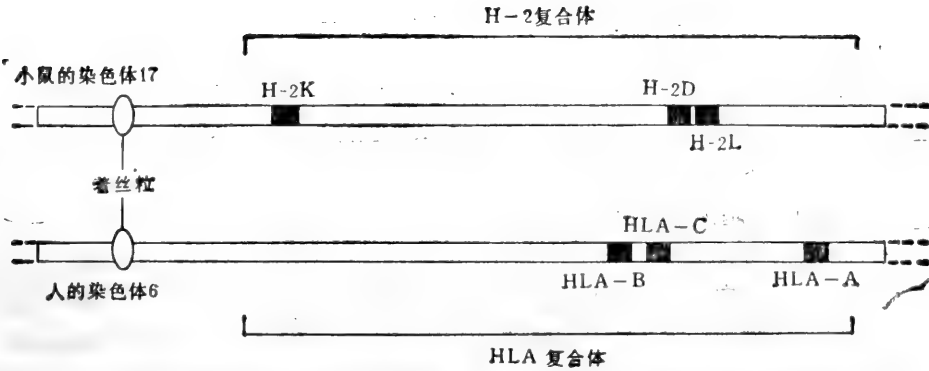


图 17-62 小鼠和人的主要组织相容性复合体 (MHC) 的图解, 显示编码 I 类 MHC 糖蛋白位点的位置。

基因倍增演化来的。

I 类 MHC 糖蛋白有三个特点: (1) 它们在几乎所有的有核体细胞表面, 组成多到 1% 的质膜蛋白(约  $5 \times 10^5$  分子/细胞); (2) 它们非共价地和称为  $\beta_2$  微球蛋白的小蛋白质相联,  $\beta_2$  微球蛋白是由另一条染色体上的基因编码的。氨基酸顺序分析表明这个 11 500 道尔顿的蛋白质和免疫球蛋白的一个功能区是同源的, 提示了 I 类 MHC 糖蛋白和免疫球蛋白之间的进化关联。最近发现 I 类糖蛋白中的一个二硫键连起来的环和免疫球蛋白中那样的环在氨基酸顺序上是同源的, 进一步支持了上述看法; (3) 编码这些糖蛋白的位点在脊椎动物中已知是最多形性的; 也就是说在一个种内, 每一个位点上都有异常大数目的不同的等位基因(同一个基因的不同形式), 每个等位基因都以相当高的频率出现。例如, 在 H-2K 和 H-2D 位点上已知有 50 以上的等位基因。同一位点上的一个等位基因可以和另一个等位基因在蛋白质上可多到有 25% 的氨基酸残基不同。

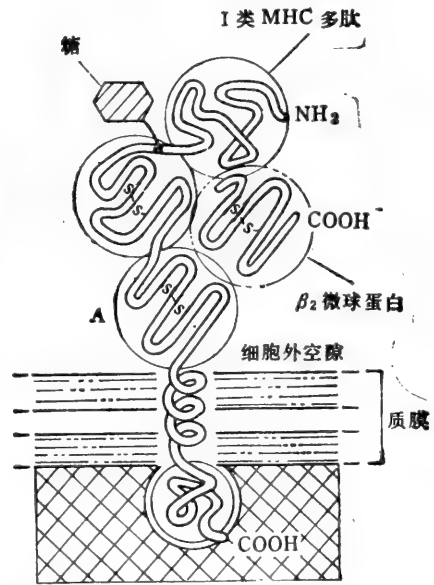


图 17-63 图解 I 类 MHC 糖蛋白分子。它几乎表达在所有有核体细胞的表面上。它非共价地和一个小的多肽链  $\beta_2$  微球蛋白相联。  $\beta_2$  微球蛋白和免疫球蛋白功能区同源, 但在 MHC 内编码。标明 A 的功能区也和免疫球蛋白的一个功能区同源。

I 类 MHC 糖蛋白的多样性和抗体的多样性性质上十分不同。作为整个一个种虽然可以制造数以百计 I 类糖蛋白, 每个个体的每个位点上只从亲代一方遗传一个等位基因, 因而对每个 I 类糖蛋白最多只能产生两种不同形式的分子。反之每个个体可以制造数以百万计的不同抗体。抗体多样性的作用是很明显的, 但脊椎动物中 MHC 糖蛋白的巨大的多态性还是许多和 MHC 有关的未解之谜中的一个。

### 编码 II 类 MHC 糖蛋白的基因早先发现时称为免疫反应 (Ir) 基因<sup>17</sup>

II 类 MHC 糖蛋白的发现起始于观察到 T 细胞依赖的免疫反应受不编码抗体的特

殊基因所控制。当不同的豚鼠用同样简单的抗原免疫时，例如只由赖氨酸残基组成的称为多聚赖氨酸的合成多肽，某些动物对它起强烈的反应而其它的根本不反应。不反应者间的交配总是产生不反应者，说明对这简单抗原反应的能力是受遗传控制的。当不反应者 (rr) 和杂种反应者 (Rr) 交配时，约有 50% 的后代是不反应者 (rr)，提示对多聚赖氨酸的反应是由一个显性基因控制的，因而被称为免疫反应 (Ir) 基因。对不同抗原的反应常由不同的 Ir 基因控制。

Ir 基因的阐明是依靠简单抗原的应用，例如合成多聚物，它们只有少数不同的抗原决定簇。由于天然蛋白质是带有许多不同抗原决定簇的复杂抗原，一个个体不能对其中任何一个起反应而显示为不反应者的机会是极小的。用不同近交系小鼠（即系内每个小鼠在遗传上都是一致的）的同类实验产生的结果和早期用豚鼠的结果是相同的：某些品系当用简单的合成多聚物免疫时产生强烈的 T 细胞依赖的免疫反应，而其他品系根本不反应。在特殊育种的小鼠品系中，即只在它们染色体中的局部区域不同的所谓同类系小鼠中所作的基因定位研究，把这些 Ir 基因定位于 H-2 基因复合体的 H-2K 和 H-2D 之间，以后这区域称为 I 区。每一个 Ir 基因都控制着对不同抗原决定簇的 T 细胞依赖反应。许多不同的 Ir 基因已经在小鼠中确定，并已在 I 区的几个不同的亚区中定位(图 17-64)。这些基因中的大多数所控制的对抗原决定簇的反应性是作为显性的特点而遗传的，在少数基因中不反应性是显性的。在这些情况下，已证明这种遗传上的不反应性是由抑制 T 细胞所介导的，这些细胞中控制对一特定决定簇反应的基因称为免疫抑制 (Is) 基因而不是 Ir 基因。

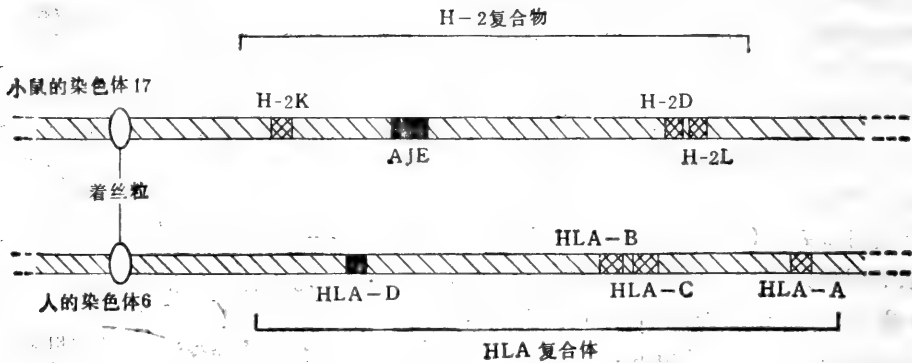


图 17-64 H-2 和 HLA 复合体的图解，显示编码 I 类(有色)和 II 类(黑色) MHC 糖蛋白位点的位置，小鼠的 I 区被认为含有三个亚区，虽然其中只有两个 (A 和 E) 曾被鉴定出有蛋白质产物(参见图 17-65)。人类的 HLA-D 区也含有许多位点。

在确定 Ir 基因以及定位于 MHC 之后几年，发现一族细胞表面抗原也定位于同一区域。这些所谓的 I 区相关 (Ia) 抗原 [I-region-associated(Ia) antigens]，或现称为 II 类 MHC 抗原是高度多态性的细胞表面糖蛋白。它们和 I 类 MHC 抗原不同的地方即在于它们的组织分布要窄得多：它们只在某些细胞类型上表达，其中包括大多数的 B 细胞、某些 T 细胞、某些巨噬细胞和递交抗原给 T 细胞的巨噬细胞样细胞(所谓的抗原递交细胞)。

II 类 MHC 糖蛋白是由两条非共价键相联的多肽链所组成，一条  $\alpha$  链分子量约

33 000, 一条  $\beta$  链分子量约 28 000。两条链都由 I 区基因编码, 排布方向上都穿过膜, 并且都是糖基化的 (图 17-65)。氨基酸顺序的研究提示这些糖蛋白可能也含有抗体样的功能区。人类由 HLA-D 区编码 II 类糖蛋白 (参阅图 17-64)。

开始时 II 类糖蛋白和 Ir 基因之间的关系是不肯定的, 现越来越多的证据表明至少某些 Ir 基因是编码 II 类糖蛋白的。但 II 类 MHC 分子如何影响 T 细胞对特异抗原决定簇的反应呢?

### T 细胞识别和自身 MHC 分子相联系的外来抗原<sup>19</sup>

许多年来 MHC 提出许多使免疫学家感到困惑的问题: (1) 为何 T 细胞为移植反应中的外来 MHC 抗原所干扰? (2) 为何 MHC 糖蛋白呈现如此多态性? (3) 为何 I 类 MHC 分子在几乎所有有核的体细胞上都存在, 而 II 类 MHC 分子主要是在和免疫反应有关的细胞上才存在? (4) II 类 MHC 糖蛋白如何控制动物对特异的抗原决定簇产生反应的能力? MHC 糖蛋白显然在 T 细胞功能上起重要作用, 但是以什么方式?

可能有助于弄清 MHC 之谜的最重要的一个实验是在 1974 年做的。X 品系的小鼠用病毒 A 感染, 7 天之后, 这些小鼠的脾中含有活化的细胞毒 T 细胞, 能在几小时内杀死培养的、病毒感染的、X 系的成纤维细胞。他们只杀死病毒 A 感染的成纤维细胞而不能杀死病毒 B 感染的, 因而细胞毒 T 细胞是病毒特异的。然而, 出人意料地同一 T 细胞不能杀死同样感染病毒 A 的 Y 系小鼠的成纤维细胞 (图 17-66)。细胞毒 T 细胞在杀伤过程中显然识别的不只是病毒; 它们也识别存在于 X 系而不是 Y 系成纤维细胞上的某种宿主成分。进一步的实验证明有关的宿主成分是 I 类 MHC 糖蛋白: 假如靶成纤维细胞和被感染的小鼠在它们的基因组中除了任一 I 类 MHC 位点相同之外其他都不同, 它们很容易被杀死; 但如果靶细胞和被感染的小鼠在这些位点上不同而基因组的其它部分相同, 它们就不被杀死。因而 I 类 MHC 糖蛋白以某种方式牵涉到递交给结合在细胞表面的病毒抗原给细胞毒 T 细胞的过程。

关于 II 类 MHC 分子功能的重要线索来自记忆辅助 T 细胞在体外的增殖反应实验。该反应取决于培养物中存在的抗原递交细胞: 辅助 T 细胞只有当抗原存在于抗原递交细胞表面时才对抗原起反应。有个关键性的观察就是当抗体结合到抗原递交细胞表面的 II 类糖蛋白时, 就能阻止这些细胞递交抗原给辅助 T 细胞。针对抗原递交细胞上其它细胞表面分子的抗体, 包括 I 类 MHC 分子在内, 都没有这种作用。

从这些以及其他有关的实验可以引出几个重要的结论: (1) 大多数 T 细胞不对溶液

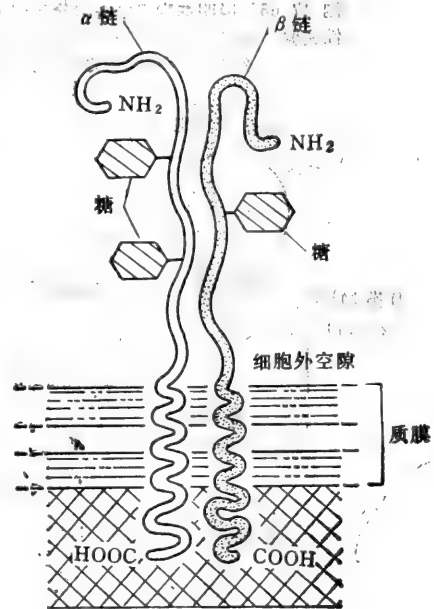


图 17-65 II 类 MHC 糖蛋白的图解, 小鼠的 I-A 亚区和人的 HLA-D 区编码  $\alpha$  链 (33 000 道尔顿) 和  $\beta$  链 (28 000 道尔顿) 两者。小鼠的 E 亚区只编码  $\alpha$  链, 它和 A 亚区编码的  $\beta$  链相结合。



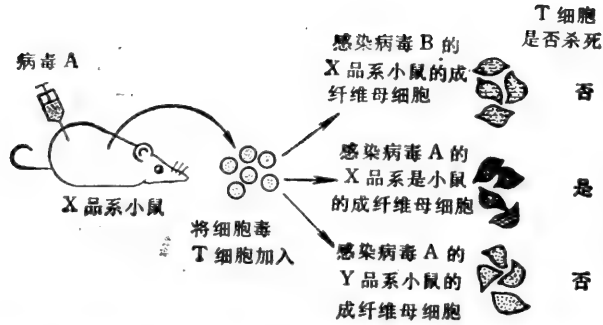


图 17-66 说明细胞毒 T 细胞除了识别外来(病毒)抗原外还识别宿主靶细胞表面某些部分的关键性实验。通过应用和原来感染小鼠的细胞只在基因组的局限区域上不同的细胞作为靶细胞来重复该实验,证明细胞毒 T 细胞所识别的靶细胞表面的特点是 I 类 MHC 糖蛋白。

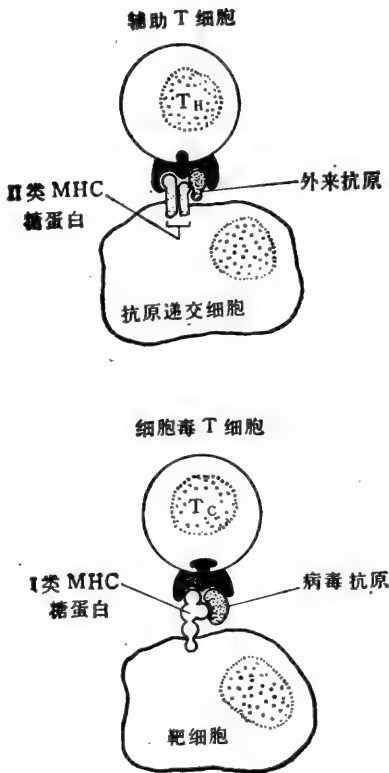


图 17-67 辅助 T 细胞识别抗原递交细胞表面上和 II 类 MHC 糖蛋白相联系的外来抗原;而细胞毒 T 细胞识别任何宿主细胞表面上和 I 类 MHC 糖蛋白相联系的外来(通常是病毒性)抗原。

中的抗原起反应,而只对细胞表面上的抗原起反应。例如,辅助 T 细胞是对抗原递交细胞表面上的抗原起反应,而细胞毒 T 细胞只对它们靶细胞表面上的抗原起反应;(2)大多数 T 细胞所识别的细胞表面上的抗原只是那些和表达于同一细胞表面的自身 MHC 糖蛋白相联系的抗原。T 细胞的这种特性称为 MHC 相关识别 (MHC associative recognition);(3)不同亚群的 T 细胞识别和不同类 MHC 糖蛋白相联系的抗原;某些辅助 T 细胞对与 II 类糖蛋白相联的抗原起反应,而细胞毒 T 细胞是对和 I 类糖蛋白相联的抗原起反应(图 17-67)。此外,有证据说明,至少某些抑制 T 细胞像 B 细胞一样对溶液中的抗原起反应而无 MHC 相关识别,其他的抑制 T 细胞则可能是对和 II 类 MHC 分子中的一种亚类相联系的抗原起反应。这些亚类分子的化学性质还不知道。

### MHC 糖蛋白可以充作激活适当的 T 细胞亚类的向导<sup>9</sup>

假如免疫系统是由于防御微生物感染而进化来的,则 MHC 相关识别看来有两个明显的优点。第一,它把 T 细胞的注意力集中在细胞表面上,例如细胞毒 T 细胞结合游离病毒(或可溶性病毒抗原)的效率很低,因为它们会占据抗原受体阻止它们破坏病毒感染的细胞。第二,它可能提供一种机制,以保证每一类抗原激活适当类型的免疫反应:细胞毒 T 细胞不能处置可溶性的外来抗原,如细菌毒素,它们也不能杀死细菌或其他微生物;因而能否识别它们想必也没有意义。

可能 MHC 糖蛋白的正常功能至少部分是引导适当的 T 细胞亚群到适当的抗原去。引导过程可能涉及 MHC 糖蛋白只和特殊类别的抗原相联系。一般认为病毒抗原和 I 类 MHC 糖蛋白相联,从而激活细胞毒 T 细胞(由于每个有核的体细胞都可能被病毒感染,这可能解释了为何几乎所有这样的细胞都表达 I 类分子)。其他的抗原,例如细菌产生的抗原:一般认为是和抗原递交细胞上的 II 类糖蛋白相联,由此激活辅助 T 细胞,这 T 细胞依次再激活 B 细胞和巨噬细胞,导致吞噬以及补体介导的杀菌作用。

I 类和 II 类 MHC 基因和糖蛋白的某些特点在表 17-2 上比较。

表 17-2 I 类和 II 类 MHC 糖蛋白的性质

	I 类	II 类
遗传位点	小鼠中为 H-2K, H-2D, H-2L 人中为 HLA-A, HLA-B, HLA-C	小鼠中为 I 区 人中为 HLA-D
链的结构	45 000 道尔顿的糖蛋白 <sup>+</sup> $\beta_2$ 微球蛋白(11 500 道尔顿)	$\alpha$ 链(33 000 道尔顿) + $\beta$ 链(28 000 道尔顿)
细胞分布	几乎在所有的有核体细胞上	大多数的 B 细胞, 某些 T 细胞, 某些巨噬细胞, 抗原递交细胞, 胸腺上皮细胞
涉及把抗原递交给:	细胞毒 T 细胞	辅助 T 细胞
多态性	++++	++

### 辅助 T 细胞可能识别抗原递交细胞表面上的外来抗原的片段<sup>30</sup>

MHC 相关识别的分子机制是不清楚的。虽然有间接证据表明外来抗原和 MHC 糖蛋白在细胞表面上相联形成复合体,但这些联系的性质尚未肯定。

因为大多数的免疫反应是由辅助 T 细胞所启动的,抗原如何激活这些细胞的问题就特别重要。我们已经看到辅助 T 细胞主要是对特化的抗原递交细胞所摄取的抗原起反应。但辅助 T 细胞可识别的抗原的分子形式究竟是什么? 有间接证据说明至少它们中某

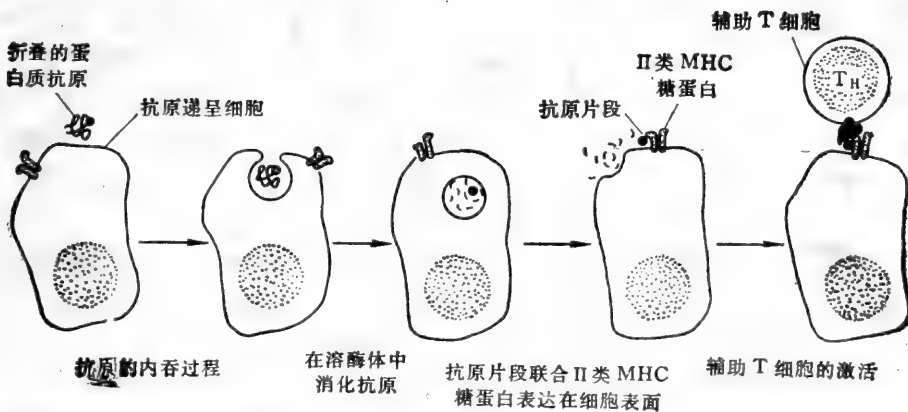


图 17-68 图解抗原如何被抗原递交细胞“加工”的假说。

些是识别抗原递交细胞表面上的 II 类 MHC 糖蛋白复合体的外来大分子的已消化片

段,从而被激活。这一过程的假设轮廓如图 17-68 所示。激活的 T 细胞其次可能识别 B 细胞表面上的抗原决定簇和 II 类 MHC 糖蛋白的同样的复合物,以激活 B 细胞。

T 细胞如何同时识别一个外来抗原和 MHC 糖蛋白的问题至今尚未解决。主要的争论点是,究竟它们是有两个不同的细胞表面抗原受体,一个识别外来抗原,另一个识别 MHC 糖蛋白(双识别);还是只有一个受体,识别抗原和 MHC 的复合体(变相自身识别 altered-self recognition) (图 17-69)。无论哪种情况,T 细胞被移植反应中的外来 MHC 分子所刺激可能反映这样的事实,即它们只有当一般的外来抗原和它们自己的(或自身的) MHC 糖蛋白相联系时才能识别这些抗原。尤其可能的是,许多 T 细胞所以能对外来 MHC 糖蛋白起反应是因为这些分子(不论是单独的或是和外来细胞表面上的其它分子结合着的)类似自身 MHC 分子与一般外来抗原片段复合时的各种组合。

### 为何 MHC 糖蛋白具有如此多态性?<sup>21</sup>

现在我们已经知道 MHC 糖蛋白和递交抗原给 T 细胞有关,于是 Ir 基因便丧失了它许多的神秘感。我们至少能想像 II 类 MHC 糖蛋白(P)的某种等位形式如何在递交特定的抗原决定簇(A)给辅助 T 细胞时是无效的,但还是能递交其它的抗原决定簇(B,C,D 等),例如,P 或许不能以有效递交抗原决定簇 A 的形式来结合抗原分子,或者,能识别 P + A 这种特定组合的辅助 T 细胞已在携带 P 等位基因的个体的 T 细胞库中丢失。这是可能发生的,例如 P + A 的这种组合如果碰巧和一种自身的 MHC 糖蛋白(不论是单独的或是和其他自身分子结合着的)相似:在那种情况下,对 P + A 反应的辅助 T 细胞在淋巴细胞发育过程中对自身发生耐受时会被消除(我们将在下面简略讨论自身耐受)。

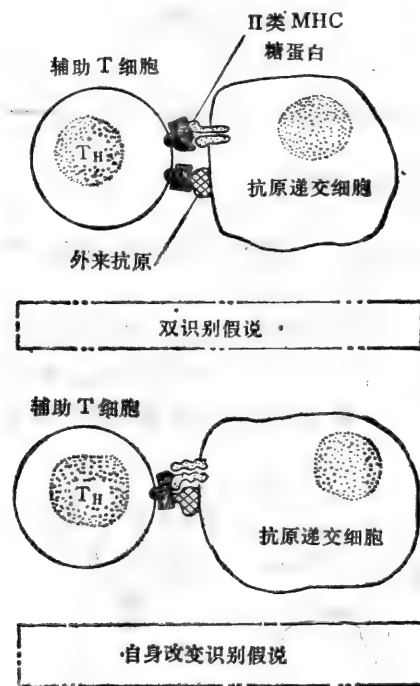


图 17-69 T 细胞如何识别与 MHC 糖蛋白相联的抗原的另一个假说。双识别假说认为, T 细胞通过两种不同的受体来识别外来抗原和自身 MHC 糖蛋白。自身改变识别假说认为, T 细胞只有一类受体识别外来抗原和自身 MHC 糖蛋白的复合体。

同理,某些 I 类糖蛋白的等位形式也会以共同的 Ir 基因影响辅助 T 细胞的同样方式来影响细胞毒 T 细胞对特异抗原决定簇的反应。与此相类似的,应有些 MHC 的等位基因在递交抗原决定簇给某些抑制 T 细胞时特别有效,从而显示它们为免疫抑制(Is)基因。事实上两类等位基因被发现的数目正在增加。

MHC 糖蛋白与外来抗原相联并将它们递交给 T 细胞的假说为 MHC 分子的极其多态性提供了一个合理的解释。在微生物和免疫系统的进化斗争中,微生物趋向于改变其抗原以避免和 MHC 分子相联。当成功时,它就得以一场瘟疫横扫一个类群。在这种情况下,产生新 MHC 分子并能与改变了的微生物的抗原相联的少数个体在选择上就有很大的优势。由此,自然选择倾向于在一种群内保持众多不同的 MHC 分子。

## 免疫系统对大多数肿瘤是无效的<sup>2</sup>

直到最近以前广泛持有这样的看法,即肿瘤在我们所有人中经常发生,但很早就被免疫系统所察觉和消灭,特别是通过 T 细胞介导的反应,这称为免疫监护假说(*immune surveillance hypothesis*)。偶尔发生的恶性肿瘤的自然消退被当作支持的证据。这假说预言免疫缺损的病人或实验动物会有异常高的肿瘤发生率。现在有很强的证据说明大多情况下不是这么回事。最使人信服观察是在裸鼠上做的,裸鼠是先天性无毛(因而得名),而且明显地 T 细胞缺损(因为它们具有非常畸形的胸腺)。当处于无感染的条件下,这些小鼠并不比正常小鼠有更高的肿瘤自然发生率;当用化学致癌剂处理时,它们也并不更易于发生肿瘤。因而看来 T 细胞依赖的免疫性在控制天然发生的或化学诱引的肿瘤中不起什么大作用。另一方面,免疫系统在保护脊椎动物对抗实验动物中病毒诱发的绝大多数肿瘤起重要作用,它们大概也对抗人类中病毒起源的少数肿瘤。在病毒诱发肿瘤中的免疫性和许多其它病毒感染中的免疫性并没有什么不同。

目前对其他非免疫机制在对抗肿瘤中起重要作用的可能性感到很大兴趣。有两种主要的可能性:巨噬细胞或天然杀伤(NK)细胞对瘤细胞的杀伤。NK 细胞是天然发生的、相对非特异的、小的淋巴样细胞。它们能杀死培养中的各种肿瘤和病毒感染的细胞。它们不像 K 细胞,不需要靶细胞上包被抗体后才杀死它们。它们如何把正常和异常细胞区分开是不清楚的。

## 免疫系统在抗原识别上要解决的三个主要问题

如在本章开始时提到的,免疫系统在抗原识别上面临三个问题。第一个问题是如何把显然是无限的抗原序列区别开并保证能对其中大多数的抗原产生特异性反应,即使它们是以低浓度存在。第二是如何保证对某类入侵抗原的反应是恰当的,从而消灭它们。第三是如何避免对大量自身抗原起反应。

免疫系统通过产生数以百万计的不同免疫球蛋白分子来解决第一个问题。每一个球蛋白分子都有其特殊的抗原结合部位并分布到数以百万计的不同的淋巴细胞克隆上,每个克隆预定产生一种特定抗原结合部位。虽然外来抗原包罗万象的数目比不同抗原结合部位的数目要大些,但每个部位能和各种相关但不同的抗原决定簇起反应,这些反应称为交叉反应。再者有各种机制能将抗原浓集在反应的淋巴细胞的附近,以增加反应的敏感性。一般认为抗原递呈细胞在这过程中起重要作用。

对第二个问题——恰当性(*appropriateness*)的解决,至少部分在于 MHC 糖蛋白。免疫系统是由不同类和亚类的淋巴细胞所组成,B 细胞产生各类抗体,T 细胞产生各类细胞介导免疫反应。一般认为 MHC 糖蛋白有助于把每类抗原输送到合适的免疫反应渠道。这个假说如果正确的话,就意味着 MHC 糖蛋白以原始的方式在区别不同类的抗原中起抗原识别分子的作用。假使是如此,则它们如何这样做还有待阐明。

关于第三个问题我们知道得还要少,即免疫系统如何区分自身和非自身抗原。某些自身抗原隐蔽在细胞和组织内从不和淋巴细胞接触,有些之所以不能刺激淋巴细胞,或者是因为它们存在的浓度太低,或者它们不和 MHC 糖蛋白相联。免疫系统不必对这些自身抗原感到麻烦。但在另一方面,许多自身抗原是和淋巴细胞接触的,并能和 MHC 糖蛋

白相联而激活淋巴细胞。在淋巴细胞发生过程中这些识别自身分子的淋巴细胞必被灭活。灭活的获得是通过杀死或抑制(通过抑制T细胞)适当的B细胞和细胞毒T细胞,或是杀死或抑制激活它们的辅助T细胞,或两者兼有。虽然对这过程知道得很少,可能杀死和抑制之间的选择是决定于自身分子的性质、位置和浓度。

这些显著的识别能力使免疫系统独特于其他细胞系统(可能除了神经系统之外)。事实上,免疫系统和神经系统具有许多共同的特性。最重要的是他们都由极大数量表型上不同的细胞组织成为复杂的网络。在网络内各个细胞能够正向或负向地相互作用。一个细胞的反应可以通过影响其它许多细胞而在系统内反折。神经网络在位置上是相对固定的,而组成免疫网络的细胞不断变换它们的位置,彼此间的相互作用也是短暂的。下一章我们将讨论神经系统,它是迄今已知的最复杂和最精巧的细胞系统。

## 小结

至少有三种功能上不同的T细胞亚类:(1)细胞毒T细胞,它能直接杀死外来或病毒感染细胞;(2)辅助T细胞,它能辅助B细胞产生抗体反应,辅助其他T细胞产生细胞介导反应,以及激活巨噬细胞;(3)抑制T细胞,能抑制B细胞和其它T细胞的反应。辅助和抑制T细胞是免疫反应的主要调节者,它们通过识别靶淋巴细胞表面的外来抗原或受体独特型而和靶细胞相互作用。

大多数T细胞识别外来抗原是当外来抗原和膜表面上由主要组织相容性复合体(MHC)基因编码的糖蛋白相连时才识别。有两类主要的MHC糖蛋白:(1)I类糖蛋白是表达在几乎所有的有核体细胞上,并在递交病毒抗原给细胞毒T细胞上起作用;(2)II类糖蛋白——当和外来抗原相连时被辅助T细胞所识别——表达在大多数B细胞上,某些T细胞和巨噬细胞上,以及特殊的抗原递交细胞上。在所有这些不同的细胞表面上,一般认为MHC糖蛋白是充作原始的抗原结合受体,帮助每类外来抗原激活恰当类型的T细胞反应。某些I类和II类MHC糖蛋白的等位形式在递交某些抗原决定簇给T细胞时是无效的,这事实解释了为何它们是脊椎动物已知蛋白质中最为多态性的。

[叶敏译 王亚辉校]

## 第十八章 神经系统

我们如何能认识我们的头脑是怎样工作的呢？我们甚至又如何能够辨认这样庞大而又复杂的网络，它由  $10^{10}$  以上个神经细胞组成，而相互联系的数目还要多上千余倍？甚至现代最大的计算机也不如它那样复杂，而且在很多方面的效能也没有它那样高，至少目前看来是如此。我们对于脑的认识很肤浅，甚至不知道将脑与计算机相比是否恰当；我们甚至还说不上来，神经细胞究竟存在多少种功能独特的类型。

但是，已经取得了重要的进展，特别是通过研究个别神经细胞以及组成这些细胞的分子。至少在这方面我们已经可以看出一些原则，这些原则提供解释必须建立的多细胞系统的基础。说来奇怪，虽然就整体而论脑仍然是机体内最令人困惑不解的器官，但我们对于各个神经细胞特性的了解却比其他任何细胞类型的更为清楚。根据这些特性，我们能开始解释这有机体中较大系统中的一小部分是如何运转的。因此，本章集中讨论神经细胞，并由分子谈起。我们将描述少数几种膜蛋白——主要是组成离子通道的蛋白质——怎样使神经细胞能传导和传递信号，以及能对信号作出反应。然后，介绍离子通道如何能使神经细胞对这些信号所传递的信息进行综合和处理。最后，我们还要讨论神经细胞如何发育，来形成高度有序的、组成有功能神经系统的连接网络。

### 神经系统的细胞简介

在详细描述神经系统的细胞之前，最好先概括地评述一下它的某些主要特征。

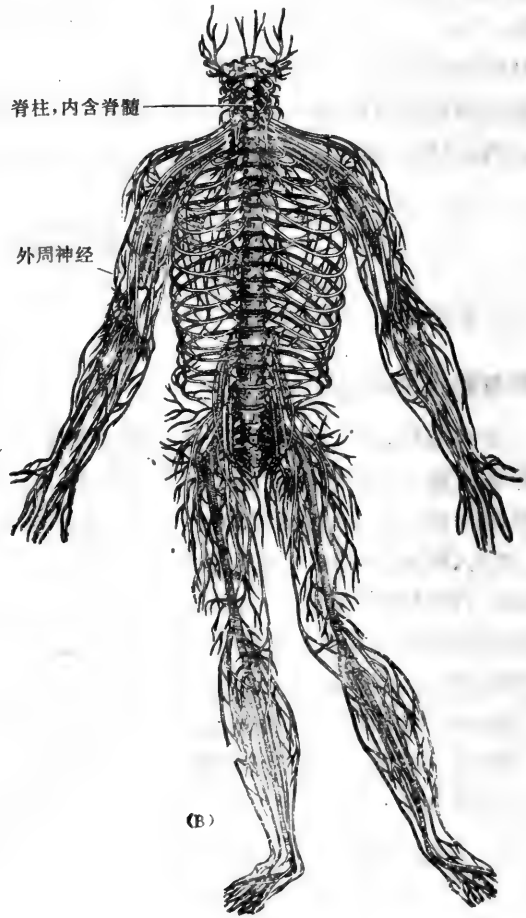
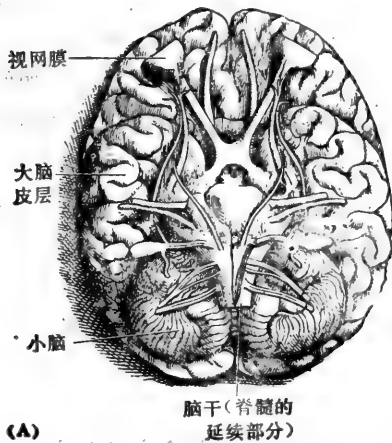
#### 神经细胞携带电信号

神经细胞，又称神经元，负责接受、传导和传递信号。这些信号的含义随各个细胞在神经系统整体功能中所起的作用不同而异(图 18-1)，在运动神经元，这些信号代表让特定肌肉收缩的指令；在感觉神经元，这些信号表示在身体的某一部位存在着特殊类型的刺激，如光、机械力或化学物质等；在中间神经元，这些信号则表示对不同来源的感觉信息进行综合，并对发出相应的运动指令的部分信息加工。尽管信号的含义不同，但其形式相同，都是由跨越神经元质膜的膜电位变化组成。信息之所以能交流，是因为细胞一部分的电位变化可以传到其他部分。如果不经放大，电位变化将随传导距离的增加而逐渐衰减。当然，短距离通讯所造成的衰减是可以忽略的，事实上许多小神经元被动地传导信号时就不经过放大。但是，对于长距离通讯，这样被动的传导方式就不够了。因此，较大的神经元就发展出一套主动的信号发放机制，代表着这些神经元最明显而具特色的特征。一个电刺激超过一定阈值就会触发一种电活动，这一电活动沿着神经元的质膜迅速地传播，所传播的电兴奋波称做动作电位，或神经冲动。它可以将信号由神经元的一端毫无衰减地带到另一端，速度高达 100 米每秒，在有些细胞中甚至更快。

神经细胞的功能取决于它的形状，因为细胞的形状决定它能从什么地方接收信息和能将信息送到什么地方。一般神经元都很长，超过体内任何其他细胞类型的长度。人体的一个运动神经元，其细胞突由脊髓直达足部肌肉，可达一米长。典型的神经元可区分为三个主要部分：细胞体、树突和轴突（图 18-2）。细胞体是生物合成中心，含有细胞核及几乎全部的核糖体、内质网和高尔基器。树突是一组分枝的管状细胞突，像触角一样由细胞体伸出，提供一个扩大的表面积，以接收来自其他细胞的信号。轴突通常单根，比树突长，将动作电位由细胞体传向远方靶器官；它通常在远端又分为若干小枝，同时将信号传达到许多终点。

### 神经细胞在突触部位化学通讯

神经元的信号是在一个叫做突触的特殊接触部位由一个细胞传至另一个细胞（图 18-3）。通常的传递机制令人惊奇地表现为间接的。细胞彼此间是绝缘的，突触前细胞与突触后细胞之间隔有突触间隙。突触前细胞内的电位变化能引起它释放一种化学物质，称为神经递质，递质跨过突触间隙而扩散至突触后细胞，并在该细胞内引起电变化。因此，信号传递过程包括将电信号变为化学信号，然后再将化学信号变回电信号。





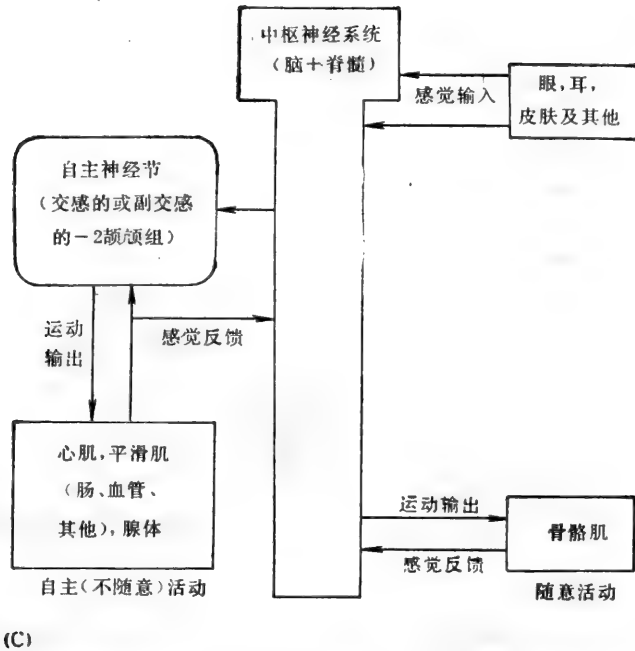


图 18-1 脊椎动物神经系统的总体结构。(A) 人脑, 底面观。(B) 外周神经。(C) 脊椎动物神经系统的方框图解。每根外周神经包含许多极长的神经细胞突, 一部分属于感觉神经元, 将信息向内传至中枢神经系统, 其他则属于运动神经元, 向肌肉发出指令。神经细胞体或存在于中枢神经系统内 (如控制骨骼肌的运动神经元), 或在外而集中于神经节中 (如感觉神经元和自主运动神经元)。在中枢神经系统内, 绝大多数神经细胞是中间神经元, 它们由其他神经细胞接受信息并向其他神经细胞发出信息。中间神经元组成一个复杂的网络, 对感觉信息进行加工并控制运动性输出。(A 和 B 引自 A. Vesalius: De Humani Corporis Fabrica Basel, Switz.: Oporinus, 1543)

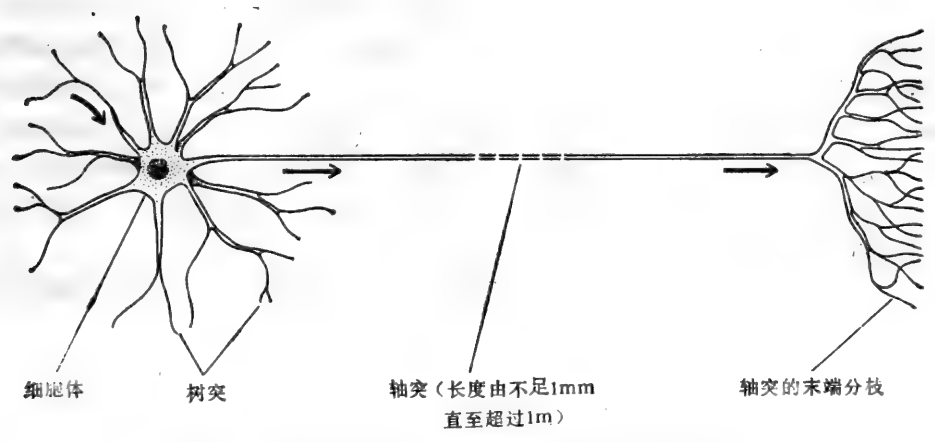
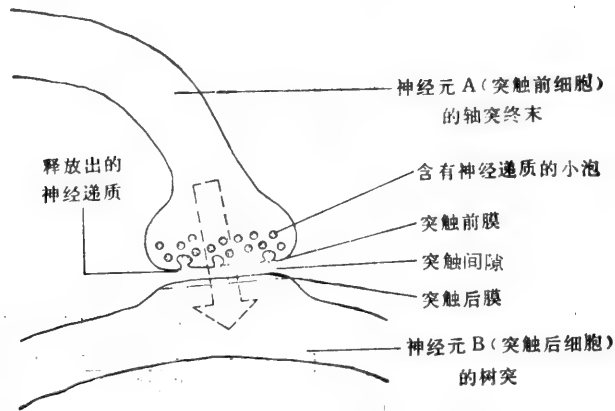


图 18-2 脊椎动物典型神经元的图解。箭头指示信号传导的方向。

各类神经元差别在于其所释放的神经递质和形状及大小的不同 (图 18-4)。这些不同类型的神经元交织在一起, 组成高度复杂的回路。但是也常有些简化的特征。在许多

情况下,网络结构井然有序,并在很大程度上是重复的。例如,已证明大脑视皮层是按模件原则构筑起来的:由许多组神经元接收来自视野不同区域的信息,每组神经元之间的相互联系相似,所以对于各自接受的视觉输入完成等效的加工。



**图 18-3** 典型突触的图解。电信号到达神经元 A 的轴突终末引起化学信使物质(神经递质)的释放,递质跨突触间隙并引起神经元 B 的树突膜的电性改变。粗箭头表示信号传递的方向。如图 18-2 中所示的单个神经元的轴突可以与其他细胞形成几千个突触连接。相反地,一个神经元也可以通过它的树突和细胞体上的几千个突触连接接受信号。

### 神经组织是由神经元和胶质细胞组成

神经组织不单是由神经元组成,也包括支持细胞,即胶质细胞(图 18-5)。在哺乳动物的脑内,胶质细胞的数目超过神经元,约为 10 与 1 之比,除神经元和血管外,其他空间均为胶质细胞所占据。中枢神经系统中的胶质细胞可归为四个主要类型:星形细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞和小胶质细胞。星形细胞为复杂而精细的神经回路提供机械的和代谢的支持;它们合成和分解一些与神经元有重要关系的物质,协助控制神经细胞周围液体中的离子浓度。少突胶质细胞在中枢神经系统中组成围绕神经突的绝缘性髓鞘(见图 18-22)。室管膜细胞覆盖中枢神经系统的内腔。小胶质细胞则系一种特殊类型的巨噬细胞。在胚胎发育时,胶质细胞引导神经细胞的迁移以及轴突和树突的生长。胶质细胞可能还有其他作用,我们对此还不十分了解。

以上是对神经系统细胞的简介,下节将进入本章的主要内容,先从神经细胞电信号发放过程的分子基础开始。

### 小结

神经细胞(或称神经元)是很长的细胞,负责传导电信号。典型情况下,在树突和细胞体处接受信号,再以动作电位形式沿轴突外传,通过突触与其他细胞连接。在突触部位,电信号经化学神经递质接力传递。除神经元外,神经组织还包含各种胶质细胞,它们起支持作用。

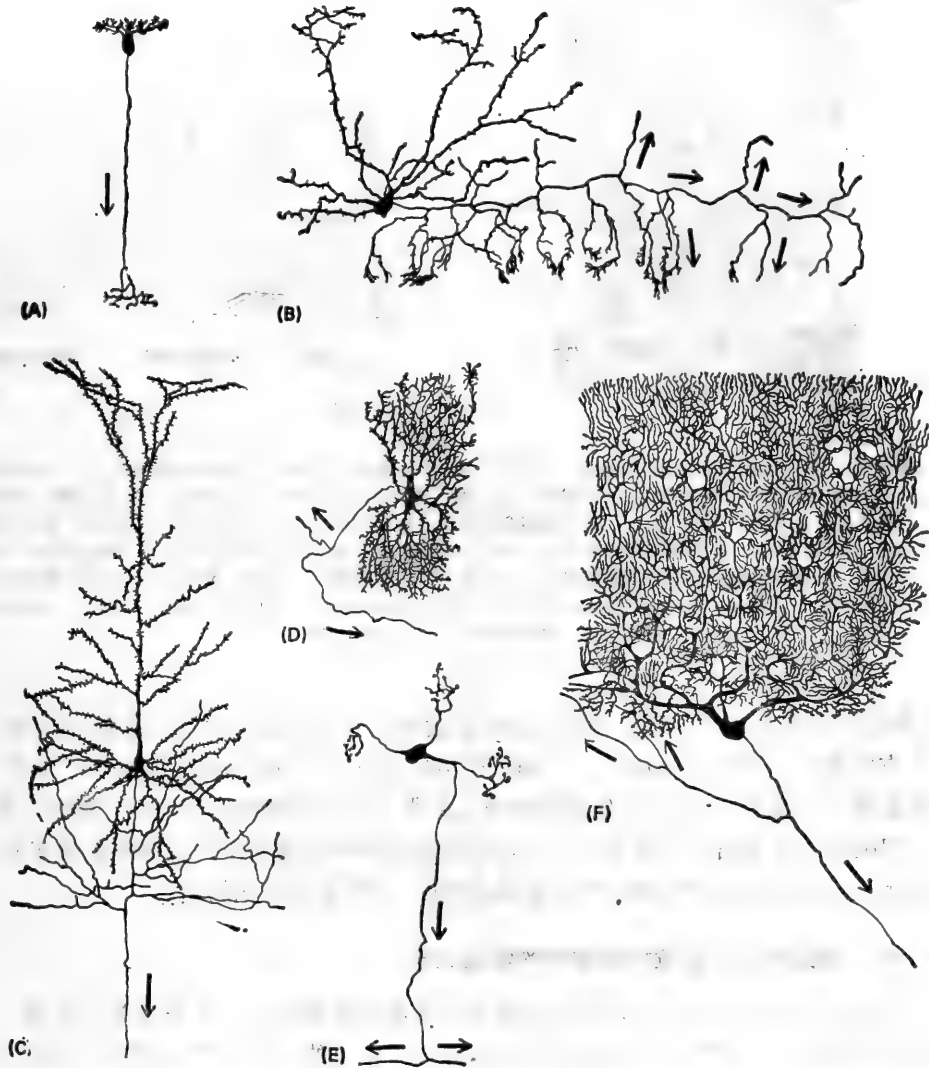
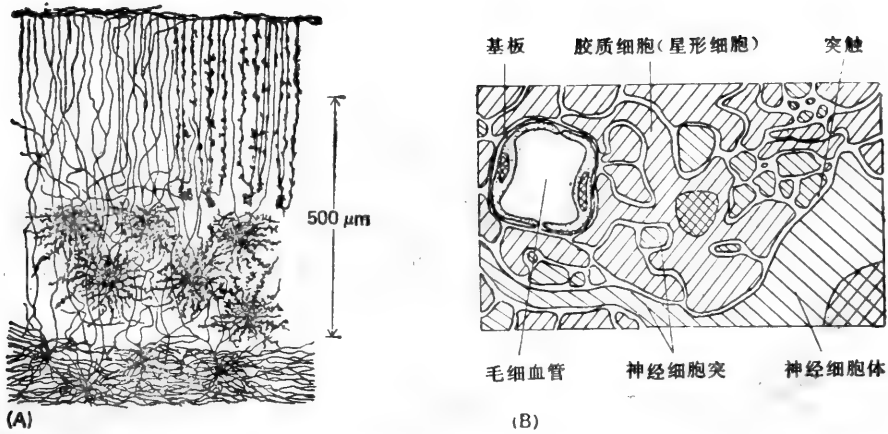


图 18-4 脊椎动物神经系统多种类型神经元的一部分,高尔基染色法。轴突绘有颜色,而细胞体和树突则为黑色。细胞(A)和(B)具短轴突,因此绘出全貌。细胞(C)、(D)、(E)和(F)均具长轴突,因此只绘出轴突的起始部分。(A)蜥蜴视网膜中的两极细胞。(B)小鼠小脑中的篮状细胞。(C)兔大脑皮层中的锥体细胞。(D)人类脑干中的一个细胞。(E)猫小脑中的颗粒细胞。(F)人类小脑中的浦肯野氏细胞。本图并未按比例绘制:细胞(A)约 $100\mu\text{m}$ 长,而图中所示(F)细胞的这一部分约 $400\mu\text{m}$ 宽(其轴突的长度——图中未示——有几厘米)。(引自 S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: Maloine, 1909-1911; reprinted Madrid: C. S. I. C., 1972)

## 电压门控通道和动作电位<sup>1</sup>

跨越细胞质膜的电压差——即膜电位——取决于电荷的分布(图 18-6)。电荷借助于小的无机离子——主要是 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{++}$ ——往返通过神经细胞膜,但这些离子只能经特殊蛋白质通道(见第六章)穿过脂性双分子。当离子通道开启或关闭时,电荷分布改



**图 18-5** (A) 小脑切片用高尔基染色法所示胶质细胞。图中的细胞是星形细胞的各种变形, 星形细胞是脊椎动物中神经系统的四大类胶质细胞之一。(B) 脑切片的示意图解, 表示星形细胞突充填神经细胞体与神经细胞突之间的空隙。注意: 星形细胞突包绕于毛细血管壁之外, 这可能反映, 它们具有控制神经元的化学环境的功能。星形细胞包含有特别多的特化中等纤维(胶质纤维酸性蛋白), 可能有助于支持神经细胞, 而这种支持功能在其他组织中是靠细胞外间质来完成的。(A引自 S.Ramón Cajal: *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: Maloine, 1909—1911; reprinted, Madrid: C. S. I. C., 1972)

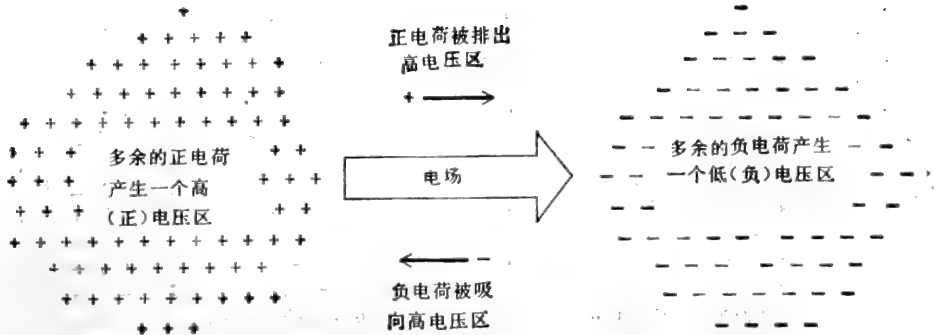
变,膜电位也随之变化。可见,神经元信号发放依赖于通透性可调节的通道,即所谓门控通道。有两类门控通道最为重要:(1)电压门控通道——特别是电压门控  $\text{Na}^+$  通道——在电活动爆发中起了关键作用,借此动作电位才得以沿神经细胞突传导;(2)配体门控通道,它将细胞外的化学信号转变为电信号,在突触活动中起重要作用。这两类通道并不限于神经元,也见于其他类型细胞,例如在肌肉细胞,它们完成类似的功能。

### $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 泵给为动作电位提供动力的电池充电<sup>2</sup>

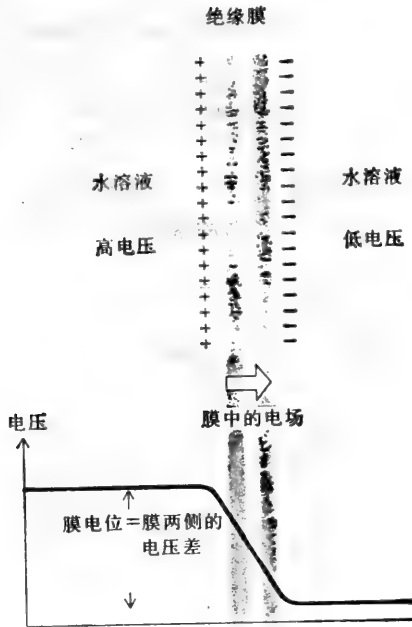
在大多数类型神经元中,与动作电位传播有关的最重要的离子是  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ 。神经元像其他细胞一样,消耗大量的代谢能量,通过质膜上的  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATP 酶泵出  $\text{Na}^+$ , 泵入  $\text{K}^+$ 。因此,细胞内的  $\text{Na}^+$  浓度约为外侧的十分之一,而  $\text{K}^+$  的分布正好相反。这些浓度差别代表了一种自由能的储备,可用以驱动跨越质膜的离子流。在某种意义上其储备量很大,因为每通过一个动作电位,短暂的离子流对总储备量的影响非常轻微。即使借助抑制剂(如乌本苷)使  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵失活,一个典型的神经细胞——如同充足电的蓄电池——仍然可以再传导几千个动作电位。之所以能如此,是因为只要有极少量的离子流入细胞,其所携带的电荷量便足以造成一个相当大的膜电位变化(图 18-7)。因此,即使在细胞进行电活动时,仍然可以把细胞内和细胞外的  $\text{Na}^+、\text{K}^+$  浓度看成在实际上是恒定的:造成动作电位的离子流非常小,只引起极小的浓度改变。

### 膜电位依赖于膜的选择性通透性<sup>3</sup>

膜电位依赖于膜的通透性,这一点是神经细胞一切电活动的基础。在第六章中曾简略地讨论过这种依赖性;这里将对此作更详尽的分析。先考虑静止时的神经细胞,此时,



(A)

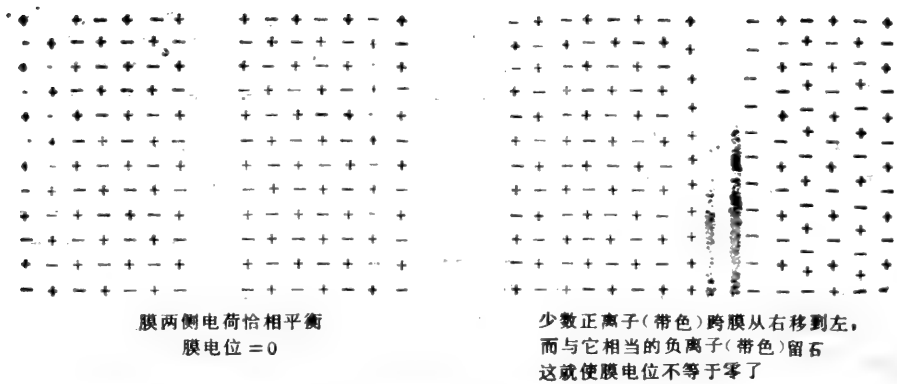


(B)

**图 18-6** 图解说明电荷的分布如何决定电位(或电压)。在金属导体中,携带电荷的活动颗粒是电子;在水溶液中则为离子,如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 。在正常情况下,水溶液中正负电荷的数目恰好相当,所以虽然总电荷离子的数目非常大,但每单位体积中的净电荷量却为零。(A)多余的正电荷产生一个高电位(高电压)的区域,排斥其他正电荷,却吸引负电荷。负电荷多余时则产生相反效果。(B)如在膜的一面积累了正电荷而在另一面积累了等量的负电荷,则在膜的两侧之间就形成一个电位差。

细胞内的  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  浓度取决于离子进出的平衡: 一方面  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  分别通过  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATP 酶泵出和泵进,另一方面  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  又分别通过渗漏通道渗人和渗出。可用电学术语给静止状态下这样的定义: 稳态——即静止电位——是净跨膜电流为零时的膜电位。换句话说,在静止电位时,虽然  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和其他离子仍然可能有流动,但跨膜的总电荷的流量却恰好平衡。

任何一种离子流动都是在电化学梯度的驱使下经过膜通道的。这个梯度是两个因素的结合: 跨膜的电压梯度和离子的浓度梯度。当这两个因素恰好平衡时,电化学梯度为零,因此也就没有离子的净流量(图 18-8)。这种量的平衡可以用一个简单的公式

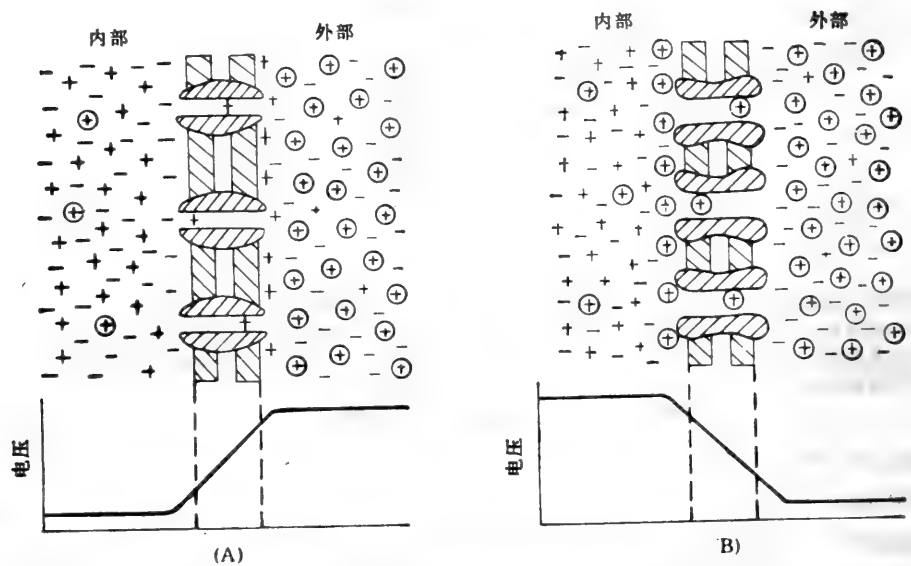


**图 18-7** 离子细弱的流动所携带的电压足以使膜电位发生很大的改变。造成膜电位的离子紧贴膜的两侧,借助彼此电性相反的吸力而固定在膜的另一面。对于一个典型神经元,每平方厘米有  $1\mu\text{C}$  电荷( $6 \times 10^{12}$  个离子)内膜的一侧转至另一侧,就会使膜电位发生大约一伏的改变;就是说,膜的电容约为每  $11\mu\text{F}/\text{cm}^2$ 。这就意味着,在一个直径为  $1\mu\text{m}$  的轴突中,要使膜电位改变  $100\text{mV}$ ,所需要流出的  $\text{K}^+$  量仅约占细胞质内  $\text{K}^+$  总量的  $1/10\,000$ 。

(Nernst 方程式)加以表述。如果膜的内侧对外侧的电压为  $V$ ,而膜内外的离子浓度分别为  $c_i$  和  $c_o$ ,则在下述条件下,跨膜离子净流量为零:

$$V = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{c_o}{c_i} = \frac{RT}{ZF} \times 2.3 \lg \frac{c_o}{c_i}$$

式中  $R$  为气体常数,  $T$  为绝对温度,  $F$  为法拉第常数,  $Z$  为离子的化合价。



**图 18-8** 图解表明离子的跨膜的浓度梯度可以被电压梯度所平衡。图中  $+$  表示  $\text{K}^+$ ,  $\oplus$  表示  $\text{Na}^+$ 。 $\text{K}^+$  浓度在细胞内高而细胞外低,  $\text{Na}^+$  浓度则在细胞外高而细胞内低。在(A)中,膜通道只允许  $\text{K}^+$  通过而不允许  $\text{Na}^+$  通过,于是  $\text{K}^+$  的分布在膜的两侧达到平衡,而  $\text{Na}^+$  的分布却不然。少数  $\text{K}^+$  跨膜转移到外侧,就使膜的每侧形成一个电荷层(带色)。 $\text{K}^+$  继续外流,直到它所造成的电压差恰好抵销了  $\text{K}^+$  浓度梯度的效果为止。达到平衡时,  $\text{K}^+$  的电化学梯度为零,而  $\text{K}^+$  的净流量也为零。在(B)中,相反地,膜通道只允许  $\text{Na}^+$  通过而不允许  $\text{K}^+$  通过,这也造成一个电压差,其方向与(A)中相反,这个电压差也恰好平衡  $\text{Na}^+$  两侧间的浓度差。

对于在室温下的单价离子

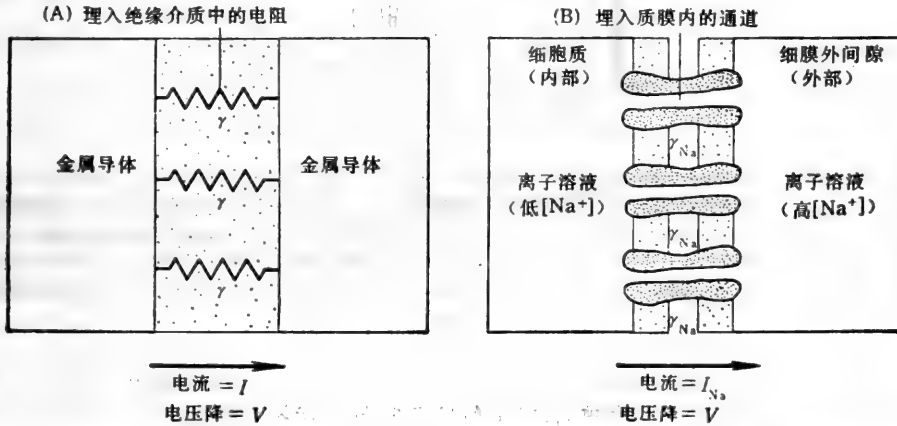
$$\frac{RT}{ZF} \times 2.3 \approx 58\text{mV}$$

因此,如果膜电位值为  $58 \log_{10}([Na^+]_o/[Na^+]_i)\text{mV}$  (称为  $Na^+$  平衡电位,  $V_{Na}$ ), 则  $Na^+$  净流量为零。同样,如果膜电位值为  $58 \log_{10}([K^+]_o/[K^+]_i)\text{mV}$  (称为  $K^+$  平衡电位,  $V_K$ ), 则  $K^+$  净流量为零。对于典型细胞,  $V_{Na}$  介于  $+50$  和  $+65\text{mV}$  之间, 而  $V_K$  介于  $-70$  和  $-100\text{mV}$  之间。

对于任何特定膜电位  $V$ , 使  $Na^+$  脱离细胞的净驱动力与  $V - V_{Na}$  成正比例, 而对  $K^+$  的净驱动力与  $V - V_K$  成正比例。每种离子的实际电流不仅取决于驱动力的大小, 而且取决于离子穿过膜通道的难易程度(图 18-9)。如果通道组对于  $Na^+$  和  $K^+$  的电导率分别为  $g_{Na}$  和  $g_K$ , 则  $Na^+$  和  $K^+$  电流分别为  $g_{Na}(V - V_{Na})$  和  $g_K(V - V_K)$ 。(电导为电阻的倒数, 其度量单位称西门子, S)。

根据定义, 在静止电位时, 各离子的流量彼此平衡, 因此净电流值为零, 所以, 如  $V$  为静止电位, 它必须满足下述方程:

$g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + Na^+ - K^+ \text{ ATP 酶泵驱动的电导} + \text{其他离子携带的电导} = 0$ 。



欧姆定律:  $I = \frac{1}{r} \times V$ , 式中  $r$  = 电阻或相当于  $I =$

$g \times V$ , 式中  $g$  = 电导 =  $\frac{1}{r}$ 。通过一个电阻: 电流  $= I^{(1)} = r \times V$  式中,  $r$  = 单个电阻中的电导通过许多并联的电阻: 总电流量  $= I = (r + r + \dots + r)V = gV$  式中  $g$  = 总电导

由于浓度差造成的反向驱动  $Na^+$  的压力 =  $V_{Na}$  驱动  $Na^+$  的净压力 =  $V - V_{Na}$

通过一个通道:

$$Na^+ \text{ 电流} = I_{Na}^{(1)} = r_{Na}(V - V_{Na})$$

通过  $1\text{cm}^2$  面积的膜:

$$\text{总 } Na^+ \text{ 电流} = I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$$

式中  $g_{Na} = r_{Na} \times \text{每 } \text{cm}^2 \text{ 的通道数目}$

图 18-9 有关电流、电压、电阻和电导等规律: (A) 一般电路; (B) 跨细胞膜的离子流。(B) 表示的只是  $Na^+$  的情况, 对于其他离子可以导出完全类似的公式; 而总流量包含各种离子所供给。注意: 膜通道的电导和一般电阻不同, 它并非常数, 其本身还随  $V$  以及离子浓度而变; 例如, 当  $Na^+$  浓度极低时,  $Na^+$  电导也极小。还应注意: 文中的符号  $g_{Na}$  (或  $g_K$ ) 是指膜单位面积上总  $Na^+$  (或  $K^+$ ) 通道的综合电导; 单通道的电导符号则为  $r_{Na}$  (或  $r_K$ )。

因为渗漏通道对  $K^+$  的通透性比对  $Na^+$  的通透性更大, 故  $g_K$  也相对为高。更进一步来讲,  $Na^+ - K^+$  泵所驱动的电导和其他离子所携带的电导都比较小。因此, 除非  $V - V_K$  也近于零, 否则  $K^+$  流就会大得不能被上式中其他各项所平衡。所以, 静止电位  $V$  必须接近



$K^+$ 平衡电位  $V_K$ , 介于  $-70$  和  $-100mV$  之间。如果膜电位不处于静止值  $V$ , 就会出现净电流, 使膜电位趋向于静止值。

根据同理, 如果  $Na^+$  电导值  $g_{Na}$  变大, 膜电位将移至一个新的数值接近于  $V_{Na}$  (见图 18-8B)。事实上, 因电压门控  $Na^+$  通道开启而引起动作电位通过的一瞬间, 正是出现了这种情况。与渗漏通道不同, 当神经元静止时, 这些  $Na^+$  通道大部关闭; 只有当膜电位改变时, 它们才被打开。下文将详细讨论电压门控  $Na^+$  通道的性质。

### 离子通道以其选择性、门控性和对特异性毒素的敏感性为特征<sup>4</sup>

研究离子通道的方法, 主要是根据离子的流动相当于电流流动的事实, 而电流的流动可以极精确而灵敏地及时加以测定。常用的方式是将两根微电极插入待测的细胞内 (图 18-10)。其中一根微电极(电压电极)用来测量跨膜电压, 与置于浸浴细胞培液中的第三电

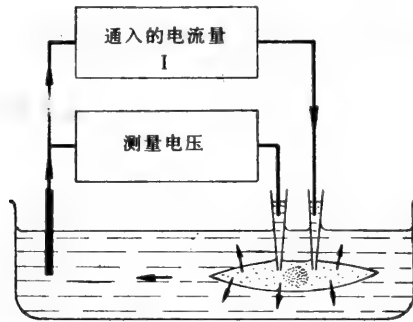


图 18-10 图解研究跨膜电压和跨膜电流之间关系的实验装置。箭头代表电流。最常用的细胞内电极是由细玻璃管做成: 将玻璃管端部加热拉长, 使其尖部直径不足  $1 \mu m$ , 其中充以由电解质(如  $KCl$ )组成的导电液。当用这样一个电极刺穿细胞膜时, 细胞膜与玻璃管紧密相接, 所以电极的内部只与细胞内连通而不与细胞介质相连。用法存在一个问题: 如细胞很长, 则在电极端部测得的电压可能与细胞远处的电压不相等。但在某些极大的细胞如枪鱿的巨大神经元中, 则可以采用细金属丝作为细胞内电极延伸至轴突全长, 从而解决这一问题。

极连接; 另一根插入细胞的微电极(电流电极)则用于让被测电流通过。如果电流是流入细胞的方向则细胞内部正电荷增加, 膜电位比正常静止状态负性减弱; 膜电位朝这个方向的变化称为去极化。反过来, 如果电流流向相反方向, 则膜电位变得更负; 这样的变化称为超极化。在上述两种情况下, 已改变的膜电位促使电流通过膜通道, 以平衡经微电极注入的电流。而且仅当细胞内电荷没有净减少和净增长时, 也就是通过膜通道的电流恰恰与流经电流电极的电流等量而反向时, 才能保持膜电位稳定不变。所以, 如膜电位保持稳定, 则根据通过电流电极的电流测定值便可推出通过膜通道的电流值。这样, 电流电极既可用于控制膜电位, 又可用于测定膜通道的电流。再改进一下装置, 采用适当的电子线路, 根据由电压电极测得的数值自动调整注入的电流, 这样便可将膜电位固定在任意选定的电压  $V$  上。这样的装置称为电压箱, 而这样选定的  $V$  值称为指令电压。固定不同的指令电压, 再测定维持这些电压所需要的注入电流, 我们便可以系统地研究作为膜电位一种功能的膜电导。

观查改变水浴中特种离子浓度所产生的效果, 便可鉴定携带跨膜电流的离子。例如, 由  $Na^+$  跨膜移动造成的电流决定于细胞外  $Na^+$  浓度, 而如果我们调整细胞外  $Na^+$  浓度,

使  $\text{Na}^+$  平衡电位  $V_{\text{Na}}$  与膜电位  $V$  相等, 则由  $\text{Na}^+$  携带的电流将消失。这样看来, 跨膜浓度梯度的改变对于流经门控通道和流经渗漏通道的电流产生的影响相似, 因此, 这两者可用同一方式加以分析。当突然改变  $V$  时, 如某一特定离子的跨膜电导也发生突然改变, 则我们便可以确定这就是一个电压门控通道。

这样的方法使我们能区别在总电流量中不同离子所起的作用各占多少, 并可以鉴别门控的离子流动。但是, 如果电流一部分靠  $\text{Na}^+$  携带, 一部分靠  $\text{K}^+$  携带, 那么, 这些离子所通过的通道是同一个还是不同的呢? 由于发现通道专一性毒素, 现可采用简单测试: 如果在细胞外介质中加河豚毒素 (缩写为 TTX), 则  $\text{Na}^+$  电流的电压门控部分被阻断, 而  $\text{K}^+$  离子电流不受影响; 另一方面, 如果加四乙胺 (TEA) 离子, 则阻断  $\text{K}^+$  电流的电压门控部分, 而  $\text{Na}^+$  电流不受影响。这些观察, 再结合其他证据表明, 至少存在两种不同类型的电压门控通道: 一个选择性地允许  $\text{Na}^+$  通过, 能被河豚毒素所阻断; 另一个选择性地允许  $\text{K}^+$  通过, 能被四乙胺离子所阻断。

### 去极化使 $\text{Na}^+$ 通道先开启继而失活

根据定义, 电压门控通道是随跨膜电位的变化而开闭的, 这种说法给人留下一种简单的通断“开关”的印象。其实, 造成动作电位的电压调控  $\text{Na}^+$  通道是比较复杂的, 其中时间延迟现象起关键作用。可以采用前述的电压钳技术来研究通道的活动。如果利用电压钳技术将膜电位固定于正常静止值—— $-70\text{mV}$ , 则  $\text{Na}^+$  流几乎停止, 表示  $\text{Na}^+$  通道大部分关闭。如果将指令电压突然移至一个比正常静止电位值为正的新值, 譬如说调至  $0\text{mV}$ , 并将细胞维持于此去极化状态, 则电压门控  $\text{Na}^+$  通道开启, 而在跨膜  $\text{Na}^+$  浓度梯度的驱使下,  $\text{Na}^+$  流入细胞。在电压改变后约半毫秒,  $\text{Na}^+$  电流达到最大值。但是它并不保持而随即下降, 在几毫秒内恢复到接近零值, 虽然此时膜仍处于去极化状态 (图 18-11)。通道仅打开了很短时间就又关上。关上以后便维持在关闭状态。这是一种失活的状态, 与原先的关闭状态不同, 在原先状态, 膜的去极化可以使通道开启, 但现在则不能。在经过几毫秒恢复期之后, 膜电压又恢复到原有的负值, 这时, 通道才恢复其反应性。

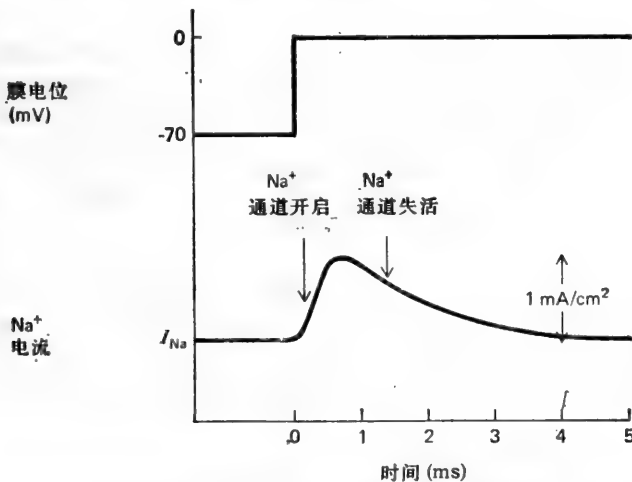


图 18-11 当轴突膜突然去极化, 膜电位由静止电位升到一个新的固定数值时, 先是电压门控  $\text{Na}^+$  通道 (迅速) 开启, 然后再 (逐渐) 失活, 因此有一个短暂的  $\text{Na}^+$  流通过。数据得自在  $6^\circ\text{C}$  下的枪鲷巨型神经元的轴突。

## 跨膜电流的波动提示个别通道在随机地开和闭<sup>6</sup>

神经细胞膜包含数以千计的电压门控 $\text{Na}^+$ 通道,而跨膜的 $\text{Na}^+$ 电流是通过所有 $\text{Na}^+$ 通道电流的总和。那么,个别通道又是如何活动的呢?因为我们可以认为这些通道在构造上都一样,所以一个可能性是每一个通道流过的电流都和总电流一样地起落,表现出同样光滑的时间曲线,这就要求它的活动与同类型的其他通道严格同步。另一个可能是在去极化之后,个别通道都是突然地按全或无方式开闭,彼此不同步,在时间安排上是随机的。将这样的个别差异总体平均起来,就可以给出我们观察到的光滑曲线。如果是这样的话,再进一步仔细观察记录应能看出,曲线并非绝对光滑:在理想化的曲线之上应该存在小的、跳跃式的随机波动,反映单个通道的开或闭。事实上,确实可以观察到这样的波动。很明显,各通道并非彼此同步地徐缓开启。

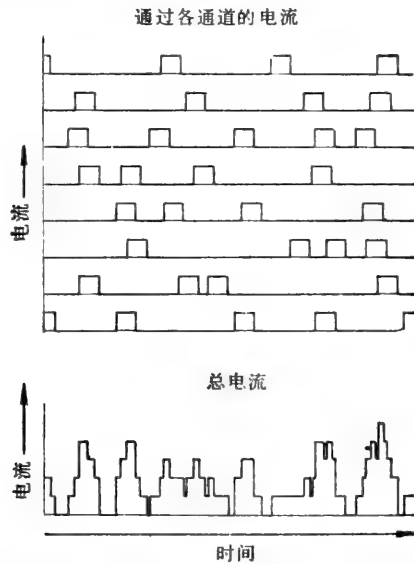


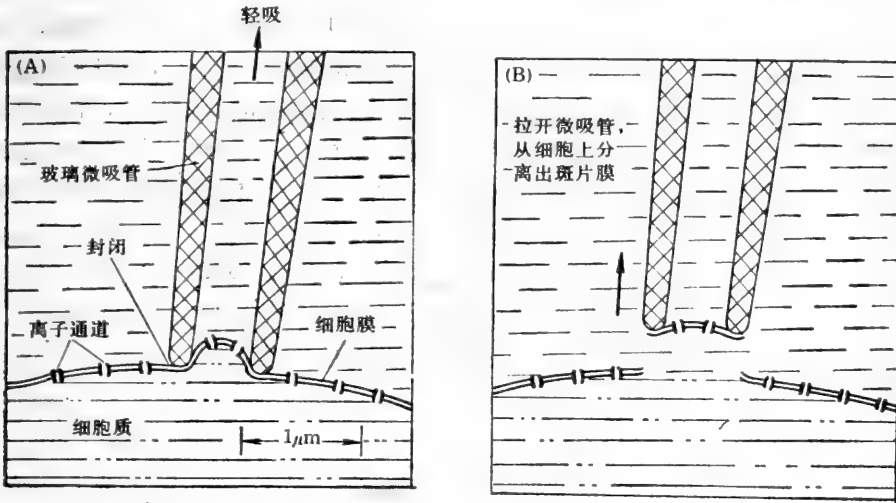
图 18-12 波动(噪声)分析的原则。跨膜总电流是通过各个通道的电流的总和。如果各通道都是随机地开闭(上图),则总电流(下图)会显示随机波动。由波动的大小以及总电流的平均值可以计算出单个通道通过的电流以及参与形成总电流的个别通道数目。如通过单一开启通道的电流为  $I$ ,而开启的通道的平均数目为  $n$ ,则总电流的平均值为  $nI$ ,而(根据简单的统计计算)波动的大小(总电流的标准差)约为  $\sqrt{n} I$ 。因此,根据总电流及其波动值的测定就可算出  $n$  和  $I$  的值。对于刚转入去极化状态时的  $\text{Na}^+$  通道来讲,开启的机率随时间而变(即  $n$  非常数),因此其计算步骤要比稳态时复杂一些,但原则还是一样的。

虽缺乏更直接的资料,但可通过分析离子流的波动对个别的通道进行研究,这种方法称为波动分析,又称噪声分析(图 18-12)。假设每个通道只有两种可能的导通状态——全开或全关,并且它可以由一种状态瞬时转变至另一种状态,那么,根据噪声分析法估算,一个单独的开启状态的 $\text{Na}^+$ 通道(蛙神经)的电导值约为  $10^{-14}\text{S}$ 。这就意味着一个  $100\text{mV}$  电化学位差可以驱动  $10^{-12}\text{A}$  电流通过这个开启的通道,这相当于在  $1\text{ms}$  中通过约  $6000\text{Na}^+$  离子。利用下文中将要介绍的更直接的斑片膜记录法,业已证实上述假定和据此作出的估计。

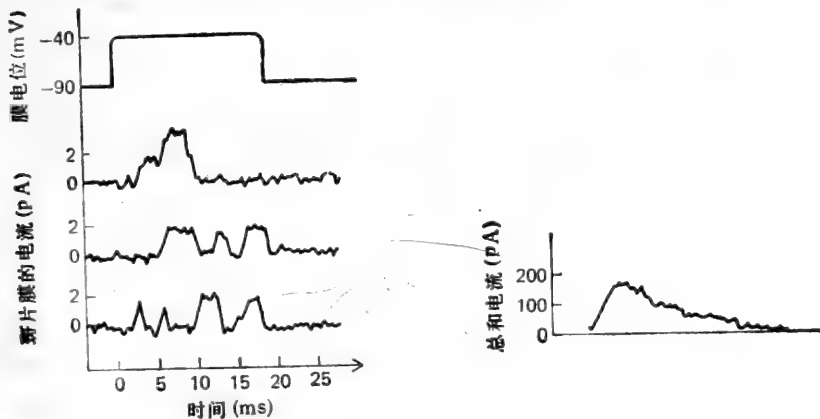
## 门控通道以全或无方式开闭

斑片膜记录法提供一个罕见的、几乎是独一无二的机会,使我们能观察一个单独的蛋白质分子的动态行为。概念是很简单,但操作很复杂。在玻璃制微吸管中充以盐水,将细端轻压在细胞表面上,并在另一端加少许吸力,使细胞膜略凸至吸管内(图 18-13); 如果吸管清洁而细胞膜上未粘附细胞外物质,则两者形成紧密的电绝缘。

这时, 电流只能通过覆盖吸管口的细胞膜斑片膜上的蛋白质通道进入吸管。如果细



**图 18-13** 斑片记录法。电流只能通过通道或是覆盖尖部的斑片膜上的通道进出微吸管。在斑片膜仍与细胞膜的其他部分相连的情况下(A),或已脱离的情况(B)都可以测定通过斑片膜上通道的电流。测定脱离的斑片膜的好处是,我们很易于改变膜两侧溶液的组成,并观察对通道行为的影响。



**图 18-14** 通过电压门控  $\text{Na}^+$  通道的电流记录,斑片膜取自大鼠胚胎肌肉细胞的细胞膜(见图 18-13B)。此斑片膜可能只包含两个通道。使膜突然去极化如最上图形所示,造成  $\text{Na}^+$  通道开启。三个电流记录是对于同一斑片膜的三次实验。电流的一次变化代表单个通道的开启,但最上图中显然有两个通道同时开启,使短期内电流加倍(4 pA 而不是 2 pA)。电流的细微波动来自记录仪器中的电噪声。底图表示 144 次试验的电流总和; 这一总和电流相当于通过包含有 288 个通道的一大片细胞膜的电流。总和电流的时间曲线反映了各个通道开启概率的变化。(根据引自 R. Horn, J. Patlak 和 C. F. Stevens 等人的数据, *Nature* 291:426—427, 1981)

胞膜上通道较稀,而微吸管细端直径小于  $1\mu\text{m}$ , 则在此斑片膜上将只有极少量的通道,甚至只有一个或者一个也没有。应用现代电子装置可以测定当斑片的跨膜电压改变时通过单一通道的电流(仅约  $10^{-12}\text{A}$ )。图 18-14 反映大鼠肌肉细胞单个电压门控  $\text{Na}^+$  通道反应的典型情况。很清楚,每个通道都是按全或无的方式开启的。当开启时,都具有相同的电导率,但开和闭的次数完全是随机的。因此,通过整个细胞大量通道的跨膜总电流并不表示典型的个别通道开启的程度,而是表示它开启的概率。

### 膜电场控制不同通道构象的能量\*

电压门控  $\text{Na}^+$  通道的特性也代表了其他的电压门控通道(例如电压门控  $\text{K}^+$  通道),故在此作一小结。首先,这些通道只选择性地通过特异性离子。其次,它们并不是徐缓地打开,而是在几种不同的构象之间突然转变。它们或开或关,但不会半开。不过至少有两种不同的关闭构象。一种是改变膜电压可以使它开启的;另一种是处于失活状态的。由一个构象向另一个构象的转变完全是随机的:一个已知构象在给定条件下和在单位时间

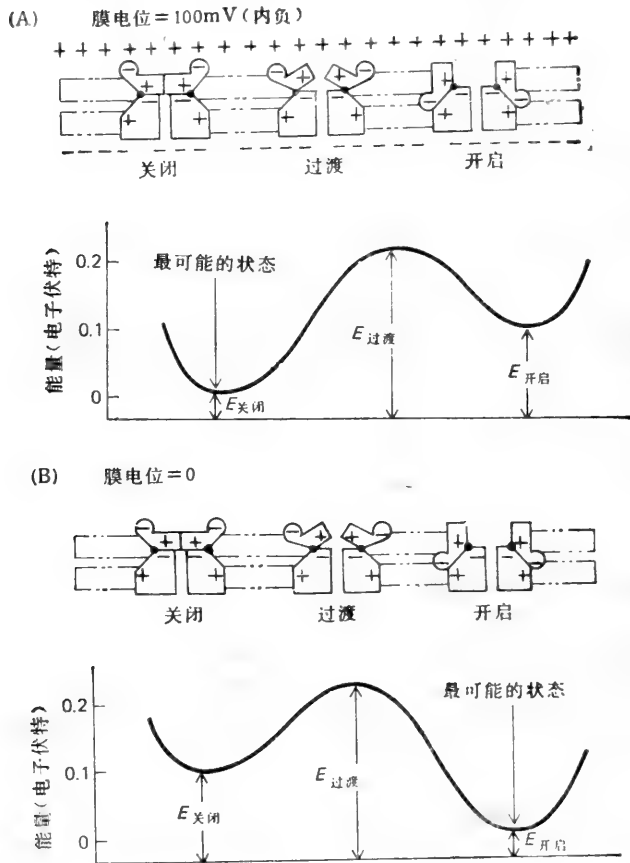


图 18-15 一个简单的模型:说明电压门控通道在启闭之间的过渡过程中其能量与构象间的关系。通道内部的力量(这里用通道不同部分之间的吸力来代表)可以使开启和关闭构象稳定,而不致受小扰动的影响,但大的扰动却可使通道由一个状态突然变为另一状态。开启和关闭构象相当于能量的极小值;过渡构象能量较高,而且不稳定。某一构象的总能量  $E$  决定于膜电位。当膜高度极化时(A),关闭构象能量最低;当膜去极化时(B),开启构象能量最低。用试验方法可检测在通道构象的改变过程中的微小电荷移动;这称为闸门电流。

内由一种状态转变到另一状态的概率是一定的，正如一种放射性同位素在单位时间内发生放射性蜕变的概率是一定的。转变率可用舒张时间来表示，类似于放射性同位素的半衰期。用这种术语，我们可以说： $\text{Na}^+$  通道在膜去极化时先开启，然后变为失活，这是因为虽然去极化状态引起上述两种转变，但由具有反应性的关闭状态转变到开启状态，其舒张时间很短，而由这两种状态转变至失活状态，其舒张时间却很长。

用简单的物理原理可以更好地了解电压门控现象。静止神经元内部的电压比外部介质的约负 50—100mV。这个电位差看来不大，但是细胞膜只有 5 nm 厚，因此电压梯度在 100 000V/cm 数量级。细胞膜内的蛋白质因此处于极大的电场之中。膜蛋白也和其他蛋白质一样，表面上有许多带电荷的集团，而各种原子间也存在极化键(造成键偶极矩)。所以，电场施力于分子结构。另一方面，蛋白质分子各部分间的内力比较强，它们能抵抗这些外力，使某一特定构象稳定。因此，对于大多数膜蛋白来讲，膜电场改变的效果可能不大。

但是，电压门控通道却进化出一种对电场的微妙的敏感性，组成通道的蛋白质可以采取一系列交替的构象，每种构象都是相对稳定的，但当环境中的随机热运动产生一个足够大的波动时，可以使它突然转变为另外一种构象(图 18-15)。蛋白质(或蛋白质亚基的复合物)由一个类稳定的构象通过不稳定的中间过渡构象转变至另一类稳定构象的过程，需要能量来驱动。这个能量屏障越大，则转变就越不常发生。通道极少处于具有高能量的类稳定构象，它大部时间处于低能量构象。如果不同构象的电荷分布不同，当膜电场改变时，它们的相对能量也改变，因而通道采取某一构象的概率也改变。按这种思路比较容易解释电压门控  $\text{Na}^+$  通道的行为(图 18-16)。

### 电压门控 $\text{Na}^+$ 通道导致动作电位<sup>9</sup>

电压门控  $\text{Na}^+$  通道使神经细胞处于电兴奋状态并使之能传导动作电位。为了解释这些现象，我们先观察一次全部细胞膜在同一时间内被激活时的兴奋中相继发生的事件，然后再观察细胞一端发生的兴奋如何传导到另一端。

当一个具有很多  $\text{Na}^+$  通道的细胞膜在瞬时刺激下部分去极化时，其中一部分通道立即开启，允许  $\text{Na}^+$  进入细胞。正电荷的进入使膜进一步去极化，从而开启更多的通道，允许更多的  $\text{Na}^+$  进入，造成更进一步的去极化。这个过程，以一种自我放大的形式进行，使膜电位由约 -70mV 的静止值一直变到约 +50mV 的  $\text{Na}^+$  平衡电位。这时如  $\text{Na}^+$  流动的净电化学驱动力为零，如果通道的开启构象是稳定的，那么细胞将达到一种新的静止状态：一种  $\text{Na}^+$  通道一直开启的状态。但是  $\text{Na}^+$  通道的自动失活，使细胞得以免除这种不利状态。 $\text{Na}^+$  通道逐渐关闭，并直到膜电位处于原有的负静止值时，才恢复其反应性。由开始受刺激到恢复至原有静止状态这一整个周期需要几毫秒时间或略少(图 18-17)。

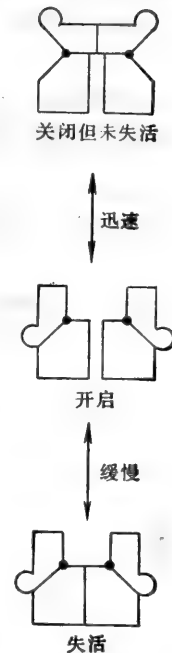
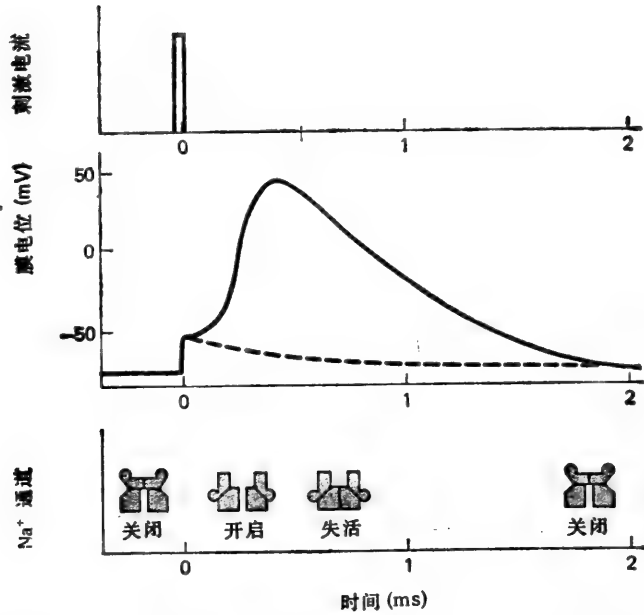
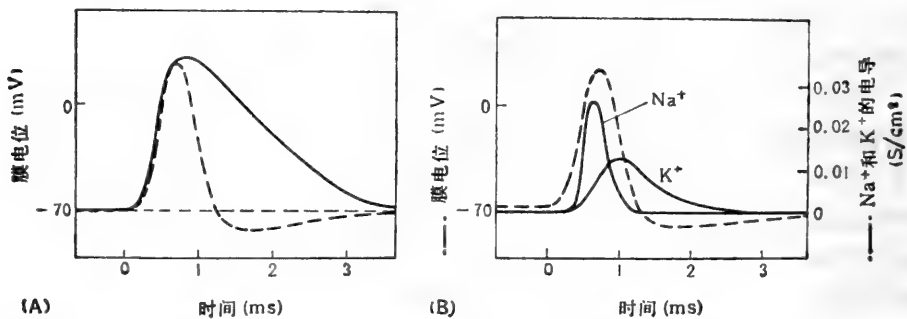


图 18-16 电压门控  $\text{Na}^+$  通道至少可以采取三种不同的类稳定构象。事实上，详细的测量表明可能不限于这三种构象。



**图 18-17** 一个短促的电流脉冲使细胞膜部分去极化,从而诱发动作电位。在中间图形中,实线表示由于电压调控 $\text{Na}^+$ 通道的开启和失活而造成的动作电位变化;虚线表示,如果膜上没有电压门控通道,则膜电位在去极化刺激之后将恢复到静止值。注意:只有在使前一动作电位终止的失活状态消失后,才能再次引发新的动作电位。在此之前,细胞膜对刺激是无反应的。

在许多类型的神经元中虽不是全体(如哺乳类有髓轴突是突出例外),由于细胞质膜内存在电压门控 $\text{K}^+$ 通道,因而加快了恢复期。 $\text{K}^+$ 通道和 $\text{Na}^+$ 通道相似,当膜去极化时也开启,但比较缓慢。正当 $\text{Na}^+$ 通道因失活而关闭时, $\text{K}^+$ 通道增加对 $\text{K}^+$ 的通透性,从而协助膜电位向 $\text{K}^+$ 平衡电位回转,使膜又返回静止状态(图 18-18)。膜的复极化,使 $\text{K}^+$ 通道再度关闭,并使 $\text{Na}^+$ 通道由失活状态恢复过来。这样,就使细胞膜能在不到一毫秒的时间内对第二个去极化刺激发生反应。



**图 18-18** 动作电位的时程。(A)黑色曲线表示仅仅由于电压门控 $\text{Na}^+$ 通道造成的动作电位;虚线曲线表示同时还存在电压门控 $\text{K}^+$ 通道时的动作电位, $\text{K}^+$ 通道有助于使膜电位更迅速地恢复到负值。注意:当存在电压门控 $\text{K}^+$ 通道时,在动作电位之后出现轻度的超极化,这是由于细胞膜对 $\text{K}^+$ 的通透性增加。(B)虚线曲线表示的是与(A)中的虚线曲线表示的同一动作电位,而黑色曲线则表示在动作电位中,膜对于 $\text{Na}^+$ 和 $\text{K}^+$ 的电导的改变。(据 A. L. Hodgkin 和 A. F. Huxley 修改, *J. Physiol.* 117: 500—544, 1952)



## 动作电位是全或无的

上述的一系列情况——膜电位的稍许减低引起突发性的去极化现象——就相当于动作电位的发放。触发动作电位，必须开启足够的  $\text{Na}^+$  通道，而膜电位在开始时便须降低到足以使膜去极化的程度，达到某一阈电压值。如果达到这一阈值，则增加去极化刺激的强度也不会改变膜可能达到的最高电压值。就是说，这套系统一旦被触发便达到其自身的极值，而不管触发刺激的大小（图 18-19）。下文将提到动作电位的这种全或无性质与突触部位配体门控通道开启所造成的缓渐的电压改变大不相同。正是这种全或无的性质，使动作电位能长距离传送信号而不发生衰减或失真。

要了解为什么是如此，以及这一套机制如何发生作用，最好先考察一下在没有动作电位的情况下，电干扰如何沿神经细胞传播。

## 电压改变可以在一个神经元内被动地传播<sup>10</sup>

通过微电极向轴突局部注入电流使其去极化（图 18-20）。如果电流很小，去极化未

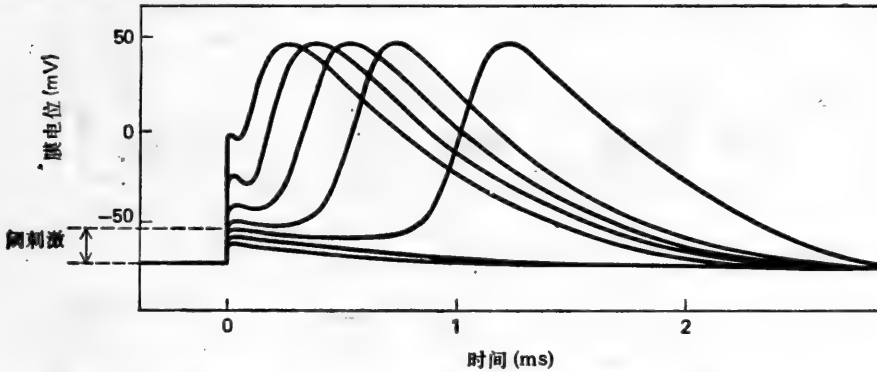


图 18-19 动作电位的全或无性质。这一组互相重叠的曲线表示由不同强度的刺激引发的不同反应。阈值下刺激不产生动作电位；阈值上刺激则不论强度有多大，所产生的动作电位都达到同一标准高度。

达到阈值，则几乎没有  $\text{Na}^+$  通道开启，因而也没有触发动作电位。在这样的稳态状况下，经微电极进入的电流为跨膜流出的电流所平衡：总流入量等于总流出量。一部分电流就在微电极的附近流出，而另一部分则在轴突内部向两个方向移动一段距离之后再流出。沿着每一个通路流过的电流量取决于这个通路的电阻。由于轴突内的细胞质有一定阻力，所以最大电流流出发生在微电极附近，离电极越远的部位流出的越少。这种电流流出方式的结果是：随着与干扰源距离的增加，膜电位的干扰量按指数的方式下降。电信号沿着神经细胞突的这种传播不经放大（指借助电压门控通道开启而放大），故称被动传播，它类似于海底电缆上的信号传播：当电流沿中心导体（细胞质）流动时，一部分经绝缘鞘（细胞膜）进入外部介质，使由一端输入的信号逐渐衰减。因此，被动传播的这种电学性质常被称为轴突的电缆性质。

不过，轴突作为导体还远不如电缆，即使干扰信号源持续很长时间，靠被动传播也不足以使信号传送几毫米距离。如果要长距离传送短暂的信号，则被动传播更不能令人满意，因为电流不能立即引起膜电位改变，而需要一小段时间。所需要的时间取决于膜的电容，也就是说，取决于在膜的两侧需要积累多大量的电荷才能产生一个既定的膜电位（见

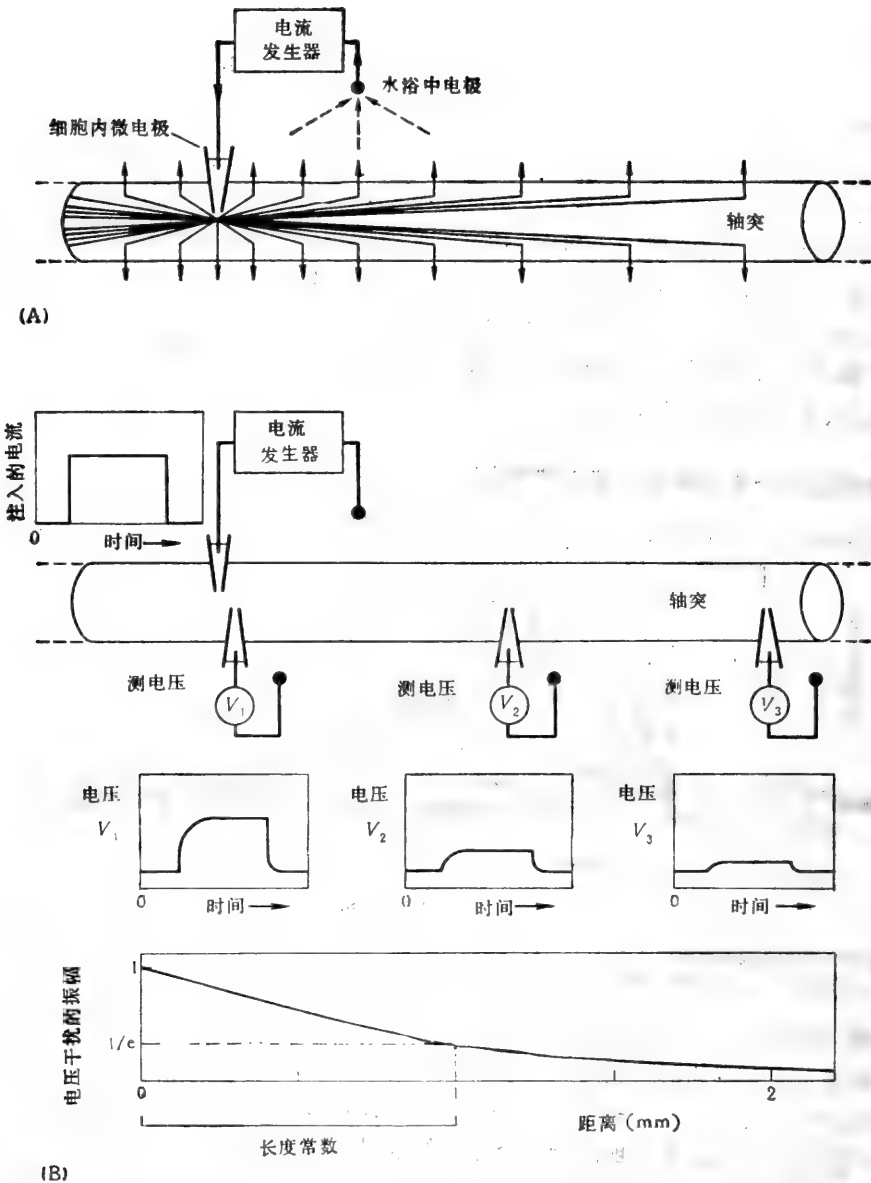


图 18-20 经微电极注入轴突的电流又经质膜流出；流出电流的大小随着与微电极的距离呈指数式地下降。假定电流造成一个阈下的膜去极化。(A)是关于电流流动方式的图解。(B)表示注入一个电流脉冲后所造成的膜电位改变随着与注入处距离增加而降低。膜电位改变的幅度下降  $1/e$  时，所跨过的距离称为长度常数。长度常数的数值由约  $0.1\text{mm}$  (具相当渗漏膜的极小轴突)到约  $5\text{mm}$  (具相对不渗漏膜的极大轴突)。图中所示为  $1\text{mm}$ 。

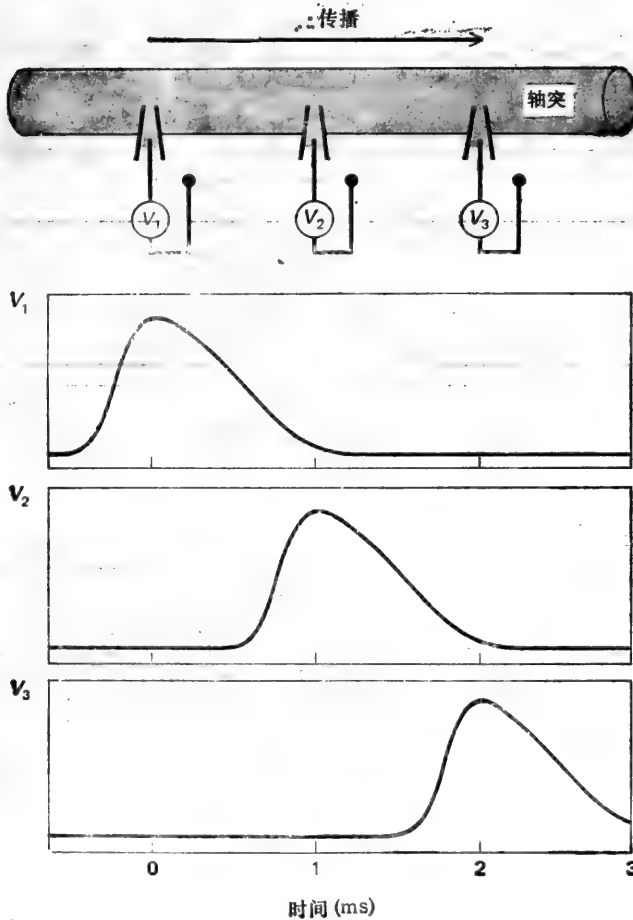
图 18-7)。膜电容一方面减缓信号沿轴突被动传播的速度，另一方面又使信号失真。所以，在一端给予的剧烈的脉冲样刺激，经过几毫米距离后便只能测出一个慢的、渐升、渐落的电位，其幅度也大为降低 (图 18-20)。因此，要在几毫米以上的距离忠实地传递信息，轴突除去它的被动的电缆性质以外，还需要一个主动的机制来维持信号在行进中的强度。

## 动作电位提供迅速的长距离通讯<sup>11</sup>

迅速的长距离神经信号发放,是靠电压门控  $\text{Na}^+$  通道来完成的,电压门控  $\text{Na}^+$  通道沿着轴突的膜分布很密,保证了动作电位的发放(图 18-21)。如果将足够的电流注入轴突的某部位,使局部细胞膜去极化越过阈值,则  $\text{Na}^+$  通道开启,允许  $\text{Na}^+$  进入细胞;于是,这斑片细胞膜进一步去极化就可观察到动作电位。 $\text{Na}^+$  离子的大量流入,使电流沿着轴突流动,造成邻近细胞膜的去极化,正如同在被动传播的情况下,通过微电极注入电流的情况一样。但是在这里,由于电流传播造成邻近细胞膜的去极化也达到阈值,所以邻区也发生动作电位。这一过程沿着轴突进行,正象火沿着鞭炮药捻移动一样,在脊椎动物中,其速度因轴突的类型而异,由 1—100m/s。

## 髓鞘形成加速传导<sup>12</sup>

任何增加膜的去极化被动传播的速度和效率的因素,也增加动作电位传递的速度和



(A)

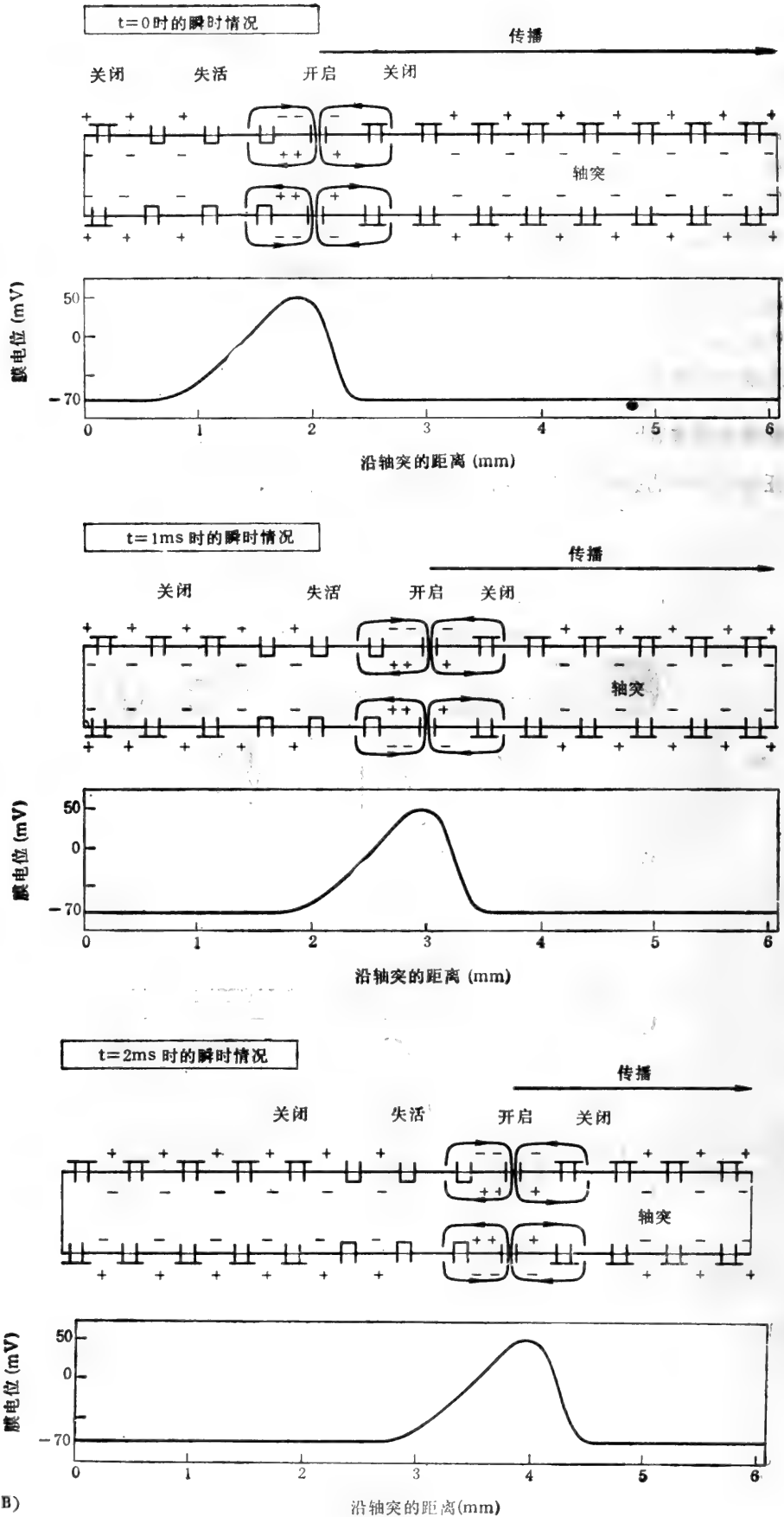
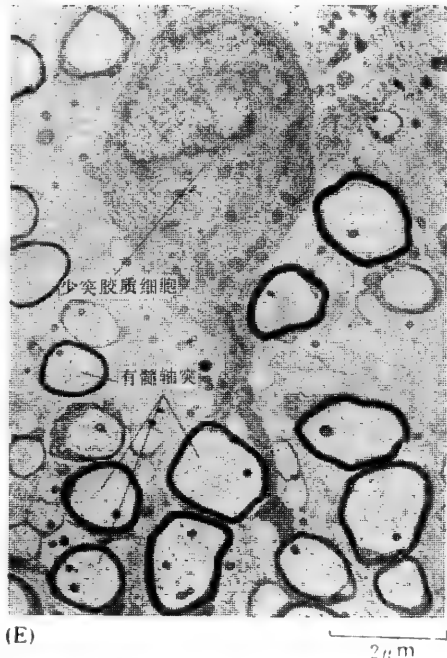
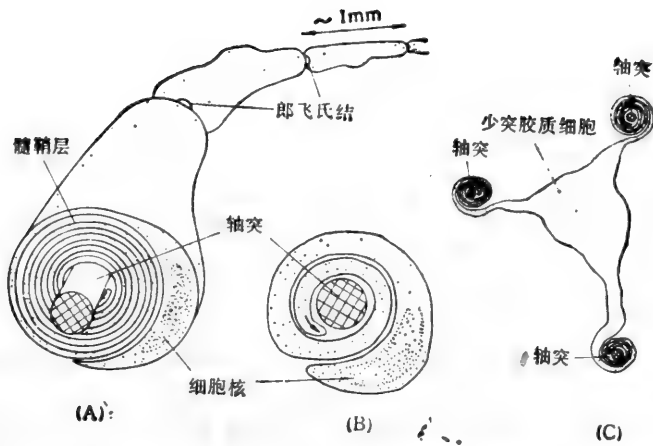


图 18-21 动作电位传播的图解。(A) 表示沿轴突安放一定间隔放置的一组细胞内电极所测得的电压。(B) 表示  $\text{Na}^+$  通道的构型变化, 以及引起膜电位传播的电流(带色线)。



**图 18-22** (A)图解外神经的有髓轴突。每个施旺氏细胞用它的细胞膜缠绕轴突,形成一节约 1mm 长的髓鞘。为了看得清楚起见,髓层并没有画得像实际情况那样紧密(见 D)。(B)图解在发育时期,一个施旺氏细胞刚刚开始形成髓层。注意:施旺氏细胞最里面那一层(标有箭头)继续缠绕轴突,使髓层数目增加。(C)少突胶质细胞的图解:它在中枢神经系统中形成髓鞘。一个少突胶质细胞包裹几个分开的轴突。(D)大鼠腿神经的切片电镜图。可见两个施旺氏细胞,一个正开始包绕轴突,另一个则已形成几乎成熟的髓鞘。(E)小猫脊髓中的少突胶质细胞电镜图,它的细胞突包绕了至少两个轴突。(D和E引自 C. Raine, in [P. Morell, ed] New York: Plenum, 1976)

效率,轴突直径的增大就是这样的一个因素。因此,无脊椎动物如枪乌贼已进化出巨型轴突,直径达 1mm,可进行快速信号发放。但是脊椎动物有一更好的结构。脊椎动物达到同样高的传导速度并非靠增加轴径,而是依靠用髓鞘对轴突加以绝缘。髓鞘是由特化的胶质细胞形成的——在外周神经中是施旺氏细胞,在中枢神经系统是少突胶质细胞。这些细胞紧密地围绕在轴突的外面,而且旋转许多圈,形成一多层结构(图 18-22)。每一个施旺氏细胞只包被一根轴突的长约 1mm 的一段;少突胶质细胞则可同时包绕几根分离的

轴突,形成类似的节段。

髓鞘结构是紧而且厚——在某些情况下,细胞质膜的同心层数可以达到 100 层——所以,它几乎完全阻断了电流由它所包覆的部位渗漏出去。但在两段髓鞘之间,有一小段轴突膜是裸露的(图 18-23)。这些所谓郎飞氏结,只有  $0.5\mu\text{m}$  长,是电活动的集中部位。几乎轴突上全部  $\text{Na}^+$  通道都集中在这里,每  $\mu\text{m}^2$  有几千个通道,而被髓鞘所覆盖的区域中,轴突膜上几乎没有通道。当在一个郎飞氏结处引起一个动作电位时,它也使邻近的轴突去极化。但被髓鞘包覆的轴突膜是无法兴奋的,因为它们缺乏必要的通道,而且它们被严密地绝缘起来,没有电流能通过。另一方面,髓鞘包覆区却具有优良的电缆特性——电容低,对电流渗漏的阻力高。因此,由结动作电位造成的电流借被动传播方式迅速地传至下一个结,在下一个结处又引发另一个动作电位。这样,传导便是跳跃式的:信号在轴突上传导时由一个结跳到另一个结。髓鞘的存在带来两个主要好处:动作电位传播得更快,而代谢能量却得以节约,因为只限于这个小的结内才发生兴奋。



图 18-23 周神经轴突纵断面的电镜图。可见郎飞氏结,在两个相邻髓鞘节之末端,轴突的质膜暴露于外。(A. R. Lieberman 赠)

### 小结

神经细胞内的电信号发放依赖于少量离子通过膜通道的运动所引起的膜电位改变。 $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATP 酶使细胞内的  $\text{Na}^+$  浓度远低于细胞外,而细胞内的  $\text{K}^+$  浓度则远高于细胞外,由此储存下大量能量用来驱动上述的离子运动。在静止的神经元中,在细胞膜内  $\text{K}^+$  选择性渗漏通道对于  $\text{K}^+$  的通透性大于对其他离子,膜电位接近  $\text{K}^+$  平衡电位(约  $-70\text{mV}$ )。膜的突然去极化,打开了电压门控  $\text{Na}^+$  通道,从而改变了膜通透性;但如持续去极化,这些通道又进入失活状态。在膜电场的影响下,各个通道在几种不同的构象之间迅速转变。当一个短促的去极化刺激打开了一些电压门控  $\text{Na}^+$  通道时,就诱发了一个动作电

位,这个动作电位使膜对于  $\text{Na}^+$  的通透性进一步增高,从而也就使膜电位更趋向  $\text{Na}^+$  平衡电位。这个正反馈过程打开了更多的  $\text{Na}^+$  通道,结果就造成全或无的动作电位。由于  $\text{Na}^+$  通道的失活——在许多神经元中则由于电压门控  $\text{K}^+$  通道的开启——使动作电位迅速中止。一个动作电位沿神经纤维的传导依赖于纤维的被动电缆性质。当细胞膜局部去极化而引发动作电位时,电流通过打开  $\text{Na}^+$  通道使邻区的细胞膜去极化,又在邻区诱发了动作电位。在许多脊椎动物的轴突由于有髓鞘的绝缘,只留下很小范围的可兴奋膜暴露于外,因而增加了动作电位传导的速度和效率。

## 突 触 传 递<sup>13</sup>

将信号由一个神经元传递给另一个神经元的最简单的方式就是通过间隙连接直接电偶合,神经元之间的这种电突触见于许多不同种类包括脊椎动物的神经系统的许多部位。电突触的优点是传递毫无耽搁。另一方面,与大多数神经细胞连接处的化学突触相比,电突触所能适应的功能范围和调控的可能性都较小。在第十二章中曾介绍过通过间隙连接进行电通讯的情况。这里仅讨论化学突触。

突触部位化学通讯的原则与第十三章中讨论过的借助水溶性激素进行化学通讯的原则相同,在两种情况下,都是一个细胞通过外排作用释放出一种化学信使到细胞外介质中,这个信使再作用于另一个或另一群细胞,与膜受体蛋白相结合。在突触,信使为神经递质,它由分泌点借扩散作用到达其靶器官仅经过不足  $1\mu\text{m}$  的距离;对比之下,激素在血流中却要经过很长的距离。但这并非根本区别。某些化学物质起到双重作用,既作为由内分泌细胞释放出来的循环激素,又作为由神经末梢释放出来的神经递质。况且还有的神经细胞,其形状属于典型的神经元,能传导动作电位,但其终末却释放激素于循环中,下丘脑的神经分泌细胞便属于这一范畴。

轴突传递与大多数激素信号发放系统不同之处在于,它要求特殊的机制将电信号转化为化学信号,再将化学信号转回电信号。神经递质的释放必须与一个动作电位到达突触前终末相偶联,而神经递质与突触后细胞表面受体的结合必须与突触后细胞产生电压改变相偶联。神经递质按其所结合的受体类型的不同,它既可产生迅速而为时较短的效应,又可产生缓慢而为时较长的效应。前一种效应依赖功能类似于受控离子通道的受体,所以与递质结合后立即引起突触后细胞的跨膜电流;这是最典型的突触反应,也是目前了解得最多的。但某些神经递质,其作用类似于激素或局部化学介质;与这些递质结合的受体与酶偶联,如腺苷环化酶,因而这些递质通过改变细胞内第二信使(如  $\text{cAMP}$ ) 的浓度造成突触后细胞内的较持久的变化(见第十三章)。因此,突触可以在不同的时间尺度上发挥作用。一方面,它们为信息的快速传递作准备;另一方面,它们可作为电信号产生持续时间较长的神经元改变,甚至是很长期的改变(据信是学习和记忆的细胞学基础)的场所。

在本节中,我们先讨论以配体门控离子通道为基础的典型的快速突触传递作用的分子机制,然后再考虑突触如何用于神经元信息处理:不同来源的信息集中于单一突触后神经元,由此共同控制其发放。继而在下一节,我们将考虑长期突触改变的机制。在所有这些过程中,和在动作电位的传播一样,膜通道都起关键作用。



## 神经肌肉接头是了解得最清楚的突触<sup>1)</sup>

脑是如此稠密地充满了神经元,以致很难对其中的单个突触进行实验。因此,对于突触功能的详细了解主要来自两方面的研究: 对青蛙的神经与骨骼肌之间的接头的研究,以及对软体动物巨大神经元间的突触的研究。

脊椎动物中的骨骼肌细胞与神经细胞一样也是能被电兴奋的,而神经肌肉接头(图 18-24)已证明是一般化学突触的良好模型。在图 18-25 中,对神经肌肉接头和脑内两个神经元之间的典型突触的精细结构作了比较。可将运动神经及其肌肉从周围组织中分离

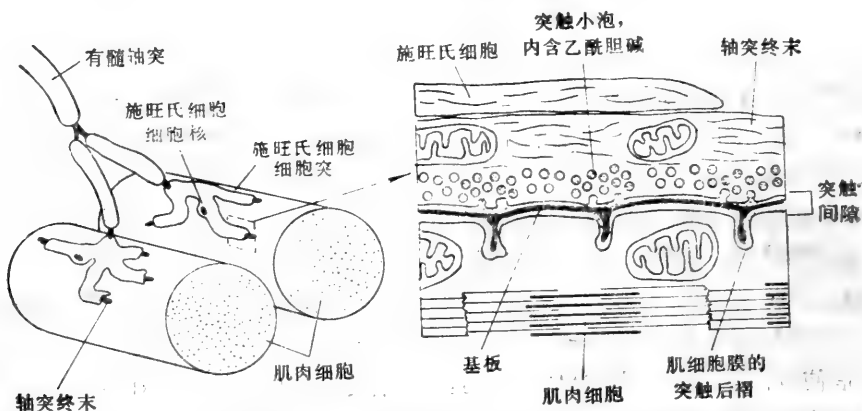
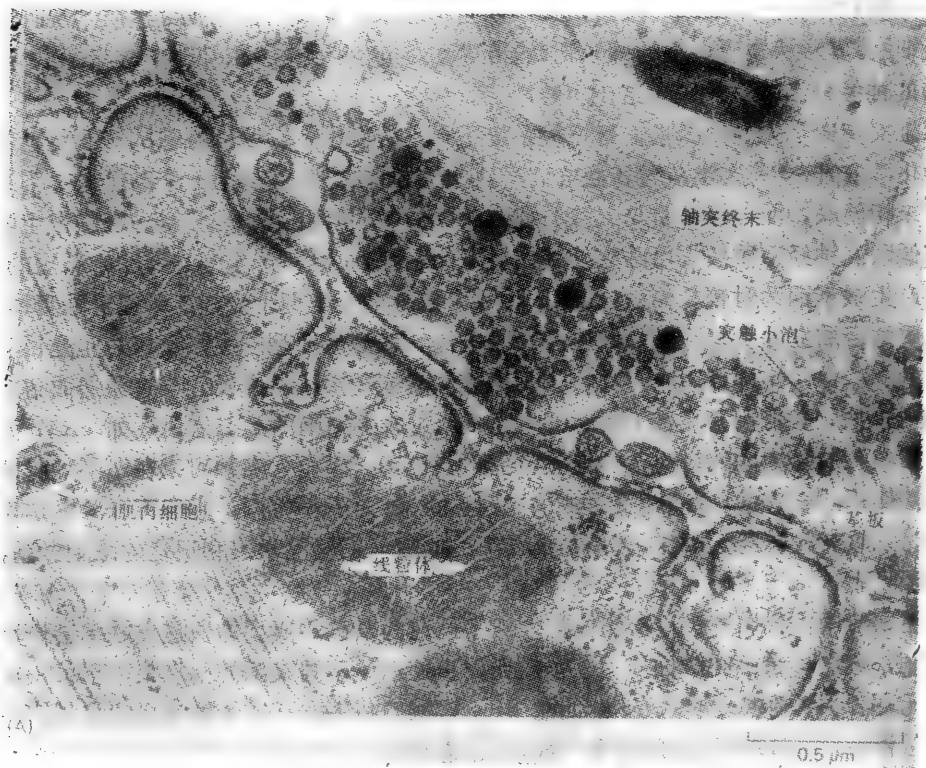
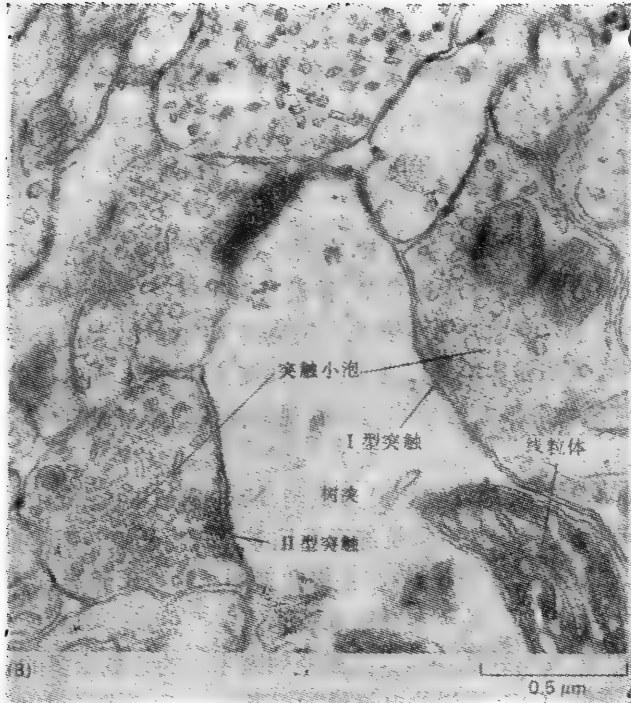


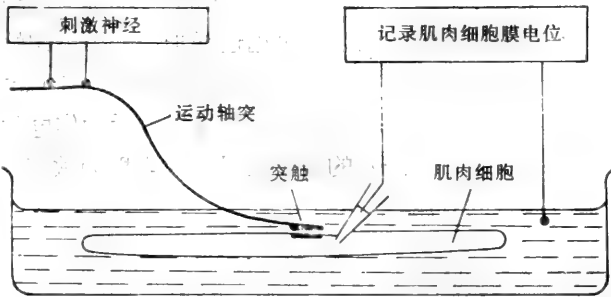
图 18-24 神经肌肉接头的图解。神经肌肉接头常被称为“终板”，这是由于某些动物轴突终末的外观所造成的。





**图 18-25** (A) 神经肌肉接头一部分的电镜图。(B)大鼠脑部一个小区的电镜图(橄榄前顶盖核的一部分)。在(B)中,清晰可见两个突触,各具突触前膜、突触后膜、其间的突触间隙以及突触前的突触小泡如(A)。(B)中标注的两个突触,其小泡的大小和形状均不相同: I 型突触中的小泡呈圆形,而 II 型突触中的小泡为扁形,据信含不同神经递质。注意: 脑内突触的突触前和突触后膜之间没有基板,但在间隙中隐约可见一些细胞外物质,使人想起桥粒连接处的情况。缺乏基板是中枢神经系统突触和神经肌肉接头之间的主要结构差异。还应注意,在(A)和(B)之中的突触后膜和前膜,都显示特征性的“加厚”外观,只是突触前膜的加厚程度较轻。(图A由 John Heuser 赠;图B由 G. Cambell 和 A. R. Lieberman 赠)

出来,并保持于具有一定化学组成的水浴中。可用细胞外电极刺激神经,而单个肌肉细胞的反应则可通过细胞内微电极进行监测(图 18-26)。微电极比较容易插入,因为骨骼肌细胞非常大(直径的数量级为  $100\mu\text{m}$ )。



**图 18-26** 图解研究神经肌肉接头处突触传递的实验装置。

自 50 年代以来所进行的一系列富有成果的研究便是利用了这样的简单装置。这些早期实验的背景是 30 年代的一个发现: 刺激运动神经引起乙酰胆碱的释放,而乙酰胆碱又刺激骨骼肌造成收缩。于是,乙酰胆碱在当时就被鉴定为神经肌肉接头处的神经递质。

但是,乙酰胆碱的释放又是怎样引起的呢?它又是如何影响肌肉的呢?

### 电压门控 $\text{Ca}^{2+}$ 通道把动作电位和细胞的外排作用偶联起来<sup>15</sup>

借助于  $\text{Na}^+$  通道的开闭,动作电位沿轴突传导直至轴突终末,即神经与肌肉细胞的接触部位。在此处,动作电位打开电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道,允许  $\text{Ca}^{2+}$  进入轴突终末,并引致乙酰胆碱的外排释放。

突触传递必须  $\text{Ca}^{2+}$  进入轴突终末,有两个简单的观察为此提供了证据。第一,如果浸浴轴突终末的细胞外介质中没有  $\text{Ca}^{2+}$ ,就没有递质释放出来,并且不能发生信号传递;第二,如果将  $\text{Ca}^{2+}$  人为地通过微滴管注入轴突终末细胞质,即使没有轴突的电刺激也可释放递质。(这种显微注射实验难以在神经肌肉接头处进行,因这里的轴突终末过小,它是在枪鲷的巨大神经元突触处进行的。)这些观察使我们能对轴突终末内发生的变化提出下面的描述。

膜去极化引起  $\text{Ca}^{2+}$  通道开启,其方式与  $\text{Na}^+$  通道相似,但  $\text{Ca}^{2+}$  通道与  $\text{Na}^+$  通道有两个重要的不同点:第一,它只是选择性地对  $\text{Ca}^{2+}$  通透,而不是对  $\text{Na}^+$  或其他离子;第二,它们的失活不那么快,一般在去极化期间始终处于开启状态。大多数轴突内的  $\text{Ca}^{2+}$  通道只见于突触前膜,甚至在突触前膜也只有很少量。因为这个缘故,并因为细胞外及细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度相当低,所以,与流经轴突末端的为数众多的电压门控  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  通道的电流相比,流经  $\text{Ca}^{2+}$  通道的电流通常相当小。所以,轴突末端的电压变化主要由  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  通道的性质决定。(但有例外:在某些情况下,电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道数目很多,成为造成突触前终末电兴奋性的主导因子。)

$\text{Ca}^{2+}$  流入量虽小却有重要影响。细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度通常大于  $10^{-3}\text{mol/L}$ ,但胞液中的游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度却只有  $10^{-7}\text{mol/L}$  或更低。跨细胞膜的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度梯度很陡,再加电压上的差别,就使流过通道的  $\text{Ca}^{2+}$  数足以使突触终末内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加十倍或百倍,由此引发神经递质的释放。游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高为时短暂,因为进入轴突终末的  $\text{Ca}^{2+}$  迅速被  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白、 $\text{Ca}^{2+}$  分隔小泡以及线粒体摄取。

神经递质储存于轴突终末内的突触小泡中,靠近突触前膜。末端内  $\text{Ca}^{2+}$  的升高使小泡与突触前膜融合,将其内容物排入突触间隙(见图 7-55)。随着突触终末内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高,单位时间内排放递质的小泡数目也迅速增加。一个极端情况是神经肌肉接头处,其增加量大致遵循一个四次方的规律,所以,当细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度仅升高 20% 时,便足以使递质释放的速度增加一倍。这使传递过程对于动作电位持续时间,它影响  $\text{Ca}^{2+}$  通道的开启时间,以及经通道进入的离子流量等因素极为敏感。下文将看到,这种敏感性如何有助于调节突触的效能。

### 神经递质的释放是量子化的和随机的<sup>16</sup>

突触小泡的直径范围大约从 40nm (包含乙酰胆碱的小泡) 到 200nm (包含其他递质的小泡),在突触的电镜图中很易辨别(见图 18-25)。一个神经肌肉接头处的典型轴突终末含有几千个这样的小泡,而一个神经电位只造成几百个小泡释放递质。最近发展的技术能发觉小泡与突触前膜融合时的瞬时状态;这是通过刺激神经几毫秒后迅速将组织冰冻而做到的。但是,我们目前有关递质释放方式的知识首先来自电生理实验。

每个小泡将其内容物排至突触间隙时便引起突触后细胞发生电压变化。这可通过细胞内电极加以记录。刺激神经通常引起许多小泡骤然释放，使肌肉细胞膜去极化超过阈值并发放动作电位。这一兴奋掠过整个细胞（图 18-27），造成一次收缩，甚至当突触末端无电活动时，在突触附近的肌肉细胞膜上也可偶尔观察到短促的去极化情况。这些小突触电位（图 18-28）的幅度相当一致，仅约 1mV——远低于阈值——并且是随机发生的，单位时间内发生的机率很低——典型情况下约每秒一次。一个单个突触小泡与突触前膜融合并释放其内容物就造成一个小突触电位。其幅度是一致的，因为每个小泡

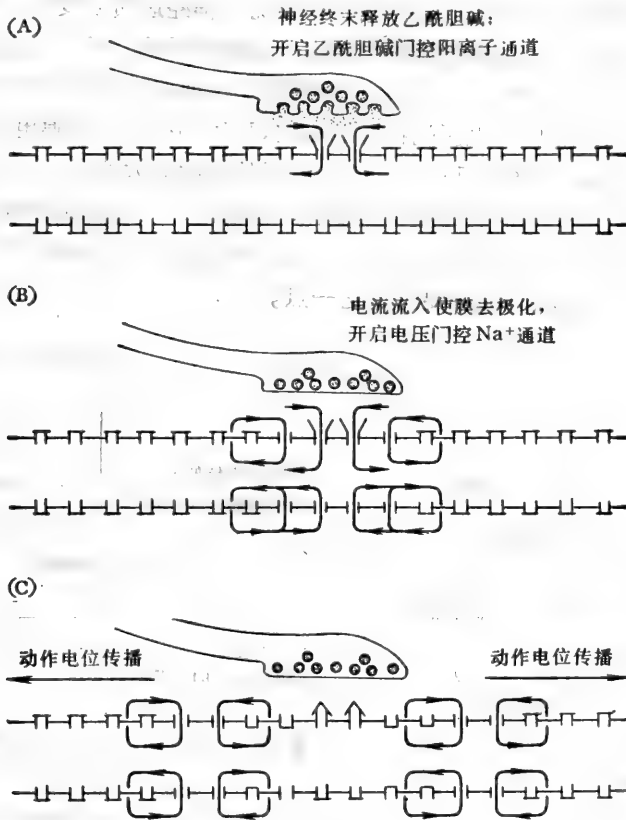


图 18-27 图解神经肌肉接头处，乙酰胆碱门控离子通道的开启引发一个动作电位，使之沿肌肉细胞膜传播，造成肌肉细胞的收缩。

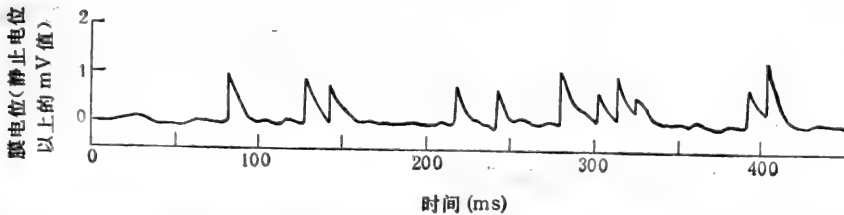


图 18-28 由蛙肌肉细胞记录到的小突触电位(常称为“小终板电位”)，用细胞内电极插于紧接神经肌肉接头的部位。记录中的每一个尖峰是由于突触终末的单突触小泡释放其内容物造成的小突触电位。它们的发生是随机的，典型情况下每秒约一次，但在这一特例中更频繁。(据P. Fatt 和 B. Katz 重绘, *J. Physiol.* 117: 109—128, 1952)

几乎包含同样数量的乙酰胆碱分子,约 10 000 个。这个数字代表了递质释放量的一个最小单元,或称一个量子。较大的信号则为这个基本单位的整数倍。在一个动作电位中,进入轴突终末的  $\text{Ca}^{2+}$  增加了外排过程的发生率,甚至不到 1ms 便可释放出几百个量子。但是,这一过程始终是随机的,对于神经的同样刺激并不总能产生恰恰相同的突触后效应:假如说平均释放量是 300 个量子,则在某一具体情况下所释放的数目可能多于或少于这个数目。

### 配体门控通道将化学信号转回为电信号

突触处的肌肉细胞膜起换能器的作用,将表现为神经递质浓度的化学信号转换为电信号。这个转换是通过突触后膜的配体门控离子通道实现的:当神经递质由外面与这些通道结合时,其构象发生改变——开启并允许离子通过细胞膜,于是膜电位也发生改变。与负责动作电位和释放递质的电压门控通道不同,配体门控通道对膜电位不那么敏感(图 18-29)。因此,这些通道不能自己产生一个全或无的自我放大的兴奋。相反,它们产生的电变化是随外界的化学信号的强度及时间变化而渐变的——就是说取决于有多少递质进入突触间隙以及这些递质在间隙中存留多久。配体门控离子通道的这个特点对于突触处的信息加工过程极为重要,下文将要讨论这一点。

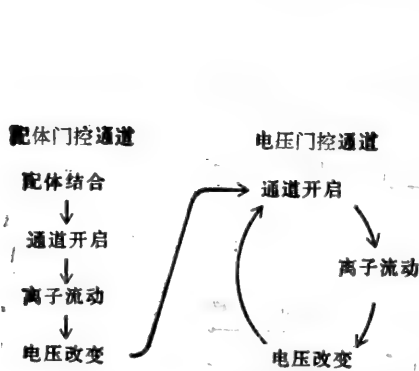


图 18-29 图解总结配体门控和电压门控通道的功能。箭头表示因果联系。

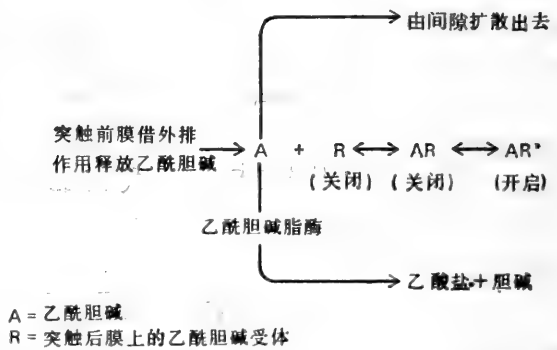


图 18-30 总结神经肌肉接头处乙酰胆碱及乙酰胆碱受体的变化过程。

突触后配体门控通道有另外两个重要特性。第一,与其相连的受体对配体有象酶一样的特异性,它们只对一种神经递质发生反应,即由突触前末端释放的那一种,而其他递质则几乎无效。第二,不同类型的通道具有不同的离子选择性:某些可能只通透  $\text{Na}^+$ ,某些只通透  $\text{K}^+$ ,也有些则只通透  $\text{Cl}^-$ ,等等;还可能有一些通道对阳离子毫无选择性,但却排除阴离子。不过,对于某一个具体的突触后膜来讲,其离子选择性是固定的:一个突触的所有通道通常都具有相同而又不变的选择性。

### 乙酰胆碱受体是一个配体门控的阳离子通道<sup>11</sup>

骨骼肌细胞膜上的乙酰胆碱门控通道是一切配体门控离子通道中了解得最清楚的一种。乙酰胆碱受体的分子量为 250 000,是一个由五个亚基组成的糖蛋白,包括四种不同类型的跨膜多肽。四种多肽中每一种都由一个单独的基因所编码,不过这四种多肽的氨

氨基酸顺序极为相似，这意味着它们的基因是由同一远祖基因进化而来。五个亚基的五个多肽中的两个是一样的，即  $\alpha$  链，它们提供与乙酰胆碱接合的部位。两个乙酰胆碱分子与这个五亚基复合物形成弱结合并造成构象改变，从而打开通道。

乙酰胆碱门控通道和电压门控  $\text{Na}^+$  通道相似，也具有几种不同的构象，在配体存在的情况下，随机地由一种构象跳跃到另一种构象，在开与关的两种状态间突然转换（图 18-30）。它一旦与乙酰胆碱结合并转为开启状态，开启状态持续的时间是随机地不等的，平均约为 1ms。极度延长接触乙酰胆碱的时间（正常情况下很少发生），则使通道进入一种脱敏状态，类似于  $\text{Na}^+$  通道的失活状态。在开启构象中，通道管腔近细胞外的一端直径约为 2.5nm，向细胞内侧沿伸时逐渐变细，内端管腔直径约 0.65nm。通道壁的电荷分布使阴离子不能进入，而任何直径小于 0.65nm 的阳离子都可通过。正常通过的离子主要是  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和少量的  $\text{Ca}^{2+}$ 。因为通道对阳离子没有什么选择性，故对这些离子来说，流经通道的数量主要取决于它们的浓度和电化学驱动力。如果肌肉细胞膜处于静止电位，则对于  $\text{K}^+$  净驱动力近于零，因为电压梯度与  $\text{K}^+$  的跨膜浓度几乎平衡。另一方面，对于  $\text{Na}^+$  则电压梯度和浓度梯度的方向相同，都驱使离子进入细胞。（ $\text{Ca}^{2+}$  也是同样，虽然细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度远低于  $\text{Na}^+$  浓度，因而在总流入量中  $\text{Ca}^{2+}$  仅占有极小部分。）因此，乙酰胆碱受体通道的开启使得正离子大量流入，造成膜去极化。

**突触间隙中的乙酰胆碱通过扩散和水解作用而被排除<sup>17</sup>**

如果要使突触后细胞能精确地被来自突触前细胞的信息所控制，则要求突触后的兴奋在突触前细胞静止时也必须马上停止。在神经肌肉接头处，这是靠两种机制将乙酰胆碱由突触间隙中很快排除的（图 18-30）。首先，乙酰胆碱借扩散作用散失，因间隙很小，故扩散很迅速。其次，借助乙酰胆碱脂酶将乙酰胆碱水解为醋酸盐和胆碱。这个酶是由肌肉细胞所分泌的，并且借助于一根短的胶原样的“尾巴”固定于神经终末和肌肉细胞之间的基板上。每个乙酰胆碱脂酶分子每毫秒可水解 10 个乙酰胆碱分子，因而全部递质由神经终末释放后几百微秒之内就在突触间隙中被清除掉。所以，乙酰胆碱只在一瞬间内与受体

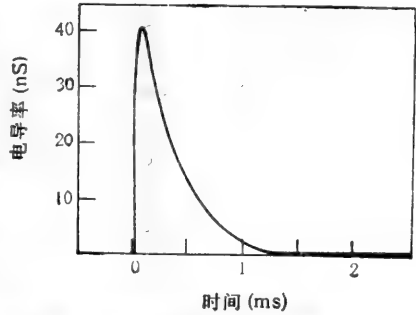


图 18-31 蛙神经肌肉接头处一个量子（一个小泡）的乙酰胆碱在突触后膜上造成电导率的变化。在电导率达于峰值时，约有 1600 个通道开启，而每个通道维持开启平均达 400 $\mu$ s。

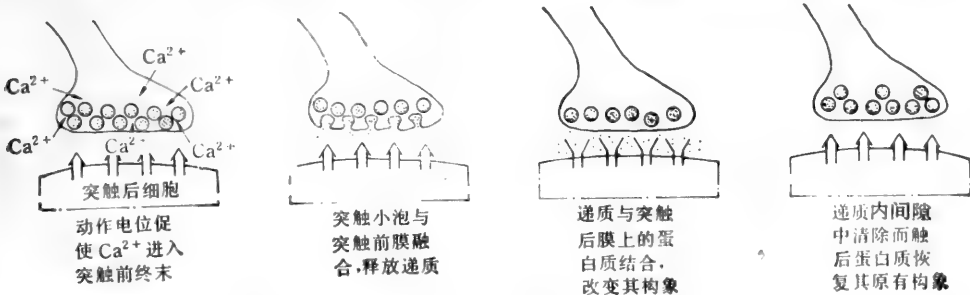
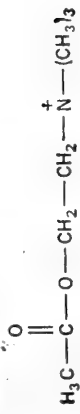
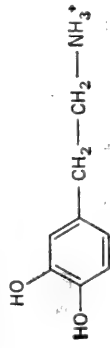


图 18-32 总结化学突触处的主要变化。突触后膜上的受体蛋白可以是如图中所示的离子通道，或是酶。

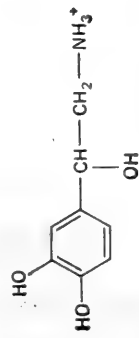
乙酰胆碱



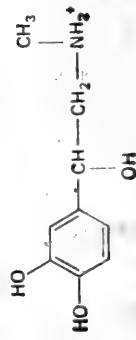
多巴胺



去甲肾上腺素

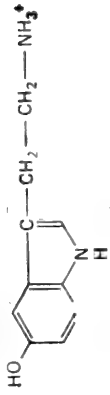


肾上腺素



(A)

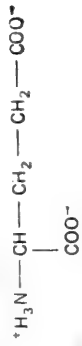
5-羟色胺



γ-氨基丁酸 (GABA)



谷氨酸



甘氨酸





甲硫氨酸脑啡肽



亮氨酸脑啡肽



P 物质



神经降压素



血管紧张素 II



血管活性肠肽



生长激素释放抑制因子



图 18-32 (A) 一些已被鉴定为神经递质的小分子。乙酰胆碱,多巴胺,去甲肾上腺素,肾上腺素和5-羟色胺(简称5-HT)为单胺;GABA、谷氨酸和甘氨酸为氨基酸。(B)一部分被认为起神经递质作用的许多神经肽。(尾标NH<sub>2</sub>表示前面的氨基酸已变为酰胺形式;首标P则表示后面的氨基酸已变为酰胺形式。)

(B)

结合使受体进入开启构象,造成突触后膜传导性的改变(图 18-31)。由此,突触前信号的极精确的时序就能够保持在有精确时序的突触后反应中。

### 一些突触是兴奋性的,另一些是抑制性的

虽然神经肌肉接头只是许多化学突触类型中的一种,它却表现了大家所共有的基本特性(图 18-32)。

(1) 由  $\text{Ca}^{2+}$  介导的外排作用从突触前神经终末释放神经递质。

(2) 神经递质借扩散作用跨过突触间隙与突触后膜上的受体蛋白结合,从而作用于突触后细胞膜。

(3) 通过清除间隙中的递质,使传递作用迅速中止。

这里再简短地介绍一下这个基本方式的一些变型。

除乙酰胆碱外,还有许多神经递质。它们可以分为两大类:一类是小分子,如乙酰胆碱和某些单胺及氨基酸;另一类是神经肽(图 18-33)。传统的看法是,每一个成体神经元只分泌一类递质——这个神经元所形成的每一突触都产生相同递质。但现在这种看法是有争议的并正在积极研究中;似乎在许多突触中是一种神经肽和另一种类型的神经递质一同分泌出来。

不同神经递质的意义主要不在于它们本身的化学性质,而在于与递质结合的突触后受体蛋白的不同反应。前已见到;骨骼肌细胞膜上的乙酰胆碱受体是阳离子通道,所以乙酰胆碱打开这个通道便使细胞去极化而趋向动作电位的触发阈值。因此,这种递质受体产生的是兴奋性效应。其他一些受体,例如氨基酸递质  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)的受体则产生抑制性效应,它们使膜稳定,对抗电兴奋(图 18-34)。GABA 受体和乙酰胆碱受体相似,也是一个门控离子通道,但它的离子选择性不同:它只容纳小的负离子——主要是  $\text{Cl}^-$ ,对正离子则不通透。细胞外的  $\text{Cl}^-$  浓度远高于细胞内, $\text{Cl}^-$  的平衡电位接近于正常静止电位,甚或更负。因此,这些  $\text{Cl}^-$  通道的开启就倾向于将膜电位保持在很负的数值,甚或保持在一种超极化状态,使膜难以去极化,因而也就使细胞难以兴奋。

不仅不同的神经递质有不同类型的受体,对于同一神经递质也可能有几种不同类型的受体,例如,乙酰胆碱对于骨骼肌细胞和心肌细胞作用不同,它兴奋前者而抑制后者,这是因为两处的乙酰胆碱受体不同。

突触还有其他不同。例如,中止 GABA 作用的机制与上述中止乙酰胆碱的机制不同。GABA 不是在突触间隙中被水解,而是被分泌它的突触前终末所回收,或是被相邻的胶质细胞所回收。在这两者的细胞膜中都有专一的转运蛋白,可以积极地摄取 GABA。其他多种神经递质的作用也是靠类似的机制来中止的。

### 在某些突触中神经递质不依靠直接门控的离子流而是通过细胞内第二信使起作用<sup>9)</sup>

突触可以分为兴奋性的和抑制性的两种。突触后膜上的配体门控离子通道可以介导两种效应中的一种,这取决于它们的离子选择性。但是如前所述,在突触后膜的各种蛋白质中,神经递质并不仅仅作用于门控离子通道。另有一种根本不同的突触传递方式,它依赖于另一类受体,而与这类受体偶联的膜蛋白则在突触后细胞中产生一种第二信使。许多单胺类受体例如去甲肾上腺素和多巴胺是这种类型。递质与受体相结合,激活腺苷酸

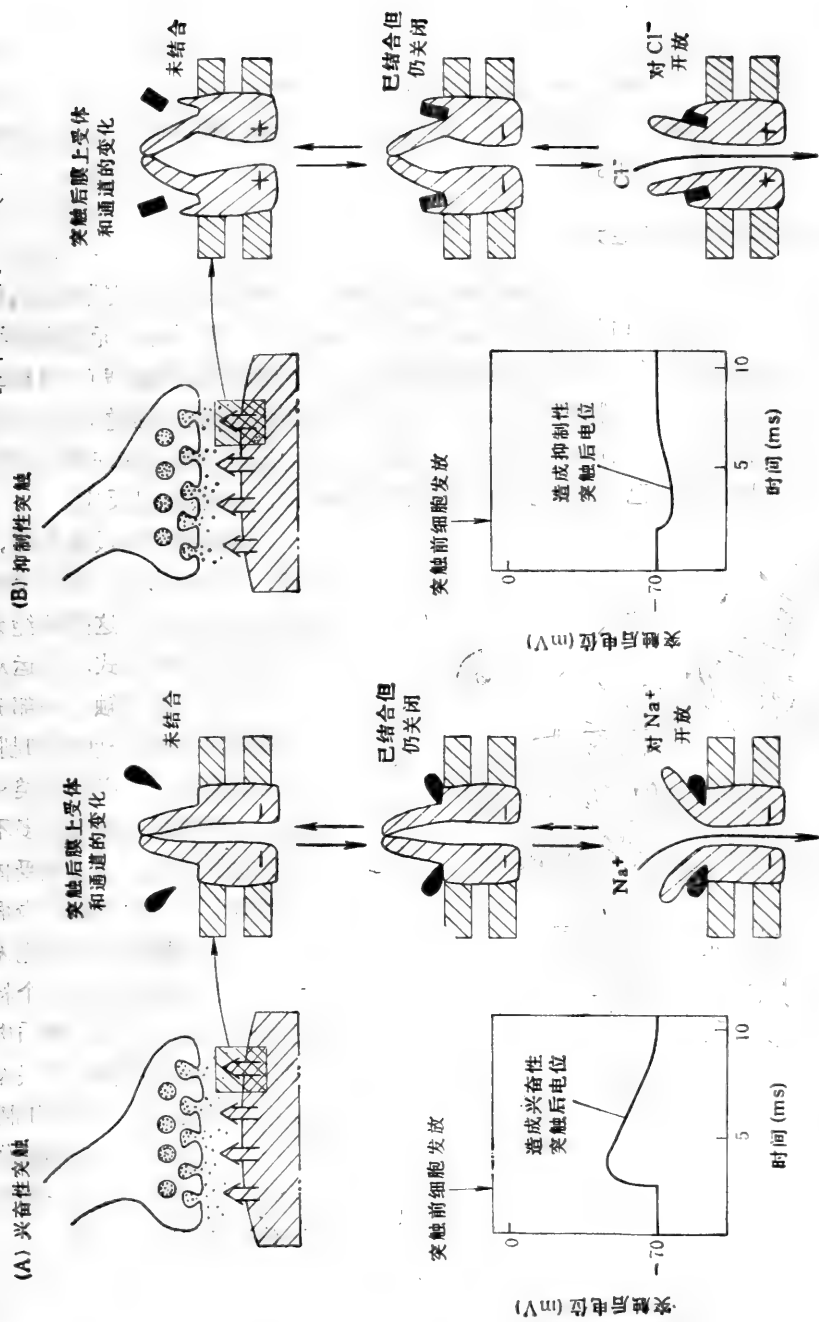


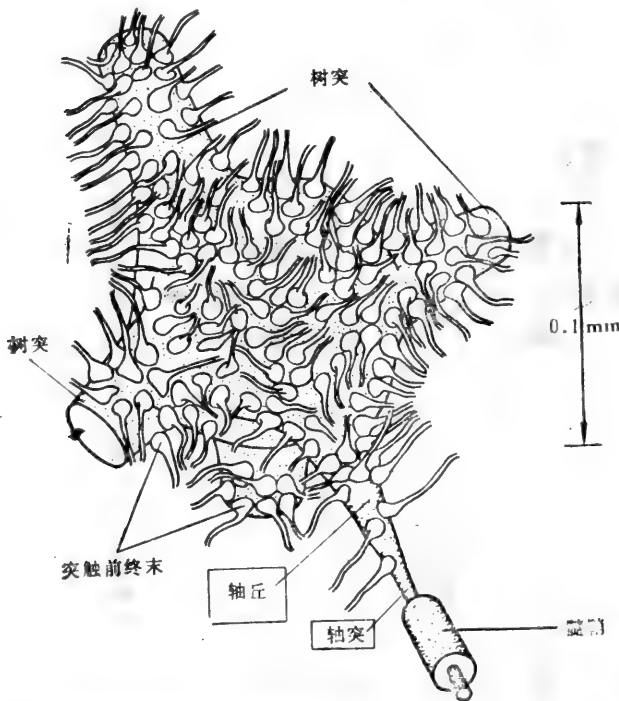
图 18-34 兴奋性(A)和抑制性(B)突触。神经递质的效应取决于与受体相连的受控通道的离子选择性。

环化酶,从而使细胞内 cAMP 的浓度升高。cAMP 又激活蛋白激酶,蛋白激酶使细胞内专一蛋白质磷酸化:例如,它们可以使离子通道蛋白质磷酸化,从而改变细胞的电行为。其最终效应可以是兴奋性的,也可以是抑制性的。原则上讲,cAMP 可以在细胞调控机构的任何水平中引起变化,甚至可以改变基因表达的方式。

通过各种不同的受体蛋白,神经递质对突触后细胞产生不同的效应。一般讲来,配体调控离子通道在毫秒至秒的时间范围内发生作用,而第二信使系统则在秒、分或甚至更长的时间范围内起作用。下文将讨论各种类型的突触——兴奋性的和抑制性的,快的和慢的——如何参与神经信息的加工。

### 许多突触输入联合驱动单个神经元

在典型情况下,脊椎动物的一个骨骼肌细胞只与单个运动神经元发生突触连接,这个神经元的细胞体位于脊髓内。与此恰成对比,由几百个或几千个不同神经元发出的几千个神经终末却在运动神经元形成突触,其细胞体和树突上几乎被突触所覆满(图 18-35)。这些突触中的一部分传递来自大脑的信号,另一部分带来肌肉或皮肤的感觉信息,而另一些则来自经脊髓中间神经元信息加工后的结果。运动神经元必须将来自这许多不同来源的信息综合起来,并用沿着自己的轴突发放信号或保持静止的办法来作出反应。



运动神经元最能说明,在加工从复杂的输入并产生相应输出的过程中,这些神经元各自发生作用的方式。在运动神经元上的许多突触,一部分使它兴奋,另一部分使它抑制。虽然运动神经元只产生一类神经递质,但它却制造出许多不同类型的受体蛋白,这些受体蛋白集中于不同的突触后表面部位。当相连的突触前细胞发放时,每个突触都产生一个特征性的电压变化,即突触后电位(PSP)。去极化相当于兴奋性PSP,超极化相当于抑制性PSP。虽然各神经元的动作电位都相当一致,但同一神经元上不同突触产生PSP的大小和持续时间却变异很大。在运动神经元的

图 18-35 图解示脊髓中的运动神经元细胞体,可有几千个神经终末与细胞形成突触,由机体的其他部分传来信号控制其放电。图中显示了一部分突触。神经元细胞膜未被突触终末覆盖的部分是由胶质细胞覆盖的(图中未画出)。

0.1mV 的去极化,但在另一突触上却可能产生 20mV 的去极化。在其他条件相同的情况下,突触接触的面积越大,效应越强,但这套系统的特点是:甚至小的 PSP 也可联合起来

产生一个大的效应。

### 细胞体内的膜电位代表了突触后电位的空间总和<sup>21</sup>

树突和细胞体的膜虽然富含受体蛋白,但所含电压门控 $\text{Na}^+$ 通道却不多,所以不大容易被兴奋。个别的PSP一般不会引发动作电位,于是每个传入的信号只表现为一个相应大小的PSP,这个电位还随着离开突触的距离而逐渐下降。如果几个信号同时到达树突同一区域内的几个突触上,这个范围内的总PSP就大致相当于个别PSP的总和而抑制性PSP表现为负值。进一步,一个突触后区域产生的电变化还会传播到其他区域,这是通过树突膜的被动电缆性质。处于输入汇聚点的细胞体比树突小(直径通常小于 $100\mu\text{m}$ ,而树突的分枝长度却可用毫米计)。因此,细胞体及其邻近部位的膜电位是大致一致的,是传入信号效应的综合,这些效应还随突触与细胞体的距离而变。因此,可以说,细胞体的总突触后电位代表它接收的一切刺激的空间总和。如果兴奋性输入占优势则产生去极化;如果抑制性输入占优势则产生超极化。

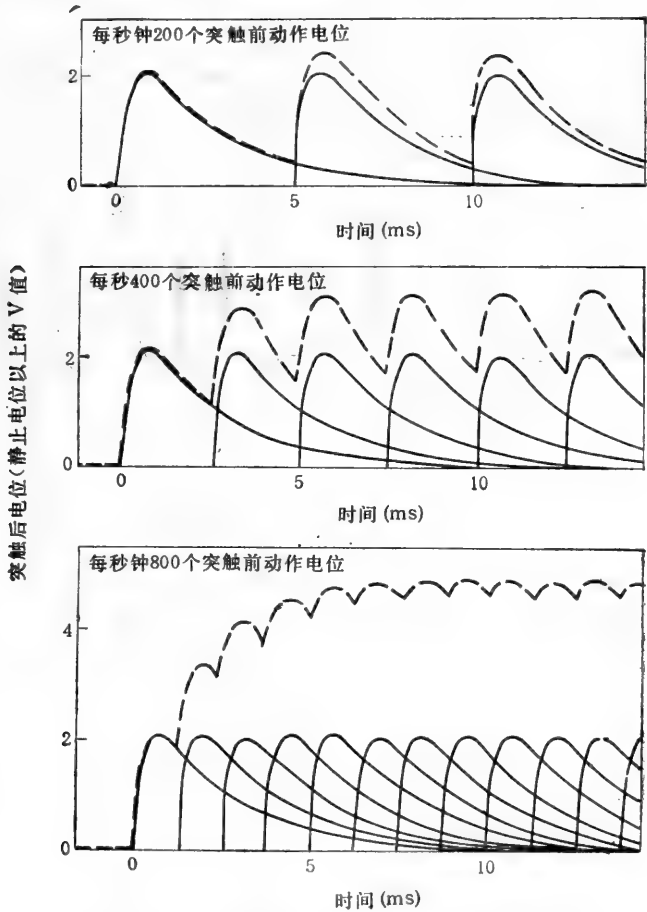


图 18-36 时间总和。在每个图的阴影中重叠的曲线代表由突触前动作电位引起的单个到全部突触后电位。

## 时间总和与将突触前信号的频率译成一个 PSP 的大小

神经元加工汇聚来的信息的机制有两个关键环节：一个是空间总和，另一个是时间总和。空间总和将细胞膜上不同部位接收来的信号的效应综合起来；时间总和则将不同时间所接受的信号效应综合起来。

当一个动作电位达到突触时，它引起的 PSP 迅速上升到一个高峰，然后大致按指数方式降至基线。如果在第一个 PSP 还没有完全消退前，第二个动作电位又到达，则第二个 PSP 将与第一个的尾部叠加。如果在一个时期失活之后出现一连串动作电位，每个 PSP 都叠加于前一 PSP 的尾部，就造成一个持续的高电位，其平均幅度反映了突触前神经元兴奋的频率（图 18-36）。时间总和的实质是：将传入信号的频率翻译为净 PSP 的幅度。

## 总 PSP 又被翻译为神经冲动频率以利长距离传输”

时间总和与空间总和共同提供了一种手段，使许多神经元的发放速率能联合控制单

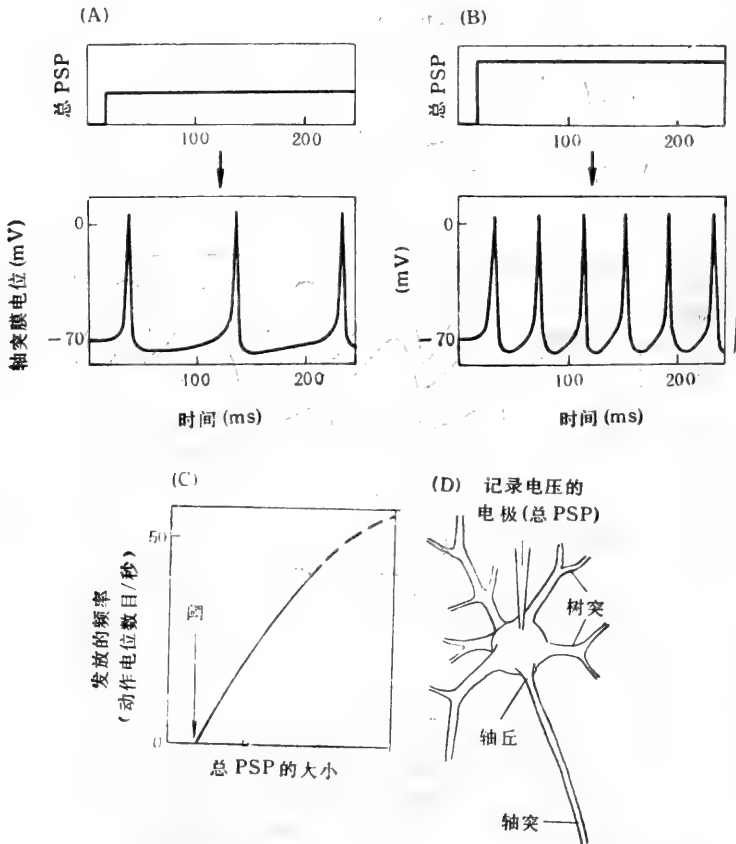


图 18-37 将总 PSP 编码为动作电位的发放频率。比较(A)和(B)表明轴突的发放频率怎样随着总 PSP 的增加而增高，而(C)则总结了一般的关系。(D)为测定总 PSP 的实验装置。(A)和(B)中上面的两个图形(标有“总 PSP”的字样)表示细胞体所接收到的突触刺激最后的强度，而下面两个图形则表示由此产生并沿轴突传递的动作电位。上面两图形可以认为是观察到的总 PSP，如果能阻断动作电位的触发。

个突触后细胞体上的膜电位。神经元信息处理的最后一步就是由突触后细胞产生一个输出,通常表现为动作电位,以便把信号发放到远方的细胞。输出的信号必须能反映细胞体总 PSP 的幅度。总 PSP 是一个渐变的量,但动作电位却是全或无的,大小均相等。用动作电位来进行信号发放,只有一个自由变量,就是两个相继动作电位间的时间间隔。因此,总 PSP 的幅度还需要翻译或者说用新的形式来编码,以利长距离传导。具体地说,就是要用动作电位发放的频率来编码(图 18-37)。这个编码过程是通过轴突基部一套特殊的电压门控离子通道来完成的。这些通道靠近细胞体,位于称为轴丘的区域(见图 18-35)。

在进一步解释这些通道的作用之前,还需作些说明。我们刚才把神经元加工过程描绘为两个阶段,先是突触输入在细胞体上产生一个总 PSP,然后这个总 PSP 又在轴丘部位触发动作电位,这样描述这一机制虽很方便,但却过分简化了。动作电位的发放的本身便引起细胞体膜电位的剧烈变化,因此,膜电位便不再能直接反映细胞所接受的突触刺激净强度。那么,又如何来表示那个刺激的大小呢?

一种考虑的方式是着眼于流入细胞体的电流。突触刺激使正离子进入细胞,从而产生去极化,其净效应可比拟于通过微电极向细胞内注入去极化电流,这种方式也导致动作电位的重复发放。通过电流的流入,轴丘膜逐渐驱动到去极化的阈值,于是快速地发放一个动作电位,然后再回到基线(下文还要介绍);此后,它又升至阈值;等等。去极化电流越大,它使轴丘膜达到发放阈值的速度就越快,而动作电位的衔接也越快。精确地分析其编码机制是一个很复杂的问题。在下面简单的定性描述中,我们只是笼统地谈到“突触刺激的强度”,或者说“总 PSP”,后者意指如能借助某种方式阻止动作电位发放时将会观察到的总 PSP。

### 编码需要不同的电压敏感通道协同活动<sup>23</sup>

动作电位的传播主要是(在许多脊椎动物的轴突上几乎完全是)依赖于电压门控  $\text{Na}^+$  通道。轴丘膜是动作电位开始的部位,  $\text{Na}^+$  通道非常丰富。但是为了完成编码这一特殊功能,轴丘膜典型情况下至少还包含另外四种门控通道——三个为  $\text{K}^+$  选择的,一个为  $\text{Ca}^{2+}$  选择的。这三种不同的门控  $\text{K}^+$  通道各具特点;下文中分别称为延迟  $\text{K}^+$  通道、早发  $\text{K}^+$  通道和由  $\text{Ca}^{2+}$  激活的  $\text{K}^+$  通道。对于这几套编码系统的活动,在软体动物巨大神经元中研究得最为透彻,但其原则似乎也适用于脊椎动物神经细胞。

为了解为什么必须有多种类型的通道,应首先考虑如果神经细胞中的电压敏感通道仅仅是  $\text{Na}^+$  通道将会发生什么情况。在突触刺激还处于某一个阈下水平时,轴丘膜的去极化程度还不足以触发动作电位。随着刺激的逐渐增强,将超过阈值:  $\text{Na}^+$  通道开启并发放动作电位。通常由于  $\text{Na}^+$  通道的失活,而使动作电位终止。这些通道必须由失活状态恢复过来后,才可能发放另一个动作电位。但这需要膜电压恢复到非常负的数值,而当存在一个强大的去极化刺激时,这种情况不能发生。因此,还需要另一类型的通道在每次动作电位之后使膜再极化,使其能再次产生动作电位。这是靠延迟  $\text{K}^+$  通道完成的,在讨论动作电位的传播时我们已经介绍过这种通道。它们对去极化发生反应的方式和  $\text{Na}^+$  通道相似,只是要经过一段较长时间的延迟。在动作电位下降的阶段中它们才开启,造成  $\text{K}^+$  流入,这就抵销了去极化刺激效应,使膜又转而趋向  $\text{K}^+$  平衡电位。这一电位相



当的负,使  $\text{Na}^+$  通道能由失活状态恢复过来。此外,  $\text{K}^+$  的电导还导致自身的抑制,膜的再极化使延迟  $\text{K}^+$  通道重新关闭(它们还未来得及进入失活状态)。一旦发生再极化,突触输入的去极化刺激又能以将膜电压提高至阈值,从而引发另一个动作电位。这样,持续刺激树突和细胞体就导致轴突的重复发放。

### 早发 $\text{K}^+$ 通道有助于使发放速率与刺激成正比<sup>23</sup>

但是,仅仅能重复发放还不够:发放的频率还必须能反映刺激的强度,详细的计算证明,仅有  $\text{Na}^+$  通道和延迟  $\text{K}^+$  通道还不足以达到这一目的。在持续刺激的某一个阈值之下,细胞根本不发放;而在此阈值之上,它突然开始用相当快的速率发放。早发  $\text{K}^+$  通道解决了这个问题。这类通道在开启时,对抗去极化刺激的效应并阻止动作电位的触发,而它们的开启是受控制的,因而它们在刺激将超过阈值时能减低发放的速率。这样它们就帮助解决发放速率与刺激强度两者之间的脱节。

具体来说,早发  $\text{K}^+$  通道的门控方式与电压门控  $\text{Na}^+$  通道相同:当膜去极化时,它们迅速开启,然后完全失活。但它们又与  $\text{Na}^+$  通道不同,因为它们从失活状态恢复的速度比较慢,并且需要膜电位达到更负的值。仅靠简单的定性的推理很难推论出它们对膜功能的影响,但对一两类神经元做过详尽的数学分析,证明这些电压依赖的通道的开启、关闭和失活的全部复杂连续过程,其后果便是使发放速率在很大范围内正比于去极化刺激的强度(见图 18-37)。

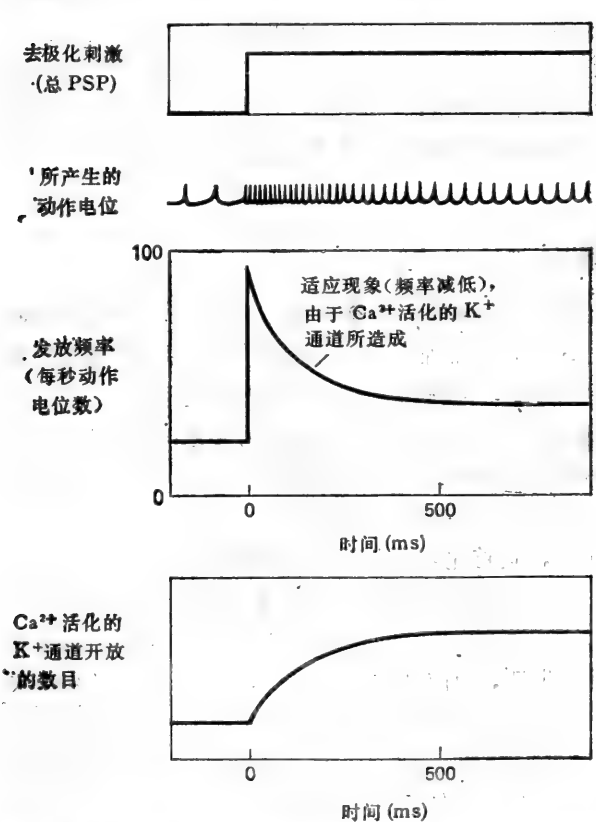


图 18-38 适应现象。当延长持续刺激时,被刺激的细胞逐渐减弱其反应强度,表现为动作电位发放频率的减低。

18-38), 每个动作电位使少量  $\text{Ca}^{2+}$  经电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道进入细胞内, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度

是使发放速率在很大范围内正比于去极化刺激的强度(见图 18-37)。很可能,许多发放速率可以渐变的神经元都是借助类似的机制发挥功能。

### 适应性减少对不变刺激的反应<sup>23</sup>

编码过程还有另一种改进,这是通过上文中所提到的另外两种类型的通道完成的——电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道和由  $\text{Ca}^{2+}$  激活的  $\text{K}^+$  通道。前者与在突触前神经终末协助释放递质的  $\text{Ca}^{2+}$  通道相同(或非常相似):当动作电位发放时,位于轴丘附近的电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道开启,使  $\text{Ca}^{2+}$  进入轴突。由  $\text{Ca}^{2+}$  激活的  $\text{K}^+$  通道则与前述任何类型的离子通道均不同。它只有当细胞膜的内面的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时才开启。

假设长期用一个强大的去极化刺激,会引起一长串的动作电位(图

逐渐升高。这就打开了  $\text{Ca}^{2+}$  激活  $\text{K}^{+}$  通道，而膜对于  $\text{K}^{+}$  的通透性升高使膜更难以去极化，因而也就增加了两个动作电位之间的延迟。于是，如果一个神经元长期接受连续地刺激，则对于恒定刺激的反应性就逐渐变低——这种现象称为适应性。适应性使一个神经元，或者应说使整个神经系统能对变动做出灵敏的反应，甚至于在强烈的恒定的刺激背景之上也能察觉出变动。这是一种主要的机制使我们能够忽略衣服加于身体的恒定压力，而当有人触动肩膀时却能警觉，或者在交通的喧闹声中发觉一个突然的噪音。

### 并非一切信号都是通过轴突传送的<sup>23</sup>

在我们以上描述的典型神经元中，树突和细胞体接收经突触传递来的信号，而轴突则将信号发送给其他细胞；电信号靠被动传播沿树突传导，在轴丘处转换为动作电位。上述特征也都有不同的变型：许多神经元并不符合这个模型，虽然它们活动的分子原理是一样的。例如，许多无脊椎动物中，大多数神经元是单级的（图 18-39）：细胞体通过一根单柄连接于细胞突组成的分枝系统，很难区分开其中的树突和轴突。在脊椎动物和无脊椎动物中还常见到一些看上去像是树突的细胞突，它们既形成突触后结构接受信号，也形成突触前结构发送信号。相反地，在轴突的某些关键部位也可接受突触输入——例如在靠近轴突终末的部位，在这种地方，突触输入可以加强或抑制该处神经递质的释放（图 18-40）。

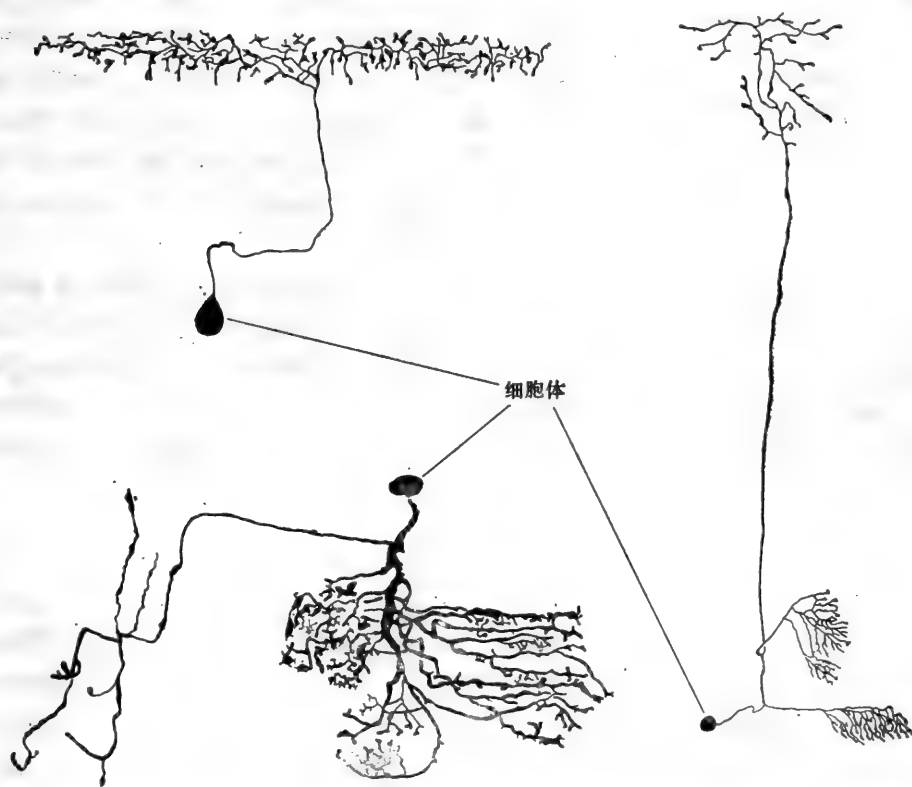


图 18-39 蝇类的神经元，显示了无脊椎动物的大多数神经元都具有类似的典型结构：神经细胞体通过一个主突与细胞突系统相连，并非由树突从细胞体直接投射。脊椎动物脊神经结中的感觉神经元也有类似的结构。（引自 N. Strausfeld, Atlas of an Insect Brain. New York: Springer, 1976）

由树突经突触将刺激传给其他细胞的方式，对于密集神经元(距离不到几毫米)之

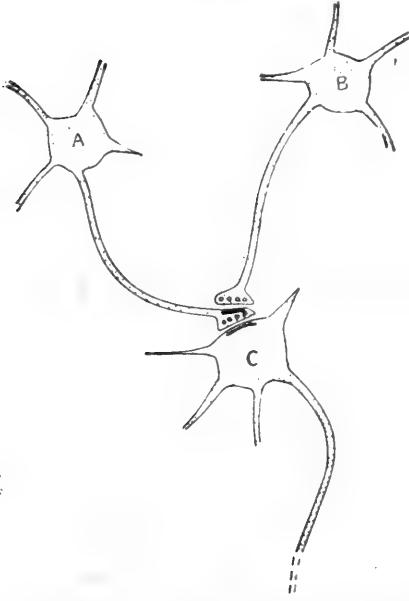


图 18-40 一个轴-轴突触。细胞 B 轴突终末释放出的神经递质作用于细胞 A 轴突终末上的通道，因此，当 A 发放时改变释放到 C 的神经递质总量。如果 B 的发放导致 A 对 C 的刺激减少，B 起突触前抑制作用；相反的效应则称为突触前易化作用。

间的通讯占有重要地位。在这样短的距离之内，电信号可以被被动地传播，由树突膜接受信号的突触后部位传到突触前部位，以控制递质的释放。事实上，有的神经元并没有轴突，也不传导动作电位，它的信号发放完全依靠树突。如果整个树突很大，它的个别部分可以彼此相对独立地执行通讯和信息加工的功能。在某些神经元中，由于树突膜上具有电压门控通道，使树突能被电兴奋，更增加了组合的可能性。

### 小结

神经信号通过突触由一细胞传至另一细胞。突触的性质不是电的(间隙连接)，就是化学的。在化学突触，动作电位使突触前膜去极化，从而打开了电压门控  $Ca^{2+}$  通道，流入的  $Ca^{2+}$  触发突触小泡外排放出神经递质。神经递质借扩散作用跨过突触间隙，与突触后细胞膜上的受体蛋白相结合；最后递质通过扩散、酶解或重新摄取而被清除。组成配体门控离子通道的受体蛋白，介导神经递质的快速突触后效应；开启通道时，根据通道离子的选择性而产生兴奋性的或抑制性的突触后电位。但与腺苷酸环化酶相偶联的受体一般介导较慢并较持久的效应。

一个典型神经元在树突和细胞体部位接收大量不同的兴奋性和抑制性的突触输入，这些输入通过空间和时间总合，在细胞体上产生一个总突触后电位。总突触后电位的幅度，通过轴丘膜处的一套门控通道被编码为动作电位的发放频率，以利长距离传送。编码机制时常表现出适应性，细胞对恒定刺激反应很弱，但对变化则反应强。这个基本模式还有许多变型：例如说，并非一切神经元都以动作电位的形式输出；树突既可是突触后的，也可是突触前的，而轴突则既可是突触前的，也可是突触后的。

一个典型神经元在树突和细胞体部位接收大量不同的兴奋性和抑制性的突触输入，这些输入通过空间和时间总合，在细胞体上产生一个总突触后电位。总突触后电位的幅度，通过轴丘膜处的一套门控通道被编码为动作电位的发放频率，以利长距离传送。编码机制时常表现出适应性，细胞对恒定刺激反应很弱，但对变化则反应强。这个基本模式还有许多变型：例如说，并非一切神经元都以动作电位的形式输出；树突既可是突触后的，也可是突触前的，而轴突则既可是突触前的，也可是突触后的。

## 通道调节和记忆

本章中讨论过的几种类型离子通道似乎足以解释各种神经信号发放的基本类型。这些通道在神经细胞膜的不同区域形成不同的组合，可以完成多种功能。每类神经元因其通道的特殊的组合和分布方式，而各有其加工类型和信号传递的特点。因此，控制离子通道的空间排列方式以及调节它们数量的因子是决定神经细胞行为的重要因素。遗憾的是，对这些因子还了解得很不够。

由基因表达控制开始，调节作用发生于许多不同的水平。某些细胞合成特种通道蛋白，而其他细胞中则不合成。通道蛋白一旦被合成，则必须将其运至细胞膜的适当区域。

它和其他膜蛋白一样,也要通过降解和替换而不断地周转。周转率可以调节,并且是高度可变的。典型情况下通道蛋白在膜上存活几天,然后借内吞作用陷入胞内,并被溶酶体中的酶所降解。有功能的通道数目还可因其价更改而变化,其时间更快,以分计而不是以小时或日计:通道蛋白可以被磷酸化或甲基化,从而使通道固定在开启或关闭的状态。这种更改可以由细胞外刺激通过第二信使(如 cAMP)而引起。

本节我们将首先讨论对于离子通道分布的调节机制的一些了解,所根据的材料来自运动神经和骨骼肌细胞间突触的变性和再生的研究,然后再讨论如何利用通道的调节现象来解释某些类型的记忆。

### 肌肉细胞去神经时,以改变其离子通道的分布来作出反应<sup>27</sup>

在一生中,突触可能被消除,新突触也能形成。这种变化最清楚地表现在脊椎动物神经肌肉系统中。如果切断成体动物中通向某一肌肉的神经,则残留的轴突末端部分发生变性,使该肌肉失去突触输入。但是,运动神经元的细胞体(位于骨髓中)通常是存活的,而其被截短的轴突又会重新向去神经肌肉方向生长。有关轴突生长的机制在后面的一节将要讨论;这里的重点是,再生的轴突到达肌肉后即停止生长并形成突触。这些轴突常选择在原存有突触处生成新突触,但它们也可在肌肉细胞的全新部位形成接头。因此,我们就可以研究在突触破坏和生长时膜结构的改变。

在正常情况下,成体哺乳动物的每个骨骼肌细胞只有一个突触,而乙酰胆碱受体严格局限于轴突终末下的膜内,此处浓度比远离轴突终末的部位高过千倍以上。荧光漂白实验显示,突触部位的受体固定于原位,不能沿膜平面自由扩散。它们的转换率低,要工作五天以上才被降解和置换。

切断支配一个肌肉细胞的神经时,接头处的受体仍维持在原位,但接头处之外区域却发生了根本性改变。在几天之内就会合成大量新的乙酰胆碱受体,并分布在细胞整个表面的膜内,使细胞对递质过敏(图 18-41)。这些接头外受体周转时间相当短促,只有一天上下。它们的密度介于突触部位受体的正常密度和接头外区域的正常密度之间。膜的电兴奋性也改变了,这是因为细胞膜上增加了电压门控  $Ca^{2+}$  通道,即或当  $Na^+$  通道因河豚毒素

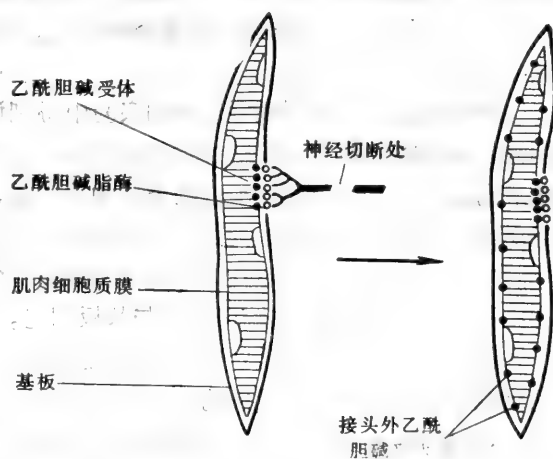


图 18-41 图解表示去神经后肌肉细胞膜上乙酰胆碱受体分布的改变。注意:在老的神经肌肉接头处仍保留高浓度的受体,但此外还有新的接头外受体分布在整个表面上。

而受到阻断时,动作电位仍然可以依靠  $Ca^{2+}$  而得以传播。与此同时,肌肉细胞膜也改变了它对新神经的接受性:去神经肌肉细胞允许再生的轴突与之形成新突触,但正常有神经支配的肌肉细胞则不允许。可以假定,这一整套复杂的变化都出之于去神经肌肉细胞再度接受神经支配的需要。

## 电刺激可以控制肌肉细胞对神经的感受性<sup>28</sup>

看来,去神经导致上述改变大部分是因为肌肉细胞得不到电刺激所造成的。麻醉神经阻断动作电位的传导,可以模拟上述去神经的效应。如再通过植入金属电极人为地刺激去神经的肌肉,则可抑制接头外区域对乙酰胆碱的敏感性并阻止新突触的形成。这表明了一个极为重要的原则,下文还要进一步说明:电活动能调节突触连接的形成。

一旦去神经的肌肉恢复神经支配,弥散存在的乙酰胆碱受体将消失,不过,在新形成的神经肌肉接头处保留下高浓度的受体。更使人惊奇的是,在原有的神经肌肉接头处,即使已不再存在任何轴突形成突触,却还保留有高浓度的受体。更进一步,这些原有的神经肌肉接头处保留与他处不同的特征,它们能够接受后来的轴突,形成新的突触,而四周乙酰胆碱敏感度已受压抑的膜区,则失掉其接受性。这表明在肌肉细胞膜上有某种稳定的结构,它保留了突触处高浓度乙酰胆碱受体,并使该部位即或在肌肉受到电刺激影响的情况下也能与轴突终末形成突触。但是是什么东西在该处维持着突触的结构呢?

## 基板的持久性特化标志出突触接触部位<sup>29</sup>

每个肌肉纤维都包裹在基板内。在神经肌肉接头处,基板将肌肉细胞膜和神经末端分隔开来,因此末端释放出的乙酰胆碱分子必须穿过基板才能达到突触后受体(见图 18-25A)。如果肌肉纤维受到严重破坏,它将变性或死亡,于是巨噬细胞进入并清除残屑。但是基板仍保存,并提供一个支架,使存活的干细胞能据以形成一个新的肌肉纤维。即或肌肉纤维和轴突终末都被清除,由该处基板的折皱外观仍可看出原来的神经肌肉接头的部位,这是突触部位已死的肌肉细胞膜折皱的遗迹。进一步,这种连接基板还具有特殊的化学性质,可以制备能与它选择性接合的抗体。事实上,这个连接基板控制着突触其他成分的定位。

这种控制已在一系列两栖动物的实验中得到证实(图 18-42)。首先很容易证明,在破坏神经和肌肉细胞而仅留基板组成的空壳的情况下,连接基板还特异性地保留着乙酰胆碱酯酶分子;在正常突触中,这些分子的功能是,水解由神经终末释放出的乙酰胆碱。即或当肌肉细胞已死并被清除,乙酰胆碱酯酶仍然借助其胶原样的尾巴连接在连接基板上。

其次还可以证明,连接基板固定轴突终末的位置。因此,如果仅破坏肌肉细胞而不破坏神经,则在多日内轴突末端仍保持与基板相连。另一方面,用胶原酶除掉基板,则使轴突终末脱离,即或肌肉细胞仍然存在也还是脱离。更值得注意的是,基板本身就可以为再生的轴突指出原神经肌肉接头的部位,并诱导进来的轴突膜分化形成成熟的突触终末。已经证实,破坏肌肉和神经而在基板成为空壳的条件下能使神经再生:再生的轴突总能找出原有的突触部位,并在那里分化为一个突触终末,就仿佛原有肌肉细胞依然存在一样。

最后,连接基板还控制肌肉细胞膜突触后特异性:它负责使乙酰胆碱受体定位于肌肉细胞膜的连接部位。这一点是通过对上述实验的认识而指出的。将肌肉和神经均破坏,仅留基板的空壳,但这一次仅让肌肉再生而神经被阻断再生;虽然神经已不存在,但再生肌肉合成的乙酰胆碱受体仍主要集中于原有接头的区域。

可能,连接基板的大部分是由肌肉细胞分泌的,但轴突终末也可能有所贡献。这两类细胞在早期就相互作用而形成—个结构,稳定两者之间的突触联系。

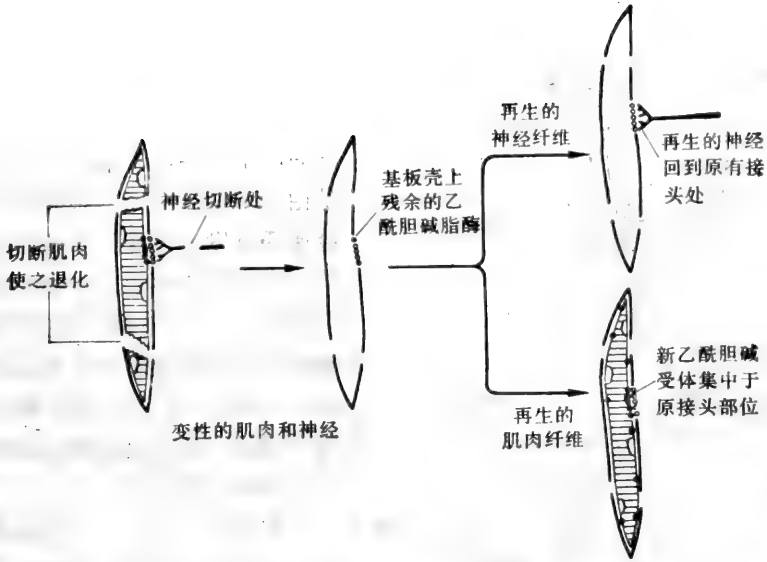


图 18-42 图解示神经肌肉接头处基板的特殊性质控制突触其他成分的定位的实验。

### 突触可塑性提供了一种记忆机制<sup>21</sup>

一个突触的形成或消除是可以持续毕生重要的事件。再有，神经肌肉接头的研究已证明电活动可以调节突触的形成。虽然中枢神经系统的研究要困难得多，但有理由设想同样的原理在中枢系统也适用（在本章末节讨论发育时将介绍其中的一些证据）。看来，在周围和中枢神经系统中，突触连接的模式是可塑的：经验可以通过刺激电活动或抑制电活动而改造它，因此也就对日后的行为模式产生持久的影响。这样，神经系统便被赋予有长期记忆的能力。虽然一般都承认，记忆依赖于突触改变，但仍不能肯定这种改变在多大程度上是可以在显微镜下观察到的结构变化，又在多大程度上只发生一些微妙的变化，影响了突触的效能但却不改变其形态。对于这两个水平的可塑性都有过报道。对某些远期效应来讲，结构变化确属重要，但这需要较长时间形成，因此不能解释以分计或者以时计的短期记忆。据信，短期效应依赖于对离子通道的调节。目前仅在几例中研究出有关的分子机制，下文将介绍其中的一个。

### 短期记忆是靠改变通道蛋白而存储下来的<sup>21</sup>

海兔 (*Aplysia*) 是一类软体动物，当它的喷水管被触碰时，就缩回其鳃部 (图 18-43)。如果不断地触碰其喷水管，则动物变得习惯化了：它学得不理会这种刺激了，即或缩鳃，其幅度也很小。在功能上，习惯化与适应现象相似，不过习惯化的时间尺度更长，下文将指出，它发生在神经通道的另一部位。但如用力或电打击一下又可以解除习惯化，并恢复其敏感性 (致敏)，于是再碰触时又恢复其迅速反应的能力。在一次简短的恶性刺激之后，所造成的致敏现象可持续许多分钟或小时，有时甚至若干天，这代表一种简单的短期记忆。这种行为的改变可以追溯到控制缩鳃反射的神经回路中某些突触的改变。

触碰喷水管可刺激一些感觉神经元使之发放冲动。这些神经元与另一些驱动缩鳃肌

肉的神经元形成兴奋性突触。用细胞内电极可以记录缩鳃神经元对感觉神经元的发放的

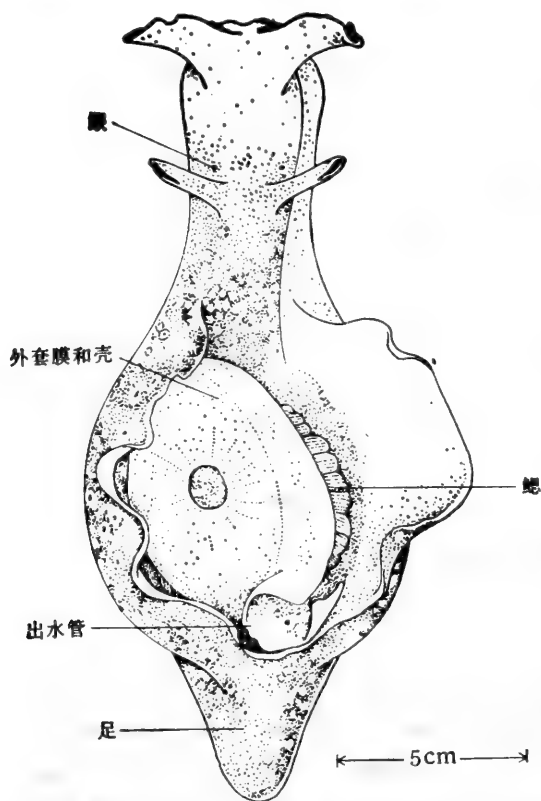


图 18-43 海兔的顶面观。表面覆盖的一层组织已被拉开,可见外套膜和壳下面的鳃。(据 J. Guiart, *Mem. Soc. Zool. France* 14:219, 1901)

反应: 在习惯化过程中, 感觉神经细胞不断发放冲动时, 突触后电位却逐步缩小。致敏作用产生逆向效果, 即增加突触后电位。在两种情况中, 这些改变都是由于感觉神经元突触前终末释放的神经递质量发生了变化。递质的释放是受控于动作电位中进入终末的  $Ca^{++}$  量。在习惯化作用中, 感觉细胞的不断发放就导致终末通道蛋白的改变, 以致  $Ca^{++}$  的进入减少; 反之在致敏作用中,  $Ca^{++}$  的进入增加。现对致敏作用的详细分子变化了解得最为清楚。

在致敏作用中, 感觉神经元递质释放的改变是由于另一组神经元接受恶性刺激发放冲动而造成的。这些易化神经元与感觉神经元的突触前终末形成突触(图 18-44)。易化神经元释放 5-羟色胺, 作用于感觉神经终末膜上, 与腺苷酸环化酶连接的受体相结合。腺苷酸环化酶的活化提高终末内 cAMP 的浓度, 而 cAMP 激活一种蛋白激酶。据信, 蛋白激酶使感觉神经元膜上  $K^+$  通道磷酸化, 从而将通道关闭。  $K^+$  通道的阻断意味着进入终末的动作电位衰减得比平时延迟。延长的动作电位使电压门控  $Ca^{++}$  通道开启的时间延长, 从而流入更多的  $Ca^{++}$ , 使更大量的突触小泡释放, 产生更高的突触后电位, 由此, 缩鳃动作也更为强烈。

之所以能这样详细地分析这一连串的事件, 是因为这些神经元很大(直径在  $100\mu m$  数量级), 并且很容易辨认, 因此很容易进行细胞内记录和细胞内注射。例如, 蛋白激酶造成的磷酸化所起的作用, 就是通过微注射直接证明的, 将蛋白激酶直接注入感觉神经元, 它所造成的致敏现象与刺激易化神经元造成的致敏现象毫无区别。

之所以能这样详细地分析这一连串的事件, 是因为这些神经元很大(直径在  $100\mu m$  数量级), 并且很容易辨认, 因此很容易进行细胞内记录和细胞内注射。例如, 蛋白激酶造成的磷酸化所起的作用, 就是通过微注射直接证明的, 将蛋白激酶直接注入感觉神经元, 它所造成的致敏现象与刺激易化神经元造成的致敏现象毫无区别。

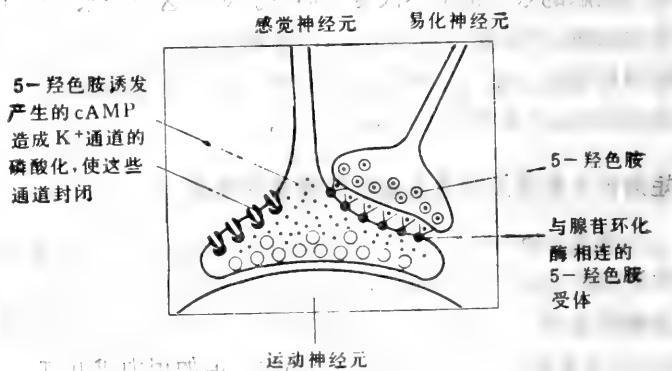


图 13-44 图解海兔中缩鳃反射的易化过程的突触机制。



## 记忆仍然是难以理解的<sup>30,31</sup>

在哺乳动物的大脑内也曾找到一些突触，通过适当的刺激可以迅速而持久地改变其效能，但分析有关机制所涉及的技术问题却要复杂得多。最突出的例子见于海马，根据其他证据推知大脑的这一区域与记忆存储有关。当海马被破坏，便失去追忆近事以及建立新经验的记忆能力，但原存的长期记忆却保持不变。可以假定，长期记忆记录在其他部位，也许是大脑皮层突触结构的改变。其他的观察也说明，短期和长期记忆是由不同的机制负责的。例如，一个人被击昏，短期后恢复意识时，可能忘记事故之前的事情，但更早的（例如半个多小时前的）事情却不受影响。

但尽管已得到生理和生化方面种种的片断证据，还收集了大量的心理学资料，并且得出几个一般性原则，但我们对于脊椎动物记忆的细胞基础仍然几乎一无所知——既不了解有关神经回路的详细解剖，也不知道经验在神经回路中造成的分子生物学的变化。但是在下文讨论神经发育时，我们还要提供另一些线索。

## 小结

神经信号发放依赖于精确地调节离子通道在质膜内的分布，当突触形成或被破坏时，分布也发生改变。一个正常的有神经支配的骨骼肌细胞，其乙酰胆碱受体集中于神经肌肉接头处，它借助电压门控  $\text{Na}^+$  通道传导动作电位，并且不允许在其表面上形成新的突触。如将肌肉细胞去神经，则乙酰胆碱受体和电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道出现于整个细胞膜，而且整个表面都可接受神经形成新突触。这些变化主要是受细胞接受的电刺激量控制的。建立的神经肌肉接头部位是由连接基板的特化来标志的，它控制肌肉细胞膜上乙酰胆碱受体和突触前轴突终末的定位。

突触除去可形成或被消除外，还可改变其效能。由神经活动造成的突触的改变提供了记忆的基础。软体动物海兔存在一种简单的学习行为，已证明是通过在突触的离子通道的磷酸化而完成的，而磷酸化则是由于在释放出的神经递质刺激细胞内形成 cAMP，再由 cAMP 激活一种蛋白激酶造成的。

## 感 觉 输 入

神经系统根据外界情况来调节自身行为并协调体内各种活动，要执行这两种功能，必须有感觉信息进入这个系统，还要产生一个输出，表现为控制肌肉收缩和腺体分泌的信号。我们已经简短地讨论过输出机制。至少是介绍了骨骼肌的情况。我们现在需要考虑感觉输入的机制。

任何要输入神经系统的信号首先都要转化为电的形式。这个电信息的含义则取决于是由哪个结构完成这一转化的——也就是说取决于换能器。每一个换能器都能感受环境的某一特定方面或者说感受某一类事件，例如光、温度、特种化学的或机械的力量或位移。在某些情况中，这个换能器是传导动作电位的神经元的一部分，而在其他情况中，换能器则是一种特化感觉细胞的一部分，这种细胞专用于换能而不负责长距离通讯；这种细胞将其信号通过突触传至邻近神经元。

换能器向神经系统提供大量感觉信息。脑必须对这些信息进行加工，提取其中有意义的特征，例如从杂乱的声音中提取语词，从明暗图像中辨识面容，等等。这代表了感觉加工的第二阶段或称神经阶段，这远比在换能阶段所发生的加工更为精妙而复杂。

一般说来，现在对换能作用的分子机制以及感觉材料在脑中的加工过程都了解不多。在这两个水平上的最好的了解主要来自对脊椎动物视觉系统的研究。但在讨论视觉之前，我们先考虑其他两种感觉感受器：肌肉中的牵张感受器和耳中的声觉感受器。它们有助于说明感觉换能作用中的几个重要原则。

### 感受器电位反映刺激的大小

在某种意义上，几乎每个神经元都像是一个化学感觉换能器：它在突触部位接受化学刺激，其反应产生电信号。如前所述，化学刺激作用于膜内的离子通道，改变其离子通透性，因此也改变膜电压(突触后电位)。这种电学效应是随刺激的强度而渐变的，但渐变的电信号都编码为动作电位的发放频率，以利远距离传送。一般说来，细胞显示适应现象，刺激不变时输出减弱，但当刺激变化时则产生强烈的信号输出。

感觉器官中的换能作用也遵守几乎同样的原则。肌肉牵张感受器的神经元可以说明这一点，只不过引起膜通透性改变的初始刺激不是化学性质而是力学性质的。牵张感受

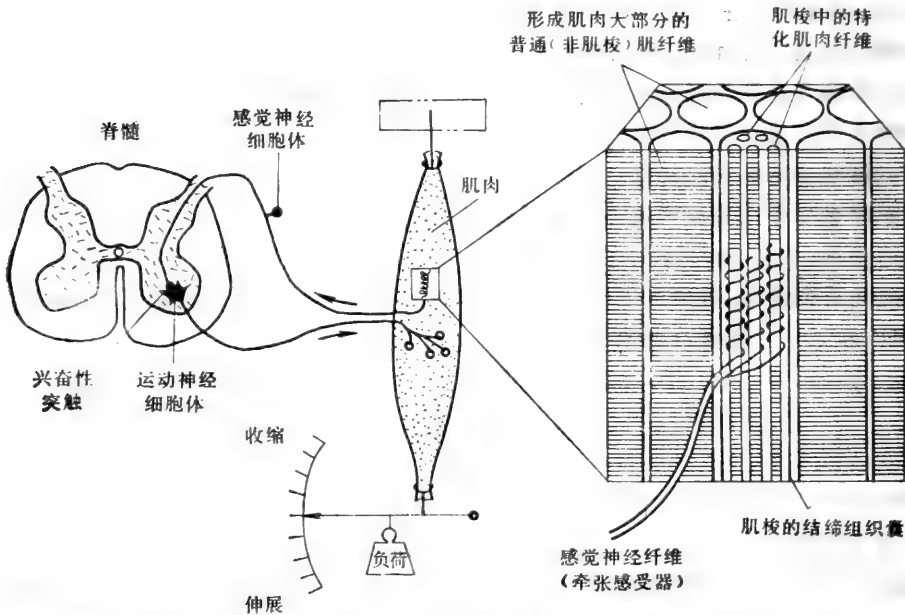


图 13-45 骨骼肌中的牵张感受器起感觉反馈作用，它通过脊髓中的一个兴奋性突触控制运动神经元的发放。左边为有关的基本线路图，右边则为发生感觉传递的肌梭的简化图解。如果牵拉肌肉则牵张感受器发出信号，刺激运动神经元发放，产生肌肉收缩的指令，而肌肉收缩就阻止进一步的牵拉。这种单突触反射弧对于维持身体姿势特别重要。它也是“膝跳反射”的基础：击打膝盖下部的肌腱，牵拉伸肌并刺激肌梭纤维造成肌肉的快速收缩，导致腿部的伸展。肌梭的特化肌肉纤维与其他肌肉纤维平行，于是当整个肌肉被牵拉时它也被牵拉。感觉神经末梢包裹于肌梭纤维的中段，这一部分有细胞核，但几乎没有收缩结构。肌梭纤维比一般肌肉纤维短小(直径在 15—30 $\mu\text{m}$ ，而普通肌肉纤维为 50—100 $\mu\text{m}$ )。它们有自己的运动神经支配(图中未画出)，这套运动神经的功能类似于仪表上的置零机构——它调节肌梭“零点”使处于当时机体所需要的肌肉紧张程度，这样，大脑所决定采取的身体姿势就可以自动保持不变。有几种类型的肌梭纤维，其结构和神经支配均有所不同。

器向神经系统提供有关肌肉长度及其改变速率的信息。这种感觉反馈（与来自脑部和来自脊髓其他部分的信号一起）有助于控制运动神经元的发放，在图 18-45 的注中对此作了解说。每个肌肉包含有一些特化的肌肉纤维，分别组成肌梭，而各个肌梭纤维都被感觉神经元末端所包绕（图 18-45）。当肌梭纤维被牵拉时，感觉神经元就发放动作电位传至脊髓。在感觉神经元靠近肌梭纤维处插入细胞内电极，可以研究单个感觉神经元的电行为。动作电位发放的速率是随牵拉的幅度或牵拉的速率而渐变的，大多数感觉神经元都显示明显的适应现象，对快速变化的牵拉反应强烈，而对稳定的牵拉则反应微弱（图 18-46）。用河豚毒素阻断  $\text{Na}^+$  通道而阻止动作电位时，可看出牵拉的原始效应，这就是在感觉神经终末处产生一渐变的局部去极化。这种电压改变称为感受器电位。它类似于突触后电位，并按类似方式控制动作电位的发放速率。产生感受器电位是与神经系统相连的一切感觉换能器的一个普通特征。

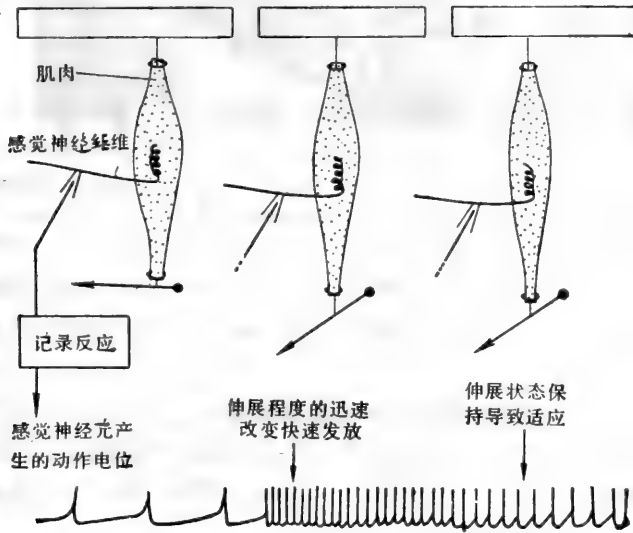


图 18-46 肌肉牵张感受器的适应现象。

### 感觉感受器趋于检测专一的刺激<sup>39</sup>

一个换能器的敏感性范围越窄，它提供给神经系统的信息就越精确。甚至在肌肉牵张感受器中也有各种特化。例如，有些对恒定牵拉起反应，而有些则只对牵拉的变化起反应。然而，选择性最精细的感受器可能就是脊椎动物耳中辨别音响的毛细胞。与大多数其他感受器相似，毛细胞的选择性部分来自其周围结构的过滤作用，部分来自其内在特性。听觉毛细胞得名于其细胞上表面伸出的静纤毛（图 18-47），其结构曾在第十章中讨论过。这些细胞沿着基底膜排列成行，基底膜是一个薄而富有弹性的组织片，是耳蜗中两个充满液体的平行通道间的分隔界面。大部分毛细胞的静纤毛尖端都部分埋于称为盖膜的一种细胞外物质中（图 18-48）。沿基底膜传导的声波引起微小的摇动，使毛细胞与盖膜间发生相对位移，并因此使静纤毛倾斜。这一变形在毛细胞中造成一个感受器电位，其信号跨过一个化学突触传至与之相连的神经末梢。

耳蜗的力学性质使声波在其中传播时改变其幅度。高频声波在耳蜗的一端达到最高

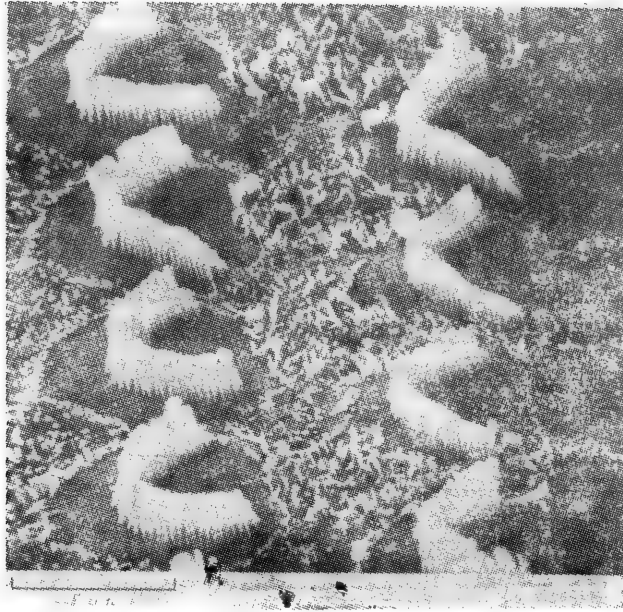


图 18-47 部分耳蜗的扫描电镜图,可见一些外层毛细胞,每个毛细胞顶上的静纤毛排成V字形。(引自 R.G. Kessel and R. H. Kardon: *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, San Francisco: Freeman, 1979. © 1979 W.H. Freeman and Company)

幅度,低频声波则在另一端。因此,耳蜗的功能很象一台分光仪,将不同频率的声音分配给不同部位的毛细胞。所以,某一特定部位细胞中的感受器电位就表示某一特定频率的声音。

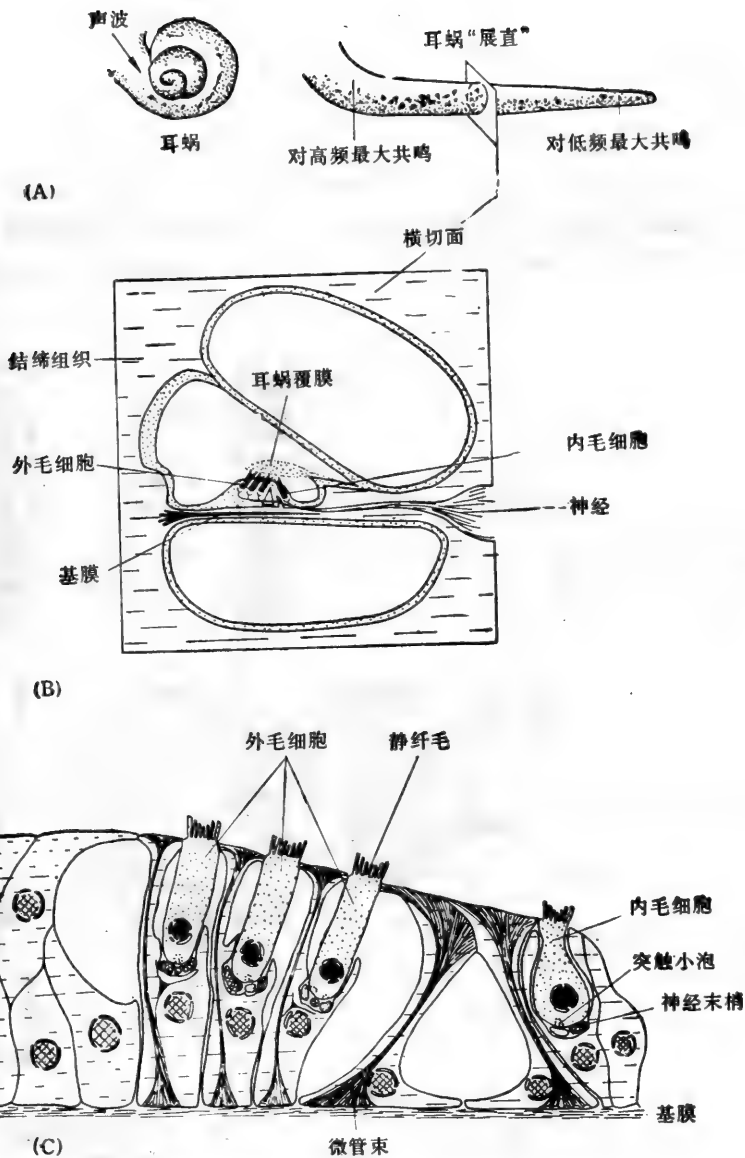
但是,这种机制只能部分说明感受器的高度选择性。毛细胞的反应并不仅仅是与基底膜部的振动幅度成正比,而是更精确地针对某一特殊频率的音响。这说明,与毛细胞相联系的还有进一步的滤波装置。尽管已做过不少实验研究,但在哺乳动物中的这个第二滤波装置的性质和位置依然不清楚。

在爬行动物(如龟)中,耳蜗的解剖有些不同,基底膜在频率鉴别中所起的作用不大。全部的鉴别工作都由毛细胞承担,看来每个毛细胞都对某一特定的振动频率产生反应,通过记录龟耳中毛细胞的电活动获得了有关的证据。可利用细胞内电极监测毛细胞内的电位,或是向细胞内注射电流。当一小股稳定电流突然开启或关闭时,膜电位便产生振荡(或铃响),就象打锣时产生振荡一样(图 18-49)。换句话说,细胞的活动很象一个阻尼电子谐振器。每个毛细胞产生的特定的电振荡频率正好与它最敏感的声音频率相当,振荡的机制还不知道,但原则上讲,电压门控离子通道的某些组合可以产生类似的现象。

耳蜗结构受力变形与其电反应间偶联的确切本质仍然令人不解。这套换能系统能使哺乳动物的耳对声响强度作出反应的范围,超过七个数量级,能使我们听到非常微弱的音响,这个音响所造成的基底膜振动幅度不超过氢原子的直径。

### 视杆细胞可以测出单个光子<sup>35</sup>

我们感受光线的换能器也极为灵敏,对它们的功能也了解得比较清楚。如第十六章中所述,脊椎动物眼中的光感受器有两类:一类是视锥细胞,用于颜色视觉,要求较亮的



**图 18-48** 脊椎动物部分听觉系统图解，示将声音振动传导给听觉毛细胞的复杂辅助结构。(A)耳蜗外面观，低倍放大。(B)耳蜗的切面观，中度放大，可见听毛细胞在基膜上的位置，它们的静纤毛部分地埋盖在上面的耳蜗覆膜中。(C)听觉毛细胞(带色)以及围绕其外的高度特化的支持细胞(灰色)，高倍放大。毛细胞可以通过突触联系将感受器电位传给神经元；也还有反向传递信号的突触联系，信号由中枢神经系统传至毛细胞，可能是用来改变其敏感性。听觉输入主要是通过内毛细胞接收的；虽然只有约4000个内毛细胞(外毛细胞在20000左右)，但听神经中90%以上的纤维都与内毛细胞相连。(C, 引自A.W. Ham and D. H. Cormack, *Histology*, 8th ed., Philadelphia: Lippincott, 1979)

光线；另一类是视杆细胞，在弱光中提供单色视觉。一个视杆细胞对一个光子的反应就能引起可以测出的电信号，而人类可以感觉5个光子，犹如光的一闪。视杆细胞和视锥细胞的工作原理看来相似，但对视杆细胞研究得较多。

视杆细胞包括一个含光感受装置的外节段，一个含许多线粒体的内节段，一个核区和底部的一个与视网膜神经细胞相连的突触体。视杆细胞在黑暗中高度去极化；去极化

使突触体内的电压门控  $Ca^{++}$  通道处于开启状态,  $Ca^{++}$  的流入则造成神经递质的持续释放。去极化是由外节细胞膜上  $Na^+$  通道在黑暗中保持开启状态造成的, 照明使这些通道关闭, 感受器电位表现为超极化, 从而减低了递质释放的速率(图 18-50)。递质对许多突触后神经元起抑制作用, 因此照明时这些突触后神经元就解除了抑制——事实上被光照兴奋了。光感受器释放递质的速率随光的强度而渐变: 光越亮, 超极化程度越深, 因而释放的递质也就越少。当细胞处于最敏感状态时, 吸收单个光子就使  $Na^+$  流入量减少  $10^6$  离子以上, 产生约 1mV 的超极化。那么, 光线是如何使  $Na^+$  通道关闭的呢?

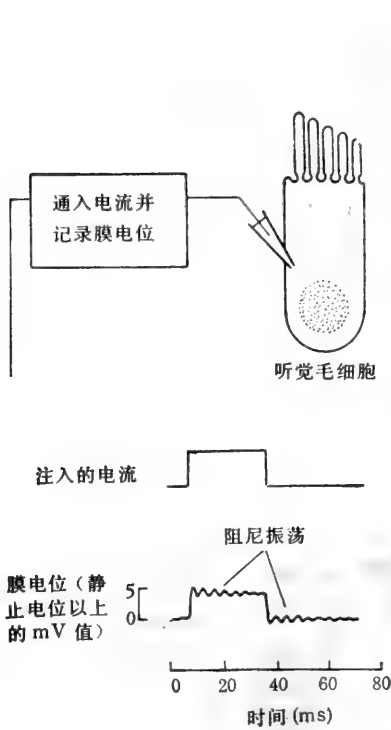


图 18-49 龟耳中听觉毛细胞的调谐电共鸣。注入一个电流脉冲引起一个阻尼电振荡, 其频率与该细胞最敏感的声音频率相同。(据 A.C.Crawford and R. Fettiplace: *J. Physiol.* 312: 377-412, 1981)

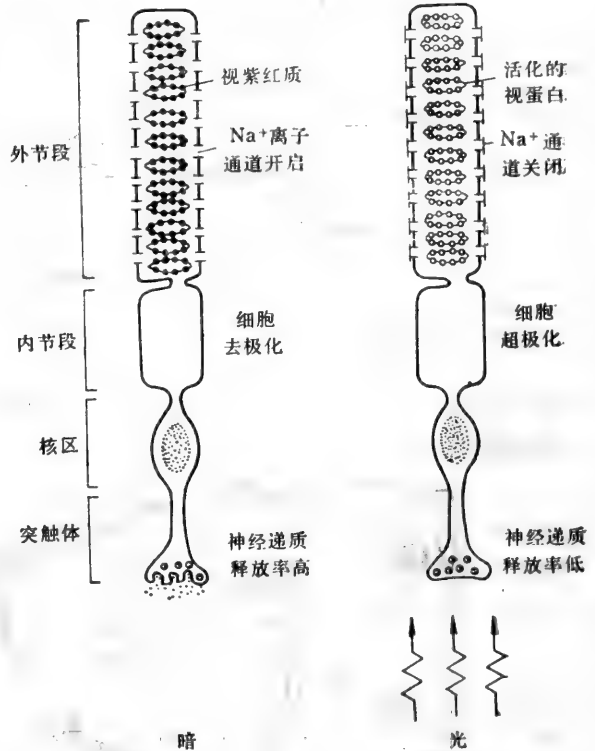


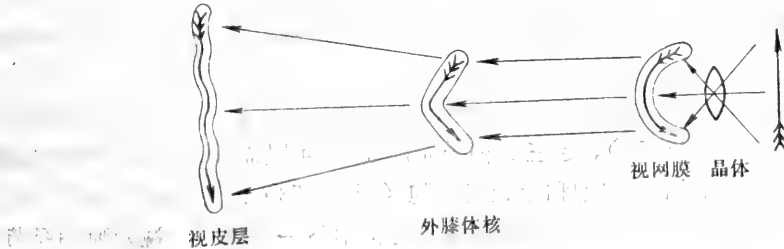
图 18-50 图解析光感细胞对照明的反应。

外节段是一个圆柱形的结构, 在细胞质膜鞘内包含着—叠约一千个小盘。每个小盘是一个封闭的扁圆形囊, 其中含有光敏的视紫红质分子这些分子紧密堆积, 密度达每  $\mu m^2$  约  $10^5$  个。每个视紫红质分子是由一个跨膜的多肽链, 视蛋白, 以及一个辅基, 11-顺视黄醛所组成。11-顺视黄醛吸收光线后转化为全反式视黄醛, 后者与视蛋白分离。因此, 视蛋白发生构象改变, 最后导致细胞膜上  $Na^+$  通道的关闭。所以, 在外节段的细胞质中似应存在一种第二信使来偶联这两个在空间上分离的活动。虽然这个第二信使的本质还不确切知道, 但有证据说明  $Ca^{++}$  可能起这个作用看来是光线造成  $Ca^{++}$  由小盘中释放到细胞质中, 而细胞质中  $Ca^{++}$  浓度的升高引起  $Na^+$  通道的关闭。与此同时, 视紫红质构象的改变

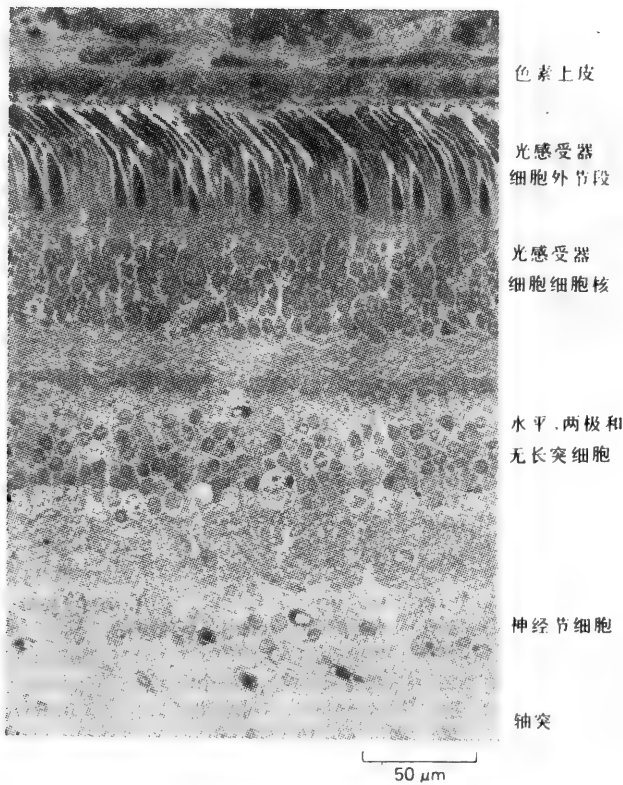
还引起串联的酶反应,提高磷酸二酯酶的活性,使胞液内 cGMP 的浓度降低而致 cGMP 分解。但 cGMP 改变的功能仍不清楚。

**视觉世界是定位在排列整齐的神经元的序列等级上<sup>36</sup>**

在神经系统内通过细胞序列中的电压来反映外部世界的状态——不同的细胞组合通过不同类型的换能器监护外部世界的不同方面。对于一个感觉类型,例如视觉,首先表现



**图 18-51** 图解示哺乳动物中的主要视觉途径。来自视觉世界中相邻区域的信号也聚焦于相邻的光感受器细胞上,并沿着平行的神经通道逐层上达脑的较高水平。在每个水平,视觉世界(图中用垂直箭头来表示)按一定规律定位到成片的神经元上。本图解高度简化,没有表示来自左右眼的输入如何并合来产生立体视觉。



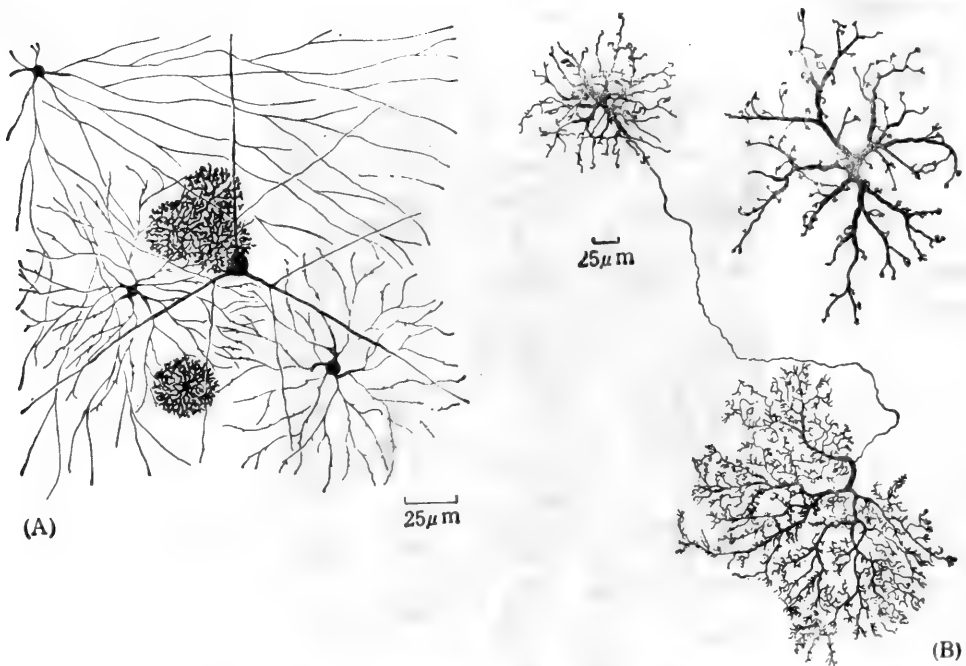
**图 18-52** 视网膜切片的光学显微图,可见细胞排列成一系列具有明确分界的层次。入射光的方向是由底至顶通过这些层次。因此光线必须先通过传递视觉信号的神经元,然后才抵达检测光线的光感受器细胞。然后这些光感受器细胞产生的信号再通过一些中间层次的神经元到达神经节细胞,神经节细胞再以动作电位的形式传给脑部。关于视网膜结构的图解见图 16-8。(John Marshall 赠)



是在感受器细胞本身中，每个光感受器的电压就代表了它所“看到”的外界中特定部分的亮度。来自光感受器的信息经过不同层次的神经元中继传递，在每一层次还经过加工，直至最终在脑部最高中枢中与来自其他感觉通道的感觉输入综合在一起；在这里，最后，经过加工的感觉输入作为控制输出信号的产生，以此调节行为。

来自外部世界相邻区域的信号聚焦到视网膜的相邻区域，为相邻的光感受器所感知，然后沿着平行的通道达到这个序列结构中每一层次的相邻神经元(图 18-51)。这样，视觉世界就定位到不同层次的神经细胞，由视网膜起直到脑部视皮层。在进一步探讨视觉信息如何经过筛选和转化由一个图象映射到另一个图象之前，我们必须先考察各相继图象间的解剖联系。

光感受器通过突触将信息传递给视网膜中层的神经元系统。这层包括双极细胞、水平细胞和无长突细胞(图 18-52)。这三类神经元都极小，可以靠被动传播方式传导信号：它们都不发放动作电位。水平细胞和无长突细胞(图 18-53)的胞突沿视网膜平面平行侧向伸展，双极细胞则沿垂直向分布，提供与序列结构中下一系列——视网膜神经节细胞——的直接联系。神经节细胞发出轴突通向脑部，它将视觉信息编码为动作电位，以利传



**图 18-53** 哺乳动物视网膜的无长突细胞(A)及水平细胞(B)，高尔基染色法，铺片标本的顶面观。(无长突细胞取自猴，水平细胞取自猫。)两类细胞或具短轴突或根本没有。(A)中的8个无长突细胞至少代表四种类型，都没有轴突；而(B)中两个水平细胞却不同，一个有轴突(具大量终末分枝)，另一个没有。不同形状的无长突细胞在化学性质上也彼此不同：根据所含有的不同神经肽，至少可以区分出6种不同类型。(A, 引自 B.B. Boycott and J.E. Dawling: *Philos. Trans R. Soc. Lond(Biol.)* 255: 109—184, 1969; B, 引自 B.B. Boycott, in *Essays on the Nervous System* [R. Bellairs and E.G. Gray, eds.], Oxford, Eng.: Clarendon Press, 1974)

送。在哺乳动物，来自眼部的输入通过脑部的一个突触中继站(外膝体核)主要通向大脑皮层的视区(简称视皮层)(见图 18-51)。视皮层包括几层神经元，视觉信息沿与皮层表面多少垂直的方向由一层传到另一层。由初级视皮层轴突又将信息带到其他皮层区去。

(由于来自左右眼的输入都到达皮层的同一区域,这就使情况进一步复杂化;我们在本章之末再讨论这方面的问题。)

### 位于较高水平的神经元检测视觉世界更复杂的特征<sup>37</sup>

仅仅根据对所涉及组织作解剖学检验,并不能推论出各相继层次的神经元如何加工视觉信息。要了解神经元的加工过程,就需要知道每个细胞发出的电信号的含义。这样说如果听来太空泛的话,还可以用精确的操作术语来表述:若问由视觉系统某一特定细胞发出的信号的含义,实际上就等于问外界什么样的事件或情况使这个细胞兴奋。我们可以一面用微电极监测细胞的电活动,同时,在被测试动物的视野的不同部位加以各种类型的视觉刺激,由此便可以得到上述问题的回答。

如果在外界某一区域进行刺激才能引起某一特定细胞的反应,我们就称该区域为此细胞的感受野(图 18-54)。对于每个光感受器来说,有效地刺激它非常简单:只需在视野的适当区域用适当波长的光线照明。但在视觉系统的较高水平,相应的有效刺激则越来越复杂。视网膜神经节细胞提供了一个重要的例子。神经节细胞的感受野通常都比光感受器的感受野大,并有部分重叠。典型神经节细胞对均匀照明反应非常微弱。进一步看,仅占一个细胞感受野的一部分的小光点,可以产生相反的效果,这取决于它是位于视野的中心,还是位于外周。例如,如果它位于视野的中心,则引起神经节细胞发生反应;但如光点位于外周,则抑制其反应。对于这样一个神经节细胞,最有效的刺激是一个围有暗圈的亮斑(图 18-55)。其他神经节细胞则对相反的图形反应最为强烈,即一个围有亮圈的暗斑。总之,

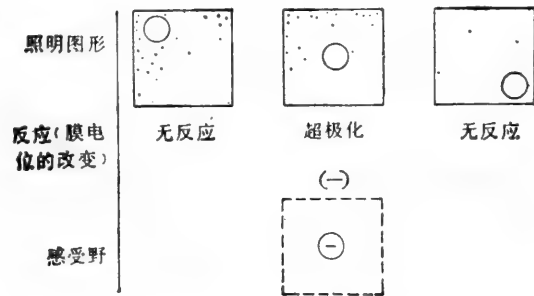


图 18-54 一个杆状光感受器细胞的感受野。在视野中显示不同的照明图形,再记录细胞的反应,就可以发现有关的感受野。光感受器细胞的感受野很简单,当且仅当视野的某一特定点受到照明时(不管视野的其他部分是否受到照明),有关细胞才发生反应(超极化)。因此,我们就在视野的敏感点上标以  $\ominus$ (代表超极化)来代表感受野。

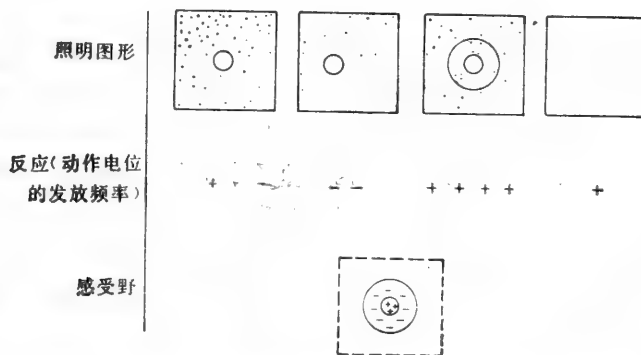


图 18-55 一个视网膜神经节细胞的更复杂的感受野,是用图 18-54 中描述的方法定位出来的。当光点落于某个神经节细胞的感受野中心时它便兴奋,如光点落于感受野的周边部分它便抑制。兴奋和抑制表现为动作电位发放频率的增加(+)和减少(-)。即或在黑暗中,神经节细胞也以较低频率自发地发放动作电位。中心亮点周边黑暗可以引起最强烈的兴奋。其他的神经节细胞表现相反的行为,用中心暗点而周围明亮的刺激可以引起最强烈的兴奋。这两类神经节细胞对于均匀照明反应微弱:它们是照明对比的检测器。

神经节细胞是明暗对比的检测器。

皮层中的细胞则有更特殊的要求。例如有一大类皮层神经元在对照背景仅仅对于明带或暗带反应好；对于一个既定神经元来讲，这个带必须位于视野的某一特定区域，并且它的指向必须具有特定的角度(图 18-56)。再例如，还有某些皮层神经元不仅要求刺激具有特定指向，还要求它沿着某一特定方向转动，并且具有特定的长度和宽度。

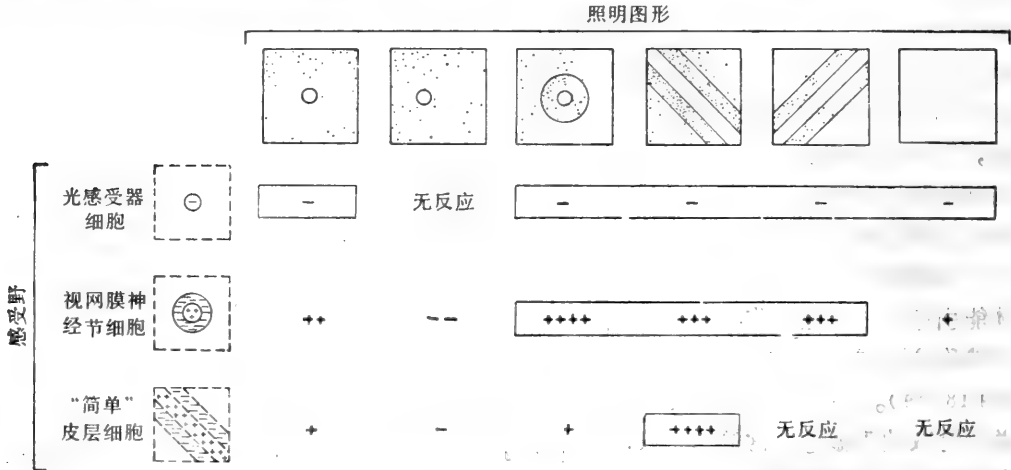


图 18-56 总结哺乳动物视觉途径中各个水平的感受野及其对不同照明图形的反应。方框代表视野的某一小部分，左边的一列图形表示感受同一区域的三个细胞的感受野：一个光感受器细胞，一个视网膜神经节细胞和视皮层中的一个“简单”细胞。图中列出每种细胞对六种不同照明图形的反应。注意：一个光感受器细胞出现强烈反应，仅仅意味着视野中某一特定点受到照明，与周围各点是否受到照明毫无关系。另一方面，皮层细胞出现强烈反应则对于照明图形的局部结构提供更多信息。(不过，对于刺激在视野中的位置，它提供的信息不那么准确)本图解仅包括一种视网膜神经节细胞，皮层细胞有多种，这里也仅介绍了一种。

### 信息是通过，包括汇聚、分散和侧抑制等局部信息处理来加工的

负责检测视觉世界中复杂特征的高水平的神经元的行为，取决于视觉通路中的神经连接模式。可用一个对暗圈亮心发生反应的视网膜神经节细胞为例，它如何能具有这样特异的感受性？

对此，视网膜的解剖结构提示了一种回路。如图 18-52 所示，个别的双极细胞接受来自几个相邻光感受器的输入，又将其输出分配给几个相邻的神经节细胞；其连接模式包括汇聚和分散。进一步看，除去双极细胞沿垂直向跨过整个视网膜深层传递信号外，还有水平细胞和无长突细胞传导相邻的双极细胞和神经节细胞之间的侧向相互作用。电生理过程的具体细节虽然很复杂，但其基本原则却很简单。如果抑制性和兴奋性突触分布适宜，则垂直向和侧向连接可以向神经节细胞发出相反的信号。这样，照射在某一光感受器上的光线可以兴奋感受器下面的神经节细胞，同时又造成其周围神经节细胞的侧抑制(图 18-57)。照射在相邻光感受器上的光线也引起类似效果，兴奋了一个不同的神经节细胞，却抑制了另一组细胞，其中包括前面被兴奋的细胞。假若所有光感受器都接受均匀的照明，则每个神经节细胞接受的兴奋与抑制大致互相平衡，几乎不产生反应。对于一个特定的神经节细胞来说，最佳的刺激就是一个光点，它可引起该细胞的兴奋，而光点周围则要有暗圈，使该细胞不致受到侧抑制。

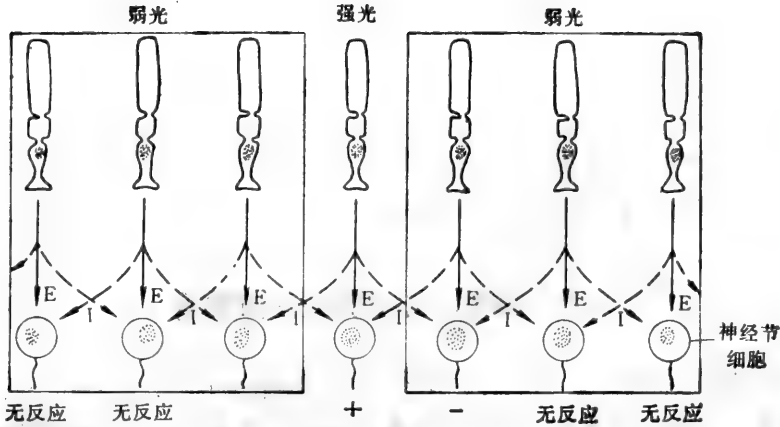


图 18-57 侧抑制的图解。这是一个理想化情况，抑制性(I)和兴奋性(E)突触的排列造成：光线落于一个光感受器细胞上就使其正下方的神经节细胞兴奋，而抑制两侧神经节细胞。均匀照明的区域中的神经节细胞几乎没有反应，因为抑制和兴奋互相平衡。只有当神经节位于明暗对比的边缘部分才出现反应，本图中部神经节细胞就是这个情况。

汇聚、分散和侧抑制是神经系统各处都常见到的过程，可以相信对于紧密相邻并且负责输入相关信息的神经细胞群来说，上述几个过程是其中信息加工的重要机制。再举一臆想的例子，图 18-58 提出一个可能性，表明一个皮层细胞如何通过汇聚来的一排视网膜神经节细胞的输入而选择性地对某个方向的带状刺激作出反应。借助于类似的机制综合来自低水平的神经元的输入，就使高水平的神经元能以检测视觉刺激的局部模式中更抽象和更复杂的特征。于是，当视觉输入沿视觉通道上升时，每个神经元所携带的电信号的信息内容也就越来越丰富。

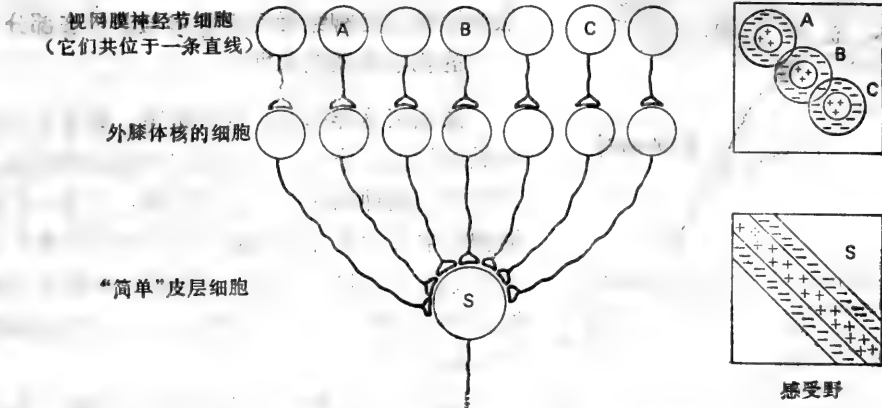


图 18-58 假说性图解。表明位于同一直线上的各具一圆形对称性视野的细胞组能够联合作用于高水平的一个神经元(例如如图 18-56 所示的“简单”皮层细胞)，使这个高水平的细胞能检测具有特定取向的带状刺激。我们相信真实情况要比这个复杂得多，而抑制性突触是决定皮层细胞的特异反应性的重要机制。

### 小结

感觉刺激是通过特化的换能器翻译为神经信号的。例如肌肉牵张感受器中，牵拉使感觉神经终末去极化，而去极化的大小——感受器电位——则被编码为动作电位的发放速率，以利传输。听觉毛细胞仅对特定频率的音响起反应。它们本身并不发放动作电位，

而是通过化学突触将它们的感受器电位的大小传递给相邻神经元。眼中的光感受器也是如此。在光感受器中,光线造成视紫红质分子的构象改变,而构象改变通过一种细胞内第二信使,使细胞膜上的 $\text{Na}^+$ 通道关闭,因此造成细胞的超极化并减少神经递质的输出。信号通过视网膜内的中间神经元传至视网膜神经节细胞,视网膜神经节细胞作为中继,再以动作电位的形式将信号转至脑部。信息在汇聚、分散和侧抑制连接的网络中受到加工,这就使视觉系统中较高水平的细胞能检测视野中刺激模式的更复杂的特征。

## 神经细胞结构的维持和发育<sup>39</sup>

神经元的电性并非独特的。大多数类型的肌肉细胞也能传导动作电位,蝌蚪的上皮细胞乃至某些植物细胞,例如绿藻中的丽藻(*Nitella*)也是如此。某些卵母细胞也具电兴奋性,当去极化时也允许 $\text{Ca}^{++}$ 进入,并因此释放其皮质颗粒,释放方式一如神经终末释放递质。

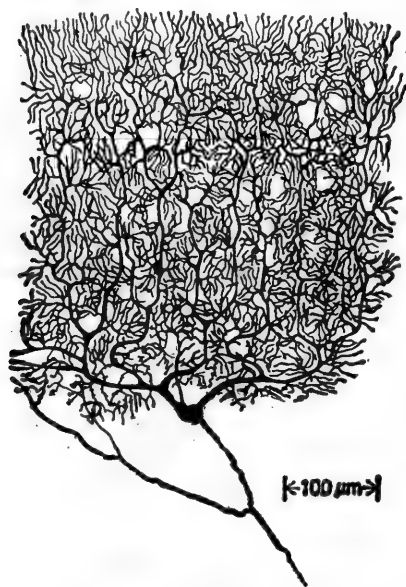


图 18-59 人类小脑中的一个浦肯野氏神经元。图中显示了全部树突以及轴突的起始部。这个细胞接受来自约 100 000 个其他神经元的突触输入。它组成脑中控制复杂运动的机构。(引自 S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris: Maloine, 1909—1911; reprinted, Madrid: C.S.I.C., 1972)

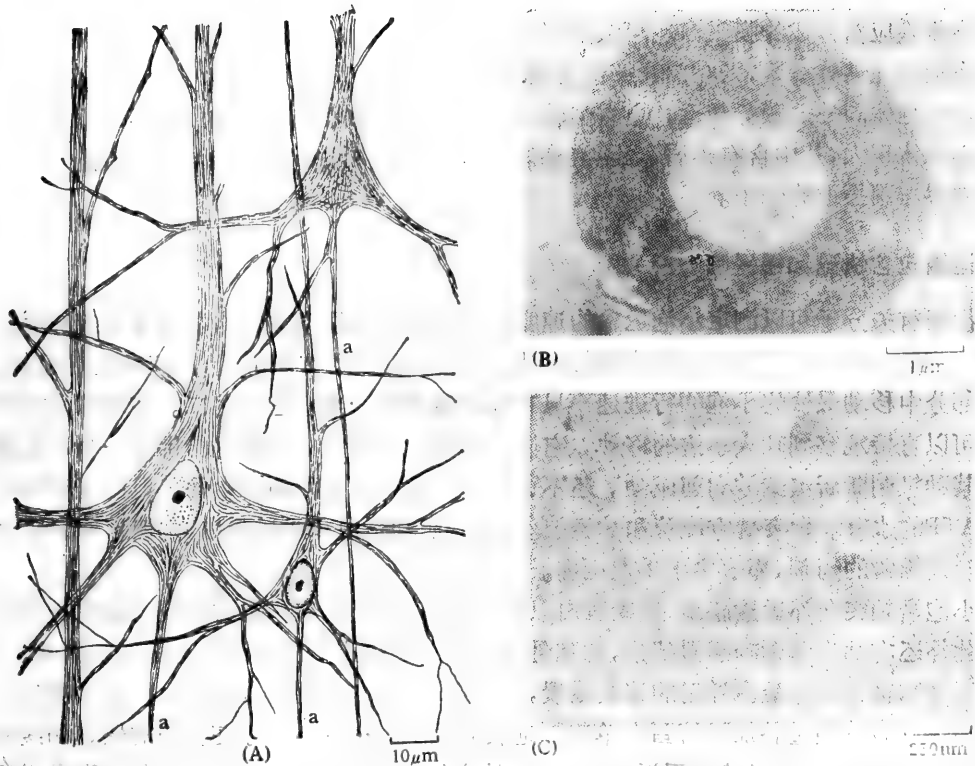
另一方面,神经元的几何图形构造确实特殊(见图 18-4)。没有哪一类型的细胞能象鲸的运动神经元那样长达 10 m,或能像小脑中蒲肯野氏神经元那样以细胞突与  $10^5$  个细胞相连(图 18-59)。本节讨论:使成熟神经元能维持其外形以及胚胎神经元能发育成成体形状的特化结构。可以以此作为出发点,进一步一般性地讨论。神经发育的细胞机制。

### 轴突运输维持神经元的细胞体与其外在部分之间的化学物质交流<sup>40,41</sup>

像轴突这样细而长的细胞突,其直径可能只有长度的百万分之一,行程中有断裂的危险。因此要求有某种从内部加强的机制,几乎一切神经细胞突中都大量存在的神经丝和微管似乎起这个作用(图 18-60)。事实上,神经丝和微管这两类细胞骨架蛋白再加上肌动蛋白,可能约占脑部总蛋白量的一半。

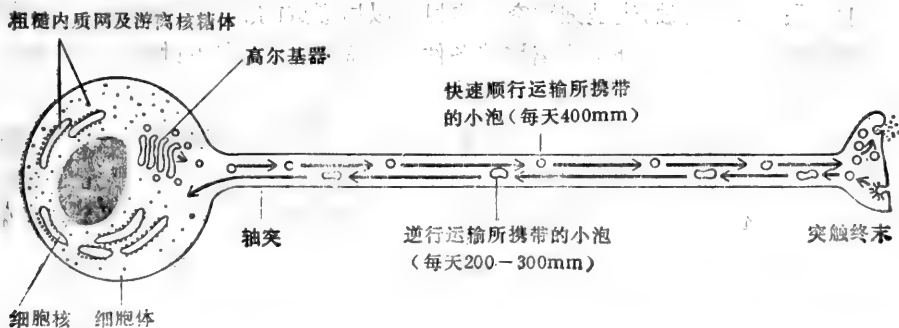
神经元的细胞骨架具有双重重要性:除提供机械支持外,还在细胞内的化学物质交流中起重要作用,因为神经细胞的极为细长的体型造成了它内部运输的严重问题。传导动作电位是一回事,运输分子则完全是另一回事。例如,整个轴突和树突都需要蛋白质,但合成蛋白质的指令都只存在于细胞核,可能远在一米以外。在这种情况下,被动扩散是完全不够的:一个一般的蛋白质分子大约需要 50 年才能扩散一米。因此,神经元的轴突运输需要主动的机制。

在典型神经元中,核糖体和粗糙内质网几乎完全位于细胞体,即在胞核附近,所以一



**图 18-60** 神经元细胞骨架。(A)视觉皮层中的椎体细胞,银染色后光学显微镜下所见。沿着树突和轴突(a)以及穿过细胞体可见许多细纤维。(B)猫的一根具有厚髓鞘的感觉轴突的横切面电镜图。轴突的细胞质中包含许多神经丝和微管,以及一些线粒体和小的膜性小泡。制片固定过程中,髓鞘受到扭曲,因而显示出层次结构。(C)类似于(B)中的一根轴突的细胞质,高倍放大。注意:膜性小泡与一组组微管紧密相连。(A,引自 S. Ramón y Cajal: *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris: Maloine. 1909—1911; reprinted, Madrid: C. S. I. C., 1972; B和C由 John Hopkins 提供照片)

切蛋白质都只能是在这里制造出来的。高尔基器是细胞远部膜材料的来源,它也位于胞核附近,通常正对轴突的基部。因此神经元可被视为一类特殊的分泌细胞,分泌小泡形成的部位和外排作用发生的部位相距极远(图 18-61)。虽然,在大多数类型的神经元中,轴



**图 18-61** 神经元被看作分泌细胞的示意图。分泌的部位(轴突终末)与大分子合成部位(细胞体)相距很远。这种结构要求有迅速轴突运输的机制。本图解并非表示一切突触小泡都要由细胞体运出。在大多数神经元中,突触小泡主要是通过轴突终末中膜物质再循环而在局部形成的。

突终末也含有合成神经递质的酶,而突触小泡的膜在局部也可以再循环,但是始终需要细胞体不断供应新合成的膜蛋白。可以见到各种形状和大小的膜泡沿轴突转运,而如果人为地将轴突在某处缩紧,则在缩紧部位迅速地堆积起大量小泡。而且两侧都有堆积,说明既有由细胞体向外的顺行转运,也有由轴突远端返回的逆行转运。返回的小泡通常比向外的小泡体积大,其中含有碎屑,运至溶酶体中降解。其中还含有轴突终末从细胞外介质中借内吞作用摄取的分

### 轴突运输包含快速和缓慢两个部分

标记有关分子可以测定小泡运输的速度。顺行部分中移动最快的小泡每日可行进约400mm(温血动物)。不管物种、轴突大小以及电活动的程度有何不同,其速度几乎相等。逆行部分中移动最快的小泡的行进速率只有顺行速度的一半或三分之二。在培养的活细胞中可以直接观察到较大小泡的移动。它们间歇地以跳跃方式行进,仿佛每一个小泡都是被某种机制断断续续地向前驱动。还不详细了解驱动力是如何产生的,但已证明它依赖于ATP的水解。轴突既有微管和神经细丝,又含肌动蛋白和肌球蛋白,而使用断裂肌动蛋白丝或微管的药剂,都可终止小泡运输。

小泡沿轴突向外运输脂质、膜糖蛋白以及供分泌的材料,这些组成轴突运输的快速部分。此外还有轴突运输的缓慢部分,细胞骨架蛋白以及胞液中的酶不断地由细胞体外运。微管蛋白和神经细丝蛋白外运的速度最慢,约每日1mm甚或更少,这大致相当于有丝分裂纺锤体中微管通过叠加微管蛋白单体而延长的速度。树突中也存在类似的快速和缓慢运输机制。这样,神经元就能更新、维持和修补它的长胞突,并保持细胞核和细胞最远部分间的化学物质交流。

我们现在由维持神经元结构的问题转而讨论神经元发育的问题。

### 正在发育的轴突和树突的终端是生长锥

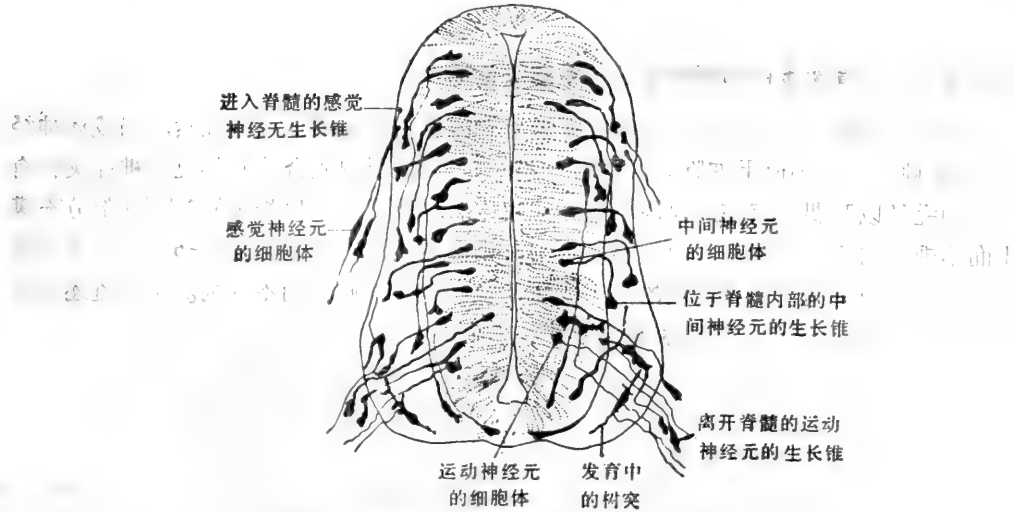
既然一个神经细胞能够传导动作电位并通过突触传递或接收信号,那么它的具体作用就决定于它与其他细胞的连接模式。所以,要了解细胞如何能执行其功能,就必须研究它如何伸出长的轴突直达特定的目标,以及如何能与其他细胞建立一套井然有序的连接。下文将特别集中讨论两个结构:一是生长锥,正发育的神经细胞突(轴突或树突)即借助生长锥引向目标;二是突触,这是细胞突到达目标以后形成的。对于神经连接的形成来说,生长锥起关键作用,下文将介绍分离培养条件下的情况,以此作为讨论神经细胞发育的基础。

成熟神经元是由一个较小的前身细胞发育而来,这种前身细胞先停止分裂,然后才伸出细胞突。一般说来,先是轴突由神经细胞体长出,稍后才形成树突。早先是用高尔基氏染色法在完整的胚胎组织中观察到这一系列变化(图18-62)。用这种技术可以见到,正在发育的神经细胞突的尖端有一个特殊膨大部分,外形不规则,具长而尖形状。这一结构似乎正穿过周围组织向前挤。这就是生长锥。

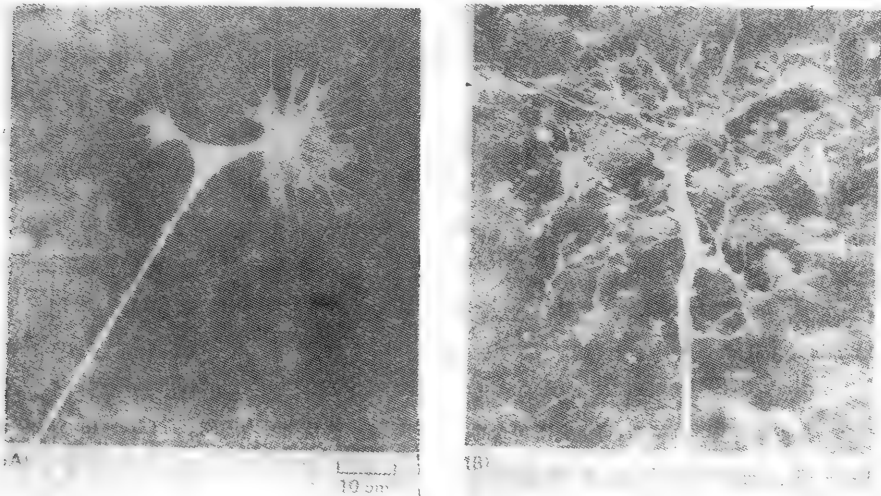
我们目前关于生长锥特性的大部分知识都来自组织培养的研究。组织培养中的胚胎神经细胞伸出一些胞突,因为很难鉴别它们是轴突还是树突,所以就笼统地称之为神经突。在培养碟中,每个神经突末端的生长锥可比拟为胳膊末端的手;它包括神经突的宽而



扁的膨大部分,好比手掌;还有许多长的微针(microspike)由此伸出,就像手指(图18-63)。这些微针的直径通常为  $0.1-0.2\mu\text{m}$ , 而长度可达  $50\mu\text{m}$ ; 生长锥的宽扁部分, 典型情况下约  $5\mu\text{m}$  宽  $5\mu\text{m}$  长, 不过它的确切形状每分钟都在变化。微针间的“蹼”或“缘膜”有一变皱的膜, 正象移动中的成纤维细胞的前导缘 (leading edge)。微针本身也总是在活动的。某些微针缩入生长锥, 另一些又伸出来, 伸出的微针向四周摆动, 又向下接触并固着的。



**图 18-62** 三天鸡胚的脊髓中正在发育的生长锥的横切面,高尔基染色法。看来,此时大多数神经元还只有一根长的细胞突——未来的轴突。中间神经元的生长锥保持在脊髓内部,运动神经元的生长锥离脊髓外出(奔向肌肉),而感觉神经元的生长锥则由外部进入(它们的细胞体就位于外部)。在胚胎脊髓的更中心部位,许多细胞还正在增生,但尚未分化为神经元或胶质细胞。(引自 S. Ramón y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris: Maloine, 1909—1911; reprinted, Madrid: C. S. I. C., 1972)



**图18-63** (A)鸡交感神经元在培养基中伸出一根神经突,图中为其尖端生长锥的扫描电镜图。原为单一生长锥,现已分裂为二。注意许多微针以及整齐的神经突。(B)活体内的感觉神经元生长锥的扫描电镜图,它正在非洲爪哇蝌蚪蝌蚪的内表面上爬过。(A, 引自 D. Bray, in *Cell Behaviour*, [R. Bellairs, A. Curtis, and G. Dunn eds.], Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1982; B, 引自 A. Roberts, *Brain Res.* **118**: 526—530, 1976)

在基质上。

上述这些观察以及下文将要讨论的一些现象提示，生长锥向前爬行的方式可能与成纤维细胞之类的细胞的前导缘一样(见第十章)。但是，它们之间至少有一个本质上的区别：成纤维细胞的前导缘是一个行动器官，拖着细胞体前进，而生长锥则不同，它仍将细胞体留于原位，只是延长神经突。那么生长锥为神经突的生长需要积聚物质，又起什么作用？

#### 生长所需的细胞骨架蛋白和膜是分别于不同部位插入的

关于神经突的生长方式，发育中的神经元的内部结构提供了一些线索。与成体神经元一样，核糖体也大部位于细胞体，因此，细胞体必然是蛋白质合成的部位。神经突含有微管和神经丝以及偶尔存在的膜质小泡和线粒体。与此不同，生长锥的“掌”状部分充满了小而不规则的互相交织在一起的膜质小泡，相当像光滑内质网(图 18-64)。紧邻生长锥皱缘之下以及充满于微管之内的是—团肌动蛋白丝，其质密而不规则。生长锥还含有线粒体。最后，神经突中的微管和神经丝终止于生长锥。

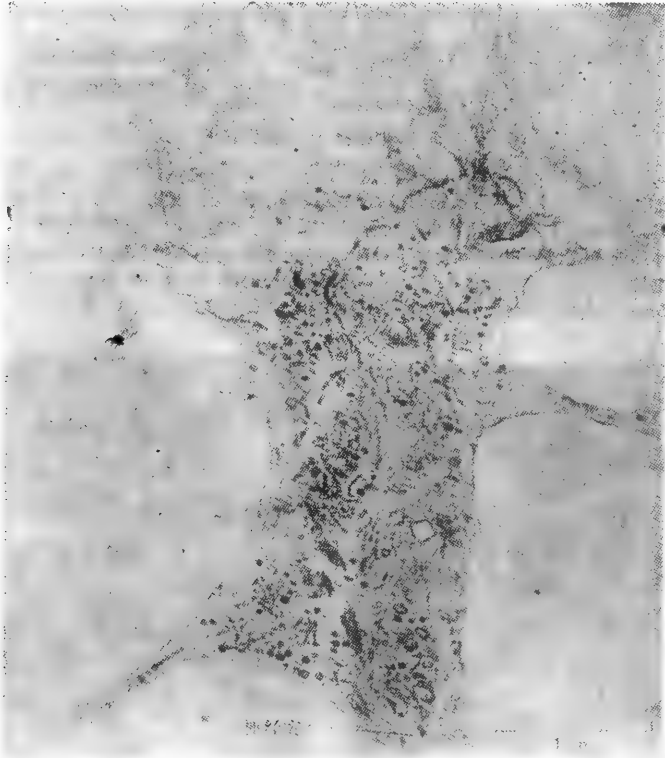
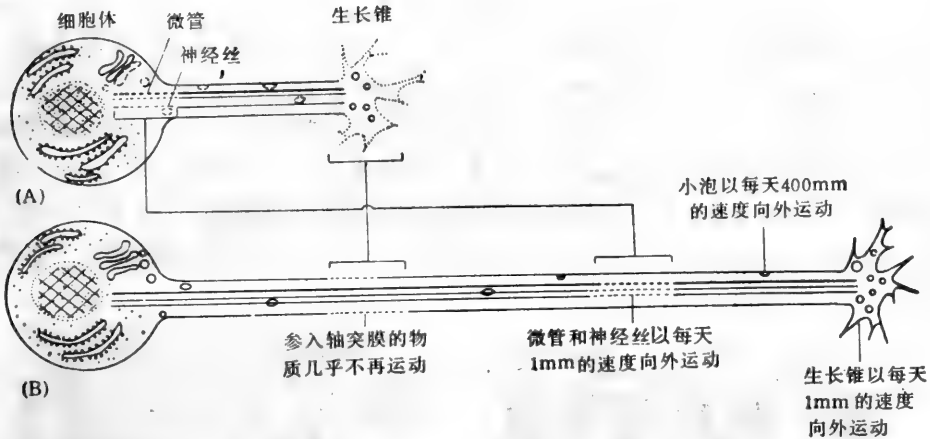


图 18-64 生长锥切面的电镜图,可见它所包含的不规则团聚小泡及光滑内质网。(Gerald Shaw 赠)

原则上讲,神经突能生长,新物质的嵌入可以发生于其基部(紧接细胞体)或其端部,也可以沿其全长发生。事实上,这些物质出现在神经突的不同组分看来是由不同部位嵌入的(图 18-65)。微管和神经丝可能是由细胞体长出,主要靠在神经突的近端加入新合成的亚单位。它们外移的速度约为每天 1mm,这和成熟神经元中轴突运输最缓慢部分的速度相同。因此这也大致相当于生长锥前进的平均速度,所以很可能在神经突生长过程

中,神经突远端的微管和神经丝既没有装配也没有分解。

另一方面,新的膜可能是在尖部加上的。生长锥是发生快速外排作用和内吞作用的部位,根据锥中含有的大量质膜小泡来看也可猜出这一点;而膜质小泡由细胞体沿神经运向生长锥是通过轴突运输的快速部分。根据这些以及其他的观察来看,膜是在细胞体内合成的,然后以小泡的形式运至生长锥,再通过外排作用而嵌入,使神经突得以延长(图 18-65)。



**图 18-65** 图解表示神经突生长过程中各部分装配的可能方式。新合成的物质在(A)用颜色表示。(B)则表示过一段时间之后同一物质的位置。微管及神经丝因在细胞体处加入新的亚单位而被缓缓地推向前进,但膜性小泡却被快速地运至生长锥,在该处纳入质膜中。与微管和神经丝不同,神经突的质膜一旦形成,位置几乎与细胞体保持不变,粘附其上的细胞外碎屑不再移动。

### 正在发育的神经突没有微管就回缩,没有肌动蛋白丝就不能前进<sup>13</sup>

生长锥主要是一个运动器官,因此必须能固着基质才前进。事实上,在培养碟中生长锥常常是神经突固着在基质上的唯一部位。因此,可以把神经突中部向一侧轻推,造成一个弯,而细胞体和生长锥仍固着原处;神经突在放松时,它又弹回成一直线。如在生长锥后的部位切断,则神经突的剩余部分就快速地缩向细胞体。显然,神经突是处于张力之下,生长锥将它向前拉。

生长锥的前进依赖于肌动蛋白丝。如果在培养基中加入细胞松弛素 B,阻止肌动蛋白聚合成丝,则生长锥就停止其微针的活动和移动。但是,它仍然固着在基质上,神经突也维持其原长度。如果在培养基中加入可以破坏微管的秋水仙素,则神经突即缩向细胞体。与此同时,在原来光滑而直的神神经突近端处长出新的微针,甚至长出新的生长锥。因此曾有人提出,微管的功能是稳定正在伸长的神经突,并限制能够出现生长锥活动的部位,正如同微管在成纤维细胞中可以控制膜起皱的部位一样。

### 生长锥能被引导沿着基质内化学成分确定途径前进<sup>14</sup>

与成纤维细胞一样,生长锥也选择它能稳固附着的部位。在培养碟的部分表面上覆以钡片(图 18-66),未覆钡片的部位暴露出基质,这部分基质可以是一般的裸露的塑料,也可以在塑料上再覆以带正电的多聚鸟氨酸。细胞膜带有负电,与钡的结合力大于与塑料的结合力,但却小于与多聚鸟氨酸的结合力。在前一种情况下,生长锥保持在钡片上而

不与塑料接触;在后一种情况下,生长锥则沿多聚鸟氨酸覆盖的部分前进,而不与钽片接触。多聚鸟氨酸这样的物质粘着力很强,所以只要用其覆盖基质,则不仅生长锥,连神经突的其他部分也粘附其上。生长锥所走过的途径,可由其后的神经突的形状看出。此外,在粘性的基质上,生长锥在前进中更常发生分枝。

在活动物中,有关生长锥所经过的基质的性质还不清楚,而且对于在正常发育中引导生长锥前进并控制其分枝的因素大部分也不很了解。但是在体外和体内都已证实,生长锥的一种接触引导现象很重要,即由其他神经纤维来引导生长。生长锥依附于已有的神经突,与之一同前进。因此,先长出的神经突就成为先锋,开辟道路,供后来纤维遵循。由于神经突与神经突之间以及神经突与生长锥之间的聚合力很强,结果在成体动物中,神经纤维总是聚集成紧密平行的束。包含由中枢神经系统至身体外周部分的轴突的肉眼可见的外周神经,便是按这种方式发育出来的,不过每个轴突随后又为施旺氏细胞所包裹而彼此隔离开来。发现有一种神经元的细胞表面糖蛋白(称为细胞粘附分子,即 CAM)促成发育中的神经突彼此之间的结合,并已经验明。已表现抗CAM抗体可抑制正发育的神经突集成束的倾向。

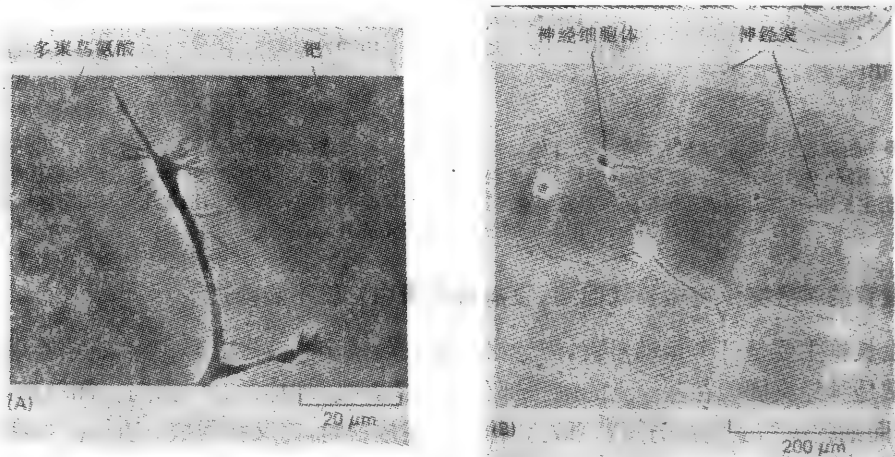


图 18-66 培养碟上的生长锥。培养碟预先覆以多聚鸟氨酸,然后再贴上钽片。因细胞表面荷有负电,故紧密地粘附在荷有正电的多聚鸟氨酸上。生长锥沿多聚鸟氨酸的通道前进而不与钽片接触。(A)系高倍相差显微镜图,显示位于边界地带的生长锥。(B)系低倍相差显微镜图;生长锥经过的途径可由所形成的神经突看出,神经突一直附着在多聚鸟氨酸上。(引自 P. Letourneau: *Dev. Biol.* 44: 92—101, 1975)

但这仍然留下一个问题,即什么因素引导先驱生长锥前进?有一个可能性(有些证据支持此说)就是,微针的作用有如“触须”,使生长锥能够探测周围环境,并能识别其他细胞表面的标记,这些标记便起路标的作用(图 18-67)。较长的微针,由生长锥便能探测较远的路标细胞或靶细胞并从而改变其运动的方向。

### 神经生长因子之类的趋化分子也可引导某些类型神经元的生长锥<sup>15</sup>

生长锥除受接触作用引导外,还受溶解于细胞外液中的分子的影响。对神经生长因子(NGF)的研究已清楚地证实了这一点。像第十三章所解释的那样,某些类型神经元,特别是外周感觉神经元和管辖平滑肌及腺体的外周运动神经元——所谓的交感神经元——需要 NGF 才能生存。这些神经元还需要比较大剂量的 NGF 才能伸出神经突(图 18-68)。在后一种情况下 NGF 必须直接作用于生长锥本身:如果将对 NGF 敏感

的神经元置于一个具分室的培养碟上，则它们只有当邻室含有 NGF 时才会将神经突伸入该室。体外试验还证明，NGF 的局部浓度梯度也可引导这些神经元的生长锥的运动方向：如果在靠近生长锥但又在前进路线之外的部位放一个含有 NGF 的微滴管，则生长锥就会转向这个 NGF 源。下文可知这种效应在活动物中的重要性。

### 生长锥必须能识别其靶及最后停止

生长锥最终必须经历一个彻底的转变。在到达靶后，它必须能识别业已到达，此时必须形成突触，还必须停止生长。因为在成熟神经元中，新的亚单位不断地加于细胞体内的微管和神经丝上，并向前输送，因此，要形成突触终末就要求神经突末端的分子活动发生改变，使微管和神经丝一到达这里就马上分散和降解

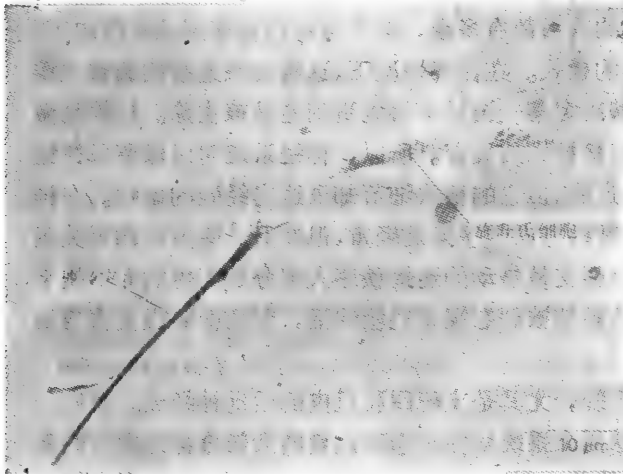


图 18-67 相差显微图：显示培养的感觉神经元的生长锥，它正向一个施旺氏细胞前进。生长锥伸出的一个微针刚与施旺氏细胞接触。  
(Jennifer Pinder 赠)

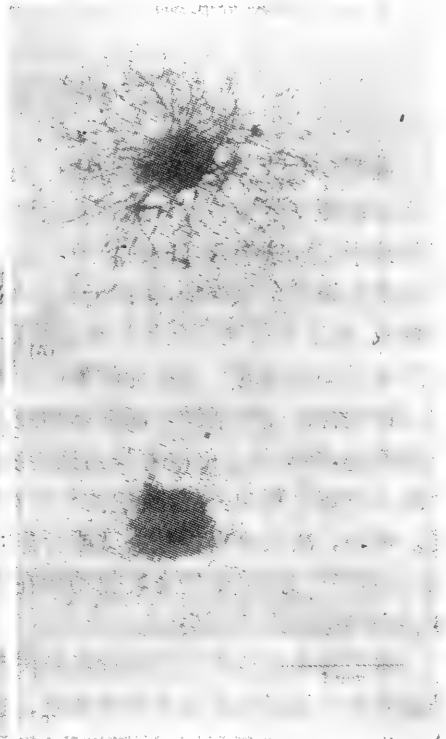


图 18-68 显微照片示培养36小时的感觉神经元。(A)培养基中如有神经生长因子；(B)未加。只有当培养基中存在神经生长因子时感觉神经元才伸出神经突。每个培养碟中还包括由神经节迁移出来的施旺氏细胞；这些细胞不受神经生长因子的影响。  
(Clive Thomas 赠)

(见第十章)。在神经终末和细胞骨架活动调整的同时，膜的周转也必须发生改变。树突在发育时要形成突触后特化，外排和内吞活动必须大部分停止。而轴突发育时形成突触前终末，生长锥的经常性外排和内吞活动必须让位于突轴传递所需要的  $Ca^{++}$  触发的外排活动及随后的膜回收作用。

生长锥如何识别其原有的靶，以及生长锥向突触终末的转变是如何引起的，这两个问题仍有待于阐明。这两个未解决的问题实为下述问题的关键——神经元如何连接起来形成功能性的神经系统。

## 小结

神经元细胞骨架主要由神经丝、微管和肌动蛋白组成。它维持神经元的细长结构,并负责细胞体与外周部分间的运输;蛋白质和脂质是在细胞体内合成后提供给他处应用的。轴突运输包括快速的顺行和逆行部分,由小泡移动的速度可达每天400mm,而缓慢的顺行部分,运送细胞骨架以及胞液的蛋白速度只有每天几毫米。细胞骨架对于发育中神经元的运动是必要的,它使生长锥能拉着其后的树突和轴突向前爬行。生长锥的行动很象成纤维细胞的行动;引导它前进的因素包括:与基质接触时的相互作用,以及某些物质的趋化影响,例如溶解在细胞外液中的神经生长因子。

## 神经肌肉连接的发育<sup>46</sup>

高等动物的神经连接的范围广大,而且复杂,研究神经发育的中心问题就是要了解为什么单单要发生某些连接而不发生另一些。这涉及几种不同机制。在很大程度上,神经元是按固定程序与适当的对象发生连接的,但做得并不是完美无缺的。形成神经连接的过程是先搞出个粗样来,神经元和突触的数目都有多余,然后再对这套初制品进行加工,经削减、修正和精调直到最后形成精确的模式。在许多情况下,这种突触连接的调整过程是受电活动影响的;神经元的放电能够决定某一突触是得到巩固还是被去除。外界刺激可以诱发神经元的活动从而影响神经连接模式的发育。所以,神经系统可以保留以往经验的痕迹,结构的总的轮廓是由遗传决定的,但它的精致细节却表达出经验的影响。在神经组成发育过程中,经验所起的作用在某些方面似乎无足轻重,但在另一些方面却至关重要。例如,决定小鸡搦翅去飞或行走时腿交替移动的连接秩序大部分是天生的而不是学来的;但另一方面,如果哺乳类动物在幼龄期被剥夺视觉经验的话,眼睛就要因失去与脑中神经细胞的连接而失明。

本节集中讨论脊椎动物神经肌肉系统,尤其是支配四肢肌肉的运动神经元。最后一节将讨论脊椎动物视觉系统的建立,这两个系统加在一起可以说明大部分神经发育的基本原则。就我们所了解,神经细胞活动的基本形式,在脊椎动物和无脊椎动物中看来都是一样的。

### 支配四肢的运动神经元是由神经管上皮发生的

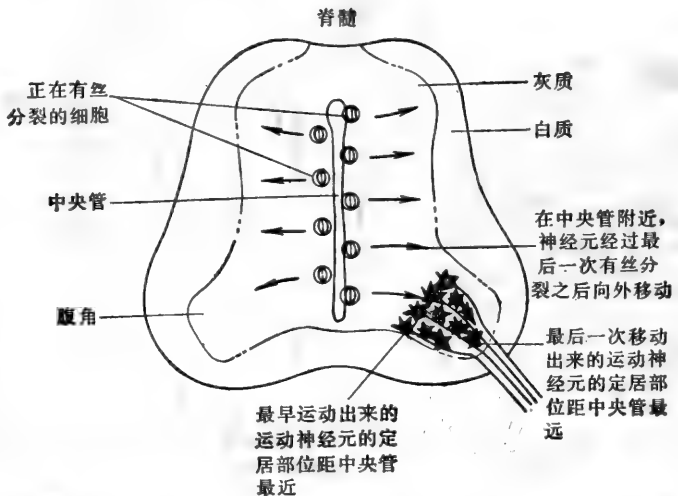
如第十五章所阐述,脊椎动物的神经系统是由外胚层的两组细胞发育而来的:一是神经管细胞,二是神经嵴细胞。神经管生长成为中枢神经系统(即脑部和脊髓),而一切胞体位于中枢神经系统之外的神经元以及形成外周神经髓鞘的施旺氏细胞都来自神经嵴。我们这里主要讨论神经管,它开始是由单层上皮组成,其中的细胞增殖产生中枢神经系统中的神经元和胶质细胞。在这个过程中,单层上皮加厚并变得复杂起来,变成具有各种细胞类型的多层结构。其中包括运动神经元,它们伸出轴突,与四肢肌肉相连。

### 辐射胶质细胞形成一个临时支架,引导未成熟神经元的迁移<sup>47</sup>

原则上讲,只要一个神经细胞与其他细胞的连接是正确的,那么这一细胞究竟位于何

处并无重要。但是,为了能建立正确的连接,细胞体至少必须位于大致正确的地点。在轴突和树突增长之前通常有一个细胞迁移阶段,在这个阶段内,未成熟的神经元由它们的出生地迁移定居在另一个部位。

用氘标记的胸苷来标记正在分裂的神经元前体细胞,就能追踪神经元迁移的路线。未来支配身体四肢的运动神经元,在接近神经管腔处经过最后一次有丝分裂之后,辐射状向外移动,定居于未来脊髓的腹角处(图 18-69)。在运动神经元的“出生日期”(它最后分裂的时间)和它最后定居的部位之间存在一定的规律性:最后生出的细胞越过先生出的细胞而定在最边缘的部位。



**图 18-69** 发育中脊髓横切面的图解,说明神经元前体细胞如何在靠近中央管的部位经历最后一次有丝分裂,然后辐射状向外移动。脊髓中灰色的区域含有许多细胞体,相当于成体神经系统中的灰质。不是灰色的部分相当于成体神经系统中的白质,它主要包括沿脊髓纵向行进,以及连接灰质不同区域之间的轴突束。(这些区域在成体中呈白色,因为含有大量髓鞘)

神经细胞体在迁移过程中是由神经管中一组特化细胞来引导的,这组细胞就是辐射胶质细胞(图 18-70)。可以认为,这些细胞是神经管原始柱状上皮的细胞,当神经管增长和加厚时,它们被牵拉成极长。每一个辐射胶质细胞都由神经管的内表面一直伸到外表面,在灵长类正在发育的脑部的某些区域,这个长度可以达到 20 mm。用电子显微镜连续切片重建的三维图像表明,未成熟的正在迁移的神经元紧紧贴在辐射胶质细胞上,显然是沿着它们爬行(图 18-71)。

辐射胶质细胞就这样连续许多天——在某些物种中是许多月——也不分裂,这与神经元及其前体细胞明显不同。最后,接近发育的终期,脑及脊髓大多数部位中的辐射胶质细胞消失了。曾有人提出,它们中有许多都转化为星形细胞(见图 18-5)。因此可以认为,辐射胶质细胞是发育工具,就像脚手架一样,对于建筑过程是必需的。但在最终的结构(成熟神经系统)中却大部没有保留下来。

#### 轴突精确地沿着确定的途径向外生长,直达特定靶区<sup>48</sup>

一个神经元迁移至适当部位后就伸出轴突,而轴突则必须能自己寻路到达应有靶区。



例如,当未来要支配四肢的运动神经元到达迁移终点时,它们就开始形成生长锥,这些生长锥穿透包绕神经管的基板,并在胚胎结缔组织中移动,趋向肌肉部位。它们是沿着明确的途径行进的,就动物体两侧神经的排列极为相似这一现象便可以证明这一点(图 18-72)。甚至用实验手

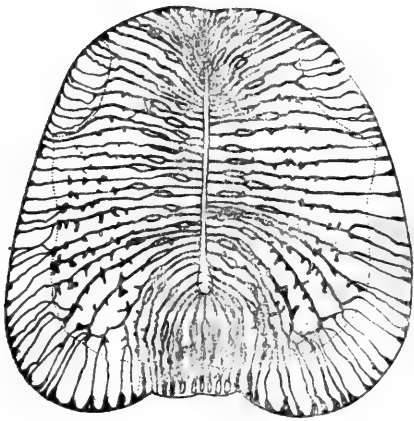


图 18-70 5 天鸡胚脊髓的横切面,高尔基染色法,显示辐射胶质细胞由中央腔一直伸向外表面。在整个中枢神经系统中,都是由类似的细胞引导未成熟神经细胞的移动。(引自 S. Ramón y Cajal; *Histologie du Système Nereux de l'Homme et des Vestébrés*. Paris: Maloine, 1909—1911; reprinted, Madrid: C.S. I. C., 1972)

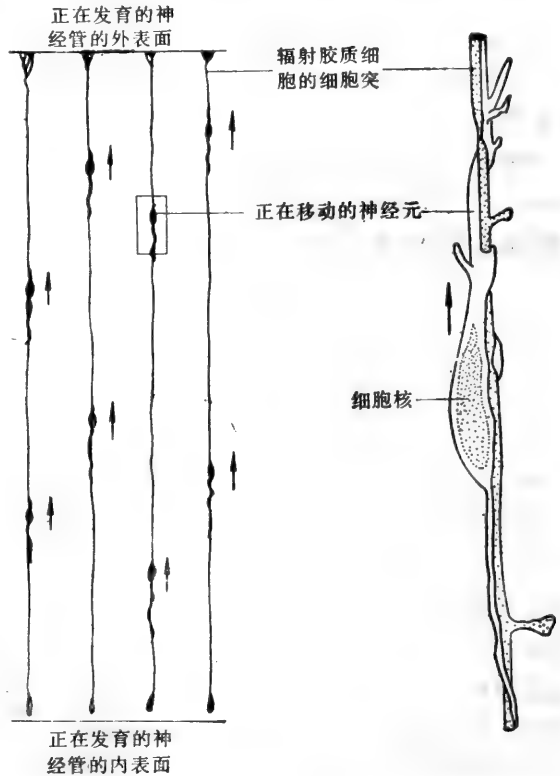


图 18-71 图解表示未成熟神经细胞沿辐射胶质细胞的细胞突移动的情况。本图解系根据发育中的猴大脑皮层连续电镜切片重建形成的图像。(引自 P. Rakic; *J. Comp. Neurol.* 145: 61—84, 1972)

段使外来轴突进入肢体,这些轴突也沿着同样的标准途径移动。可见,这些途径很像一套公路系统,生长锥自由行进。显然这些途径是由四肢内在结构决定的,但这个引导现象的分子机制仍然是个谜。在中枢神经系统内,轴突向外生长看来也是沿着类似的既定的途径,可能是由胚胎胶质细胞的局部特性标明出这些途径的。

这些途径也不断分枝,不同的支路引向不同的靶区。因此,每个生长锥在相继的叉路点上面临着一系列的选择问题。神经似乎是根据某些准确的规律来作出相应的选择,其结果是在神经元和靶细胞之间建立起一套高度有序的神经连接。在运动神经元和四肢肌肉中,清楚地显示这一点。利用逆行轴突运输现象,可以勾划出每个肌肉的神经支配模式。其方法是,在肌肉内注入某种示踪物质,其中一部分就经内吞作用被摄入到神经终末中。辣根过氧化物酶(HRP)是一种很有用的示踪物质,它所催化的反应产生有色产物,极易被检测出来。示踪剂沿着轴突被运至脊髓,借此可显示出支配该肌肉的神经细胞体的部位(图 18-73)。这些神经细胞体紧聚一团,它们在不同动物中都占据相同位置,但支配不同肌肉的神经细胞的位置却不相同。



图 18-72 8天鸡胚双翼的光镜显微图,银染色以显示神经的类型。比较左右两翼: 身体两侧神经经过的途径几近严格对称,这意味着存在一个精确引导神经向外生长的系统。

### 神经连接模式不仅由神经细胞的位置决定,还取决于细胞本身的特性<sup>47</sup>

利用实验性扰乱可以证明,脊髓和肌组织之间的精确连接是极端重要的。例如,我们可以把成年大鼠支配伸肌的神经改为与屈肌相连,或将支配屈肌的神经改为与伸肌相连。无论哪一措施的结果,都使该动物表现出颠倒的反射现象: 遇到致痛刺激时,非但不缩腿反而伸腿,使疼痛和损伤更加重。因为错误的连接导致持久性的功能障碍,所以在发育期中就建立起正确的连接至关重要。

那么,正确的连接又是怎样建立起来的呢? 是不是这些生长锥由于起点不同就被简单地引导到不同的目的地呢? 检验这个假说可以用改变它的起点,再观察所形成的连接。例如,在轴突向外生长之前,将一小段早期鸡胚神经管切下来,两端颠倒后再接上去(图 18-74)。这样,原来要支配肌肉 A 的神经元就被放于要支配肌肉 B 的神经元的部位,而要支配肌肉 B 的神经元则被放于要支配肌肉 A 的神经元的部位了。在这种情况下,只要位置的移动不太厉害,那么倒置的神经元的生长锥通常会改变途径仍与对应于它们在神经管中原先位置的肌肉相连接。这就意味着,支配不同肌肉的神经元是“非等价的”。它们不仅仅是在位置上各不相同,其内在的化学性质也不同,这就决定了它们对靶区的选择。在这种情况下我们就说: 连接模式是由神经元特异性决定的。

虽然,某些神经连接之所以形成看来是由神经元特异性决定的,但这个特异性并不能决定必然是这些连接要形成。轴突绕道与原对应的靶区形成突触的能力是有限度的: 如果运动神经元被置于远离它们原始部位的地方,那它们就可能与其他靶区形成突触。进一步讲,在成年哺乳动物与在胚胎的不同,再生的轴突可以毫无选择地与用人为使它们遇

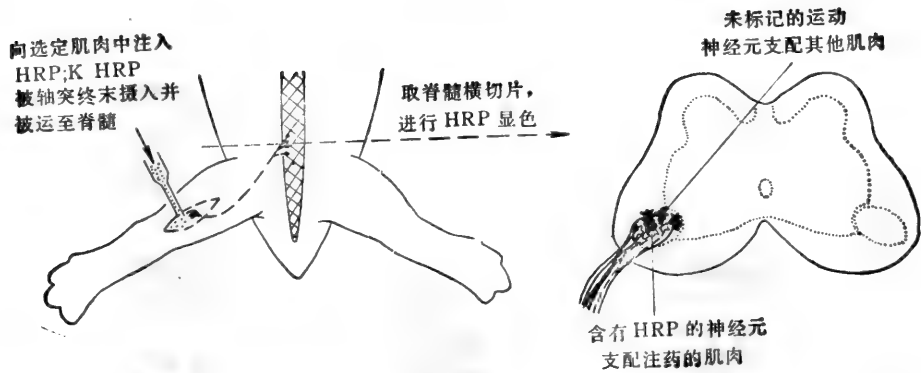


图 18-73 图解说明利用辣根过氧化物酶 (HRP) 能在轴突中逆行运输的性质可以鉴定在脊髓中是哪些运动神经元支配某个特定肌肉。注意: 支配一个肌肉的神经包含许多个神经细胞的细胞突。

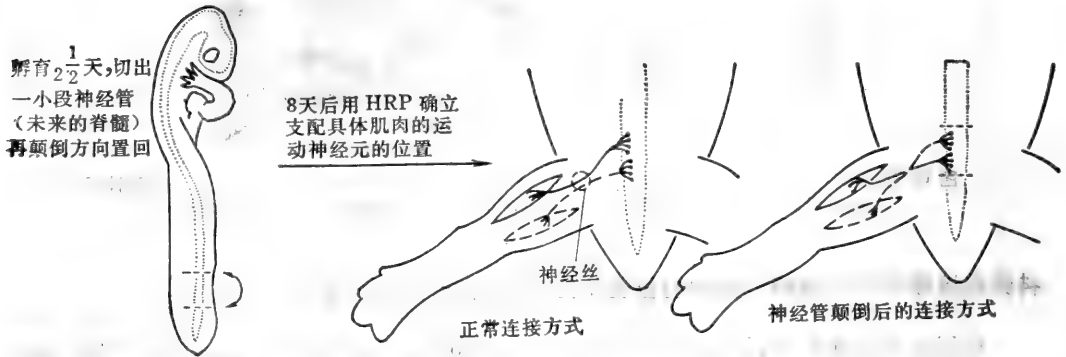


图 18-74 鸡胚实验的图解, 论证运动神经元即或被错置, 也仍能使其轴突与同它们在胚胎脊髓中原有位置相对应的肌肉连接。注意: 脊髓不同水平运动神经元发出的轴突合并进入肢体基部的神经丛, 然后再散开, 支配各自的靶组织。穿过神经丛的生长锥, 有很多靶组织可供选择。

到的任何去神经肌肉形成突触, 其实这并不奇怪, 大自然进化出神经元特异性机制是为了调控正常发育过程中而不是试验动物中神经连接的形成过程。

有充分证据说明, 视觉系统中也存在神经元特异性。在神经系统的许多部位中, 要在散在的细胞之间建立起规律的连接模式, 似乎都采用了同样机制, 这类类似于电话电缆中将不同导线用不同颜色加以区分一样。虽然, 详细的分子机制还是个谜, 但看来很可能是这样: 生长锥依靠接触特异化学标记而被引导沿着特殊的途径行进; 此外, 它们可能是被趋化性信号吸引到特异的靶区; 最后, 靠识别细胞表面特异性分子而找到它们的靶细胞。在道路选择、对信号的反应以及对靶区的辨识几方面, 神经元特异性可能都起作用。

### 未形成连接的细胞就死亡<sup>50</sup>

没有任何的生物系统的功能是尽善尽美的, 这在神经系统中尤其难以达到, 但神经系统却特别需要精确性。例如, 这是不可避免的, 某些个体携带的基因指导合成比平均值大的肌肉, 而另一些个体携带的基因则指导合成较大的脑部和较短的上肢等等。因为有性生殖中的遗传重组过程又使这些基因重新组合, 因此不能保证决定某部分身体结构的

大小和模式的基因也必然同在身体其他部分引起对应变化的基因同时存在于同一个体中。其必然结果是，在神经系统的各部分之间，以及神经系统与它所联系的其他体部之间，常常存在不配合现象。由于这种身体不同部分的独立变异性，所以生物体及其神经系统越复杂，造成失调的机率也越大。

但生物进化的结果是，神经系统的发育机制是可以调整的。许多类型的靶细胞在一定时间内如果没有得到神经支配就注定死亡。发育中的胚胎神经元如果未能与靶细胞发生连接也要死亡。这种方式可以清除连接系统中的松散的末端。通过实验可以很容易地证明这一现象。如将早期鸡胚的神经管破坏，则相应的肌肉在没有神经的情况下也会发生初期阶段的分化，但随后出现萎缩并消失。反过来看，如果肢芽在受神经支配之前就被切掉，则脊髓中的相应神经元仍向四肢部位生长，在被截除的肢芽基部产生一团神经纤维；但这些丧失运动的神经元随后全部死亡，死亡发生在正常情况下它们应与肌肉形成连接的时间之后不久。

未能形成连接的神经元的死亡机制还只能猜测。很多人都同意这样的假说：造成死亡的原因是由于缺乏正常靶细胞所提供的一种“存活”因子。根据这个学说，存活因子——可能是某种分子——被相连的轴突终末所摄取，然后再借逆行轴突运输运回到细胞体，细胞、神经因此就免于死亡。可能对于某几类神经元，神经生长因子便起这种存活因子的作用。

### 阻断神经肌肉传递的毒素可以阻止正常运动神经元的死亡<sup>51</sup>

根据上述，某些神经元在正常发育中注定要死亡。但事实上，在神经系统的许多部分中，死亡细胞的数量是惊人的多，而其原因却不清楚。例如，脊椎动物胚胎产生的神经元比它们最后需要的数量多一倍，但在神经肌肉接头建立起来之后不久，多余部分就通过神经元死亡方式被清除掉。有证据说明，大部分死亡的神经细胞已经与相应的肌肉接触了。但是，运动神经元除与肌肉细胞形成突触外，它们本身还必须接受脊髓中其他神经元的轴突而形成突触。因此，死亡的运动神经元可能正是那些没有接受到相应轴突而形成正确连接的运动神经元。

不管在胚胎中运动神经元数目的调整起什么作用，其机制显示出一种对肌肉活动的依赖性。脊椎动物胚胎刚开始形成神经肌肉接头，就盲目地扭动躯干，摆动四肢。这些运动是由于中枢神经系统内自动发放的动作电位引起的，甚至在感觉神经元已被破坏的胚胎中也可发生。如果用一种阻断神经肌肉接头突触传递的毒素(如箭毒)处理胚胎，则运动即停止。人们或许会猜想：这种处理法或者对于运动神经细胞的死亡毫无影响，或者可能增加其死亡机率。事实上，其结果正相反：在维持神经肌肉阻断期间，几乎一切运动神经元都存活。很清楚，不管机制如何，肌肉活动对于运动系统的正常发育是非常重要的，正如同感觉输入对于感觉系统的正常发育是非常重要的(见下文)：在这两种情况下，电信号都影响神经连接的维持。

### 多余突触通过一种竞争过程被清除<sup>46,52</sup>

甚至在多余运动神经元死亡以后，正在发育的肌肉上面还剩下大量的多余突触。多余的突触是由于运动神经元轴突进入肌肉组织后广泛分枝的结果。看来，每个运动性轴

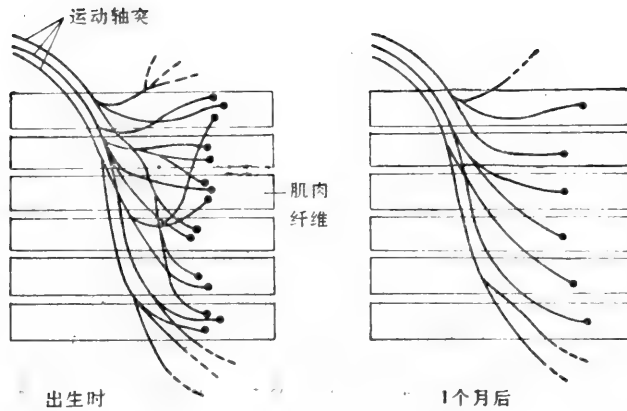


图 18-75 哺乳动物骨骼肌在出生后多余轴突消失的过程。在本图解中为清晰起见，每个运动轴突只画了几根终末分枝；事实上在典型情况下，成熟肌肉中一根运动轴突可以分枝支配几百个肌肉纤维。

突及其分枝是随机地与许多肌肉纤维形成突触，而大多数肌肉纤维受不止一个轴突的支配(图 18-75)。虽然，这可以保证每个肌肉纤维都得到神经支配，但突触却远多于最终的需要量，因为在成体，每个骨骼肌纤维上面只有一个突触，是由单个运动性轴突的某一分枝形成的。在大鼠中曾经详细地研究过在发育中这种清除多余突触的过程。例如，在大鼠腿部比目鱼肌中，出生时每个肌肉纤维平均接受五个轴突的支配，而在随后的两三个星期内，这个数目就消减到一个。显然，如果这些多余的突触是随机地被清除的话，那么某些肌肉纤维上面可能未留下任何突触，而另外一些纤维可能还被几个轴突所支配。事实上每个肌肉纤维保留一个，并且仅一个突触，这个现象就意味着突触的消除过程是竞争性的：一个轴突赢得永久的地位，而所有其他轴突不论有多少，都失去与肌肉纤维的连接。在神经系统的许多其他部位，也观察到与此基本相同的现象：产生多余的突触，再竞争性地加以消除。这似乎是一种在每个细胞的活动都具有一定随机性的情况下，建立准确连接的标准方法。其中的分子机制也是不清楚的，不过我们在下文将见到电活动对于竞争的后果具有重要影响。

### 去神经的肌肉细胞释放一种因子刺激神经细胞长芽<sup>34</sup>

发育过程在成熟时也并未中止。如前所述，成体中，一根神经被切断后仍可形成神经肌肉接头。被切断的几根轴突的末端转化为生长锥，又长回到去神经的肌肉中。在肌肉中，它们通常是在过去的突触部位重新形成突触，接头基板的特殊性质指明原有的突触部位。接头基板诱导生长中的轴突形成一个稳定的突触终末，而另外一些因子又可以造成相反的转化，从一个成熟的终末长出生长锥。当支配一个肌肉的神经细胞中只有一部分被毁时，这些因子在神经肌肉接头的再生过程中起重要作用。在这种情况下，去神经的肌肉纤维分泌出一种可扩散因子，刺激相邻的有神经支配的肌肉纤维上神经终末的新的生长锥长芽。这些芽长出来重新支配了去神经的肌肉纤维。在这种情况下，神经供给由相配的靶区大小来调整，不是通过消除多余的神经结构，而是靠扩张神经供给。

在骨骼肌中尚未验明长芽因子。平滑肌中也观察到类似现象，已证明神经生长因子可以根据靶区的需要调节神经支配的供应情况。去神经引致平滑肌释放 NGF，而 NGF

则刺激轴突生长至肌肉,使得恢复其神经支配。

NGF 是第一个被发现的调节神经发育的物质,NGF 的化学鉴定就使我们能在分子水平上分析其作用。虽说我们正在逐步了解外周神经系统某些部分突触形成的分子基础,但对于中枢神经系统来讲,我们距离目的尚远。但就是在中枢神经系统中,也开始可以看到一些突触形成的普遍规律,这将在下节中描述。

## 小结

脊椎动物中枢神经系统的神经元和胶质细胞是由神经管上皮细胞发生的。这些年轻的神经元完成最后的一次细胞分裂之后沿着辐射胶质细胞突向外移动,定居于新的位置,再伸出轴突和树突,循确定的途径形成有规律的连接。神经肌肉连接的形成,似乎是受神经元特异性的指导:决定支配某一肌肉的运动神经元的表现就好象它们具有一种独特的性质,使它们在解剖位置颠倒的实验条件下仍然能支配原有的靶细胞。未能形成连接的神经元通常死亡,甚至已形成连接的运动神经元也大量死亡。这些细胞的死亡表现依赖于电活动:阻断神经肌肉接头处突触传递的毒素可以阻止细胞死亡。存活运动神经元先是制造出过量的突触,每个肌肉细胞接受来自几个不同运动神经元的轴突分枝,随后这多余的突触通过一种竞争过程被清除掉,每个肌肉细胞上只留下一个突触。如果将一个肌肉细胞完全去掉神经,这个细胞就会释放一种因子,刺激临近部位的轴突长芽,使其能够再度得到神经支配。

## 神经元定位分布图和视觉系统的发育<sup>54</sup>

脑内的大量神经元只有少数几个功能类型,可以根据它们的外形、连接及所分泌的神经递质大致加以区别:属于同一功能类型的神经元,其细胞体通常位于同一部位,连接方式和发育方式也相似。如果这样一组神经元成团,则称为神经核。如果成片,则称为神经层。脑内的典型神经核,可以包括半打左右的不同类型的神经元,组成一个大的功能单位,借助大束的轴突与脑内其他神经核或神经层相连接,这些轴突束称为神经纤维束。因此,对脑部进行解剖学描述首先就是列出所有神经核和神经层,详细说明其间的连接。

描述的第二步,就是比较属于同一类型但在一个神经核或神经层中占据不同位置的各个神经元,看它们究竟投射到下一组神经元的哪一个确定部位?一般讲来,投射方式是有规律的,遵循着一个简单而有力组织原则:一个组中的相邻细胞投射到下一组中的相邻部位。这种连接模式的结果即形成一种由一组神经元到另一组神经元的连续定位分布图(见图 18-51)。

如前所讨论,这种安排对于视觉系统中感觉信息的加工过程是很重要的,因为外部世界在网膜上聚焦形成的二维图像可以通过一系列的中继站,定位到脑部片状的视皮层上。这同一原则也适用于其他感觉类型:脑部包含通过触觉感受器形成的身体表面的定位分布图,也包括按声调高低排列的声谱定位分布图,等等。在所有这些情况中,每一大组中的许多神经元并联地对信息进行加工,这些信息有类似性质,但来自经验世界中的不同区域。这个定位过程的连续性,就保证了处理紧密相关的信息的神经元位于相近部位,从而得以交互作用进行信息加工。而且在每一个层次,定位的规律性又保证了信息内容在



加工过程中始终维持其相对关系,与经验世界中的特定区域保持对应。因此,在脊椎动物脑部机能组合中,这种神经连续定位图的方式是极为重要的,然而它们是如何发育起来的呢?这个问题可以作为进一步讨论视觉系统中神经连接形成机制的起点。

### 神经元特异性表现在控制视觉世界由网膜向顶盖的定位<sup>55</sup>

从发育观点来看,研究得最透彻的神经元定位分布图就是两栖类和鱼类中由视网膜到视顶盖的定位分布图。(视顶盖是脑部的一个片层区域,在低等脊椎动物中接受主要的视觉输入。)在两栖类和鱼类的许多物种中,如果切断由视网膜轴突组成的自眼至脑的视神经,它还会再生。切断神经使动物失明,神经再生使动物在几个星期或几个月后又恢复视力。再生的轴突和正常动物中的轴突一样,也在视网膜和顶盖之间形成连续的定位关系。连接模式可以用电生理方法勾画出来,在顶盖的选定部位插入记录电极,再在动物面前摇摆一个小物体,以查明这个顶盖部位接收视野中哪一个位置的刺激。

如果切断视神经,并将眼球在眼窝中上下倒置,则颠倒的视网膜还可再生出它与顶盖的连接,从而使动物恢复其视觉。但是恢复后所见到的外部世界却是上下颠倒的:如果在上方摇动食物,它不是向上而是向下扑,等等。电生理勾画出的定位表明:这是因为视网膜的每一部分与顶盖中对应于它原有位置的部分发生了连接(图 18-76)。这与部分神经管被倒置所见到的现象极为相似,这也可用神经元特异性加以说明。仿佛在发育过程中,视网膜中的每一个细胞都被赋予一个特异性的位置标记,以后无论把它放在什么部位,它都能与顶盖的某一区域相连接。根据神经元特异性的基本假说(原来提出这个假说就是为了解释这些现象),视网膜细胞的轴突能识别顶盖中固有的靶部位,是因为顶盖细胞本身随其位置之不同,也携带有相应的(或互补的)化学标记。根据这个学说,形成连接的规律是,突触前(视网膜)细胞上的标记必须与突触后(顶盖)细胞上的标记相匹配。

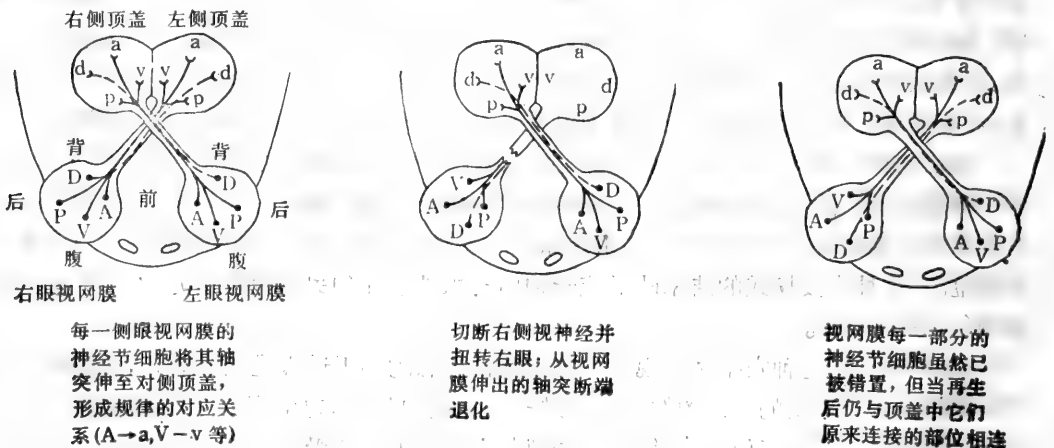


图 18-76 两栖动物的一只眼被扭转后眼与脑部之间重建联系的情况。被扭转眼的每一部分发出的轴突仍与顶盖中同它们原有位置相应的部分连接。因此,例如光线落于扭转视网膜的腹侧,则动物会感觉它落于背侧。

原则上讲,神经元特异性机制可能具有普遍的重要性,在整个神经系统中都由它决定细胞之间的连接。但实际中,虽然在很多地方找到证据说明神经元特异性的存在,可是一



直难以确定它在神经组成过程中究竟起多大作用。但是近来,已经向揭示视觉系统特异性分子基础的方向迈出了重要的一步。借助单克隆抗体方法,已能在鸡胚视网膜细胞中鉴定出一种细胞表面糖蛋白,这种糖蛋白,正像我们假设的神经元特异性标记一样,可以根据所在位置的不同而将视网膜细胞一一标记出来。这种标记物的浓度是沿着视网膜渐变的,在一级比另一级高 35 倍,而且它存在于,即或不是全部、也是大多数的视网膜细胞类型中。在胚胎发育的第四天时,已可检测出这个浓度梯度,而以后在视网膜生长过程中一直维持这个梯度。因此,它可能反映了在胚胎早期赋予细胞的位置标记,而此后这一标记一直保持着,成为指导神经联系形成的因素。

### **神经元特异性并不对神经元定位分布图的形成具有绝对的控制能力<sup>56</sup>**

虽说用神经元特异性解释视网膜顶盖间定位分布图的发育似乎能使人满意,但是更详尽的研究表明,事实上这个规律并不那么简单,也不那么明确。例如,毁掉一半视网膜,然后在以后的几个星期和几个月中的不同时间记录剩余的另一半视网膜与顶盖的连接模式。发现来自剩余的视网膜细胞的轴突终末逐渐转移,并仍然按一种规律的方式散开而与整个顶盖都发生连接。反之,如果毁掉一半顶盖,则由整个视网膜投射来的纤维又逐渐以一种规律的方式收缩到剩余的另一半顶盖上。

要解释这些现象可以假设,有几种不同的机制共同控制连接模式如下:(1)进入的轴突争着形成突触;(2)顶盖中未受神经支配的或去神经的靶细胞,就像去神经的肌肉细胞一样,也产生出促进新分枝形成的刺激,使突触前神经终末可以根据靶组织的数量调整其分布;(3)来自相邻视网膜细胞使它们能与顶盖中相邻部位形成突触的轴突之间具有一定的相似性,这就使神经连接紧密相接形成连续的定位分布图,即或投射纤维发生整体移动也如是。除上述控制手段之外,神经元特异性还有助于确定定位分布图的方向。根据对特异性的这样一种理解可知视网膜某一特定区域的神经元由于具有独特的化学性质而倾向于与顶盖中相应区域形成连接,但并非必然如此。

虽然这样的一些原则在正常发育中共同合作,协助建立一个规则的定位分布图,但在人为的实验条件下,却能产生互相矛盾的效应。因此,很多实验现象很难解释,而上面这段话部分是属于臆测。不过,来自视网膜顶盖系统的证据和来自神经肌肉系统的证据都能引出同一普遍性结论:神经元特异性是存在的,但它并没有绝对的控制能力;连接的形成还受其他影响的调节。

### **幼年哺乳动物的视觉连接是可以调节的,并且对视觉经验具敏感性<sup>57</sup>**

在哺乳动物中,不容易对动物生前形成视觉定位分布图的早期发育过程进行实验研究,而且当视神经被切断后,视觉连接也不能再生。但是视觉系统在出生时并未成熟,可能在出生后的头几个月或头几年,视觉系统能根据视觉经验进行一些精细但却极为重要的调整。如果视觉经验在一个特定的敏感期内有缺陷,则这一调整过程将大受影响。一个常见的例子就是“斜眼”。斜视的儿童常常养成只用一只眼的习惯,另一只眼永远斜视,其视网膜很少接受一个敏锐聚焦的图像。如果斜视得到纠正并教导儿童使用双眼,则在长大时两眼的功能还可能完好。但是如果斜视在整个儿童期未得到纠正,则未使用的眼睛就会永久性地丧失几乎全部视力,而且是镜片不能矫正的。眼球本身的外观和结构均正常,

缺陷发生于脑内。

应用前述的电生理技术对哺乳类视觉系统中个别神经元的功能进行详尽研究，已能找出上述病变的细胞基础。其意义超出视觉系统范围，因为这些发现清楚地表明经验能够影响脑的结构，因此也影响脑以后的功能。这些发现突出地说明了感觉刺激对于儿童发育的重要性，这些发现还提供了一个细胞基础，可用以说明成年人的生活经验如何在头脑中留下痕迹。

### 在脑部的视觉皮层中，来自两眼的定位分布呈交替的条带<sup>58</sup>

在讨论经验对视觉系统的影响时，我们将着重讨论综合双眼的输入以产生双眼视觉的突触连接的发育。要解释发育现象，需要弄清成体视觉系统的解剖。

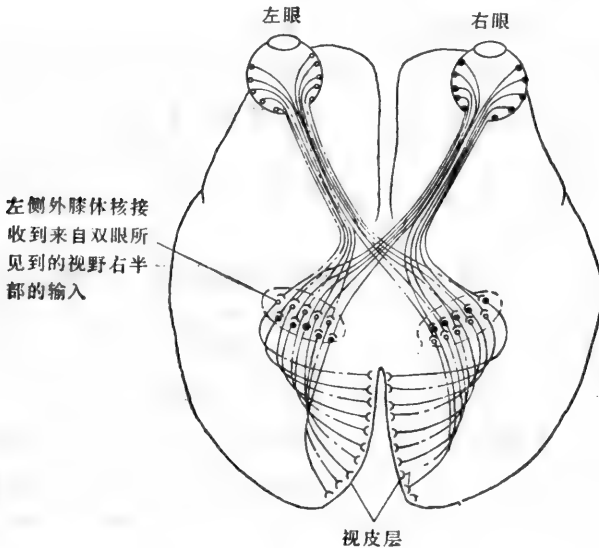


图 18-77 人类主要视觉途径的图解。来自双眼的输入又重新分布，使有关的信息流集中于脑的同一区域。注意：每个眼左侧得来的信息（对应于视野的右半部分）都传递给大脑的左侧，另一侧的情况也类似。

在猴或猫之类的哺乳动物中，两只眼见到的视野几乎相同，而轴突行进的路线使所对应的外部世界同一区域的两路信息在脑内汇聚于同一部位（图 18-77）。因此，在左侧视皮层中，有两个对应于右半侧视野的规则的定位分布图，一个来自左眼，另一个来自右眼。在成体脑内，这两个定位分布图几乎但不是绝对重合。来自两眼的输入分别集中在交替排列的窄带（0.4mm）上，这些条带称为眼优势柱。在一个眼内注射放射性氨基酸就可以

证实这一点。这些被标记的分子被视网膜神经所摄取，并由轴突运输送至大脑皮层，途中还要通过某种方式跨过中继站（外侧膝状核）的突触。对皮层切片进行放射自显影，可见标记的条带与未标记的条带交替存在，前者的输入来自标记眼，后者的输入来自未标记眼（图 18-78）。

### 活动的突触倾向于替代不活动的突触<sup>59,59</sup>

主要在猫和猴中，还曾使用相同的放射自显影方法来研究这些眼优势柱是如何发育的。开始时，还见不到眼优势柱，来自两眼的投射纤维互相重叠，所以视皮层的每个区域都接受来自双眼的输入。在后来，（典型情况下是在出生后的头几个星期）投射纤维才聚成交替的条带，相邻条带内的神经元主要接受来自不同眼的输入。在这个过程中，也是先产生过量的突触，然后当重叠的轴突终末分别缩回到各自的范围内时，多余轴突便消失了。这一个步骤与视觉经验有多大关系，目前的意见尚不一致。但是业已肯定，就是在眼优势柱已形成之后，还有一个阶段，阻断视觉仍能影响这些优势柱，下面的实验可以说明



**图 18-78** 正常猴视皮层中的眼优势柱。一眼内注入放射性脯氨酸,使动物存活 10 天,在此期间内,放射性标记物被运输到皮层中接收来自该眼的输入部分。沿脑表面的切线方向制作切片,再进行放射自显影。在暗视野照明下,盖在放射活动部分的银粒看去很亮,背景较暗。本图由好几片经皮层不同层次的连续切片综合而成。与标记眼(亮带)相连的眼优势柱和与未标记眼(暗带)相连的眼优势柱宽度相等。(引自 D. H. Hubel, T. N. Wiesel, and S. Le Vay: *Philos. Trans. R. Soc. (Biol.)* 278: 377—409, 1977)

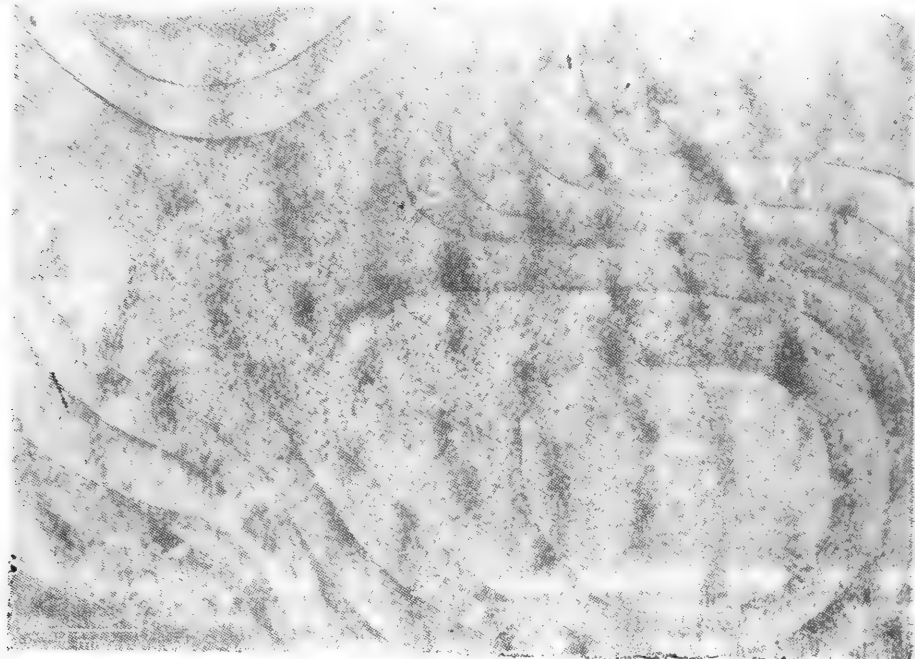
这一点。

实验所使用的是两只出生三周的猴子,此时眼优势柱已经形成。一只猴子任其正常发育,而另一只猴子则在以后的几个星期中覆盖其一只眼睛。在这个敏感期间,覆盖一只眼的后果,就是造成该眼永久性失明或半失明。但就细胞水平而论这意味着什么呢?在每只猴子的一只眼中注入放射性氨基酸,隔几日待标记物内运后将其杀死。对正常猴大脑皮层进行放射自显影,可见与右眼相连的约 0.4mm 宽的眼优势柱,间隔以与左眼相连的具相同宽度的眼优势柱(图 18-78)。但观察一只眼被遮蔽的猴时则发现严重紊乱:与被遮蔽眼相连的优势柱萎缩到几乎没有了,而与正常眼相连的优势柱却扩大到约有 0.8mm(图 18-79)。这意味着,来自两眼的轴突争着形成突触,而竞争的后果取决于电活动:由不活化轴突形成的突触趋于被排除,而活化的轴突则趋于维持其突触,并形成更多的突触,由于视觉经验发生作用是通过使竞争的一方占据优势,所以同样剥夺双眼视觉,例如使动物处于黑暗之中,其结果便不那么明显了。

#### 同一细胞上的同步活化的突触相互强化而不同步的活化突触为存活而竞争<sup>57,60</sup>

应用前述的电生理学技术来研究视觉皮层中每个细胞的功能,使我们能更详细地了解双眼视觉所需的神经元连接的发育情况。携带视觉信息进入皮层的轴突,在皮层的某一中间层中形成突触,这一层各个神经元(至少在猴中)大部分是单眼驱动;本层的典型神经元只对来自一只眼(或左或右)的刺激产生反应,而对来自另一只眼的刺激则不发生反应。眼优势柱在本层中最为明显。在这一层的或上或下的细胞则与视觉加工的

以后步骤有关。这些细胞大部分是双眼驱动：它们接受来自双眼的输入，而且只有当双眼同时接受适宜刺激时，反应才达到最大值。



**图 18-79** 猴视皮层的眼优势柱，此猴在发育的敏感期中一眼曾被覆盖。在另一眼内注射放射性肺氨酸，并按图 18-78 的图注中所描述的方法进行放射自显影。与缺乏视觉经验的眼相联系的眼优势柱(暗带)异常地窄，而与另一眼相联系的眼优势柱异常地宽。如果标记的是缺乏视觉经验的眼，则会见到相反的图形，窄的亮带与宽的暗带相间。(引自 D. H. Hubel, T. N. Weisel and S. Le Vay: *Philos. Trans. R. Soc. (Biol.)* 278: 377-409, 1977)

早期丧失视觉对皮层细胞又可造成什么影响呢？首先，由上述实验也可料到，如果一只眼一直被覆盖直至实验时，则受该眼影响的皮层细胞就会亏缺：在所有层次中，绝大多数神经元都只受保持视觉的眼睛的影响了。但是，如果使一个幼年动物仅仅不接受双眼刺激，即只让每只眼个别地接受视觉经验，但永远不让两只眼同时接受，则又会发生什么情况呢？一个方法是隔日遮盖不同的眼睛，这时对每只眼单独进行测验就会发现，每一层的皮层细胞还是象通常那样受单侧刺激的影响，但是如果对两只眼睛同时进行试验，就会发现几乎再也没有皮层细胞是受双眼影响的。显然，在幼年动物中，要使双眼的视觉输入能通向皮层细胞，就需要有双眼的视觉经验。这就意味着，要形成持久的双眼联系，传导来自每只眼视觉输入的不同中间神经元，不仅要与同一个轴突后细胞形成突触，而且必须在生命的早期阶段同时受到刺激。

所谓同时要达到什么样的程度呢？回答这个问题，可以养一只猫，让它的两只眼总是在不同的时间看到同一景象。如果用右眼看和用左眼看之间的间隔少于几秒钟的话，还可以发育出正常的皮层联系；如果超过 10 s，则受两眼驱动细胞就会明显亏损。

这种对于完整脑部的研究为下述细胞活动的一般规律提供了证据：与同一突触后细胞形成突触的不同神经元，如果它们同步发放，或者发放的时间间隔不超过几秒钟，则会互相加强各自的突触；如果它们的发放的时间间隔超过这个限度，它们就会竞争起来，直到突触后细胞只被其中的一个神经元所控制。简言之，同步发放建立汇聚连接，我们称此

为联合性突触形成律。因此,动物的双眼经常见到同样的景象,这种视觉经验就逐渐记录在视觉皮层的线路图中。在这方面,脑的结构反映了动物自身的经验。

### 脑内发育出的连接模式反映了外界事件间的规律联系<sup>61</sup>

有证据表明,联合性突触形成律在其他神经系统的发育过程中还起到另外的重要作用。例如有人提出,它可能保证不同神经细胞群之间的神经定位分布图的连续性。轴突通常分出许多末端分枝,支配相邻的大量靶细胞。一个层次中两个相邻的神经细胞常在同一时间触发,因此就倾向于在下一层次中与同一靶细胞形成突触。所以,第一个层次中的相邻神经元就趋向于支配下一层次中相邻并且部分重叠的靶细胞群。

联合性突触形成律似乎代表了感觉系统的重要组建方式。原则上讲,它提供了一个普遍的机制,使大脑能够调节其内在的联系,从而对外界的经常相关的感觉现象作出特异性反应。或许正是通过这种方式,脑才能够学会辨识外界事物特征的规律性组合,并且能用自身的结构和功能来记录下外界事物间的联系。这样一种能力正是联想性记忆的本质。

还不能肯定,成年人生活中记忆的获得是依赖于突触的形成或消除,还是依赖于更细致的改变。但是,对双眼视觉连接的发育的研究清楚地证明,用细胞活动的一个简单规律就足以解释神经系统形成的复杂现象。由于关于联合性突触形成的分子机制还一无所知,所以这个规律又给我们提出一个细胞分子生物学中的尚待解决的问题。但是它也给予我们希望,解决这个问题将使我们可以对脑的功能结构获得新的了解。

### 小结

在两栖类和鱼类中,视网膜细胞的轴突主要通向视顶盖,它们在顶盖上将视觉世界投射成有规则的定位分布图。如果切断视网膜轴突,它们可以再生,再次形成有规则的定位分布图。如果旋转视网膜,则再生的轴突就会将倒置的视网膜细胞与相应于原来位置的顶盖细胞连接在一起,仿佛是受神经元特异性的引导:视网膜细胞似乎是随其在视网膜中的位置不同而具有不同的标记,它们倾向于与具有相应位置标记的顶盖细胞相连接。同时,在视网膜轴突之间存在有竞争性的和合作性的相互作用,使它们能分布开来与全部现存的顶盖表面形成联系。

哺乳动物中,在出生后的一个关键时期内对视觉经验高度敏感。如果一只眼被丧失视觉经验,则该眼在视皮层中所占的区域便被另一眼所取代。如果两眼从来不同时使用的话,则双眼视觉所需要的皮层连接就建立不起来。这个现象说明了神经细胞活动的一个普遍原则:与同一靶细胞相连的不同神经元,只有在它们同时共同发放的情况下,才能保持它们的突触。这种联合性突触形成规律代表一种能使脑部的结构得到调整,以反映外界事件之间的连接的机制。

[全如斌译 鲍 璋校]

## 第十九章 植物细胞的特征

任何人都能区别有花植物和哺乳动物。甚至即使确定某个细胞是植物细胞还是动物细胞，通常也很容易，虽然有时也有争议。但是当分析水平进入细胞以下——到达细胞质、细胞器和分子水平时——植物界和动物界之间的相似性便超过了它们之间的差别。区别植物和动物的线粒体、细胞核或者核糖体，要求繁复的程序；许多细胞内组分例如微管，根本无法区分。植物和动物之间的区别不在于基本的分子特性，例如 DNA 复制、蛋白质合成、线粒体 ATP 的产生、或细胞膜的基本分子结构等方面，而在于细胞和组织的高一级的功能。植物界和动物界之间的大部分区别都是通过进化的多样化过程发展来的，而这一切可以溯源于两个基本事件：一是通过光合作用固定二氧化碳（见第九章）；二是植物的祖先制造出坚硬的细胞壁，本章就要讨论这两个事件所导致的后果。

### 细胞壁的重要意义

植物细胞壁是一种特化的细胞外间质，紧贴于植物细胞质膜的外表面上。虽然，大多数动物细胞的表面也有作为细胞衣或多糖被一部分的细胞外间质成分，但植物细胞壁通常要厚得多，坚固得多，更为有组织，而最重要的是它更具刚性。由于进化出更具刚性的细胞壁（其厚度由  $0.1\mu\text{m}$  直到几个微米），植物就丧失了运动的能力，因此也就没有发展出肌肉、骨骼和神经系统。事实上，动植物之间在营养、消化、渗透压调节、生长、生殖、细胞间通讯、防御机制以及形态等各个方面的大部分区别都可溯源于植物细胞壁。

细胞壁给植物细胞提供了一间房屋。每个细胞壁与相邻细胞的细胞壁互相作用，将细胞结合在一起，形成完整的植株（图 19-1）。细胞壁还组成一些通道供植物体内的液体循环和细胞间通讯。因此，细胞壁所担负的功能在动物体内是由骨骼、皮肤和循环系统完成的。要完成这些功能就进化出具有各式各样组成和结构的细胞壁。植物体内的不同细胞类型，正是根据细胞壁的外形和性质来辨认并加以分类的。事实上 1663 年虎克发现的小室（cells）并命名为细胞的正是在简单显微镜下可以看到的软木的厚细胞壁。本章中我们将考察植物细胞与其周围环境作用的方式。我们先从描述细胞壁本身的性质开始。

### 细胞壁由包埋于一种多糖和蛋白质基质中的纤维素纤维组成<sup>1</sup>

在多细胞植物中，新形成的细胞与它们的最终体积相比是很小的。新生植物细胞的细胞壁不象业已停止生长的细胞的细胞壁，它们比较薄，而且只是半刚性的。正在生长的细胞的细胞壁叫做初生细胞壁（图 19-2）。已充分成长的细胞或者保留其初生细胞壁——有时初生细胞壁大大加厚，或者在某些情况下又在其外沉积下新的、坚韧的、具有不同组



成的壁层,称为次生细胞壁。

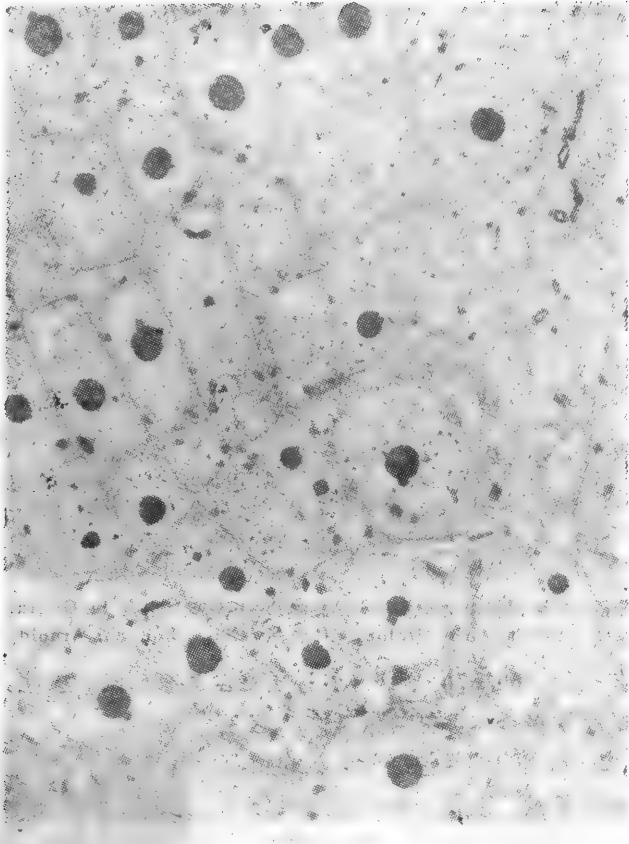


图19-1 灯芯草根尖的电镜照片。示具坚硬的细胞壁的细胞,由于细胞分裂顺序的规律性,造成细胞有组织的格局。(B. Gunning-赠)

虽然,高等植物初生细胞壁的结构细节变异很大,但正像一切细胞外间质一样,它们也是根据一个普遍原理组成的:它们的强度来自许多长而且具有韧性的,由蛋白质和多糖间质集合在一起的纤维。这种长纤维包埋于无定形间质之中(图 19-3)的建筑原理,也已应用于诸如玻璃钢或钢筋混凝土等常见的建筑材料中。在高等植物细胞壁中,纤维通常都是由一种多糖(纤维素)制成的,纤维素是地球上存量最多的有机大分子。但是基质却主要由另外两类多糖组成——半纤维素和果胶(图 19-4)。其具体组成在种内和种间有很大的变异,但基本的结构始终一样:纤维和基质分子借共价键和弱相互作用交联成复杂的结构。由于高度复杂,我们还未弄清细胞壁中所有的分子,也不确切知道它们交联的方式。

#### 纤维和基质多糖形成复杂的交联结构<sup>1,2</sup>

一个纤维素分子是由几千个葡萄糖单位组成的直链状分子,这些葡萄糖单位都是借 B1 → 4 糖苷键而共价结合的。这种连接使每个分子具有一种扁带状结构,内部的氢键使这种结构得以稳定(图 19-5)。在相邻纤维素分子间的其他氢键,则使这些带状分子牢



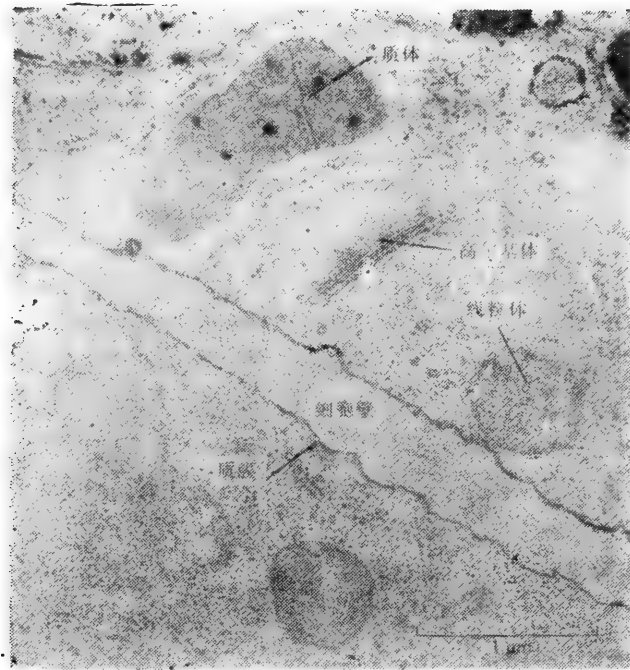


图 19-2 水芹根尖的电镜照片,示分隔两个细胞的初生细胞壁。(引自 B. Gunning and M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

固地彼此平行连在一起, 60—70 个纤维素分子链全具有相同的极性, 因此就构成极长而且高度规律化的结晶状聚合体, 称为微纤维。这些微纤维 (见图 12-62) 的外面包绕着大量的包装不那么严密的纤维素链, 以及一些半纤维素分子。

半纤维素一词是指一类庞杂的具分枝的基质多糖, 它们与纤维素微纤丝的表面以及它们彼此之间紧密而非共价地连接在一起, 因此, 它们覆盖在微纤丝之外并通过氢键将微纤丝交联成复杂的网络。半纤维素有许多不同的类型, 但是它们都具有一个由一种糖组成并以  $B1 \rightarrow 4$  键连接的长的线性骨架, 并由此伸出许多由其他糖类组成的短侧链 (图 19-6)。半纤维素上的特种糖类随半纤维素的类型而异。而在纤维素微纤丝表面形成氢键的是半纤维素分子中的主糖链。不同细胞制造的特有半纤维素变异很大, 取决于植物的种类及其发育阶段。

细胞壁多糖的第三个主要类型是果胶——一种庞杂的、分枝的、并高度水化的多糖, 其中包括许多带负电的半乳糖醛酸残基 (图 19-7)。由于带负电, 果胶易与阳离子结合; 在果胶分子溶液中加入  $Ca^{2+}$  时,  $Ca^{2+}$  就将果胶分子交联形成一种半刚性的凝胶。有证据表明,

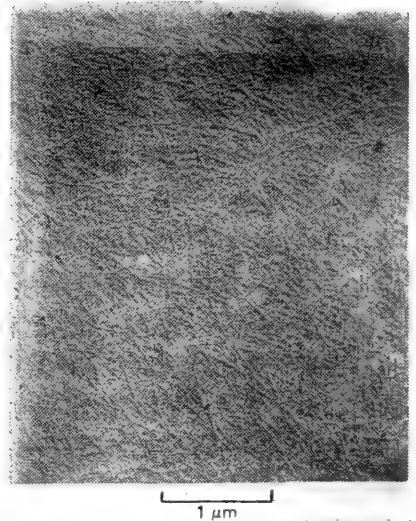


图 19-3 初生细胞壁的纤维素微纤丝。在这个金属投影标本中, 细胞壁的基质分子已被溶去, 显示一种显然是随机组成的纤维素微纤丝网络。在某些初生细胞壁中, 微纤丝要较此规则得多。  
(A. B. Wardrop 赠)

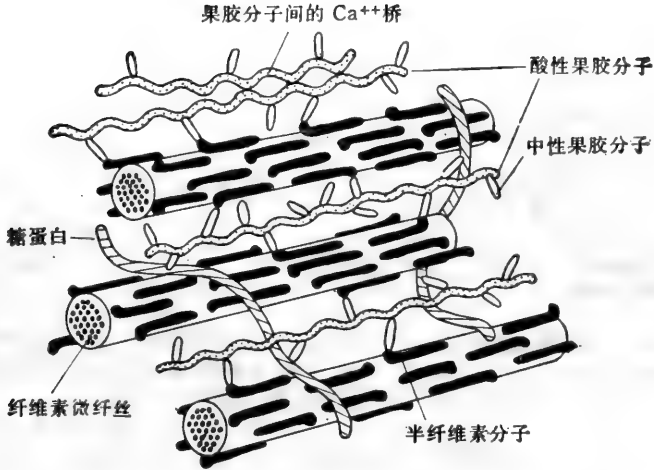


图 19-4 图解示初生细胞壁的两个主要成分纤维和基质互相连接的可能方式。半纤维素分子(例如木葡聚糖)是借氢键与纤维素微纤丝的表面相连。其中有些半纤维素分子又通过短的中性果胶分子(如阿拉伯半乳聚糖)与酸性果胶分子(如半乳糖醛酸鼠李聚糖)交联。细胞壁糖蛋白可能附着在与果胶分子上。纤维素微纤丝的详细结构见图 12-62 和 19-5。

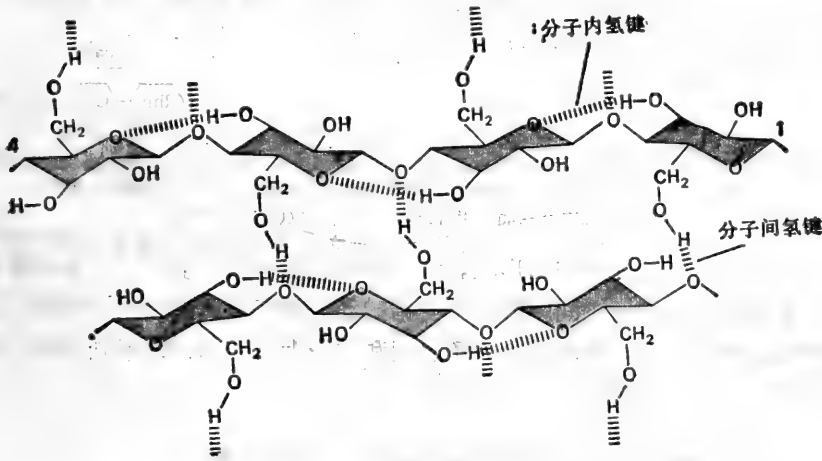


图 19-5 纤维素中两个  $\beta 1 \rightarrow 4$  连接的葡萄糖链。分子内氢键稳定每个链;分子间氢键则使同一微纤丝内相邻各链紧密交联。

类似的 $Ca^{++}$ 交联有助于将细胞壁组分结合在一起,但是使细胞壁结为整体的具体连接方式还不清楚。在胞间层中,果胶含量最多,这里是相邻细胞的细胞壁结合的部位。这一层可在某些地方裂开,形成见于许多组织中的细胞间隙(图 19-8)。

除了上述三类多糖之外,初生细胞壁还含有少量蛋白质。主要的蛋白质含有大量的少见氨基酸(羟脯氨酸)的残基。我们在胶原中曾见到过这种氨基酸,而胶原正是动物中的细胞外间质蛋白质。但是,在植物中,羟脯氨酸以及许多丝氨酸残基与短的低聚糖侧链相连,组成糖蛋白。因为很难提取出糖蛋白而不破坏细胞的结构,所以看来糖蛋白与纤维素、半纤维素和果胶等分子在细胞壁的复杂多糖基质中是紧密地结合在一起的。

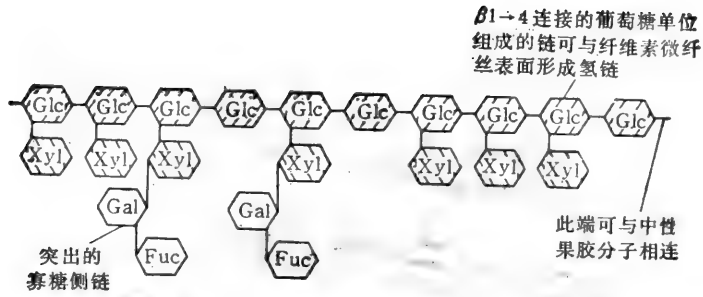


图 19-6 典型有花植物细胞壁中的一个半纤维素分子。其中的骨架是一个由葡萄糖残基组成的纤维素样链,此链借氢键与纤维素微纤丝的表面相连。本例为一木葡聚糖,几个葡萄糖单位上都附有木糖。可能还有其他糖类如半乳糖和墨角藻糖。

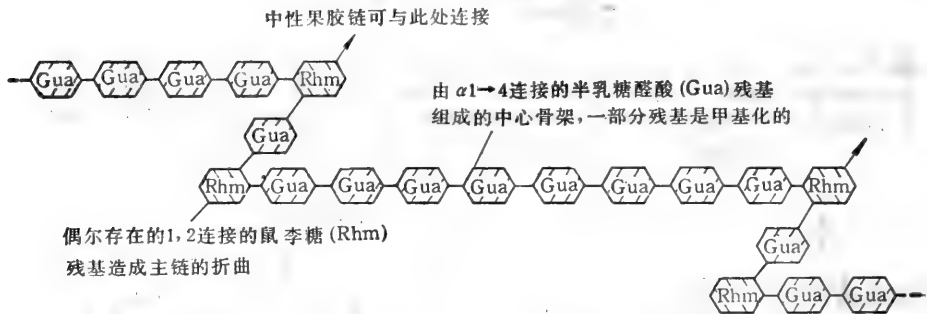


图 19-7 高等植物细胞壁中的一个酸性果胶分子(半乳糖醛酸鼠李糖)。半乳糖醛酸残基组成带负电荷的直链,但其间偶尔存在的鼠李糖残基则造成直链的折曲,鼠李糖残基也是与中性果胶相连并从而与半纤维素交联的部位(见图 19-4)。

为使植物细胞能生长或改变其形状,细胞壁必须能伸展或变形。因为纤维素微纤丝绝无弹性,要变形,微纤丝之间就要发生交错运动。微纤丝可能发生怎样的运动,取决于其在初生壁中的走向,以及间质大分子之间和这些大分子与纤维素微纤丝之间的结合力。在以后几节中我们还要讨论这一重要课题。

### 细胞壁缺少孔隙,从而限制了植物细胞与其环境间的分子交换

一切细胞都要通过质膜摄取营养物质并排出废物。它们还对环境中的化学信号作出反应。在植物细胞中,这些分子和信号还必须穿过细胞壁。因为细胞壁的基质是高度水合的多糖凝胶(初生细胞壁按重量计含水 60%),水,气体和小的水溶性分子可以迅速地穿过。与质膜相比,细胞壁的交联结构,对于小分子如水、蔗糖或  $K^+$  的扩散阻力极小。(甚至对于一个具有  $15 \mu m$  厚的细胞壁,细胞质和胞外介质间水流遇到的阻力只有 10% 是由细胞壁造成的;其余的 90% 是由膜造成的。)另一方面,大分子穿透大多数植物细胞壁的速度非常慢。测量细胞壁的孔径,发现其直径在  $3.5-5.2 nm$  之间。这样的孔径相当小,因此分子量超过  $15000-20000$  的分子,其穿壁运动极为缓慢。在某些情况下,细胞壁外又沉积了一层蜡质表皮(见图 19-13C),进一步减少了分子的扩散。在另一些情况下,细胞壁孔隙较多,允许粘液等分泌物外流,粘液分子的分子量可超过  $100000$ 。但是显然在一般情况下,植物只能以低分子量物质为生,而任何必须通过细胞壁的细胞间

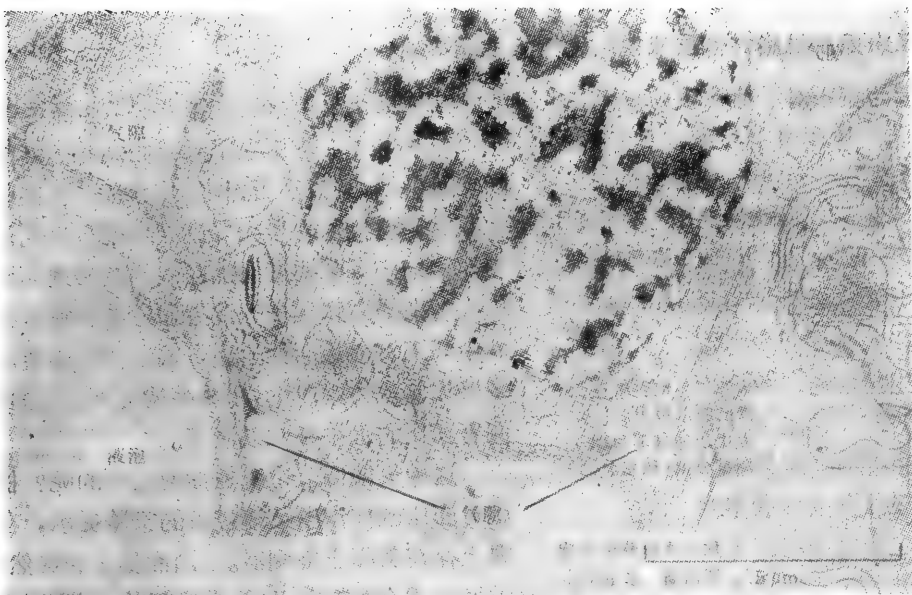


图 19-8 在黑暗中生长的燕麦的叶细胞的电镜照片。将相邻细胞连接在一起的胞间层在一些地方裂开,形成一些气隙。叶中的气隙可以使二氧化碳直接扩散到光合细胞。由于图中的细胞还没有见过光,所以它们的质粒还没有发育成为成熟的叶绿体。

(B. Gunning 赠,引自 T. W. Goodwin, ed., *Biochemistry of Chloroplasts*. London: Academic Press. 1967)

的信号分子也很小。事实上,大多数已知的植物信号分子,例如生长素、生长分裂素和赤霉素等生长调节物质的分子量都小于 500。

### 细胞壁的抗张强度使植物细胞产生内部流体静压力,称为膨压

细胞壁使植物细胞能够在低渗环境中发挥功能。高等植物中的细胞外液只存在于所有细胞壁的水相所占据的间隙内,以及存在于由死木质部细胞的空细胞壁形成的长管中。这些木质部细胞将水(蒸腾流)由根部运至蒸发部位,主要是叶部。虽然细胞外液所含溶质较植物体外环境(如土壤)中的水分所含的为多,但与细胞内液相比,细胞外液仍然是低渗的。如果用纤维素酶或其他降解细胞壁的酶将植物细胞壁消化掉,则细胞本体(称为原生质体)就被释放出来并变成圆形(图 19-9)。如果将这样一个圆形的原生质体置于通常浸浴植物细胞的低渗溶液中,它就通过渗透作用摄入水分,膨胀起来,并最后崩裂。反之,一个带有细胞壁细胞置于同样环境中,它摄取水分,但只能膨胀到一定程度。细胞内部产生一种流体静压力,压向刚性的细胞壁,这就阻止了水分进一步流入细胞内。因此,大多数植物细胞与动物细胞不同,它们无需乎使细胞内液和细胞外液的渗透压相当。

植物细胞中外向的膨压是由细胞内和细胞外液间渗透压不平衡所造成的;膨压对于植物是非常重要的。膨压是植物生长时细胞扩大的主要驱动力,也是使植物组织坚挺的主要原因(试比较一个脱水植物萎蔫的叶子和一个含水充分的植物挺实的叶子)。膨压还可产生有限度运动,例如调节叶部和周围空气间气体交换的气孔保卫细胞的运动(图 19-10),以及食肉植物的“捕虫陷阱”和含羞草叶子受触闭合的运动。

## 膨压是由控制细胞内容质浓度的反馈机制调节的

因为膨压对于植物极为重要，所以植物细胞进化出敏感的机制来调节膨压的幅度也

就不足为奇了。膨压在不同植物间和不同细胞间的变动极大，其范围可自半个大气压（在某些大细胞藻类）到将近 50 个大气压（在某些气孔保卫细胞）。细胞可以通过增加胞液内有渗透活性溶质的浓度来提高膨压——或者通过细胞膜自细胞外液中泵入有渗透活性溶质，或是自无渗透活性的多聚体储备物中产生。在两种情况下，反馈环都监测着膨压的水平并加以调节。

这种反馈调节系统是如何工作的呢？植物细胞对膨压改变作出迅速应答的实验提示，在细胞膜上存在着膨压检测器。因而膨压的突然下降，诱发溶质（通常是  $K^+$ ）向内运输，而膨压突然上升，又会引起溶质外流。这些反应非常迅速，可能反映了质膜上专一转运蛋白的改变。对比之下，由细胞质的多聚体储备物中产生有渗透活性溶质的过程就比较慢。

对于生长在极端渗透压或渗透压多变的环境中的植物细胞来讲，膨压检测系统尤为重要。遭受干旱或生长于高盐土壤中的植物，进化出各式各样的特殊适应机制来调节膨压。例如，高盐生境中的植物必须在细胞内积累非常高的溶质浓度来维持膨压，但积累  $K^+$  至这样高的浓度可能会影响某些重要酶的活动，所以这些环境中的植物细胞就积累它们能耐受的有机溶质：甘油或甘露醇等多羟化合物，脯氨酸等氨基酸，或甜菜碱等氨基酸的 N-甲基衍生物。这些溶质在胞液中可达到非常高的浓度。如此看来，膨压检测器既可调节跨

膜的离子运输，也可调节细胞质中的有机物质的生物合成。

## 在产生特化的细胞类型时细胞壁还要经历进一步的变化

有花植物体内的基本细胞类型为数不多，并且根据它们的外形和细胞壁的构造很容易加以区分(图 19-11)。所有这些细胞类型都来自具有初生细胞壁的细胞，在一个阶段的生长之后，细胞壁还要经过进一步加工。在细胞生长时，初生壁因必须能扩张，其组成受到限制，一旦细胞停止生长这种限制有所放松，才能在初生壁上再沉积新的成壁物质。在某些情况下，所沉积的只是新的初生壁物质，而在另一些情况下，则又沉积了具有不同组成的新壁层，从而形成次生细胞壁。最终形成的细胞壁的形状和组成，与该特化细胞类

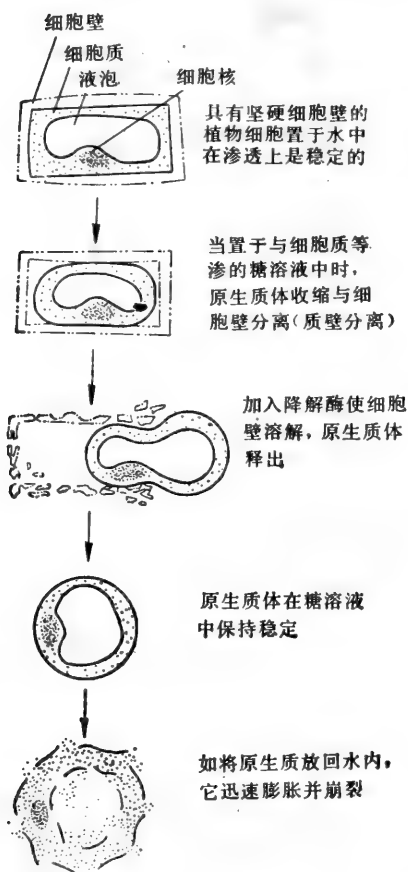


图 19-9 没有细胞壁的植物细胞在渗透压上是不稳定的，如置于水中会膨胀和崩裂。但如位于坚硬的细胞壁中时，它只能膨胀到胞壁能容许的程度。细胞施于细胞壁的压力使细胞饱满，而细胞壁则使细胞不致崩裂。

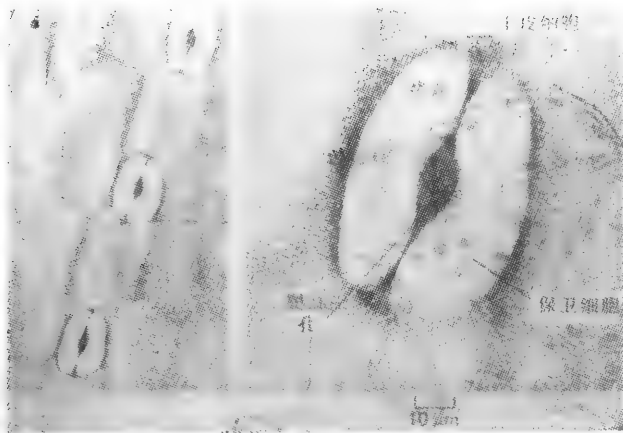


图 19-10 一种热带草类的叶表皮中气孔的两张放大倍数不同的扫描电镜照片。两个保卫细胞由膨压调节的运动控制着其间孔隙的大小，从而调节叶与环境间的气体交换。  
(H. W. Woolhouse 和 G. J. Hills 赠)

型的功能密切相关，因此，根据形态很容易辨别每个细胞类型。次生细胞壁通常沉积在质膜和初生细胞壁之间，有时形成叠置的、具有不同取向的壁层（图 19-12）。但是在某些情况下，有特殊的大分子沉积在已有的细胞壁中（如木质部细胞细胞壁中的木质素）或沉积于已有细胞壁的外表面（如表皮细胞细胞壁外的角质和蜡质）。沉积于次生细胞壁中的新的

多聚体替代了初生细胞壁所特有的高度水合的果胶组分，因此，次生壁较之初生壁更为致密，含水较少。次生细胞壁是支持植物体的重要成分，它也为有用的产物如木材和纸张提供了基础。

#### 成熟细胞的细胞壁是与它的功能相适应的<sup>6,7</sup>

成熟的（即已分化的）植物细胞的细胞壁特别适应于其自身的细胞功能。一方面沉积新的成壁物质，另一方面也移走一些陈旧的物质，这两方面都是在精确的控制之下，因而能在适当的部位上制造出复杂细胞壁结构来。为了说明一个成熟植物细胞所能制造的多种类型的细胞壁，这里简短地介绍一下特化细胞的三个例子——韧皮部细胞、木质部细胞和表皮细胞。

韧皮部是一种复杂的组织，负责将光合作用的产物，通常是蔗糖，由光合细胞运至植株的其他部分。主要的运输结构是筛管，是由活的圆柱形细胞通过顶壁穿孔相连而成的长管（见图 19-11）。蔗糖泵入筛管顶部的细胞，然后以溶液形式一个细胞一个细胞地传到底部。组成筛管的细胞源自

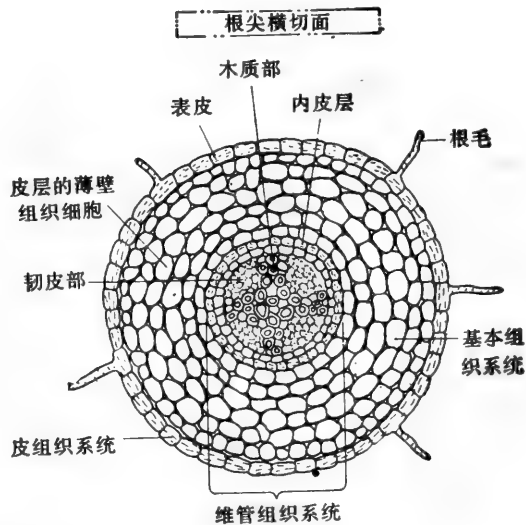
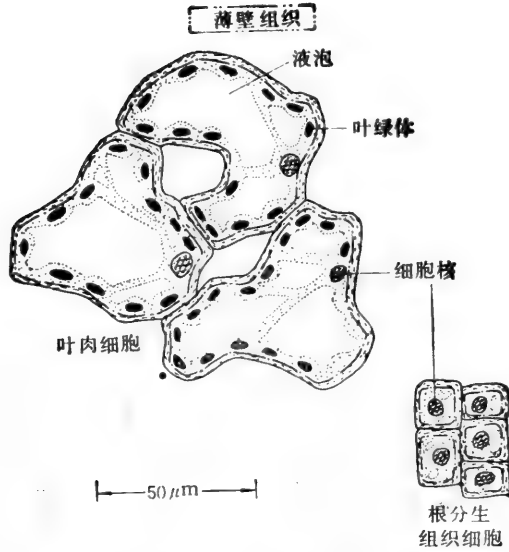
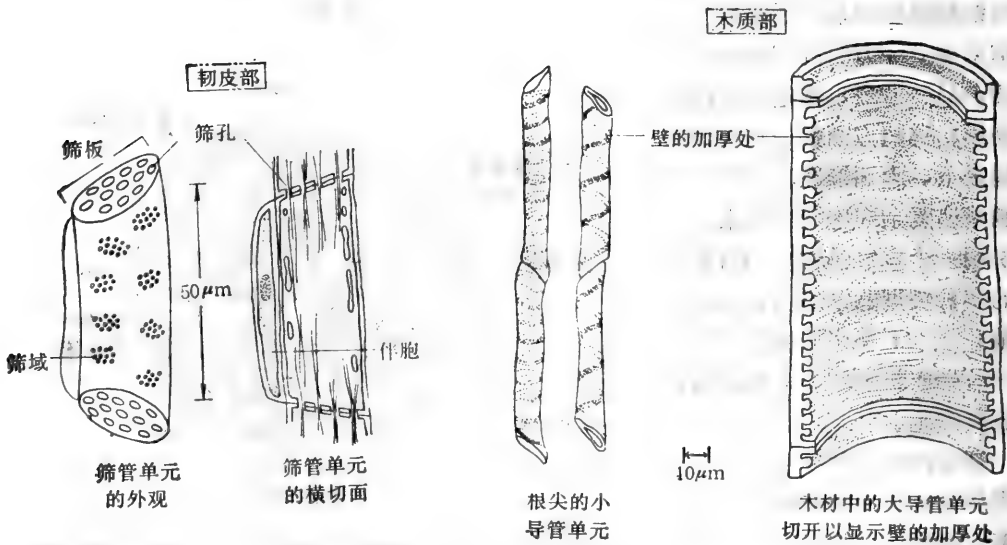


图 19-11 高等植物的部分细胞和组织。有几种特化细胞类型未在本图列出。这包括气孔保卫细胞和传递细胞，这两类在本章的其他地方讨论。但重要的是，所有植物都是由少数几种基本细胞类型组成的。

高等植物的各个器官（如叶、茎和根）都是由三个易于识别的组织系统组成的——维管、基本和皮组织系统。在此处的图解中，维管组织系统埋于基本组织系统之内，而后者外面又包有皮组织系统。高等植物的各个部分都由这同样的三种组织系统按不同的方式排列而组成的。每个组织系统都是由少数几种共有的细胞类型组成，下面图示其中的五种。



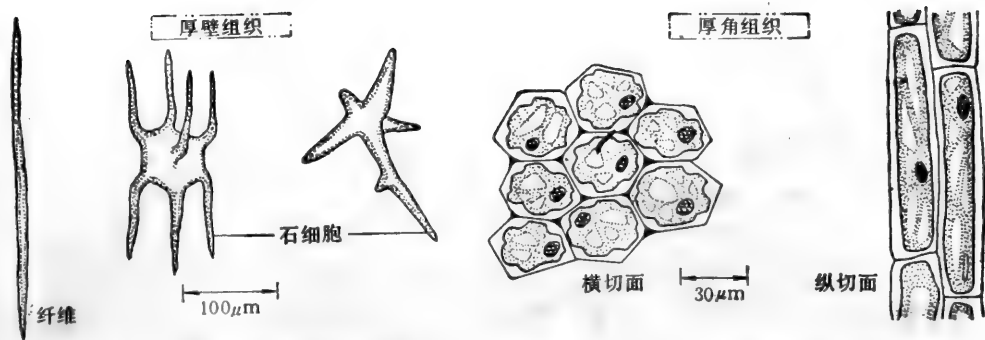
薄壁组织细胞见于一切组织系统。它们是活细胞，通常能继续分裂，是各细胞类型中分化最少的，初生壁较薄。它们包括根、茎的尖端分生组织细胞以及叶部的绿色光合细胞。



韧皮部是维管组织中一套很复杂的细胞，参与植物体内有机溶质的运输。主要的输导细胞(单元)串连成管，称为筛管。在成熟时，筛管单元仍为活细胞，借其端部壁上的穿孔(筛板)彼此相连。因为这些细胞的细胞核及大部细胞质均已失去，所以它们要依靠相连的伴胞维持本身的生命活动。这些伴胞还有额外的功能：通过壁上穿孔的筛域向筛管单元输入输出可溶性食物分子。

木质部是维管组织系统中第二套复杂的细胞。主要的输导细胞是图中的导管单元，它运输细胞体内的水分及其中溶解的离子。成熟导管单元为死细胞，具有次生加厚并高度木质化的细胞壁。其两端细胞壁大部去除，形成很长的连续管道。





厚壁组织通常为死细胞，具厚而木质化的次生壁，有加强和支持的功能。两种常见的类型是：纤维（见图 19-12），它常成束存在；石细胞，短而分枝的细胞，见于种皮和果实中。

厚角组织为活细胞，与薄壁细胞类似，只是它们通常较长并具有不均匀加厚的细胞壁。它们的功能是在植物基本组织系统中起支持作用。

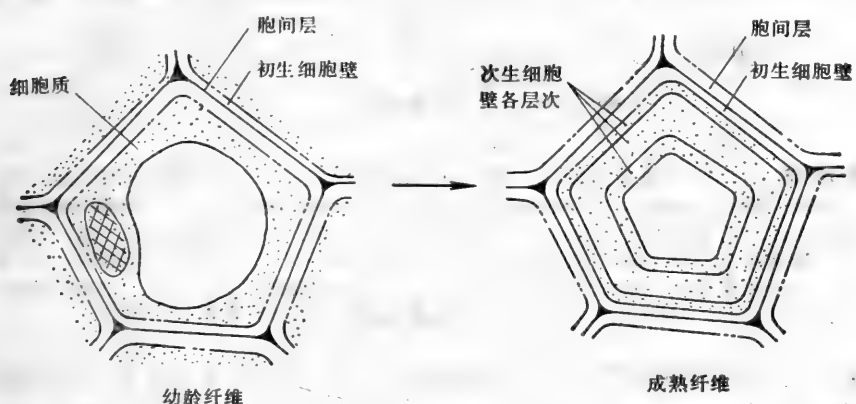
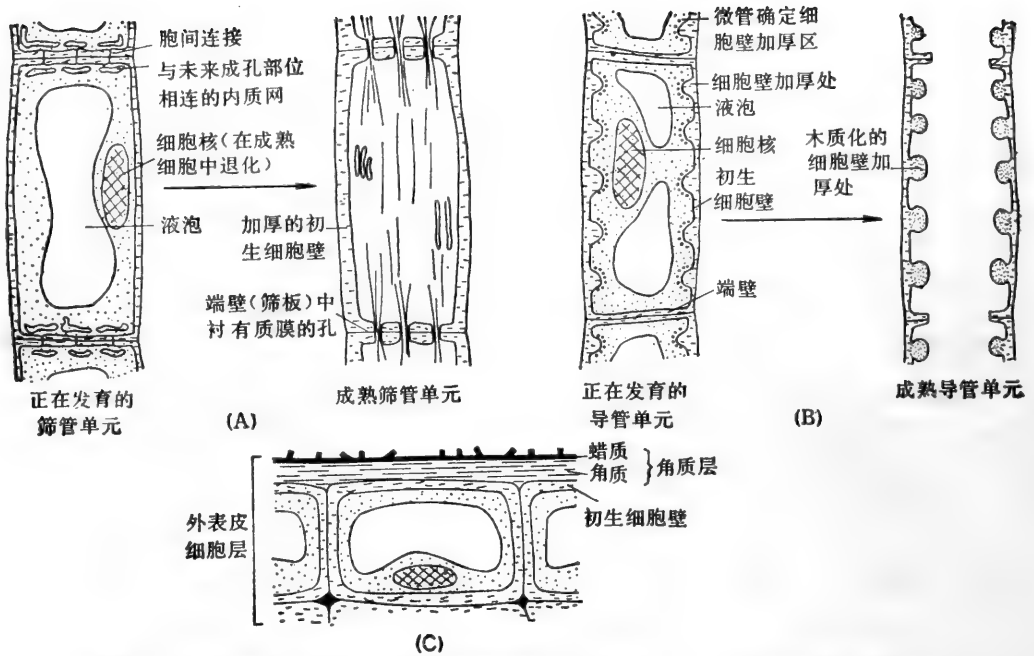


图 19-12 纤维细胞的横切面上图示次生细胞壁的沉积过程。本例中可见在初生壁内已沉积有三个新的细胞壁层次。由于每层的纤维素微纤维的取向均不相同，就造成明显的胶合板效应。在许多成熟纤维（如本图中所示）中，细胞壁内的细胞都死亡。

薄壁的原形成层细胞或形成层细胞，在分化过程中沉积了主要成分是大量增加的纤维素和半纤维素的比较厚的初生细胞壁。在细胞上下两端的细胞壁，由于局部移除成壁物质而出现了大量衬有质膜的孔（图 19-13）。

木质部是另一种复杂的组织，是由管子组成的，自薄壁形成层细胞分裂而来。它负责将水和溶于水中的无机离子由根部运至植株的其他部分。木质部的主要运输细胞是导管和管胞。这些管状的细胞具有异常厚的次生细胞壁。次生壁的局部区域因含高浓度的木质素而得到强化，木质素占细胞壁重量的 20—30%（见图 19-13）。与韧皮部细胞不同，这些壁内的细胞都要死亡，只剩下细胞壁。在早期的生长组织中，当木质细胞处于分化的初期阶段时，细胞壁上形成了有规则的纤维素加厚部分，其形状是由排列在质膜下的微管所决定的。常常可以在微管组成的条带之间见到成片的内质网膜，这些地方是细胞壁不加厚的区域。只有在加厚的部分后来才沉积下木质素，木质素是由芳香酚类单体组成的高度不溶于水的多聚体，这些多聚体在细胞壁内形成交联的网络，这种组织的数量非常大时就构成了常见的木材。

表皮细胞覆盖植物体的外表面。其初生细胞壁通常很厚。此外在分化过程中还在外



**图 19-13** 在形成特化细胞类型的过程中细胞壁变化的三种方式。(A) 韧皮部中导管单元发育的纵切面示意图。初生壁加厚；端壁穿孔形成筛板，连接相接的两个筛管单元。成熟细胞保留质膜，但失去了细胞核和大部细胞质。(B) 木质部一个发育中的小筛管单元的纵切面示意图。细胞壁形成环形加厚，但还有其他形式。最后，原生质体和端壁均消失，形成两头开口的管状结构。成熟的单元是死的，其原生质体已丧失。(C) 叶部典型的成熟表皮细胞的切面图解。在厚的初生壁的外表面沉积了一层防水的角质和一层蜡质组成角质层。蜡质层常使角质层具有镶嵌外观。

表面沉积了一层厚而韧的表皮，以保护植物免受感染、损伤或失水的危害（见图 19-13）。表皮主要由角质（在树皮中为木栓质）组成，角质是长链脂肪酸组成的多聚体，它在植物表面形成广泛交联的网络。角质层的内部及其上部常常存有复杂的各种蜡质的混合物。因而植物细胞表皮的化学成分与昆虫和甲壳动物的表皮不同，后者是由蛋白质和多糖组成的。

已分化细胞的这三个例子着重说明了，细胞壁是一个复杂的结构，其组成和形状可以随着细胞的生长和发育而发生明显的变化。细胞壁上不仅能添加新的物质，还有物质按特定方式从细胞壁上被移除（例如韧皮部筛管顶壁的孔以及花粉壁外表面的花纹）。这些现象表明，在细胞壁发育过程中，细胞质内存在有精确的时空调节机制。

### 小结

大量具刚性细胞壁的细胞结合在一起，形成高等植物体。植物的许多特征都直接或间接地与细胞壁有关，细胞壁的组成和外观反映了植物细胞的类型及其功能。但是所有细胞壁的基本结构是一致的：坚韧的纤维素纤维包埋于高度交联的多糖基质中，多糖基质包括果胶和半纤维素。其结果是形成一个初生细胞壁，它具有巨大的抗张强度，而且只能透过相当小的分子。没有细胞壁的植物细胞（原生质体）在水中就会因渗透作用而摄取水分，进而膨胀并崩裂。但是，如果细胞外包有细胞壁，细胞膨胀后便压向细胞壁，产生一种称为膨压的压力，很像自行车内胎压在外胎上。膨压是受严格调节的，膨压对于细胞的扩大和幼嫩植株的坚挺性至关重要。

在形成特化细胞类型的过程中细胞壁又发生变化（例如在两种输导组织——木质部和韧皮部细胞的形成过程中）。细胞壁上可以由于添加了一个或几个新的壁层（次生细胞壁）而形成高度强化的区域，细胞壁的某些区域还可以被选择性地移除（例如在由一长串柱形细胞形成输导管的时候）。

## 细胞间的相互作用和通讯

上一节已说明，刚性的细胞壁给植物细胞的一般的生长和发育提出了十分特殊的问题。这同一细胞壁也限制了在植株中不能移动的细胞彼此之间以及它们与环境之间的相互作用和通讯的方法。举一例，植物没有神经系统来使身体的一部与另一部快速通讯。本节考察植物细胞间通讯的特殊问题，以及植物进化出解决这类问题的某些方法。

### 植物细胞借特殊的、称为胞间连丝的细胞质通道彼此相联<sup>a</sup>

除极少数特化的细胞类型之外，高等植物体内的每一个活细胞都借助微细的细胞质通道与其相邻的活细胞相联，这些通道称为胞间连丝，它们穿过彼此间的细胞壁。如图 19-14 所示，一个细胞的质膜与相邻细胞的质膜在胞间连丝处相连。每一个胞间连丝是一个衬膜的大致呈圆柱形的通道，直径为 20—40nm。在大多数胞间连丝的中央，还有一根更细的圆柱形结构跨细胞相连，称为链管，在电子显微镜下可见它与两相连细胞的内质网的成分相连（见图 19-15）。在链管的外面和圆柱形质膜的内表面之间充满胞液（图 19-14）。这个套管形通道在胞间连系的两端处有狭窄部分。这个狭窄部分可能有重大意义，因为原则上讲它们所处的部位正是每个细胞可以调节分子出入细胞间管道的部位。在狭窄处的四周已检测出成圈特化的细胞壁组分，使人推测存在类似于括约肌的阀瓣控制。

绝大多数胞间连丝在细胞分裂过程中当分隔子细胞的新细胞壁正在组建时形成（见图 11-65）。虽然以后还会有所改变，但跨壁的胞间连丝的数目和分布主要是在此时决定的。

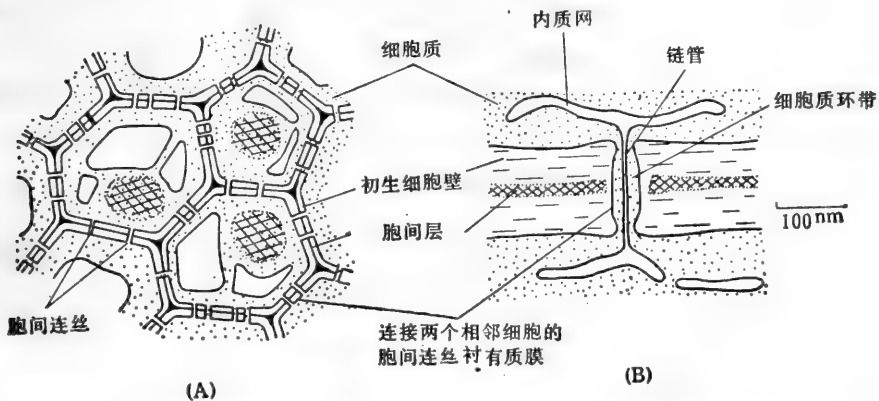


图 19-14 (A) 细胞质通道(称为胞间连丝)穿过细胞壁,将植物体内的一切细胞都连在一起。  
(B) 胞间连丝内衬有两个细胞共有的质膜,它通常含有一个由内质网进化而来的细的管状结构,称为链管。

## 胞间连丝使分子能在细胞之间直接通过<sup>8,9</sup>

除了胞间连丝的结构可以使人推测其功能之外，还有什么证据能够说明它在细胞通讯中起作用呢？某些间接证据是，在通向有强烈分泌活动的部位（例如蜜腺）的组织细胞壁上，胞间连丝特别多。在这些细胞的细胞壁上，每平方微米可有 15 个以上的胞间连丝，而在其他部位常常不到一个。其他证据还有：溶质在植物细胞间运动速度的实测值，较单靠质膜通透性所能解释的速度要快。

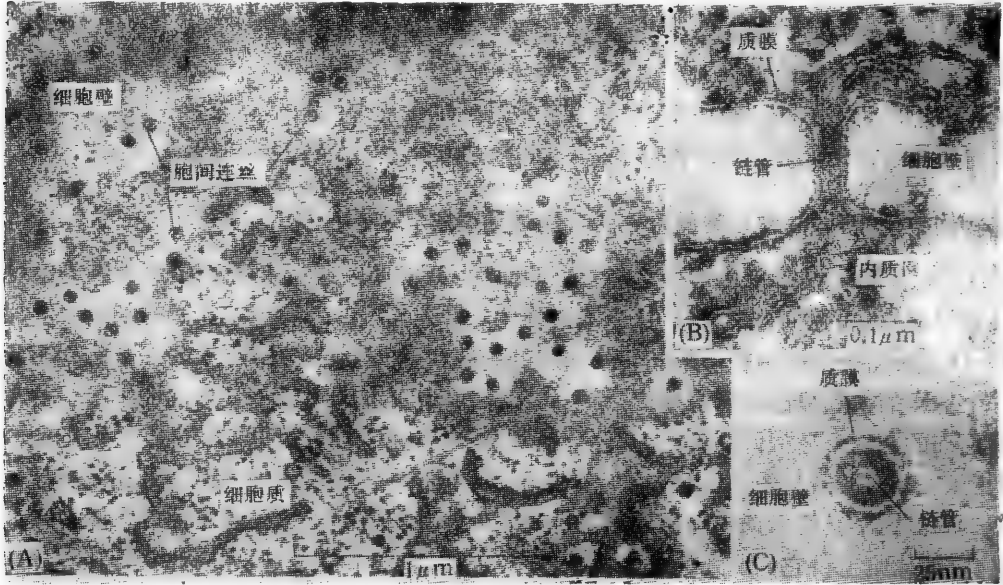


图 19-15 电镜下的胞间连丝。(A) 苘麻花, 平行于细胞壁的切面。壁中穿过无数胞间连丝, 它们的功能是在细胞之间运输花蜜。(B) 水蕨胞间连丝的垂直切面。质膜衬在孔隙内, 在细胞间是连续的。图中可见内质网, 以及内质网与中央链管的联系。(C) 类似胞间连丝的横切面。

(A. B. Gunning 和 J. E. Hughes 赠, 引自 *Austr. J. Plant Physiol.* 3: 619—637, 1976; B 和 C. R. Overall 赠)

通过胞间连丝在细胞间转运物质的最直接的证据来自在细胞内注射染料或通以脉冲电流等实验。例如普鲁士染料不易于透过质膜；但是如果将此染料经一细管注入伊乐藻 (*Elodea*) 叶细胞, 它们却很快地进入相邻的细胞中。同样地, 若把脉冲电流加在一个细胞的内部, 则位于相邻细胞中的检测电极可测出同样脉冲, 尽管有所减弱。已发现减弱的程度是随胞间连丝的密度以及位于注入电极和检测电极之间的细胞数目而变化 (图 19-16)。而且, 如将检测电极置于受注细胞质膜之外, 则不能测出脉冲。可见电流必然是走旁路了质膜的高电阻的道路。

许多证据有力地表明: 胞间连丝介导两个相邻的植物细胞间的转运, 正如间隙连接介导相邻动物细胞间的运输一样。虽然胞间连丝的内腔至少比间隔连接的内腔大 10 倍, 但是大分子仍然不大可能在相邻细胞间自由交换: 在许多情况下, 尽管相邻细胞间有胞间连丝连接, 但细胞的分化方向可以彼此完全不同, 而且其内部的溶质浓度也可极不相同。因此可以认为: 植物细胞之间胞间连丝转运是受选择性控制的。实验证据表明, 分子量大于 800 的分子不能随意通过胞间连丝。不过某些植物病毒似乎能够克服这些控制的机制, 它们能扩大胞间连丝, 并利用它在胞间转移 (图 19-17)。

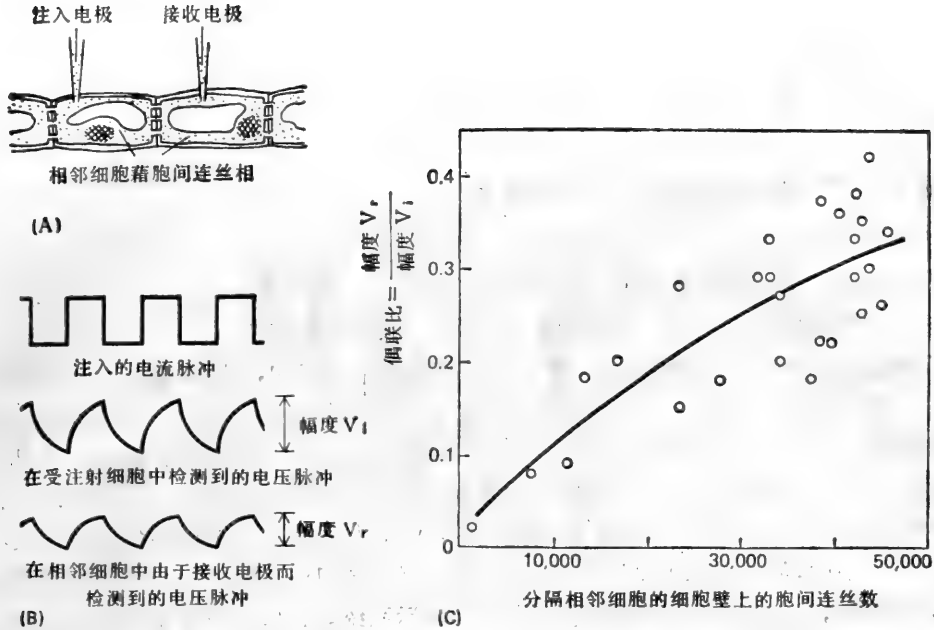


图 19-16 证明胞间连丝传导性的一个实验。电极置于水蕨的两个相邻细胞中(A),并向其中之一导入电流脉冲。然后再测量在被导入脉冲的细胞及其相邻细胞中检测到的电压改变幅度(B),最后画出脉冲的减弱程度(亦称偶合比)与两细胞间胞间连丝总数的关系(C)。两细胞间电偶合的程度随胞间连丝的数量而变。(数据引自 R. L. Overall and B. Gunning, *Protoplasma* 111: 151—160, 1982)

### 植物体内的液体分属一个大的细胞内区室和一个大的细胞外区室

胞间连丝把一株植物从个别细胞的集合转变成一个由活的原生质体互相连接组成的整体。因此把整个植物体看成由两个区室组成：(1)一个称为共质体的细胞内区室,由全

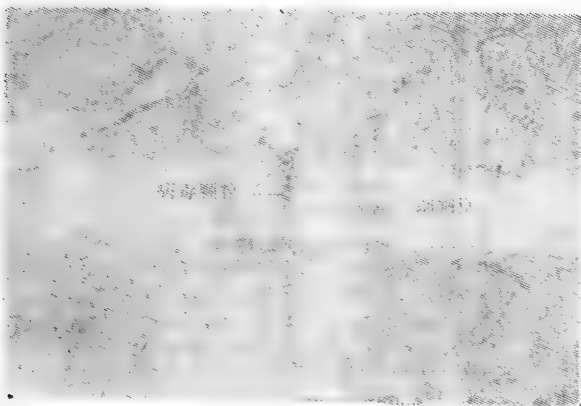


图 19-17 电镜图示一个小的球形植物病毒正通过胞间连丝,由一个细胞进入另一个细胞。(K. Plaskitt 赠)

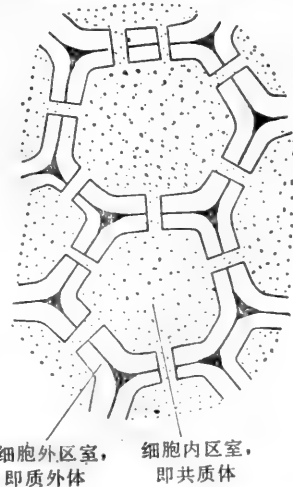


图 19-18 一组借衬有质膜的胞间连丝相连接的植物细胞的简略示意图。膜将植物分为一个细胞外空隙(质外体)和一个细胞内空隙(共质体)。为清晰起见,未示细胞器。

部的原生质体组成(包括韧皮部的筛管),以全体活细胞的联合质膜为界;(2)一个称为质外体的细胞外区室,包括全部细胞壁、木质部导管的死细胞,以及两者所包含的水分(图 19-18)。这两个部分都有它们自己的内部转运过程;都可以局部封闭起来,还可以出现局部的结构变化,以调节两个区室间液体和物质的流量。

### 液体通过木质部和韧皮部在整个植株内转运<sup>14</sup>

在植物界中,结构的复杂程度可以由单细胞生物一直到大型的有花植物,后者体内可有  $10^{13}$  个细胞,大约和成人的细胞数目相同。与动物中的情况一样,多细胞就能有所分工,通过分化,不同的细胞类型能执行不同的功能,从而互相支持。

在植物的两个基本功能中,有一个是靠光合细胞来完成的,这些细胞内含叶绿体,并且制造含碳化合物;还有一个是靠吸收细胞完成的,它们由环境中吸取矿质养分。在大多数高等植物中,这两种功能不能由同一种细胞完成,因为一个需要光,而另一个却位于黑暗的地表下。这两个过程还各有特殊的要求。光合作用要求一种特殊的微环境,其中的相对湿度和二氧化碳浓度是要能及时控制的。这是靠气孔来完成的。气孔位于覆有角质的表皮组织中,依靠其保卫细胞的膨压运动来开闭(图 19-10)。反之,吸收作用却要求很大的表面积,这是由根来提供的,它还要求膜转运系统,这些系统常常得到共生微生物的协助。光合细胞和吸收细胞除向植物体内的其他部分供应矿质和生物合成所需的有机

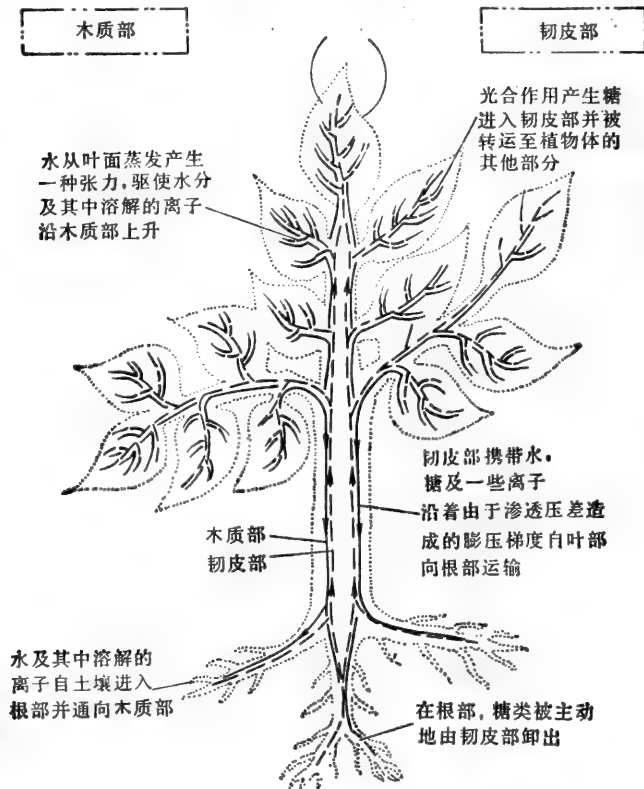


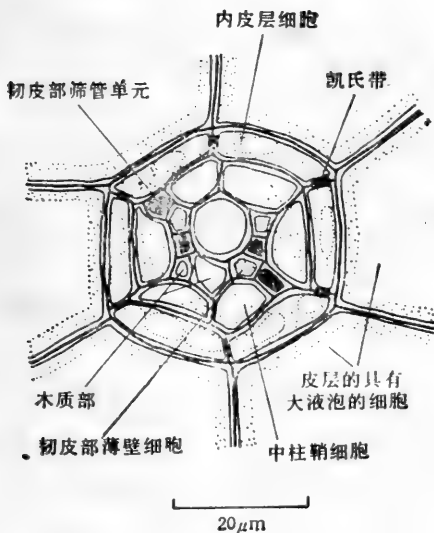
图 19-19 图解示植物体内运输水分和溶质的两个主要通道——木质部和韧皮部。本图中所示的通道已经高度简化,例如图中未表示出木质部和韧皮部之间还存大量的侧向水分交换。

化合物之外,还互相供养对方(图 19-19)。

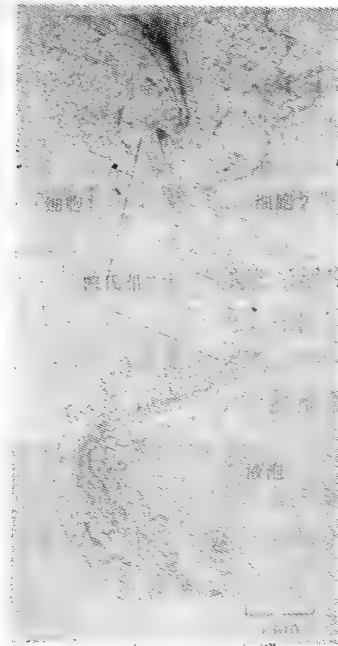
光合组织和吸收组织借韧皮部和木质部相连,韧皮部和木质部在体内形成管道网络,用于长距离运输(图 19-19 及 19-20)。木质部中的运输是单向的,向着蒸发表面。木质部液体中的溶质,主要是矿质盐类和含氮化合物,可能是由根部中特化薄壁细胞分泌进去的。在木质部的输入部位存在有质外体密封结构(凯氏带),可以防止液体通过质外体回漏,这种结构在功能上类似于动物上皮细胞间的紧密连接(图 19-21)。在这个系统的另一端还有其他类型的配备着特殊的膜转运蛋白的薄壁细胞,将木质部液体中的溶质泵入光合组织的接收细胞中。大部分溶剂(水)滤过木质部并主要经叶部光合组织的表面蒸发掉。(有关这一过程所涉及的某几类型细胞,请见图 19-11。)

韧皮部中的运输比较复杂,而且也并不是单向的:它将溶质(主要是蔗糖)由各产生部位运至消费及储藏部位,不管这些部位是在上方还是在下方。此外,在本系统中还有不同的特化细胞负责输入和输出(装卸)溶质。

在转运繁忙的地区,动物细胞的质膜直接向外突起,形成微绒毛,从而增加其总面积。但在植物中,细胞壁限制了这种可能性,植物细胞被迫采用了另外一种策



**图 19-20** 一种简单植物——水生蕨类满江红——中的维管网络通过根中心部分的横切面图。虽在本例中,输导细胞的排列非常简单而清楚,只有四个木质部单元和四个韧皮部筛管单元,但大多数高等植物的维管组织中,细胞排列却要复杂得多。注意:木质部和韧皮部的外面包着内皮层细胞,而位于内皮层细胞的细胞壁间的关键部位的凯氏带可以防止水分通过质外体外漏。这种特化的细胞壁的细节见图 19-21。



**图 19-21** 一个与图 19-20 中类似的根内皮层细胞的凯氏带。与正常初生细胞壁相较,凯氏带质地细膩,这是由于其中充填了大量的角质,使这种特化的细胞壁不透水。(引自 B. Gunning 和 M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

略。与动物细胞的情况相反;特化的传递细胞的壁是向内折的,衬在其下的质膜因而也增加了它的表面积(图 19-22)。传递细胞见之于植物体内许多跨膜运输速率特别高的部



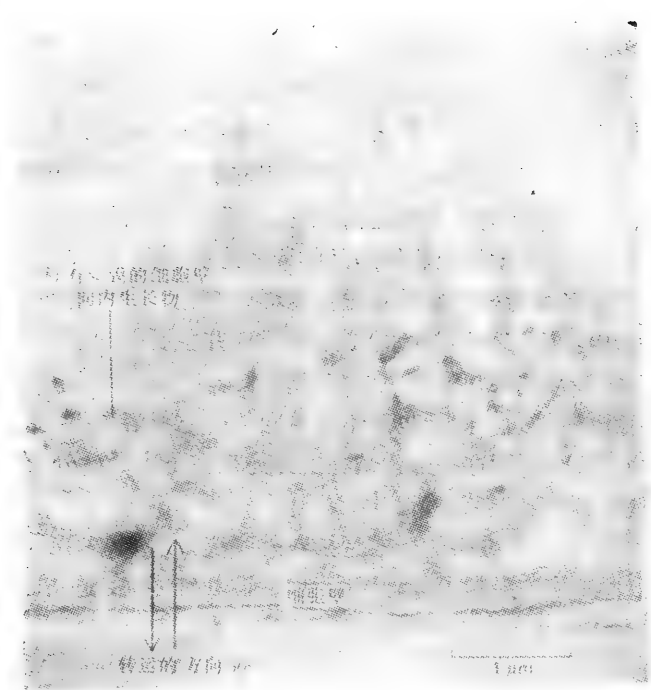


图 19-22 自葫芦藓的多叶部分向孢子体运输物质的传递细胞的电镜照片。细胞壁的向内突起使质膜的表面积大为增加。(A. J. Browning 赠, 引自 A. J. Browning and B. E. S. Gunning, *Protoplasma* 93: 7-26, 1977)

位。例如叶脉处,蔗糖在这里被泵入韧皮部(图 19-23),以及在溶质由木质部泵入组织的部位。

值得注意的是在植物体中,液体由一部分向另一部分的转运过程与动物体中的类似过程有两点主要不同。第一,动物只有一套运输系统即血液系统,而植物有两套不同的系统——韧皮部和木质部;第二,在植物体中,液体并不像血液在动物体中那样循环;相反,水是不断地由根运向叶部。

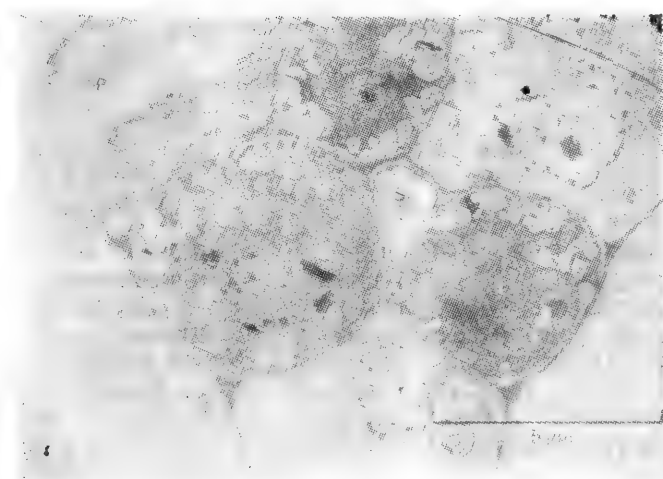


图 19-23 叶脉中的传递细胞。示一韧皮部筛管单元(S),为韧皮部伴胞(C)及韧皮部薄壁细胞(P)所包围。注意传递细胞所特有的广泛的细胞壁向内的突起。(B. Gunning 赠)

## 叶绿体利用光能固定 $\text{CO}_2$ , 使光合组织输出蔗糖

植物绿色组织的颜色来自叶绿体中高浓度的光合色素——叶绿素。叶绿素分子吸收光能后,引起叶绿体中的电子传递过程,而电子传递又驱动质子跨过类囊体膜,并最终导致产生物体可利用的能量(如 ATP)和还原力(如 NADPH)。这样产生的 ATP 和 NADPH 又被叶绿体利用来将大气中的  $\text{CO}_2$  转化为糖(见第九章)。叶绿体的合成活动使光合组织能向植株其他部分的细胞输出大量的有机碳。外运的大部分输出的碳都是蔗糖双糖;因此韧皮部筛管中的液体通常含有 10—25% 重量的蔗糖。

## 共生细菌使某些植物能利用大气中的氮<sup>11</sup>

绝大多数经根吸入植物体内并借导管转运的矿质营养都来自土壤,主要来自风化的岩石。只有一个例外就是氮,生物体内所有的氮,归根到底都来自大气,而固定大气氮形成有机化合物的化学过程需要大量的能(因此人工制造氮肥成本才非常高)。能够固定大气氮的生物只有原核生物(某些真细菌和蓝藻菌)。其中一部分是自由生活的土壤生物,另一部分(例如根瘤菌)则与某些植物的根形成共生关系,例如与豆科植物——豌豆、大豆、苜蓿类等。

要建立共生关系,细菌和宿主植物的根毛首先必须能相互识别。有证据说明,这个识别过程(以及许多其他类似的宿主-病原体间的相互作用,见下文)可能与宿主的一种外源凝集素有关,这是一种蛋白质,它可以识别细菌表面的一种物种特异性的糖组分。但是,不管识别机制如何,细菌与根的特异性结合就触发了一系列复杂的事件,致使细菌最后通过一条侵染线进入根细胞,并刺激寄主皮层细胞分裂而形成大的根瘤(图 19-24)。细胞内细菌的重量约占根瘤重量的一半,这些细菌已失去本身的大部细胞壁。每个细菌的质膜还存在,其外包围着一层由寄主细胞衍生出来的膜(图 19-25)。这些变形的细菌称为类菌体,它们固定最终被植物所利用的氮。

细胞中催化固氮作用的酶称为固氮酶,是一种很复杂的蛋白质分子。在共生的根瘤菌中,这个酶催化大气氮转化为氨,氨被释入宿主细胞质,在这里再转化为谷氨酰胺、谷氨酸,最后转化为所有其他氨基酸。遗传分析表明,共生固氮作用要求细菌中大量分离的基因和宿主植物中许多基因的协同表达。根瘤菌中,与固氮有关的大部分基因(称为 *nif* 基因)都簇聚在这种细菌的质粒上。

游离氧可以使细菌固氮酶失活,因此,这个酶在空气中的半寿期极短。这就意味着,必须进化出一些精细的机制来保证根中的类菌体处于无氧环境中,而根部本身仍能维持其充足的氧气供应。一个机制是,根瘤菌使宿主细胞产生出豆血红蛋白(与哺乳动物肌球蛋白类似的能结合氧的分子),它位于细菌的周围协助减少局部的氧气。

固氮作用消耗大量的能,这些能追溯本源还是通过光合作用得自太阳。据估计,根瘤菌固定一个分子的氮( $\text{N}_2$ )需要 25—35 个 ATP 分子。

## 植物中细胞间识别作用与特异性糖残基序列有关<sup>12</sup>

豆科植物根部识别根瘤菌的作用只是一个植物细胞和其他细胞之间特异性相互作用

的一个例子。在某些情况下,这另一个细胞可能来自其他物种,例如真菌病原体;而在其他情况下,它可能来自同一物种,例如一粒花粉粒落在一个花柱头上。现在许多有说服力的证据提示,这种识别事件取决于细胞表面的多糖,糖蛋白和糖脂分子中的糖残基序列。在某些情况下,仅仅糖序列本身就可以代替一个细胞引起另外一个细胞发生一系列特征性的反应。例如,取自某些植物病原体的细胞壁寡糖本身就能引起宿主植物发生典型的防御反应。虽然,我们还没有从任何一种植物中分离出有关识别系统的全部分子并加以鉴定,但是一般认为,负责识别细胞表面糖序列的大部分分子是外源凝集素。



图 19-24 与固氮细菌(根瘤菌)共生的幼龄豌豆。含有细菌的根瘤清晰可见。(A. Johnston 赠)

外源凝集素是蛋白质或糖蛋白,它有两个以上的结合部位可以识别糖残基的特定序列。外源凝集素首先是由植物中分离出来,它大量存在于许多种子中,但以后在各类生物中均有发现。许多植物种子外源凝集素是高毒性的储存

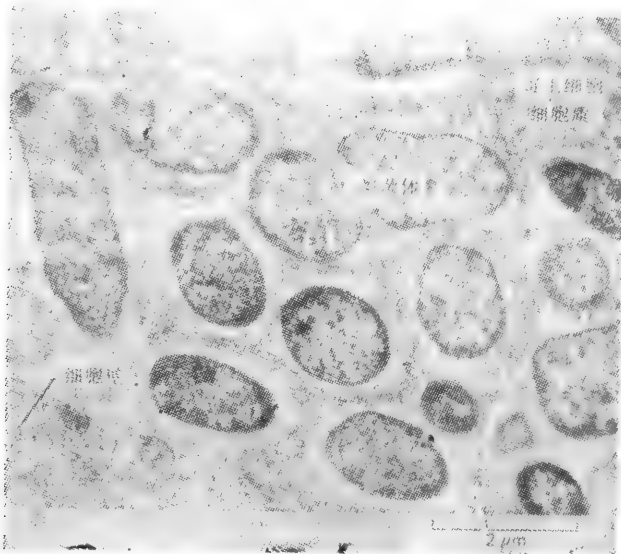


图 19-25 如图 19-24 所示的豌豆根瘤薄切片的电镜照片。寄主细胞细胞质中充满固氮根瘤菌的类菌体,类菌体外包着由寄主细胞形成的膜。(B. Huang 和 Q. S. Ma. 赠)

蛋白,用来防止动物取食种子,而也有一些看来与细胞间识别作用有关。由于外源凝集素与细胞表面糖蛋白和糖脂类结合,所以在细胞生物学中,它们被广泛用作生化工具,用来定位和分离含糖的质膜分子。一些常用的植物外源凝集素及其糖特异性见表 19-1。

花粉粒与相应柱头之间的特异性相互作用是对外源凝集素研究得比较充分的一个例子。相互作用促使柱头细胞释放水分,湿润花粉粒并诱使花粉粒伸出受精所需的长的花粉管(图 19-26)。已知有花植物中约有一半都具有由遗传决定的防止自花授粉的机制,因此就保证了远系繁殖。例如,在甘蓝科中,识别系统的分子组分是由 S 基因复合体编码

表 19-1 常用的并有商品供应的外源凝集素及其能识别的特异性糖残基

外源凝集素	糖 特 异 性
伴刀豆球蛋白 A	$\alpha$ -D-葡萄糖及 $\alpha$ -D-甘露糖
大豆外源凝集素	D-半乳糖及 N-乙酰-D-半乳糖胺
麦胚外源凝集素	N-乙酰半乳糖胺
莲子外源凝集素	墨角藻糖
马铃薯外源凝集素	N-乙酰半乳糖胺

的：分子组分包括柱头粘性表面的一种大糖蛋白，以及花粉粒表面的一种能识别此糖蛋白的外源凝集素。只有当两株植物的 S 基因复合体中具有不同的等位基因时，其中一株的花粉才能在另一株的柱头上萌发和生长，并使其卵细胞受精。如果用取自具有相同等位基因的植株柱头的纯化糖蛋白预先对花粉进行处理，则将该花粉置于通常可以适合的柱头上也不能再萌发了。因此可以认为，花粉粒外源凝集素与自体糖蛋白之间的相互作用会促使花粉粒发生反应而不能萌发，这也就保证了自交不适合性。目前，正在对多种植物细胞识别系统中的特异性外源凝集素及其内生受体进行分离和研究。

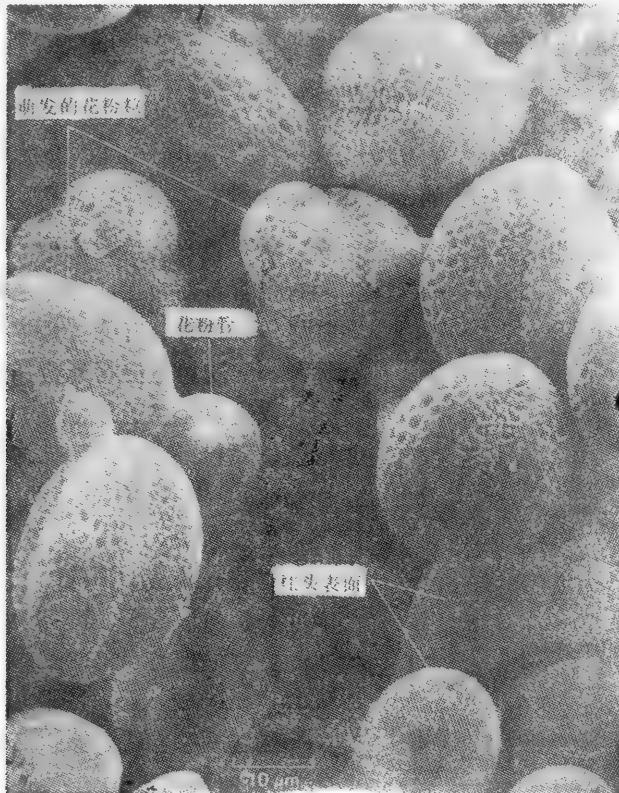


图 19-26 柱头表面的甘蓝花粉粒。这张扫描电镜照片示花粉粒的镂花样表面以及业已萌发的花粉粒所长出的花粉管。(H. G. Dickinson 赠)

### 小结

植物细胞存在坚韧且通透性差的细胞壁，大大地影响了植物细胞彼此之间以及植物细胞与环境之间的相互作用和通讯。植物体内一切活细胞都借胞间连丝相互连接，胞间

连丝是穿过细胞壁的小的有规则的细胞质通道,衬有质膜,溶质可从中通过。这样,一个植物体内全部活原生质体就连接起来,形成一个系统,称为共质体。剩下的胞壁空隙则叫做质外体,大部分水分运输是通过质外体进行。植物的光合细胞产生的糖通过韧皮部中的活细胞(共质体的一部分)运至植物的其他部分。根部细胞由土壤吸收水分和矿质溶质并通过木质部中的死细胞(质外体的一部分)运至叶部。活生物分子中的几乎一切氮素究其根源都来自原核生物所固定的大气氮,许多原核生物可与植根形成复杂的共生关系。植物细胞识别现象——包括共生植物-细菌相互作用,植物-病原体相互作用,以及花的特异性授粉作用——都被认为与识别含特异糖序列的分子有关。外源凝集素是天然存在的识别糖残基的蛋白质,目前认为它与识别作用有关。

## 植物细胞的内部结构

高等植物的细胞包含以前在动物细胞中描述过的一切细胞区室,包括胞液、高尔基器、内质网、细胞核、线粒体、过氧化物酶体及溶酶体。同样地,植物细胞也具有由肌动蛋白丝和微管组成的细胞骨架,并与动物中的没有区别。但是,由于植物体中存在两种类型由膜包围的区室——液泡和质体,所以植物细胞很易于和动物细胞区别开来。这两种细胞器都与植物细胞的静止生活方式有关。这两点以及植物细胞内部结构的其他特征是本节的主要内容。

### 叶绿体是植物所特有的一类细胞器——质体的一种<sup>13</sup>

因为细胞壁使植物不能象动物那样取食,所以植物细胞只能依靠自身光合作用所产生的有机营养物质为生。在绿色植物中,光合作用在叶绿体中进行,叶绿体是植物的永久性的内在食物源,细胞可直接将光合作用的产物用于生物合成,或是以无渗透压活性的多糖(通常是淀粉)的形式储藏起来,或是转化为低分子量的糖(通常是蔗糖)输向植物体内其他组织(如根部),以满足其代谢需要。

质体是一族密切相关的细胞器,叶绿体仅是其中的一员。所有质体都具有某些共同特征,最主要的是它们都有自己的基因组,并由双层膜构成的外膜所包被。因为在第九章中已详细讨论过叶绿体的结构和功能,所以这里着重介绍质体族中的其他成员。

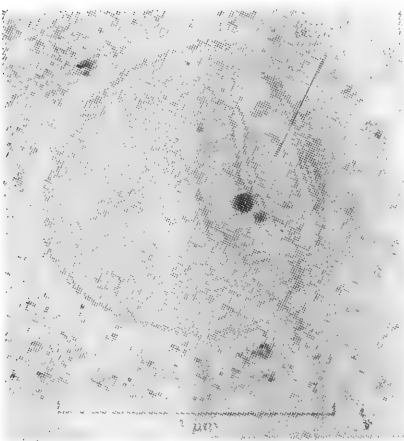


图 19-27 豆类植物根尖细胞中的典型前质体的电镜照片。它的四周是由两层膜组成的质体被膜;由膜产生质体内的稀疏的膜系。

(引自 B. Gunning and M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

所有质体,包括叶绿体,都由前质体发育而来,前质体是分生细胞内的小型细胞器(图 19-27)。前质体根据每个分化细胞的需要而发育。如叶子在黑暗中生长,则前质体发育为黄色体。其中有由细胞内膜组成的半结晶状网络,内不含叶绿素而含原叶绿素(一种黄色的叶绿素前体)(图 19-28)。如受光照,则原叶绿素转化为叶绿素,并合成新的膜、色素、光

合酶以及电子传递链的各个组分,使黄色体发育为叶绿体(图 19-29)。

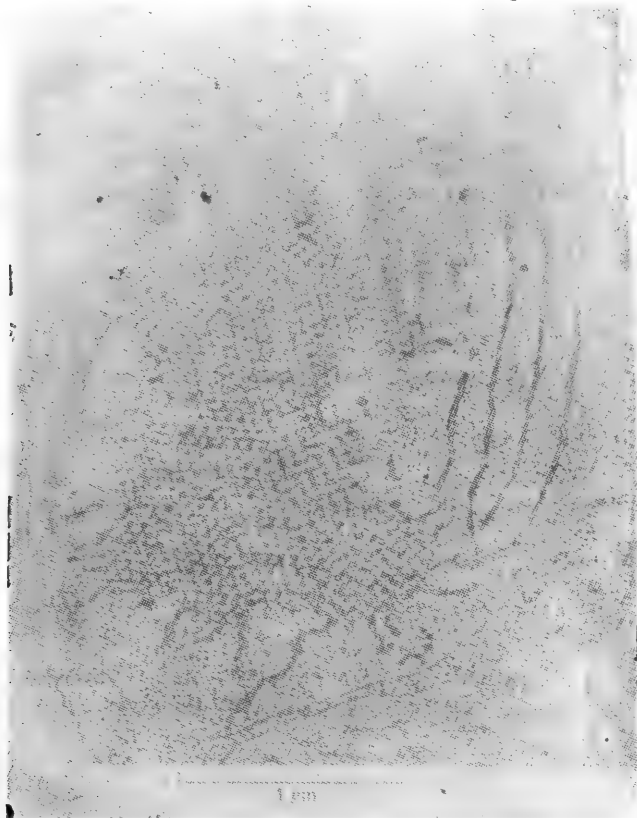


图 19-28 黑暗中生长的燕麦苗中的黄色体的电镜照片。内膜组成半结晶样的网络,其中包含原叶绿素。(B. Gunning 赠)

一切植物活细胞中都有某种类型的质体。其他类型的质体包括有色体(图 19-30)和白色体,有色体积累类胡萝卜素,它使许多物种的花瓣和果实带有黄-橙-红色彩;白色体不过是一些增大的前质体,见于许多不变绿也不进行光合作用的上皮及内部组织中。一种常见的白色体是淀粉体(图 19-31),它在储藏组织中负责储藏淀粉,而在茎、叶和根部的某些细胞中参与植物对重力的反应。

还不确切知道前质体向不同类型质体发育的途径是怎样受调节的,但很清楚的是,细胞核基因组起很大的控制作用。细胞核的突变可以决定前质体是向有色体发育还是向叶绿体发育,或者可以阻断发育,产生各种类型的白色体或产生具有异常色素的不成熟叶绿体,后者见于多种观赏植物中。

所有质体都含有多拷贝的质体基因组,而绝大多数质体(如果不是全部)都可以在细胞内分裂(见第九章)。在高等植物中唯一失去质体的细胞类型就是某些物种中的雄性精子细胞。因此,这些植物(例如玉米)的质粒全来自卵细胞:这些植物中的质体正如同动物中的线粒体一样,是由母系遗传的。

#### 植物细胞的液泡是一种异常多能的细胞器<sup>14</sup>

大多数植物细胞中最明显的区室是一个或一个以上的大泡组成的,统称液泡

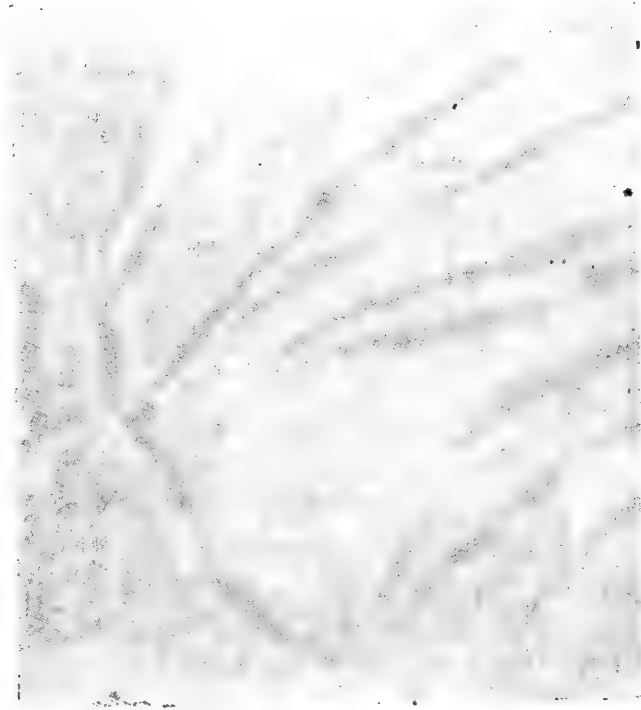


图 19-29 电镜照片示燕麦苗中正在转录的幼龄叶绿体的一部分。黄色体膜正在重新排列,已出现叶绿素,并开始形成质体基粒。(B. Gunning 赠)

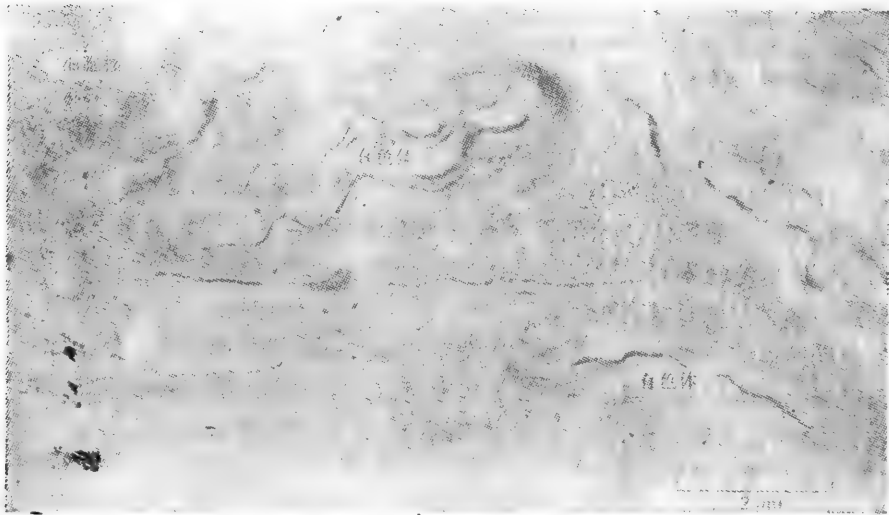


图 19-30 黄水仙的黄橙花瓣细胞中的含色素的有色体。这些质体的轮廓呈波纹样,而在其杂乱的内膜中溶有  $\beta$ -胡萝卜素,这种色素使花瓣着色。(B. Gunning 和 M. Steer 赠,引自 *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

(图 19-32),液泡借单层膜与细胞质相隔,此膜称为液泡膜。一个液泡常常占据细胞容积的 50% 以上,但变异的范围由 5% 至 95%,取决于细胞的类型。植物细胞利用其液泡转运和储藏营养物、代谢物和废物。在某种意义上,液泡可以被视为与动物的细胞外间隙相



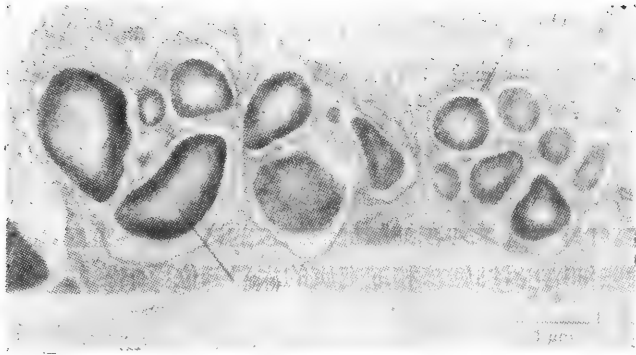


图 19-31 大豆根尖细胞中的三个淀粉体,即存储淀粉的质体。(B. Gunning 赠)

当。

在正分裂的幼龄细胞中,液泡最初可能由来自内质网和高尔基器的小泡逐步融合而成。液泡在结构和功能上与动物细胞的溶酶体相近,它们也含有多种水解酶。但是,植物细胞的液泡的功能是多种多样的,这里只介绍其中的两种——填充空隙及储存。

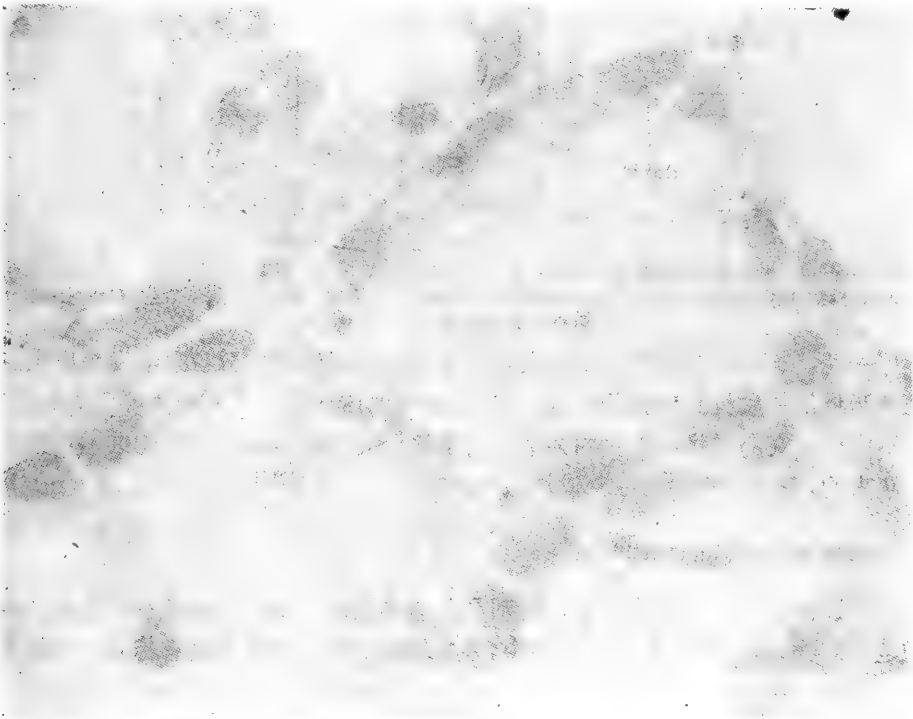


图 19-32 幼龄烟叶细胞的电镜照片。细胞内液泡极大,细胞质成为一薄层,紧贴在细胞壁上,内含许多叶绿体。(J. Burgess 赠)

### 液泡在植物细胞生长时积存水分<sup>11</sup>

液泡简单的填充空隙的功能对于植物有重要意义,植物必须生长以获取太阳能,而不须运动以捕获食物。细胞壁和膨压两者为植物细胞提供力学稳定性,使其体积能有较

大增长,所以,植物细胞的体积通常比动物细胞大得多。但是,从维持和最初合成这两方面看来,用细胞质填充来增大细胞太浪费了,在植物生长时,虽然某些植物细胞(例如在细胞分裂最活跃的部分)在生长时制造较多的细胞质,但是大多数植物细胞在增大时积累水分并通过膨压导致细胞壁扩张,水通常储于小的液泡中,而后它们融合成为一个大的液泡(图19-33)。这些细胞中的大液泡内可以有許多细胞质丝贯穿其中。液泡的存在意味着大多数成熟植物细胞的表面积与细胞质容积之比很大,细胞质变为贴于细胞壁上的一薄层。例如在光合细胞中,叶绿体就排列在细胞周边部位的薄层细胞质中,这样有利于物质交换(图19-32)。在某些细胞中,细胞核和细胞质的大部分位于细胞的一端,而大部分液泡区

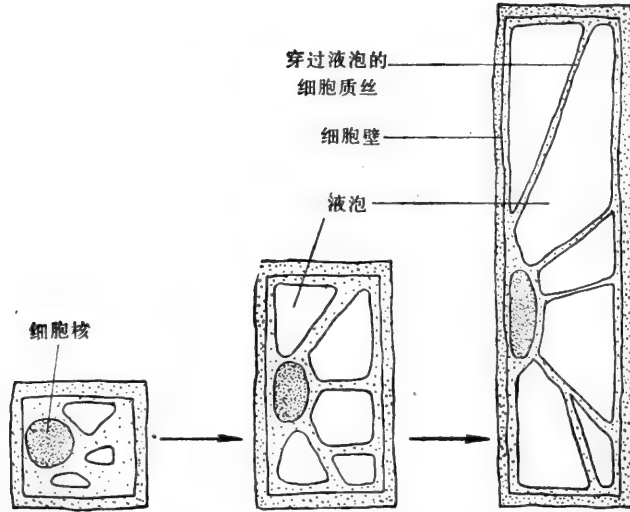


图 19-33 图解示在细胞质体积不增加时整个细胞的体积也可大大增加。随着正在扩大的液泡摄入水分,细胞膨压使细胞扩张。细胞质最后只变成贴附在四周的一薄层,由发自核区贯穿液泡的细胞质丝连接起来。

室位于另一端。这种不对称性通常在发育上重要的不对称细胞分裂之前发育出来。然而并不是液泡将细胞质推到细胞的一端。因为,细胞的内含物都处于流体静压力的平衡中,液泡并不能象活塞那样将细胞质朝某个方向推移;相反地,是植物细胞的细胞骨架将细胞质组织起来的,在本章的后面将会讲清这一点。

### 液泡可以起储藏细胞器的功能<sup>14</sup>

液泡可以储存多种类型的分子,特别是某些必要的而如果大量存在于细胞质中却可能造成危害的物质。例如,在某些植物中,某些特化的细胞液泡中含有橡胶、鸦片等令人感兴趣的产物。甚至象  $\text{Na}^+$  那样普遍存在的分子也存储在这样的细胞器中,它们的渗透活性与膨压产生有关。对丽藻(*Nitzella*) 细胞的分析表明,位于液泡膜上的  $\text{Na}^+$  泵使胞液中的  $\text{Na}^+$  浓度维持在低水平,而在液泡中浓度可高 4—5 倍;由于在丽藻中液泡的容积远大于细胞质的容积,所以大部分细胞内  $\text{Na}^+$  存在于液泡中。

质膜和液泡膜的不同通透性就造成细胞质和液泡中的不同溶质组成。这两层膜的通透性受膨压调节,并取决于不同的膜转运蛋白,这些转运蛋白分别将不同的糖类、氨基酸以及其他代谢物运过脂双层(见第六章)。液泡中的物质在质和量上均与细胞质中的不

同。但是,因为液泡膜只是一层脂双层,机械强度不高,所以细胞质和液泡中的流体静压力必须大致相等,为维持膨压,这两个区室必须在渗透压平衡上通力合作。

液泡中储存的产物还包括一些具有代谢功能的物质。例如肉质植物在夜间摄入 $\text{CO}_2$ ,以苹果酸的形式将其储存在液泡中,待次日再借光能将其转化为糖类。液泡还可以长期储存有机分子。例如,许多种子的储藏细胞的液泡中储存着蛋白质(图 19-34)。不同液泡可能具有不同功能,例如在同一细胞中常有起溶酶体功能和储藏功能的液泡。

液泡中储存的另一些分子涉及到植物与动物之间或植物与其他植物之间的相互作用。例如,花青素赋予花瓣以一定的色彩,使之能吸引传粉的昆虫。另一些分子则参与防御机制。植物不能以移动来避免被草食动物所食,而代之以合成各种各样的有毒代谢物,当植株被食或受到损伤时,这些有毒物质就可以由液泡中释放出来。这些物质包括由有毒的生物碱直到一些不适口的抑制消化的物质。在进化过程中,植物和动物都在使用这种武器来进行一场微妙的化学战争,在下述情况下,交战双方的对比就会发生改变:或是植物产生出一种强有力的阻止草食者取食的物质,或者相反,一个昆虫发展出一种分解植物有毒代谢物的本领,从而能取食这种食物,或甚至变得喜好取食这种植物。

### 植物细胞能够外排,但看来一般不能内吞大分子<sup>11</sup>

动物细胞能够在内吞和外排过程中通过一系列被膜小泡的形成和融合将大分子运过细胞膜(见第六章)。但这些过程在植物细胞中受细胞壁及膨压的严重限制。细胞壁空隙有限,这就阻止了颗粒样物质以及大部分大分子接触质膜的外表面,因此,除了少数例外,植物细胞并不依靠内吞作用摄入这些物质。甚至借液相内吞作用摄取小分子也有困难,这是因为通常膨压将质膜压在细胞壁上。但是,在一个植物细胞的质膜上存在大量的有衣小凹,人们认为这些小凹可以脱离质膜而形成被膜内吞小泡(图 19-35)。

虽然内吞作用在植物细胞中受到限制,外排作用却不然。尤其是大多数植物细胞都分泌由高尔基器包装的大分子,下文就要讨论这一点。

### 高尔基小泡向质膜的特定区域输送成壁材料<sup>12</sup>

大多数细胞壁基质组分都是通过来自高尔基器的小泡转运至细胞膜,再借外排作用分泌出去(图 19-36)。由于细胞不同部位的细胞壁其组成和形态均不相同,因此,高尔基小泡必须指向质膜的特定部位。这至少部分是依靠细胞骨架来完成的。有丝分裂后新的初生细胞壁的形成便是一例(详见第十一章)。在细胞分裂末期结束时,两个子代细胞核之间还保留了与纺锤轴平行的微管束。此束包括极性相反的两群纺锤微管,末端交错,碟

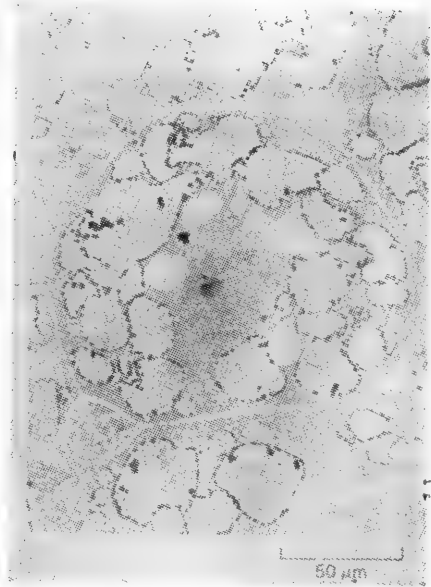


图 19-34 豌豆子叶细胞的光镜照片。在扩张的液泡系周围可见早期蛋白质沉积的情况。像豌豆和蚕豆一类豆科植物在液泡中常储有大量的蛋白质,以保证在种子萌发过程中维持胚胎的生长。(S. Craig赠)

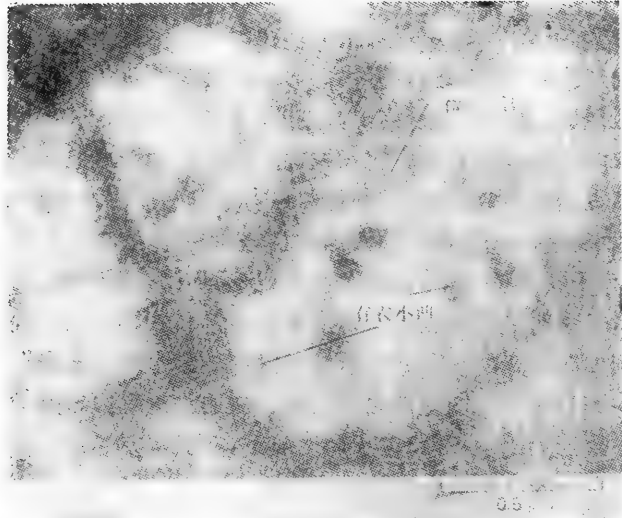


图 19-35 烟草原生质体的质膜。粘附于电镜网格上的原生质体已经胀破，并经冲洗后负染，以显示质膜的胞质面。皮层微管及无数有衣小凹清晰可见。（L.C. Fowke 赠）

形交错区位于以前纺锤体的赤道面，称为成膜体。来自高尔基器的小泡，含有细胞壁的前体物质，特别是果胶，它们沿着这些微管移动到达中央的碟形区后，彼此融合而形成细

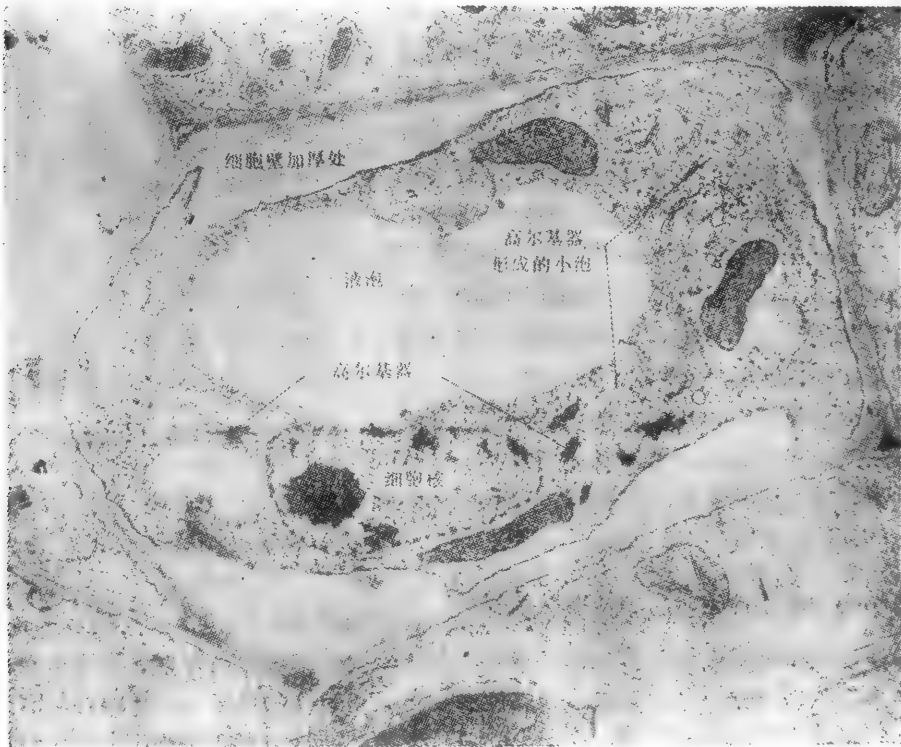


图 19-36 蟋蟀草的正在发育中的筛管单元的电镜照片。可见几处细胞壁加厚的部分，以及许多高尔基器和由高尔基器产生的、为新壁提供材料的小泡。（引自 B. Gunning and M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975）

胞板 (图 19-37)。细胞板借高尔基小泡不断加入而向四周扩大, 这些高尔基小泡是在较靠中心的微管解聚时沿着细胞板周边装配起来的新的微管群被引导到那里去的。最后, 这个不断生长的细胞板与母细胞壁融合, 形成两个分隔的子细胞 (图 19-38)。

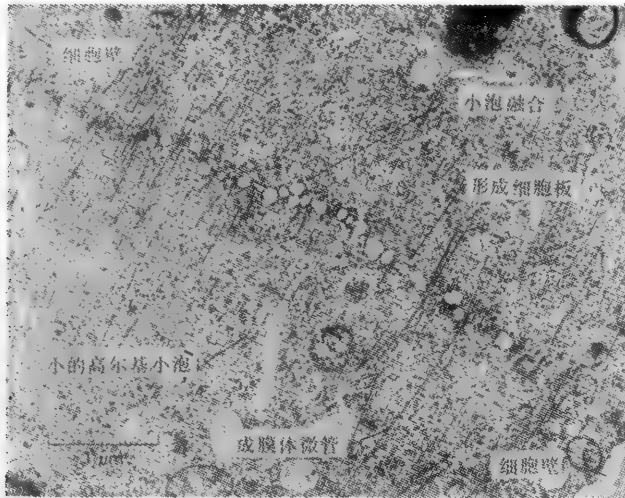


图 19-37 一个正在分裂的植物细胞中成膜体的电镜照片。微管引导含有细胞壁前体物质的小泡向正在生长的细胞板移动。详见图 11-65。(J.D. Pickett-Heaps 赠)

在以后初生细胞壁形成过程中, 高尔基小泡可能是通过同样的方式被导向质膜的。然而, 随着由于小泡融合使大量新膜加入现存细胞膜中, 问题就来了。在某些分泌活跃的细胞中, 外排过程中涉及的大量高尔基小泡可以使质膜面积每20分钟增加一倍。显然, 一定存在一种膜回收的机制。很可能和在动物细胞中一样, 植物细胞膜上见到的大量有衣小凹, 也起膜再循环的作用。

植物细胞中的高尔基器由一叠潞泡构成, 它主要负责产生多种细胞外多糖。大部分多糖是不溶性的细胞壁组分, 但另一些比较可溶, 例如根尖分泌的用以润滑它在土壤中通道的粘液。每个高尔基堆都是独立的, 而不象在动物细胞中是彼此连接的 (图 19-39 及 19-40)。可能这使各高尔基堆能特化, 以产生不同的分泌物。

### 纤维素在植物细胞表面合成<sup>17</sup>

一般说来, 细胞壁多糖是由高尔基器产生, 并借外排作用分泌出来的, 但有一个重要的例外。在大多数植物中, 纤维素是由一个与细胞膜结合的酶复合体利用糖核苷酸前体 (可能是 UDP-葡萄糖) 在细胞的外表面合成的。新生的纤维素链自我装配成微纤丝, 再整合到细胞壁的总体结构中去。

某些原始的藻类外覆着精巧的、含纤维素的细胞壁鳞片。这些鳞片由高尔基小泡产生, 再借外排作用完整地分泌出来。在这些生物中, 纤维素合成机构与高尔基小泡膜相联系, 在小泡融合后它就成为质膜的一部分 (图 19-41)。曾有人根据类比推理提出, 高等植物中负责合成纤维素的酶复合体, 也是通过高尔基小泡运送到质膜上的, 只不过在这种情况下, 仅当酶复合体与细胞外环境接触时才发生作用。

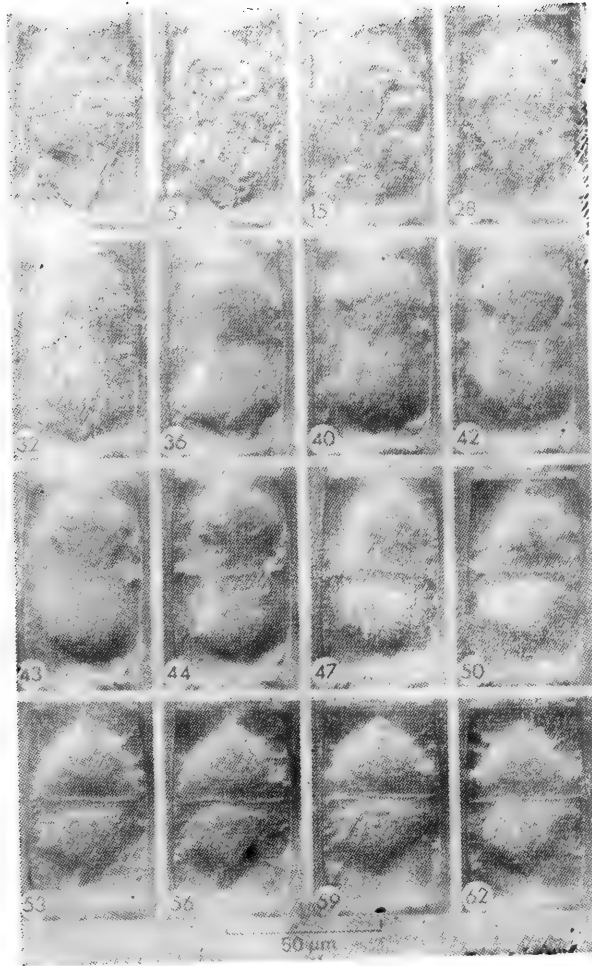


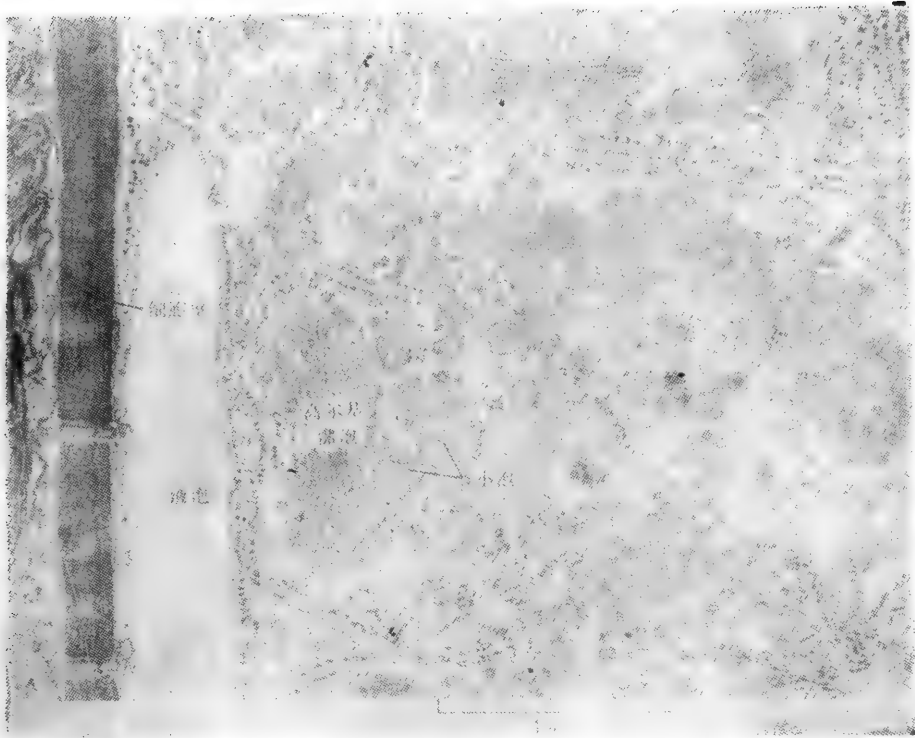
图 19-35 一个正在分裂的雄蕊毛细胞的系列光镜照片。每张照片的左下角记有拍摄的时间(分)在 42 分钟后可见排列形成细胞板的小泡。细胞板然后向外周延伸,直至与亲代细胞壁接触并融合。(P K Hepler 赠)

### 周质微管决定纤维素微纤丝在细胞外沉积的走向<sup>11</sup>

纤维素微纤丝在细胞壁中常常具有特定的方向。但这是什么决定的呢? 这个问题很重要, 因为下文将见到纤维素微纤丝的方向决定植物细胞的外形。 一个重要的线索是, 我们发现, 在植物细胞周质中, 细胞质微管排列的方向与正在沉积的纤维素微纤丝的方向相同。

紧贴在质膜的内表面(图 19-42)排列着周质微管, 其方向主要与细胞的延伸轴相垂直(图 19-43)。这些环绕着细胞的微管丛, 是由彼此稍有重叠的微管组成。在某些情况下还可见到, 质膜和其下的周质微管有间桥连接。

在许多不同类型和形状的手机中, 都可见到紧贴在细胞质膜之内的微管和紧贴在质膜之外的纤维素微纤丝间的方向恰好一致(图 19-44)。在初生壁和次生壁的沉积过程中, 都可见到这一现象, 而且在局部的细胞壁沉积过程中, 周质微管的位置也与之相对应——例如当木质部细胞表面的特殊位置发生细胞壁加厚时, 加厚处附近(隔着质膜)



**图 19-39** 一种绿藻矮毛鞘藻 (*Bulbochaete*) 的毛细胞的电镜照片。可见许多成叠的高尔基液泡, 以及与之有关的内含无定形物质的小泡。与大多数动物细胞不同, 这种细胞中各叠高尔基液泡彼此不连接。(T.W.Frazer 赠, 引自 B.Gunning and M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

就可见到微管(见图 19-13)。

如果用秋水仙素处理植物组织, 使整个皮层微管系统都发生解聚, 会出现什么情况呢? 其结果并不象预料的那样简单。用药并不影响新纤维素微纤丝的产生, 而在某些情况下, 细胞仍能按已有的取向继续沉积新的微纤丝。但是微纤丝排列模式的发育性变化却为药物所阻滞。例如, 一个细胞原本要发育出规则的细胞壁加厚部分以形成木质部导管, 在使用秋水仙素时, 却只乱糟糟地沉积下一些成壁物质。因此结论是: 即或在没有微管的情况下, 微纤丝的已有取向仍能保持, 但是如果细胞发育要求纤维素沉积模式有所改变, 则必须存在完整的微管以保证重新定向(图 19-45)。

周质微管能影响新形成的纤维素微纤丝的取向, 提示这些微管可能越过质膜直接或间接地与细胞外基质相连。但是我们还不知道这种连接的分子基础。不过可以回顾动物的情况: 动物细胞中的细胞骨架就是与细胞外基质中的成分影响彼此的取向。

### 在较大的植物细胞中物质运行是靠胞质运动来驱动的<sup>19</sup>

细胞代谢要求底物、中间产物、辅助因素、信使物质及酶等都必须能由细胞质的一部分运行至其他部分。在小型细胞(例如细菌或甚至大多数动物细胞)中, 扩散就足以使小溶质分子在一秒钟内运行的距离与细胞大小相当。然而, 植物细胞由于它的细胞壁、液泡以



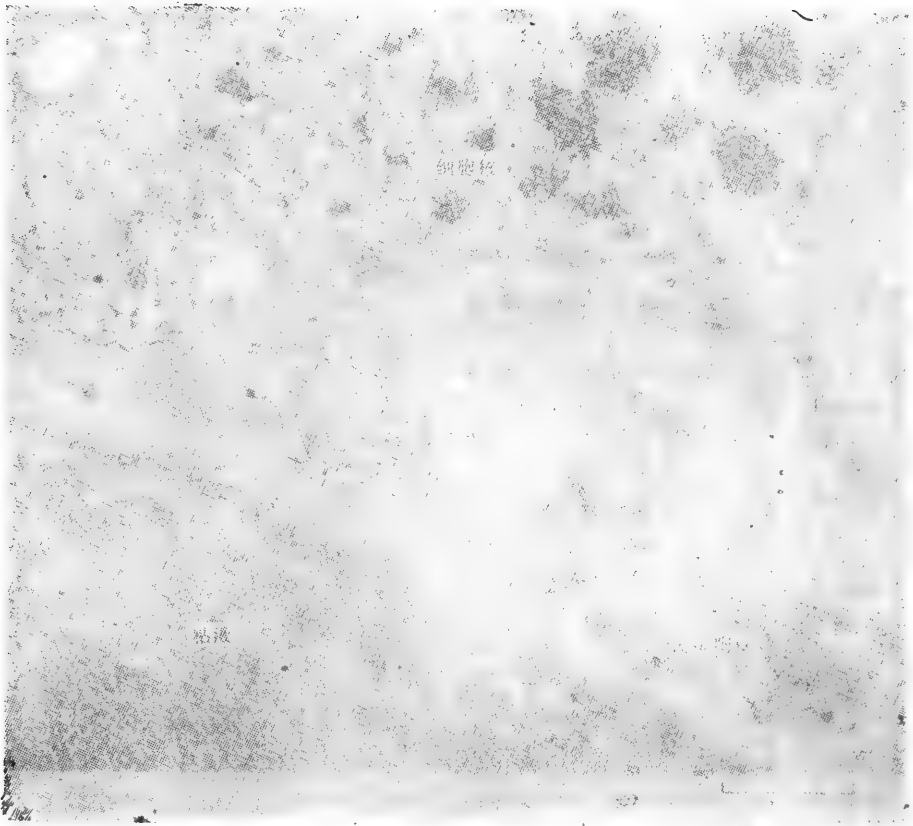


图 19-40 梯牧草根冠细胞的电镜照片。这种细胞中高尔基器的功能主要是制造和包装粘液,并将其发送至根尖表面,润滑根尖在土壤中的通道。在小泡中,以及在质膜外均可见到与高尔基液泡中相同的物质。(引自 B. Gunning and M. Steer, *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975)

及膨压的原因能够长得很大,细胞长度通常超过  $100\mu\text{m}$ , 还有达到几毫米或甚至几厘米长的。况且,一个分子扩散到其目的地所需的时间是与距离的平方成正比的,所以要跨过这样大的距离仅靠扩散就比较无能为力了。因此在较大的植物细胞中见到大规模的胞质运动,就不足为奇了,它使细胞带着物质在细胞内回转。

观察活的植物细胞可见,细胞越大,胞质运动的规模也越大。在小细胞中可见到细胞器的抖动,称为跳动 (saltation, 源自拉丁词 saltare, 意为舞或跳)。和在动物细胞中一样,颗粒停停起起,可以突然间高速地向某一方向移动。在较大的植物细胞中,胞质流动则更有方向性。在某些细胞中,巨大的中央液泡周围只有薄薄的一圈细胞质,常常可以见到细胞质几乎不停地在旋转,速度达到每秒几微米。这种胞质流动不仅促进细胞内的运输,也促进细胞之间的物质转运,因为它将溶质运到连接相邻细胞间连系开口处。

组成植物表面毛的薄壁细胞 (thin cell) 是透明的;因此在活细胞中很易观察其胞质运动。这些细胞的液泡很大,其中穿行着许多直径为  $1\mu\text{m}$  的细胞质丝 (图 19-46)。在胞质丝中可以见到单个的颗粒 (如线粒体) 迅速地移动。这些细胞质丝似乎是起自细胞核附近的一个区域,它们不断地改变形状和位置,合并、分支、消失,又重新形成。

在高等植物细胞中,造成细胞器运动的胞质流动可能与肌动蛋白有关。但是,了解得

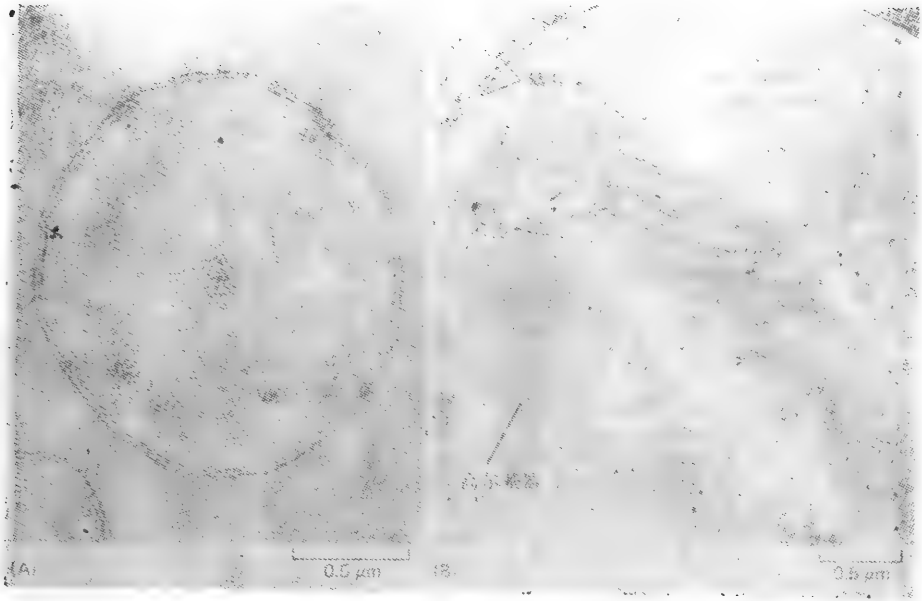


图 19-41 小型藻 *Pleurochrysis* 的细胞壁是由无数分散的鳞片组成的。(A) 每个鳞片(在图中是负染的)是由螺旋形排列的纤维素微纤丝组成的碟形物。(B) 图中可见高尔基器正在产生水泡,每个水泡包含一个鳞片,这些鳞片最后通过外排加到细胞壁上。图中鳞片是用碳水化合物特异性染色着色的。(D. Romanovicz 赠,引自 *Applied Polymer Symposium* 28, 1976)

比较清楚的例子是某些大型藻类细胞中的胞质流动。

### 在大型藻类细胞中肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用驱使胞质流动<sup>19,20</sup>

绿藻中的轮藻 (*Chara*) 和丽藻的柱形细胞很大,长达 2—5cm。在这些巨大的多核细胞中可看到最清楚的胞质流动。胞质流动象一条连续的带子,在细胞的一侧沿着一个浅的螺旋形路线行进,然后又沿细胞的另一侧返回,连续不断。细胞质是单向流动的,速度可达  $75\mu\text{m/s}$ ,携带着其中的胞内膜、线粒体、细胞核和胞液,绕着细胞不断地旋转(图 19-47)。

在这些巨型细胞中,并不是所有的细胞质都在流动。细胞周质是静止的;周质包括紧贴在质膜之下的细胞质,其中含有一单层叶绿体,这些叶绿体都沿着与流动平行的方向排列成行。已知,产生动力的系统就位于这个静止的含叶绿体的周质和细胞质的移动层之间。在光学显微镜下可以见到紧靠叶绿体下方存在直径为  $0.2\mu\text{m}$  的细的纤维。电子显微镜显示,每根纤维是由一束极性排列相同的肌动蛋白丝组成的。这些肌



图 19-42 两个相邻的小麦根尖细胞的电镜照片,示无数分裂间期常有的周质微管。

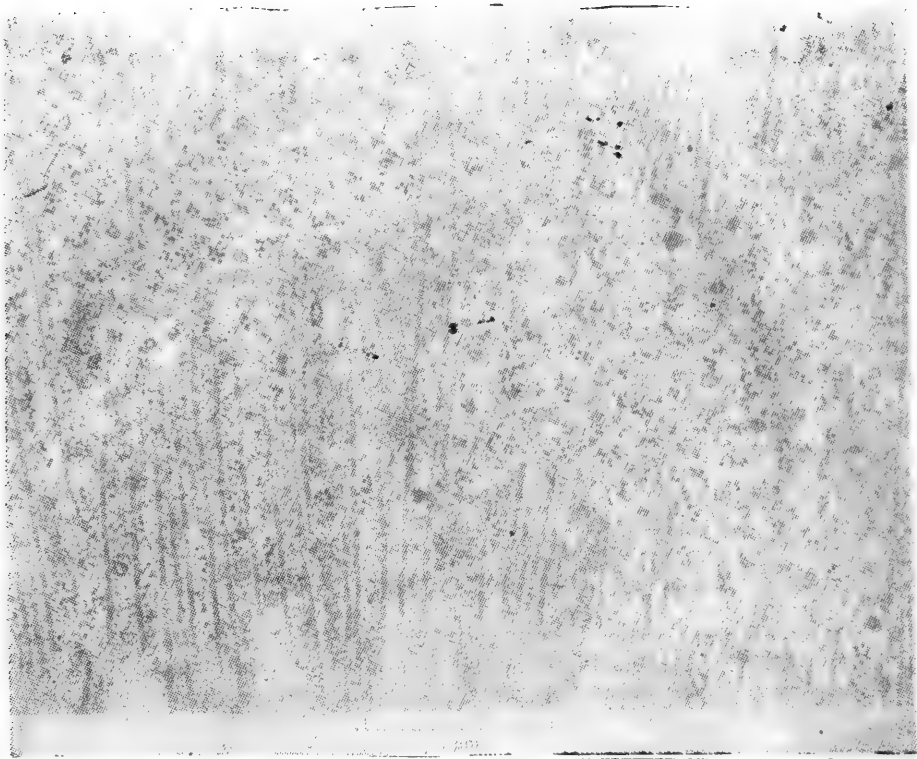


图 19-43 梯牧草根尖细胞的切片,可见正位于细胞膜之下的周质微管。这些微管都与细胞长轴垂直。  
(B. Gunning 赠)

动蛋白丝的极性排列,可以使肌球蛋白沿着它们运动时能产生所见的胞质流动。因此,很可能流动的细胞质中的细胞器是借肌球蛋白分子间接的连在肌动蛋白丝上,肌球蛋白分子利用 ATP 水解的能量携带着细胞器沿肌动蛋白丝滑行。

我们对于植物肌球蛋白的结构了解得还很少,但在多种植物细胞(包括各种毛细胞)中,都已发现肌动蛋白丝束。与巨型藻中只是单向流动不同,在大多数高等植物细胞中,胞质流动可以是多向的,提示在这种情况下,相邻的肌动蛋白丝束可能极性相反。

#### 植物细胞的细胞骨架可因受到局部刺激而发生局部重组<sup>11</sup>

许多植物细胞可以随着光线的强度和方向的改变而改变胞内叶绿体的位置。在低光强时,叶绿体排成单层与人射光垂直,使受光面积达到最大值。高光强时则引起保护性反应,叶绿体的顶侧朝向细胞壁而与人射光平行,使受光面积达到最小值(图 19-48)。这些运动几乎肯定与肌动蛋白丝有关;这些运动在下面两种藻中研究得最为透彻。

无隔藻(*Vaucheria*)具大型丝状细胞,其中含有大量叶绿体,如仅使细胞的一小部分受光,可以使叶绿体都迁移到受光区中来。这种迁移在 10 分钟之内开始发生,同时在受光区内可见有肌动蛋白丝网络的形成。

转板藻(*Mougeotia*)的每个柱形细胞中包含一个单一的板状叶绿体,在这种生物中,光线造成叶绿体的旋转,它或者侧面朝向光线,或者正面与人射光垂直,这取决于光的强度。与此反应有关的光受体分子似乎是植物色素,这是一类在植物中介导许多光反应的色素。它位于质膜上或位于与质膜非常接近的部位,微细光束的照射就可导致局部的

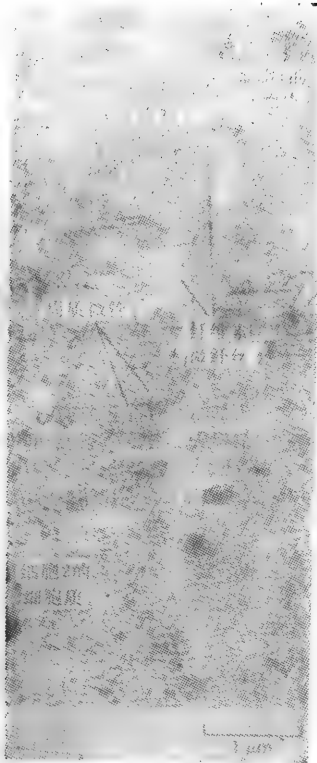


图 19-44 梯牧草根尖细胞的切片,示周质微管的取向与初生细胞壁中纤维素微纤丝的取向平行。(B. Gunning 赠)

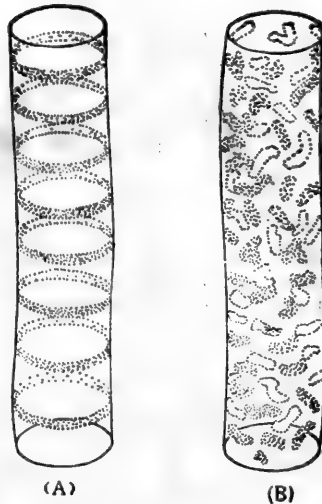


图 19-45 在正常木质部细胞分化过程中形成的细胞壁加厚的有规则的花纹 (A), 这依赖于周质微管的规律排列。加入秋水仙素后,周质微管解聚,因此造成细胞壁加厚的不规则的花纹 (B)。

Ca<sup>2+</sup> 内流,从而激活负责叶绿体扭转的分子机构。如果微细光束只照射细胞的一小部分,则叶绿体也只有被照射的这一部分发生扭转(图 19-49)。

如果微细光束只照射细胞的一小部

上述的以及其他由光诱发细胞器运动的事例表明,植物细胞的细胞骨架可以对外界刺激发生特异性反应。而且一个细胞不同部位的细胞骨架都可以各自独立地作出反应。这种能对刺激发生反应的细胞骨架对于受细胞壁限制而只能固定在一个地方的植物细胞来讲尤为重要。

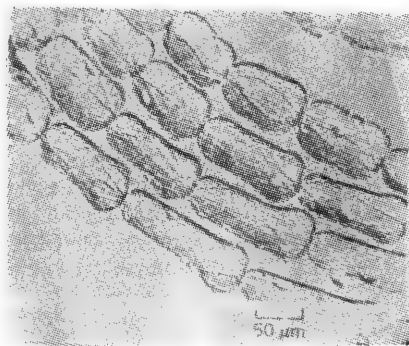


图 19-46 紫露草花的雄蕊上面覆有长的细毛,每根毛由一系列大细胞组成。本图示在 Normaski 干涉相差显微镜下所见的几根毛。在大液泡中细的细胞质丝清晰可见,胞质流动即沿该丝通过。(引自 H. Stebbings and J. S. Hyams, Cell Motility. London and New York, 1979)

### 小结

植物细胞所独有的细胞器有二,即质体和液泡。质体是变化很大的一类细胞器,其中人们最熟悉的是一切绿色组织中管光合作用的叶绿体。液泡是大型的充满水分的细胞质空隙,其外包围着一层液泡膜。植物细胞中的液泡具有多种功能

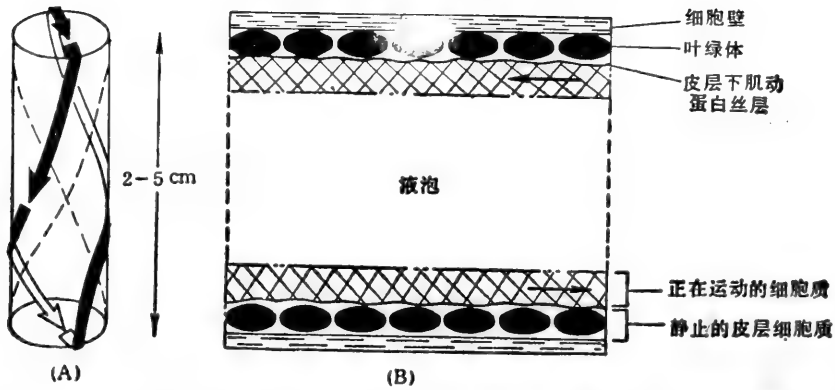


图 19-47 图解示巨大的丽藻细胞中胞质流动的样式。(A) 柱形细胞中胞质运动的途径。为清晰起见,细胞直径略微放大。(B) 通过细胞一部分的纵切面,示细胞质静止层和运动层的排列。静止的皮层细胞质中含有叶绿体,它们固着于其下的肌动蛋白丝束上。在肌动蛋白丝之内则为细胞质的运动层,其中含有细胞核、线粒体和其他细胞器。在活细胞中,空泡的相对体积比本图所示要大得多。

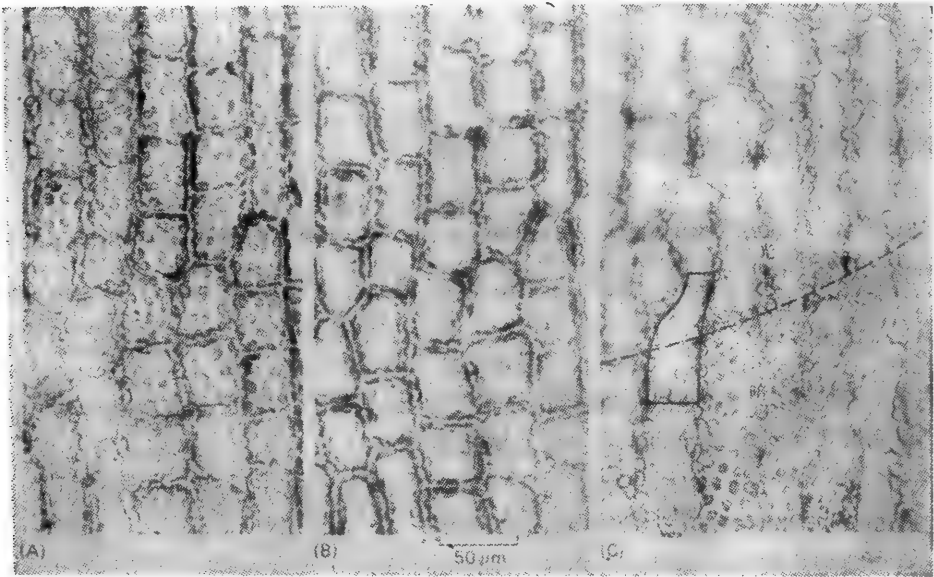


图 19-48 藓类叶细胞的光学显微镜照片,示在光线刺激下叶绿体运动的情况。光照方向与本图平面相垂直。(A) 在弱光下,碟形的叶绿体转变方向以最大限度地吸收光。(B) 强光照射 30min 后再检查同一处,则见叶绿体已移开,它们紧贴着细胞壁排列,与入射光线相平行。(C) 在光束的边缘部分(虚线),可见在同一细胞(用线框标出)内的叶绿体取向也有不同,提示(B)中所见的应答是发生在单个叶绿体的水平,而不是在整体细胞的水平。(B.Gunning 赠)

——例如在细胞增大时作为一种经济的填充空间的手段,它们还能储藏食物或有毒的废物。虽然植物细胞本身不能移动,但其细胞质(特别是在具有很大液泡的细胞中)却总在积极地流动。在某些细胞中已证实,这个流动是以细胞质肌动蛋白丝为基础的。

细胞及其细胞骨架的内部结构对于细胞壁的形成十分重要。细胞壁的基质成分是由高尔基器制造并输出的,但纤维素微纤丝却是在细胞表面就地合成的。细胞壁组分沉积的部位和纤维素纤维的特定取向都是由皮层微管的排列方式决定的。植物细胞骨架的组分也能对环境作出反应,叶绿体的光介导的运动就表明了这一点。

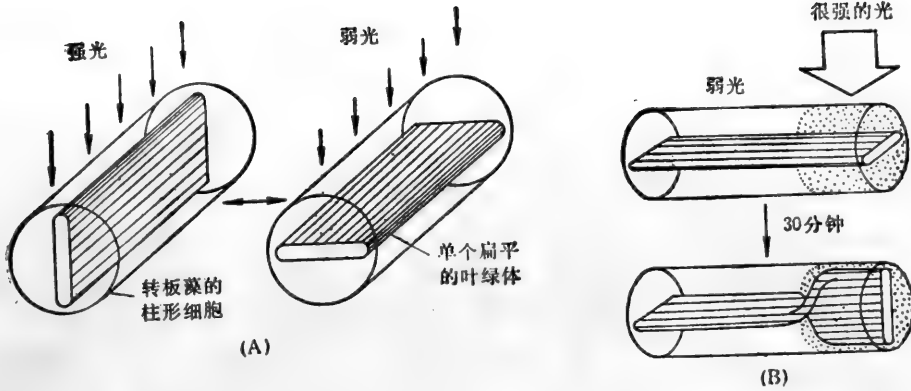


图 19-49 绿藻转板藻中的叶绿体运动图解。这种圆柱形细胞内含单个大而扁平的叶绿体,它能改变方向以调节所吸收的光量 (A)。如用极强光线照射叶绿体的一部分,可使这部分独立发生转动,表明这种反应是局部介导的 (B)。

## 细胞生长和分裂

植物的各部分是通过一个复杂的过程产生的: 裂, 继而是细胞的选择性生长, 最后细胞发生分化。因为植物细胞有刚性的细胞壁, 不能移动, 所以在植物形态发生的过程中, 存在两个特别重要的问题: (1) 是什么决定了细胞分裂面的精确顺序? (2) 是什么控制着细胞伸长的方向及幅度? 下文将见到的这两个问题的答案是, 至少部分是由于植物细胞所独有的特殊微管排列。植物发育的第三个部分——细胞分化——是由激素和环境因子调节的。本节中将简要介绍现在关于植物细胞分裂、生长和分化所了解的情况。

### 大多数新的植物细胞来自称为分生组织的特殊区域<sup>22</sup>

在植物的生长过程中, 细胞分裂几乎只限于特定的区域——分生组织。分生组织通常包括两类: (1) 顶端分生组织, 位于茎、枝条和根的顶端, 主要造成延伸生长; (2) 侧生分生组织, 这是一组周向排列的细胞, 它们产生木质组织和树皮等, 主要使植物加粗 (图 19-50)。

两类分生组织的细胞都类似于动物中的干细胞, 例如血液和上皮的干细胞。干细胞 [在植物

先是按遗传决定的方式进行细胞分

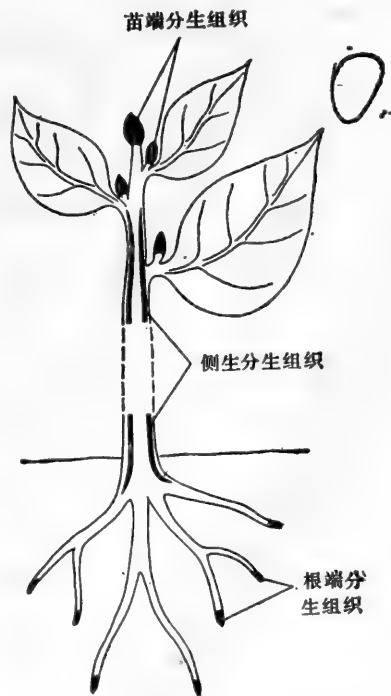


图 19-50 高等植物的高度示意性图解, 示主要分生组织区, 即细胞分裂最快部位的分布。苗端和根端的分生组织负责增加长度, 而侧生分生组织则负责增加各部分的宽度。

中常称为原始细胞 (initial cell)] 壁薄, 分裂产生两个子细胞: 一个保留作干细胞, 能无限分裂; 而另一个经历有限几次分裂之后就分化为特化细胞。在某些例子中——例如满江红 (*Azolla*, 一种水生蕨类) 的根尖——已弄清了其严格的细胞谱系 (图 19-51), 就像已描述的线虫的细胞谱系一样。

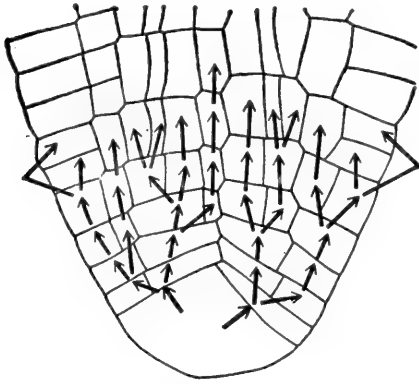


图 19-51 水蕨 *Azolla* 根尖的纵切面。箭头表示细胞谱系关系, 每一对分叉都表示一次细胞分裂。大的顶端干细胞可以在三个面连续进行分裂。(在本切面中只能见到两个。)这样衍生出的细胞又沿着既定的平面按着预定的顺序分裂下去, 因此每个根中可以画出全部 9000 个左右细胞的谱系。在图 19-20 中, 可见到类似根部的横切面图。大部分高等植物的根要复杂得多, 包含更多的细胞, 但它们的最终形状也是受同样的原理所控制。为了简化起见, 未画出根冠细胞。

根尖分生组织产生的大多数细胞都要经历三个清楚的发育阶段: (1) 分裂; (2) 生长(延伸)和 (3) 分化。这三个步骤在时间和空间上都是明确分开的, 通过这三个步骤便形成根尖的特征性结构 (图 19-52)。尽管有一定程度的重叠, 但在根尖中还是很容易区分出细胞分裂区、细胞伸长区 (根的延伸生长就是由它造成的) 和细胞分化区。但往往细胞还在增大时, 分化过程即已开始。当分化过程完成时, 某些细胞类型继续生存 (例如韧皮部细胞), 而另一些则死亡 (例如木质部导管成分及管胞)。

细胞分裂并非绝对限于分生组织中的细胞。某些非常大的, 具有大液泡的以及在某些情况下完全分化的细胞也能自发地分裂, 或由于人为刺激 (例如近处受伤) 而分裂。成熟细胞还保持分裂能力, 这是植物普遍的特征。虽然动物中许多成熟细胞也能分裂, 但是成熟的植物细胞在程度上却很不寻常, 它们能够“去分化”, 并能再度产生多能细胞, 这些多能细胞的子代可以产生出完全不同的成熟细胞类型。在某些实验条件下, 甚至不经细胞分裂就可发生细胞类型的转变 (图 19-53)。这种特点可能是植物的一种特殊适应方式, 植物不能动, 也不能避免损伤, 较大的自然选择压力迫使它演化出有效的组织修复和细胞修复机制。

### 正在生长的植物细胞的外形是由纤维素微纤丝的组构所决定的<sup>23</sup>

正在生长的植物细胞的外形是由细胞扩张所决定的, 这个扩张过程是受控的, 并且是定向的, 这在很大程度上决定了植株的最终形状。细胞生长 (或者说细胞扩张) 的驱动力是膨压, 而膨压向四周都是均等的。那么, 是什么因素使这种无方向性的压力能产生不对称的形状呢? 这个问题的答案仍然在于细胞壁。

为了说明这个问题, 可以考察一个圆柱形细胞, 这是最常见的一种植物细胞外形。在正常情况下, 当细胞生长时, 这个圆柱体伸长的程度远大于它加粗的程度, 这在前面图 19-33 中曾说明过。因为细胞壁中的每根纤维素微纤丝是不能伸展的, 要使细胞能以生长, 这些微纤丝只能互相错动。微纤丝位于初生细胞壁平面, 排列常常具有特定方向。在圆球形细胞中, 微纤丝的排列常常是随机的, 但在正在延长中的圆柱形细胞中, 侧壁中新沉积的微纤丝常常与伸长轴互相垂直, 绕着圆柱体形成无数圈的纤维素。当细胞壁的各层陆续沉积时 (新近形成的层次距质膜最近), 微纤丝定向的程度也发生逐渐的变



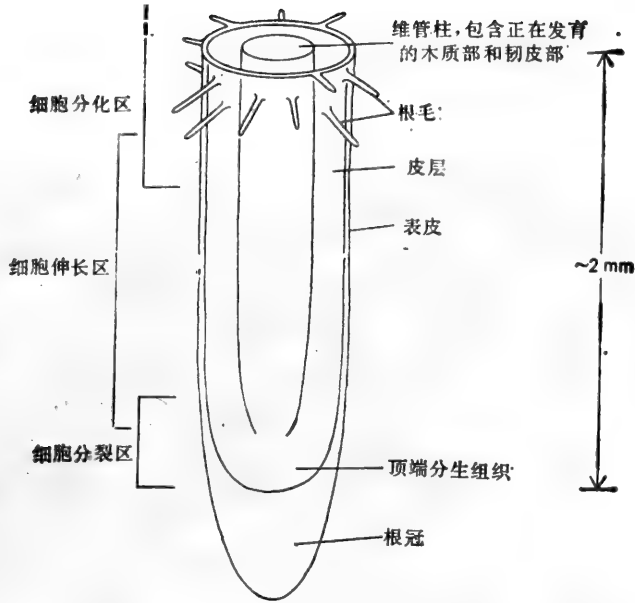


图 19-52 一个正在生长的根尖端部 2mm 的结构。表明了细胞分裂、伸长和分化的大致区域。



图 19-53 成熟细胞在体外转变细胞类型的事例。  
(A)由百草草叶中机械方法分离出的细胞。它们是完全成熟并营光合作用的细胞,具大液泡及无数叶绿体。  
(B)在培养基中培育 8 日后,细胞未经分裂就生长,失去其叶绿体,并形成木质部导管细胞所特有的细胞壁加厚条纹。(J. Burgess 赠)

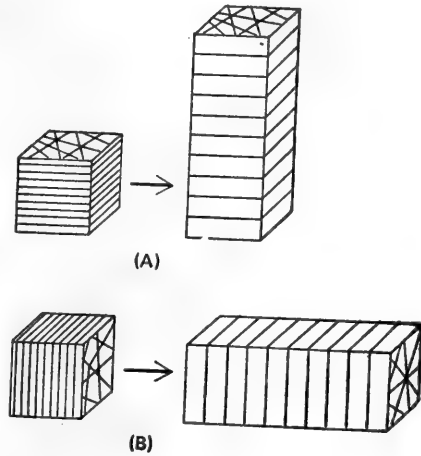


图 19-54 图解说明细胞壁中纤维素微纤丝的总取向如何影响细胞伸长的方向。(A)和(B)开始时是形状完全相同的细胞(为简单起见,这里画成正方形),但细胞壁内纤维素微纤丝的总取向不同。膨压使每个细胞沿着与微纤丝取向相垂直的方向伸长。而一个器官(例如茎)的最终形状又深受其组成细胞扩张的方向的影响。

化: 由于细胞壁牵引的结果,最外层中的微纤丝,其方向改变得已看不出它原来的组构情况了。

在新形成的细胞壁中,成圈的纤维素微纤丝就限制了生长中细胞的宽度再有增加,而膨压则促成细胞长度的逐渐增加(图 19-54)。但是,只有当细胞内的膨压超过局部细胞壁的抗张强度时,细胞才能生长。原则上讲,植物细胞的生长可以采用两种不同的策略:可以增加其膨压,或在局部区域减弱细胞壁的程度。有充足证据表明,植物采取第二种策略。植物细胞可将质子( $H^+$ )局部分泌到细胞壁来减弱壁的程度。细胞壁中低pH区减少了结合胞壁组分的弱键的数目,因此,在膨压的影响下,这些胞壁组分的大分子就可以互相错动。还会出现一些更复杂的变化,以利细胞壁的生长。这些变化包括某些水解酶的活化,从而造成糖苷键和其他共价键的水解。在细胞扩张的同时,由于一些新的间质和微纤丝组分的合成和分泌,细胞壁还得到加强。

由一个细胞开始沉积细胞壁以决定了其未来形状起,到造成形状改变的细胞扩张的实际阶段的来临在时间上可以有相当的延迟。因此,植物细胞能够预先决定它们未来的外部形态。目前还不清楚,细胞壁沉积的精确方式是由什么因素决定的,但是如前所述,显然是受细胞皮层中微管的排列方式所控制。但植物细胞又如何控制微管的组构,尚有待研究。

### 早前期的微管带标志着未来的细胞分裂面<sup>2)</sup>

植物有组织的生长要求,特定部位的细胞在特定的时间沿特定的平面进行分裂,这样才能建立起沿正确方向发育的细胞谱系。微管不仅在有丝分裂纺锤体、细胞板形成和细胞壁内纤维素微纤丝的取向中起关键的作用(图 19-55 和 19-56),而且还影响细胞分裂的部位和平面。

标志着一个高等植物细胞已经决定沿着某一特定平面分裂的早期迹象就是:在细胞周质内,微管(数目常常超过 100)集成 1—3 $\mu m$  宽的窄带,这个窄带就位于质膜之下,环绕整个细胞(图 19-56A 和 19-57)。这一条致密的微管带替代了通常排列于皮层中的少数微管,它的出现恰在前期之前,因此它被称为早前期微管带。在最后有丝分裂开始时,

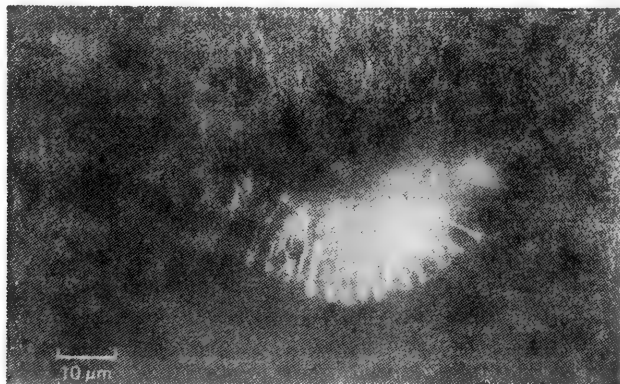
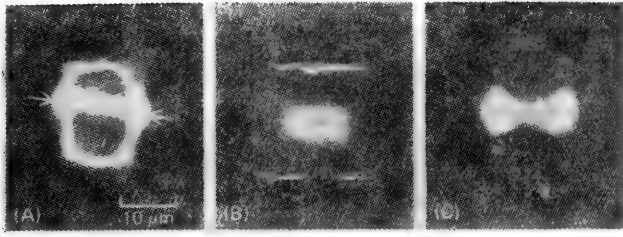
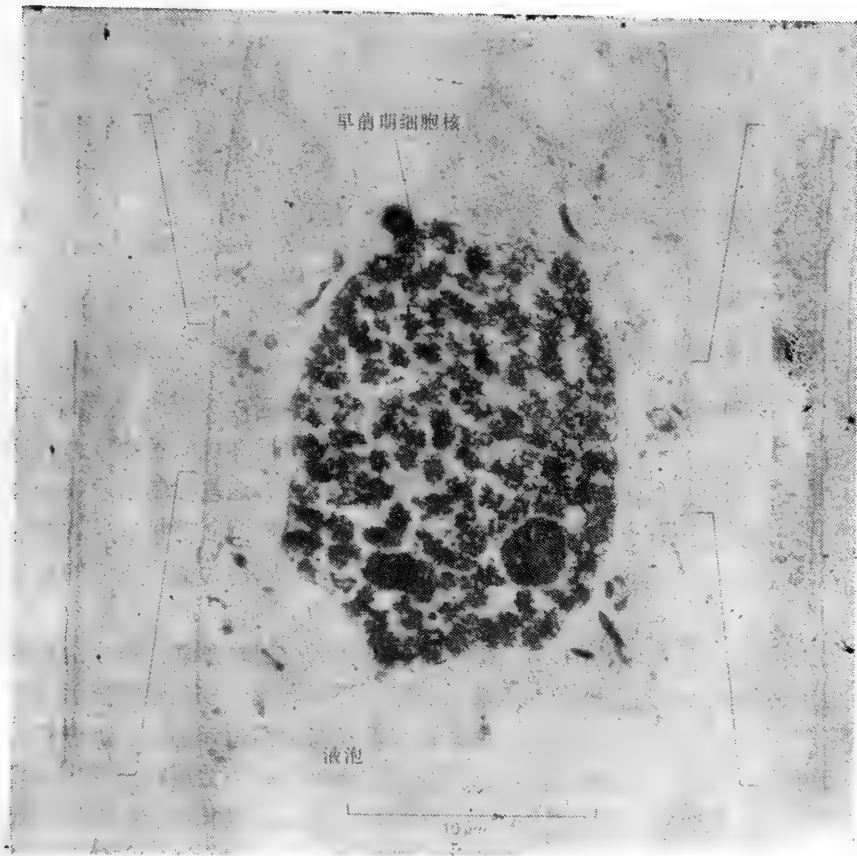


图 19-55 体外生长的单个胡萝卜细胞的免疫荧光显微照片。这一高度伸长的细胞经抗微管蛋白抗体染色,显示围绕圆柱形细胞的微管环,它们都与细胞长轴垂直。这些细胞中微管的方向与沉积在细胞壁中纤维素微纤丝的方向一致。(C. W. Lloyd 赠)

此带业已消失。但是,它却在细胞皮层中留下痕迹,因为在晚末期形成新的细胞板时,细胞板向外生长与母细胞细胞壁结合的位置恰恰就是早前期微管带早先所在的位置(图 19-58)。即或是在早前期微管带消失后,用离心方法使细胞内容物移位,细胞板生长时仍



**图 19-56** 免疫荧光显微图：分离出的根尖细胞，经抗微管蛋白抗体染色后的免疫荧光照片。示在植物细胞分裂的不同阶段中微管的分布。(A) 在有丝分裂之前，细胞外包绕着一圈由微管组成的早前期微管带(箭头)，而其他微管则包绕着细胞核。(B) 在细胞已进入有丝分裂而染色体也已分开之后，胞质分裂开始时，成膜体中的微管开始形成细胞板。此时，早前期微管带已消失。(C) 在胞质分裂的晚期，微管集中于细胞板正在扩展的边缘处。请与图 11-65 比较。(S. Wick 赠)



**图 19-57** 雄蕊毛 (Stamen hair) 中即将分裂的细胞的电镜照片。在细胞的两侧可见早前期微管带环绕着细胞。带的位置预示着在胞质分裂过程中新细胞壁与老壁相遇的地方。标出部位的放大图示早前期微管带的详细情况。(C. Busby 赠, 引自 C. Busby and B. Gunning, *Eur. J. Cell Biol.* 21: 214—223, 1980)

会找到原早前期微管带所在的部位。

无论细胞分裂是对称的还是不对称的,无论分裂是横向的、纵向的还是切线向的,植物细胞在进入有丝分裂之前就决定了它将来分裂的部位(图 19-59)。虽然早前期微管带

的微管本身消失了，但它们一定在曾占据的部位留下某种分子的痕迹。当我们考虑到不对称的分裂常常产生两个具有不同发育命运的子细胞时，上述这种控制方式的重要性就特别明显了：例如说，气孔细胞、根毛细胞、以及花粉粒中的生殖细胞都是由不对称分裂产生的较小的子细胞发育而来(图 19-60)。这种植物细胞所特有的行为可能正反映了植物细胞缺乏活动性。植物细胞是静止的，所以它就必须保证能在特定的部位沿特定的平面来分裂，因为一旦分裂之后，受细胞壁的限制，它们不能再进行空间重组了。

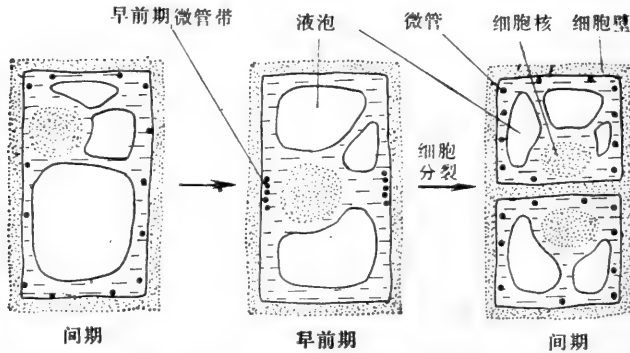


图 19-58 图解在植物细胞分裂时皮层微管的排列。在间期，皮层微管分布于细胞壁的全部范围。但在早前期中它们集中为一个环绕细胞的带。这个由微管组成的早前期微管带精确地标志着在以后细胞分裂时新细胞壁与旧细胞壁结合的部位。

### 激素协助控制植物的生长及其外形<sup>12</sup>

植物发育中，细胞分裂、细胞扩张和细胞分化的协调过程是受内外两个层次控制的。外部控制是通过环境因子如重力、温度、光的强度和周期起作用，这些控制因子极为复杂，这里不作进一步讨论。调节植物生长发育的内部控制，则是由种种，通常称为植物激素的植物生长调节分子来介导的。

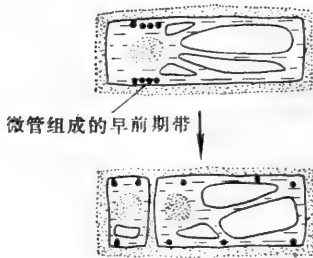


图 19-59 根部已伸长的表皮细胞图解，示早前期微管带预示的不对称细胞分裂的分裂平面。这个表皮细胞分裂不对称，所形成的一个较大子细胞仍为表皮细胞，而另一较小子细胞成为根毛细胞。

细胞母细胞即将对称地分裂，早前期微管带的位置由方括号标出。(D) 胞质分裂在上面细胞中已完成，在保卫细胞母细胞中也接近完成。后一分裂将产生位于气孔侧面的两个保卫细胞(见图 19-10)。(C. Busby 赠)

目前仅知五类植物激素：植物生长素、赤霉素、细胞分裂素、脱落酸及乙烯。如图 19-61 所示，这些都是易于穿过细胞壁的小分子。它们是由植物细胞产生的，通常沿特定途径运输而作用于其靶细胞。例如，植物生长素，在地上部分的运输是由顶至基部，速度约为 1cm 每小时。尽管植物激素为数不多，植物却进化出种种方式充用利用这些激素来调节细胞反应。细胞主要对两种或两种以上激素的组合发生反应，而某些激素对不同的靶细胞起作用的浓度也不同，可以相差  $10^4$  或  $10^5$  倍。例如，生长素和赤霉素都刺激茎中细胞伸长。但生长素却与细胞分裂素联合控制茎尖以下侧芽的生长。某些激素还可能与小的代谢物合作来影响靶细胞，例如人们认为，

生长素与蔗糖的数量关系对于决定韧皮部和木质部组织的发育途径起关键作用。

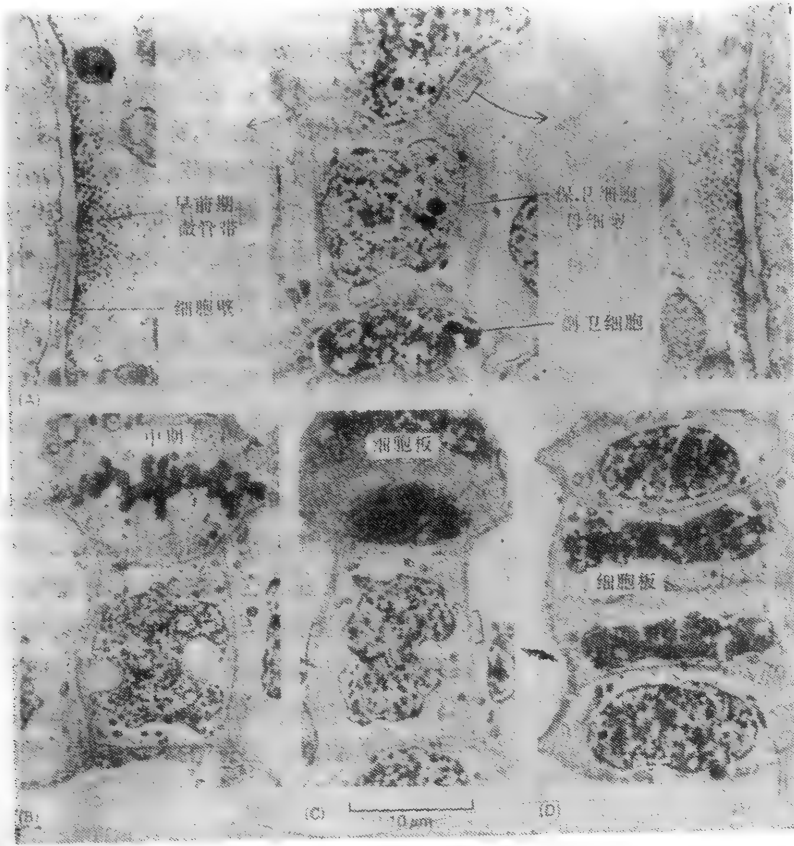


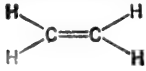
图 19-60 甘蔗叶表皮细胞的系列电镜照片,示气孔的形成涉及一系列有严格次序的对称和不对称的细胞分裂。每次都有一条早期微管带精确预示着分裂平面。(A)最上面的细胞正要进行不对称分裂,产生一个副卫细胞(下方的副卫细胞已形成)。图中方括号表明早期微管带的部位,在两侧可以见到微管带的详细构造。(B)稍后,上面细胞已进入中期,早期微管带已经消失。(C)细胞板在胞质分裂时正在上面的细胞中形成并弯向原早期微管带所在的位置。同时,中央的大细胞保卫。

所有这些激素既产生迅速效果也产生较长期效果。在每一种情况下,据认为迅速效果都由质膜通透性的改变来介导。例如,生长素在几分钟之内就起激活细胞膜上的  $H^+$  泵的作用;  $H^+$  的外流使细胞壁酸化,减弱了其中的化学链,结果膨压促使细胞扩张(图 19-62)。生长素对于这些扩张的细胞还有较长期的效应,这包括基因转录的变化,以及合成和分泌出新的加强细胞壁的物质。这些效果看来不是通过  $H^+$  泵的活化,有关机制还不清楚。

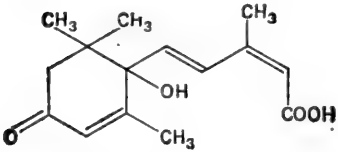
#### 组织培养有助于研究植物细胞决定的机制<sup>26</sup>

在植物细胞,分化并不像大多数动物细胞那样,必然是一个最终定局的过程。在某些条件下,许多植物细胞能再次进行细胞分裂,或者改变它们的发育途径。植物细胞的这种特性在受伤组织(如割伤的茎部)中表现得最为清楚。茎中的某些细胞受到刺激,开始分裂和修复创伤,另一些细胞则可能重新分化。例如皮层细胞可以变成木质部细胞来恢复

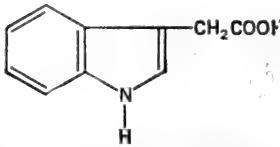
伤口周围的导管的连通性(图 19-63)。



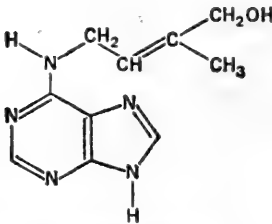
乙烯



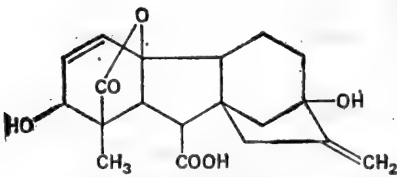
脱落酸 (ABA)



吲哚-3-乙酸 (IAA) (一种生长素)



玉米素 (一种细胞分裂素)



赤霉素 (GA3) (一种赤霉素)

这种细胞再分化的过程并不要求细胞或组织必须是完整植物的一部分；在含有营养物和激素的适当培养基中对植物组织进行培养时，可以刺激许多细胞发生分裂。这些细胞会无限增殖，产生一堆不太分化的细胞团，称为愈伤组织。

由多种植物如烟草、悬铃木和胡萝卜中培养出的愈伤组织，对于研究形态发生的细胞基础非常有用，还使我们能发现植物激素对形态发生过程的复杂影响。例如，通过改变生长素与细胞分裂素的比值，可诱导培养细胞或形成根，或形成茎(图 19-64)。此外，在愈伤组织培养中还可诱导出小的植物胚，其中每个胚都可再生为完整的植株(图 19-65)。

一团愈伤组织还可以用机械方法将其解离成悬浮的单个细胞及小细胞团，然后用细胞悬浮培养法保持下去。这种培养中的细胞看上去都非常相似：初生壁很薄，大的液泡中有纤细的细胞质丝穿过(图 19-66)。在若干情形中，这种培养中分离出的单个植物细胞生长成为细胞团。并从中再生出整个植株。这要求细心调节激素的平衡；成

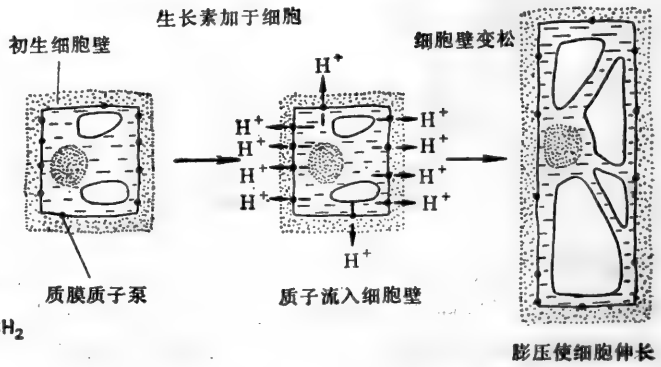


图 19-62 图解示生长素怎样激活质膜质子泵，使质子外流，进入细胞壁间隙。初生细胞壁内的化合键被削弱，因而膨压使细胞扩张。扩张的方向由细胞壁微纤丝的总取向所决定。此后接着发生其他较长期的效应。

图 19-61 有代表性的植物激素分子式。文中介绍过的每一类植物激素各选一代表。

功的例子包括马铃薯、烟草、牵牛和胡萝卜(见图 8-75)。一个成熟细胞能产生出包含所有各种已分化的细胞类型的完整新植株，证明在这些植物的正常细胞分化过程中，基因并没有丢失，也没有发生永久性的失活。

培养中的单个植物细胞解除分化的一个特别重要的例子是未成熟花粉(小孢子)的情

况。这些只有单倍体数染色体的高度特化的细胞，却能在培养基中经过处理后再生成为整个植株(图 19-67)。这样产生的单倍体植株，对于植物育种和遗传具有极大的实际用途。水稻和烟草就是曾用此法取得很大效益的一个重要的例子。

### 对没有细胞壁的植物细胞可以象动物细胞一样地进行操作<sup>27</sup>

从事研究植物的工作，即便是研究分离的植物细胞的工作所遇到的困难之一就是存在细胞壁，使我们难以直接接触质膜。但是，可以找到特异性酶，能水解连接细胞壁多糖的糖苷键，用这些酶处理过的植物细胞，只要是培养基的渗透压与细胞质相当，则在完全去除细胞壁之后仍能存活(见图 19-9)。这样得到的原生质体是裸露的球形植物细胞，在培养基中可以长期维持代谢活性，可以像对动物细胞一样地进行操作(图 19-68)。例如，由于我们能够在原生质体中接种病毒颗粒，就大大地方便了对于植物病毒感染的研究，而自原生质体制备完整的细胞器，如叶绿体和液泡，现已成为常规方法。目前极受重视的是，可以使同种，某些情况下可以是不同种的原生质体互相融合而产生稳定的融合产物(异核体)。这种融合而



图 19-63 光镜照片示常见家养植物锦紫苏 (*Coleus*) 的创伤反应，纵切面观。维管束在创伤处被截断。七日后，经过邻近皮层细胞的分裂和再分化，又再生出一系列新的木质部和韧皮部细胞，绕过伤口重建新管道。(N. P. Thomson 赠)

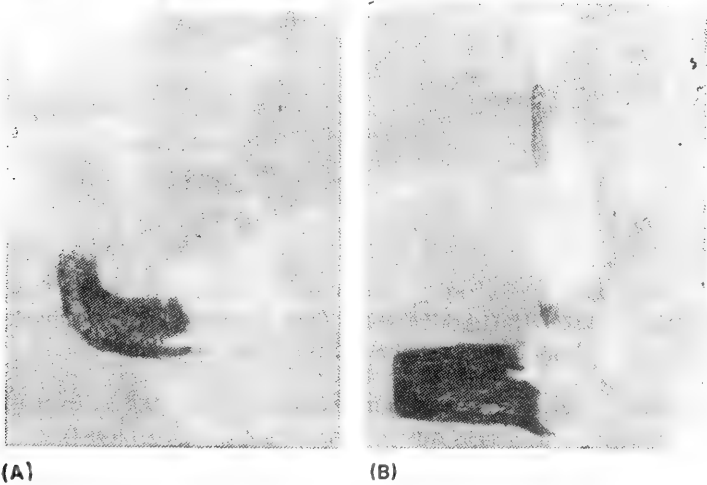


图 19-64 植物愈伤组织培养对激素的反应。由小苍兰 (*Freesia*) 植物中取出一小块茎组织，诱导其一端产生愈伤组织。在愈伤组织培养中加入一种生长素(吲哚丁酸)和一种细胞分裂素(苄氨基嘌呤)。这两种激素的比值决定它们的效应。(A) 高浓度的生长素 (2mg/L) 和低浓度的细胞分裂素 (0.25mg/L) 使愈伤组织生出根。(B) 低浓度的生长素 (0.25mg/L) 和高浓度的细胞分裂素 (0.5mg/L) 使愈伤组织生出苗。(G. Hussey 赠)



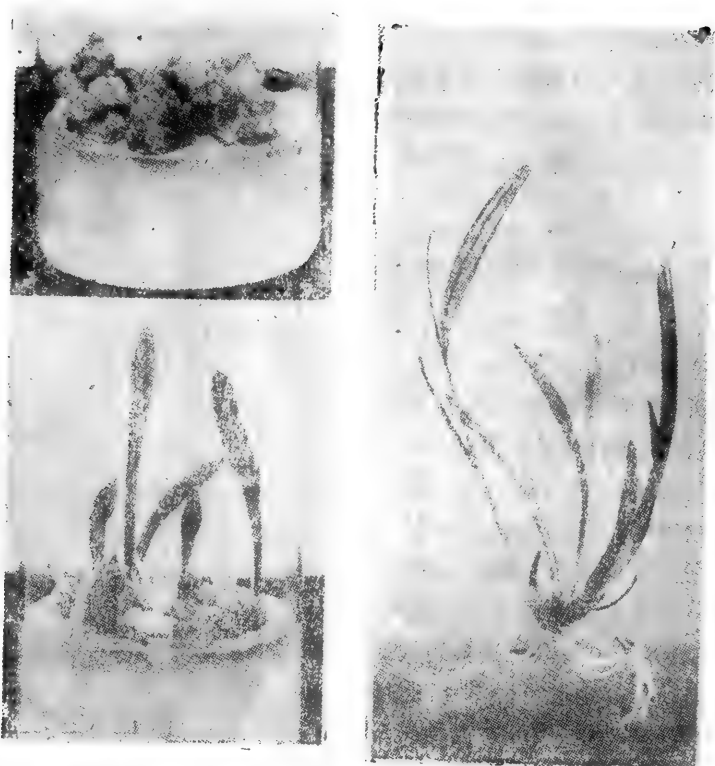


图 19-65 由愈伤组织培养产生植株。通过改变激素的平衡,培养在 (A) 中的小苍兰在诱导生苗 (B), 再诱导生根 (C), 于是就产生可以独立生活的完整植株。(G. Hussey 赠)

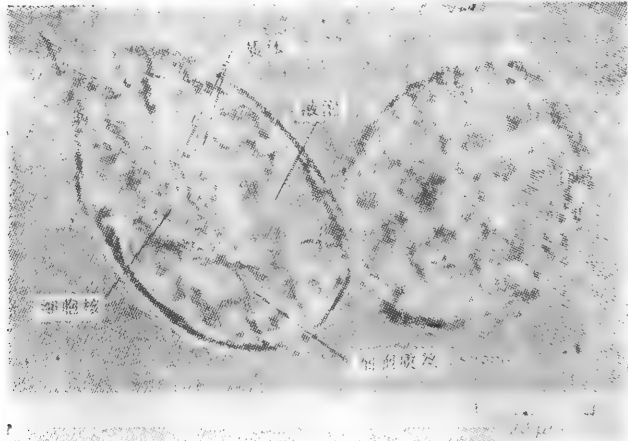


图 19-66 愈伤组织细胞可以像自由生活的单细胞那样, 单个悬浮在液体培养基中生长。图中示悬铃木愈伤组织的两个细胞。细胞中液泡很大, 有自核区辐射伸出的细胞质丝。

成的原生质体(以及正常的原生质体)能再生出细胞壁(图 19-69), 并在培养基中进行细胞分裂。在许多情况下, 如果细胞核和细胞质发生融合, 所产生的愈伤组织就可用来再生出完整的新植株, 形成由两个物种的融合产物进化出的体细胞杂种。将通常不能互相交配的物种的原生质体融合在一起, 就可以产生出新的植物。但是在大多数情况下, 由于还不十分清楚的因素, 例如控制染色体消减现象或控制适合性的因素, 使我们难以产生一种遗传性稳定的杂种植物。



图 19-67 自花粉粒可以培养出仅具单倍数染色体的植株。左边是正常的二倍体烟草；右边是由单个花粉粒培育出的烟草单倍体。单倍体植株有时也见于自然界，通常比二倍体植株小。(J. Dunwell 赠)

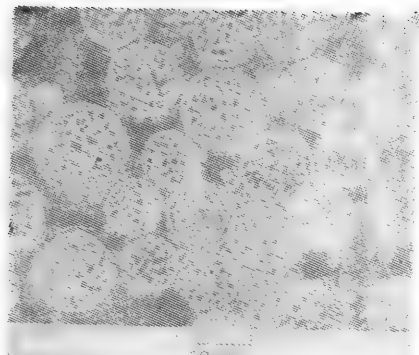


图 19-68 由烟草叶细胞制备的原生质体的光镜照片。失去细胞壁，细胞变圆，只有置于与其细胞质等渗的糖溶液中才能稳定。在每个原生质体的周边部分排列着许多叶绿体。(J. Burgess 赠)

## 小结

植物细胞因具细胞壁而不能活动。因此，在植物细胞生长及发育过程中，成体植株的形状并不像在动物中那样，是复杂的细胞运动和迁移的结果，而是由相继发生的细胞分裂面的取向，结合有控制的细胞扩张和细胞分化的结果。细胞分裂主要发生于植物体中被称为分生组织的特化区域，分裂的平面是由一组称为早前期微管带的周质微管事先决定的，在几种重要的不对称细胞分裂中可以清楚地见到这一特征。细胞的最终形状是由细胞壁中纤维素微纤丝特定取向决定的，而这些取向又由细胞壁沉积过程中微管的取向所决定。细胞分裂和分化的协同过程是受控于环境因子及植物生长物质即激素。激素都是小分子——例如植物生长素和细胞分裂素类——它们通常是联合发挥作用。

植物细胞生长和发育的许多方面是用体外生长的植物细胞——或是愈伤组织或是单个细胞——来研究的。由单个体细胞再生出整个植株，充分证明了植物细胞的全能性。原生质体，即没有细胞壁的植物细胞，在培养基中可以象动物细胞那样地进行操作，它们还具有额外的特性：自原生质体可以再生出整个植株。 [全如斌译 周 郑校]

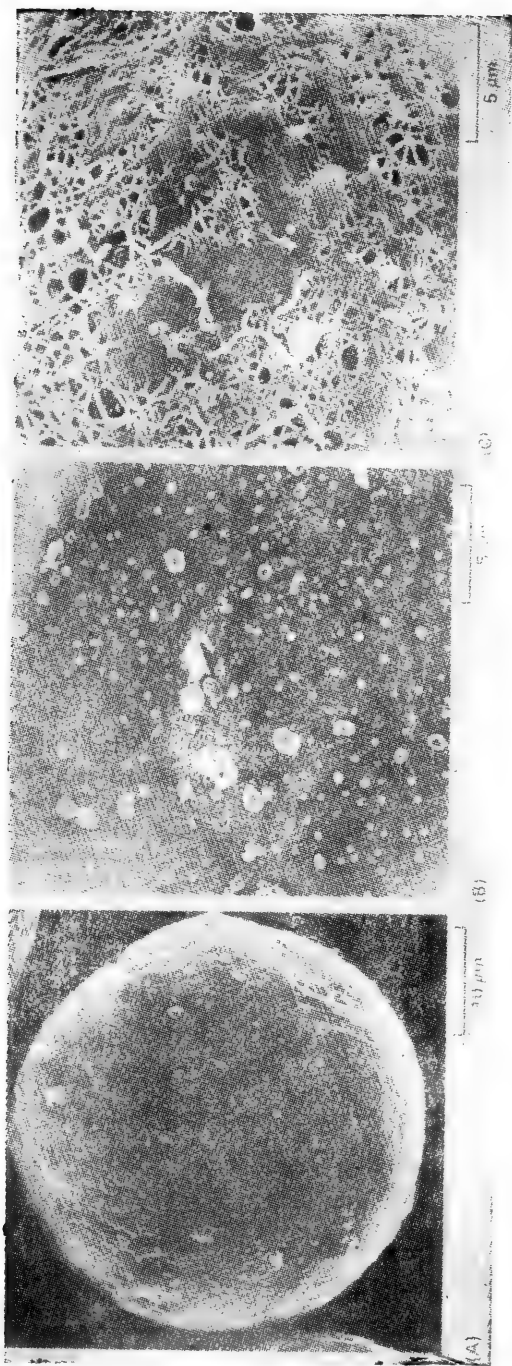


图 19-69 烟草原生质体的扫描电镜照片。新分离出的球形原生质体 (A) 与图 16-68 中的相似。细胞壁被完全除去。在 (B) 中可见裸露的细胞膜的细节,其上只有少数的细胞膜突起。培养一段时间后,原生质体开始再生出新的细胞壁 (C)。图所示的是早期情况,在细胞表面可见纤维素微丝网络覆盖着质膜。(J. Burgess 赠)

## 参 考 文 献

### 第十四章

#### 一般的

- Austin, C.R.; Short, R.V., eds. *Germ Cells and Fertilization*. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1972.
- Browder, L. *Developmental Biology*, Chapters 5, 6, and 8. Philadelphia: Saunders, 1980.
- Karp, G.; Berrill, N.J. *Development*, 2nd ed., Chapters 4 and 5. New York: McGraw-Hill, 1981.
- Epel, D. The program of fertilization. *Sci. Am.* 237(11):128-138, 1977.

#### 引用的

1. Williams, G.C. *Sex and Evolution*. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1975.  
Maynard Smith, J. *Evolution of Sex*. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1978.
2. Ayala, F.; Kiger, J. *Modern Genetics*. Reading, Ma.: Addison-Wesley, 1980.
3. Lewis, J.; Wolpert, L. Diploidy, evolution and sex. *J. Theor. Biol.* 78:425-438, 1979.
4. Whitehouse, H.L. *Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity*, 3rd ed. London: St. Martins, 1973. (Contains a lucid description of the development of our current understanding of chromosome behavior during meiosis.)  
Wolfe, S.L. *Biology of the Cell*, 2nd ed., pp. 432-470. Belmont, Ca.: Wadsworth, 1981.
- Lewin, B. *Gene Expression*, Vol. 2, *Eucaryotic Chromosomes*, 2nd ed., pp. 102-141. New York: Wiley, 1980.
5. John, B.; Lewis, K.R. *The Meiotic Mechanism*. Oxford Biology Readers (J.J. Head, ed.). Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1976.  
Goodenough, U. *Genetics*. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1978.
6. Moses, M.J. Synaptonemal complex. *Annu. Rev. Genet.* 2:363-412, 1968.  
Moses, M.J. The synaptonemal complex and meiosis. In *Molecular Human Cytogenetics ICN-UCCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology*, Vol. 7 (R.S. Sparkes, D.E. Comings, C.F. Fox, eds.), pp. 101-125. New York: Academic Press, 1977.
7. Carpenter, A.T.C. Recombination nodules and synaptonemal complex in recombination-defective females of *Drosophila melanogaster*. *Chromosoma* 75:259-292, 1979.
8. Solari, A.J. The behavior of the XY pair in mammals. *Int. Rev. Cytol.* 38:273-317, 1974.
9. Karp, G.; Berrill, N.J. *Development*, 2nd ed., pp. 116-138. New York: McGraw-Hill, 1981.  
Browder, L. *Developmental Biology*, pp. 173-231. Philadelphia: Saunders, 1980.  
Grant, P. *Biology of Developing Systems*, pp. 265-282. New York: Holt, Rinehart Winston, 1978.  
Hart, N.H.; Hopper, A.F. *Foundations of Animal Development*, pp. 37-58. Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1979.
10. Woodruff, R.I.; Telfer, W.H. Electrophoresis of proteins in intercellular bridges. *Nature* 286:84-86, 1980.
11. Masui, Y.; Clarke, H.J. Oocyte maturation. *Int. Rev. Cytol.* 57:185-282, 1979.  
Peters, H.; McNatty, K.P. *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals*, pp. 11-22, 60-84. Berkeley, Ca.: University of California Press, 1980.  
Richards, J.S. Hormonal control of ovarian follicular development. *Recent Prog. Horm. Res.* 35:343-373, 1979.
12. Peters, H.; McNatty, K.P. *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals*, pp. 98-106. Berkeley, Ca.: University of California Press, 1980.

13. Bloom, W.; Fawcett, D.W. A Textbook of Histology, 10th ed., pp. 805-815. Philadelphia: Saunders, 1975.  
Fawcett, D.W. The mammalian spermatozoon *Dev. Biol.* 44:394-436, 1975.
14. Bloom, W.; Fawcett, D.W. A Textbook of Histology, 10th ed., pp. 819-830. Philadelphia: Saunders, 1975.  
Browder, L. Developmental Biology, pp. 146-172. Philadelphia: Saunders, 1980.  
Clermont, Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol. Rev.* 52:198-236, 1972.  
Karp, G.; Berrill, N.J. Development, 2nd ed., pp. 100-116. New York: McGraw-Hill, 1981.
15. Monesi, V.; Geremia, R.; D'Agostino, A.; Boitani, C. Biochemistry of male germ cell differentiation in mammals: RNA synthesis in meiotic and postmeiotic cells. In Current Topics in Developmental Biology, Vol. 12 (A.A. Moscona, A. Monroy, eds.), pp. 11-36. New York: Academic Press, 1978.  
Lindsley, D.L.; Tokuyasu, K.T. Spermatogenesis. In The Genetics and Biology of Drosophila, Vol. 2d (M. Ashburner, T.R.F. Wright, eds.), pp. 225-294. New York: Academic Press, 1980.
16. Epel, D. Fertilization. *Endeavour* (New Series) 4:26-31, 1980.  
Epel, D.; Vacquier, V.D. Membrane fusion events during invertebrate fertilization. In Membrane Fusion, Cell Surface Reviews, Vol. 5 (G. Poste, G.L. Nicolson, eds.), pp. 1-63. Amsterdam: Elsevier, 1978.  
Shapiro, B.M.; Schackmann, R.W.; Gabel, C.A. Molecular approaches to the study of fertilization. *Annu. Rev. Biochem.* 50:815-843, 1981.
17. Shapiro, B.M.; Eddy E.M. When sperm meets egg: biochemical mechanisms of gamete interaction. *Int. Rev. Cytol.* 66:257-302, 1980.  
Bedford, J.M.; Cooper, G.W. Membrane fusion events in the fertilization of vertebrate eggs. In Membrane Fusion, Cell Surface Reviews, Vol. 5 (G. Poste, G.L. Nicolson, eds.), pp. 65-127. Amsterdam: Elsevier, 1978.
18. Metz, C.B. Sperm and egg receptors involved in fertilization. *Curr. Top. Dev. Biol.* 12:107-147, 1978.  
Vacquier, V.D. The adhesion of sperm to sea urchin eggs. In The Cell Surface: Mediator of Developmental Processes (S. Subtelny, N.K. Wessells, eds.), pp. 151-168. New York: Academic Press, 1980.  
Bleil, J.D.; Wassarman, P.M. Mammalian sperm-egg interaction: identification of a glycoprotein in mouse egg zonae pellucidae possessing receptor activity for sperm. *Cell* 20:873-882, 1980.
19. Epel, D. Mechanisms of activation of sperm and egg during fertilization of sea urchin gametes. In Current Topics in Developmental Biology, Vol. 12 (A.A. Moscona, A. Monroy, eds.), pp. 186-246. New York: Academic Press, 1978.
20. Hagiwara, S.; Jaffe, L.A. Electrical properties of egg cell membranes. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 8:385-416, 1979.
21. Schuel, H. Secretory functions of egg cortical granules in fertilization and development: a critical review. *Gamete Research* 1:294-382, 1978.  
Vacquier, V.D. Dynamic changes of the egg cortex: a review. *Dev. Biol.* 84:1-26, 1981.
22. Ridgway, E.B.; Gilkey, J.C.; Jaffe, L.F. Free calcium increases explosively in activating medaka eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:623-627, 1977.
23. Johnson, J.D.; Epel, D.; Paul, M. Intracellular pH and activation of sea urchin eggs after fertilization. *Nature* 262:661-664, 1976.  
Winkler, M.M.; Steinhardt, R.A.; Grainger, J.L.; Minning, L. Dual ionic controls for the activation of protein synthesis at fertilization. *Nature* 287:558-560, 1980.
24. Gwatkin, R.B.L. Fertilization. In The Cell Surface in Animal Embryogenesis and Development, Cell Surface Reviews, Vol. 1 (G. Poste, G.L. Nicolson, eds.), pp. 1-54. Amsterdam: Elsevier, 1977.

Yanagimachi, K. Sperm-egg association in mammals. In *Current Topics in Developmental Biology*, Vol. 12 (A.A. Moscona, A. Monroy, eds.), pp. 83-106. New York: Academic Press, 1978.

Grobstein, C. External human fertilization. *Sci. Am.* 240(6):57-67, 1979.

Lopata, A. Successes and failures in human *in vitro* fertilization. *Nature* 288:642-643, 1980.

## 第十五章

### 一般的

Browder, L. *Developmental Biology*. Philadelphia: Saunders, 1980.

Ham, R.G.; Veomett, M.J. *Mechanisms of Development*. St. Louis: Mosby, 1979.

Karp, G.; Berrill, N.J. *Development*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1981.

Spemann, H. *Embryonic Development and Induction*. New Haven: Yale University Press, 1938. (Reprinted, New York: Hafner, 1967.)

Weiss, P.A. *Principles of Development*. New York: Holt, 1939.

Wessells, N.K. *Tissue Interactions and Development*. Menlo Park, Ca.: Benjamin-Cummings, 1977.

### 引用的

1. Browder, L. *Developmental Biology*, pp. 322-351. Philadelphia: Saunders, 1980.  
Gerhart, J.C. Mechanisms regulating pattern formation in the amphibian egg and early embryo. In *Biological Regulation and Development* (R.F. Goldberger, ed.), Vol. 2, pp. 133-316. New York: Plenum, 1980.  
Hara, K.; Tydeman, P.; Kirschner, M. A cytoplasmic clock with the same period as the division cycle in *Xenopus* eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:462-466, 1980.
2. Gerhart, J.; Ubbels, G.; Black, S.; Hara, K.; Kirschner, M. A reinvestigation of the role of the grey crescent in axis formation in *Xenopus laevis*. *Nature* 292:511-516, 1981.  
Maller, J.; Poccia, D.; Nishioka, D.; Kidd, P.; Gerhart, J.; Hartman, H. Spindle formation and cleavage in *Xenopus* eggs injected with centriole-containing fractions from sperm. *Exp. Cell Res.* 99:285-294, 1976.
3. Furshpan, E.J.; Potter, D.D. Low-resistance junctions between cells in embryos and tissue culture. *Curr. Top. Dev. Biol.* 3:95-128, 1968.  
Slack, C.; Warner, A.E. Intracellular and intercellular potentials in the early amphibian embryo. *J. Physiol.* 232:313-330, 1973.  
Kalt, M.R. The relationship between cleavage and blastocoel formation in *Xenopus laevis*. II. Electron microscopic observations. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 26:51-66, 1971.
4. Karp, G.; Berrill, N.J. *Development*, 2nd ed., pp. 322-431. New York: McGraw-Hill, 1981.  
Browder, L. *Developmental Biology*, pp. 452-506. Philadelphia: Saunders, 1980.
5. Gustafson, T.; Wolpert, L. Cellular movement and contact in sea urchin morphogenesis. *Biol. Rev.* 42:442-498, 1967.
6. Trinkaus, J.P. *Cells into Organs: The Forces That Shape the Embryo*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1969.
7. Keller, R.E. An experimental analysis of the role of bottle cells and the deep marginal zone in the gastrulation of *Xenopus laevis*. *J. Exp. Zool.* 216:81-101, 1981.
8. Spemann, H. *Embryonic Development and Induction*. New Haven: Yale University Press, 1938. (Reprinted, New York: Hafner, 1962.)
9. Kitchin, I.C. The effects of notochordectomy in *Amblystoma mexicanum*. *J. Exp. Zool.* 112:393-411, 1949.
10. Burnside, B. Microtubules and microfilaments in amphibian neurulation. *Am. Zool.* 13:989-1006, 1973.

- Karfunkel, P. The mechanisms of neural tube formation. *Int. Rev. Cytol.* 38:245-271, 1974.
11. Blackshaw, S.E.; Warner, A.E. Low resistance junctions between mesoderm cells during development of trunk muscles. *J. Physiol.* 255:209-230, 1976.
- Pearson, M.; Elsdale, T. Somitogenesis in amphibian embryos. I. Experimental evidence for an interaction between two temporal factors in the specification of somite pattern. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 51:27-50, 1979.
12. Austin, C.R.; Short, R.V., eds. Reproduction in Mammals, Book 2, Embryonic and Fetal Development. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1972.
- Johnson, M.H., ed. Development in Mammals. 3 vols. Amsterdam: Elsevier, 1977.
13. Langman, J. Medical Embryology, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.
- Rugh, R. The Mouse: Its Reproduction and Development. Minneapolis: Burgess, 1968.
14. Tarkowski, A.K. Experiments on the development of isolated blastomeres of mouse eggs. *Nature* 184:1286-1287, 1959.
- McLaren, A. Mammalian Chimaeras. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1976.
- Kelly, S.J. Studies of the developmental potential of 4- and 8-cell stage mouse blastomeres. *J. Exp. Zool.* 200:365-376, 1977.
15. Hillman, N.; Sherman, M.I.; Graham, C. The effect of spatial arrangement on cell determination during mouse development. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 28:263-278, 1972.
16. McLaren, A. Mammalian Chimaeras. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1976.
- Gardner, R.L. The relationship between cell lineage and differentiation in the early mouse embryo. In Genetic Mosaics and Cell Differentiation (W.J. Gehring, ed.), pp. 205-241. New York: Springer-Verlag, 1978.
- Nesbitt, M.N.; Gartler, S.M. The applications of genetic mosaicism to developmental problems. *Annu. Rev. Genet.* 5:143-162, 1971.
17. Tarkowski, A.K. Induced parthenogenesis in the mouse. In The Developmental Biology of Reproduction (C.L. Markert, J. Papaconstantinou, eds.), Society for Developmental Biology Symposium No. 33, pp. 107-129. New York: Academic Press, 1975.
- Kaufman, M.H.; Barton, S.C.; Surani, M.A.H. Normal postimplantation development of mouse parthenogenetic embryos to the forelimb bud stage. *Nature* 265:53-55, 1977.
- Illmensee, K.; Stevens, L.C. Teratomas and chimeras. *Sci. Am.* 240(4):120-132, 1979.
- Martin, G.R. Teratocarcinomas and mammalian embryogenesis. *Science* 209:768-776, 1980.
18. Mintz, B.; Illmensee, K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72:3585-3589, 1975.
- Papaioannou, V.E.; Gardner, R.L.; McBurney, M.W.; Babinet, C.; Evans, M.J. Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embryogenesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 44:93-104, 1978.
19. Gurdon, J.B. The Control of Gene Expression in Animal Development. Cambridge: Harvard University Press, 1974.
- Gurdon, J.B. Transplanted nuclei and cell differentiation. *Sci. Am.* 219(6):24-35, 1968.
- Browder, L. Developmental Biology, pp. 34-57. Philadelphia: Saunders, 1980.
20. Weiss, P.A. Principles of Development, pp. 289-437. New York: Holt, 1939.
21. Spemann, H. Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryo I-VI. *Arch. Entw. Mech. Org.* 43:448-555, 1918.
22. Schneiderman, H.A. New ways to probe pattern formation and determination in



- insects. In *Insect Development* (P.A. Lawrence, ed.), Royal Entomological Society of London Symposium No. 8, pp. 3–34. Oxford, Eng.: Blackwell, 1976.
23. Hadorn, E. Transdetermination in cells. *Sci. Am.* 219(5):110–123, 1968.  
Gehring, W.; Nöthiger, R. The imaginal discs of *Drosophila*. In *Developmental Systems: Insects* (S. Counce, C.H. Waddington, eds.), Vol. 2, pp. 211–290. New York: Academic Press, 1973.
24. Gehring, W. Clonal analysis of determination dynamics in cultures of imaginal disks in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* 16:438–457, 1967.  
Kauffman, S.A. Control circuits for determination and transdetermination. *Science* 181:310–317, 1973.
25. Gehring, W.; Nöthiger, R. The imaginal discs of *Drosophila*. In *Developmental Systems: Insects* (S. Counce, C.H. Waddington eds.), Vol. 2, pp. 211–290. New York: Academic Press, 1973.  
Morata, G.; Lawrence, P.A. Homoeotic genes, compartments and cell determination in *Drosophila*. *Nature* 265:211–216, 1977.  
Postlethwait, J.H.; Schneiderman, H.A. Developmental genetics of *Drosophila* imaginal discs. *Annu. Rev. Genet.* 7:381–433, 1973.
26. Lewis, E.B. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276:565–570, 1978.  
Struhl, G. A gene product required for correct initiation of segmental determination in *Drosophila*. *Nature* 293:36–41, 1981.
27. Nüsslein-Volhard, C.; Wieschaus, E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287:795–801, 1980.
28. Stern, C. *Genetic Mosaics and Other Essays*. Cambridge: Harvard University Press, 1968.  
Nöthiger, R. Clonal analysis in imaginal discs. In *Insect Development* (P.A. Lawrence, ed.), Royal Entomological Society of London Symposium No. 8, pp. 109–117. Oxford, Eng.: Blackwell, 1976.  
Gehring, W.J., ed. *Genetic Mosaics and Cell Differentiation*. New York: Springer-Verlag, 1979.
29. Morata, G.; Lawrence, P.A. Homoeotic genes, compartments and cell determination in *Drosophila*. *Nature* 265:211–216, 1977.  
García-Bellido, A.; Lawrence, P.A.; Morata, G. Compartments in animal development. *Sci. Am.* 241(1):102–111, 1979.  
Crick, F.H.C.; Lawrence, P.A. Compartments and polyclones in insect development. *Science* 189:340–347, 1975.
30. Simpson, P.; Morata, G. Differential mitotic rates and patterns of growth in compartments in the *Drosophila* wing. *Dev. Biol.* 85:299–308, 1981.
31. Kieny, M.; Mauger, A.; Sengel, P. Early regionalization of the somitic mesoderm as studied by the development of the axial skeleton of the chick embryo. *Dev. Biol.* 28:142–161, 1972.
32. Wolpert, L. Positional information and pattern formation. *Curr. Top. Dev. Biol.* 6:183–224, 1971.  
Wolpert, L. Pattern formation in biological development. *Sci. Am.* 239(4):154–164, 1978.
33. Browder, L. *Developmental Biology*, pp. 370–405. Philadelphia: Saunders, 1980.
34. Illmensee, K.; Mahowald, A.P. Transplantation of posterior polar plasm in *Drosophila*. Induction of germ cells at the anterior pole of the egg. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71:1016–1020, 1974.
35. Lewis, J.; Slack, J.M.W.; Wolpert, L. Thresholds in development. *J. Theor. Biol.* 65:579–590, 1977.
36. Saunders, J.W., Jr.; Gasseling, M.T.; Cairns, J.M. The differentiation of prospective thigh mesoderm grafted beneath the apical ectodermal ridge of the wing bud in the chick embryo. *Dev. Biol.* 1:281–301, 1959.

37. Lewis, J.H.; Wolpert, L. The principle of non-equivalence in development. *J. Theor. Biol.* 62:479-490, 1976.
38. Postlethwait, J.H.; Schneiderman, H.A. Pattern formation and determination in the antenna of the homoeotic mutant *Antennapedia* of *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* 25:606-640, 1971.
39. Crick, F. Diffusion in embryogenesis. *Nature* 225:420-422, 1970.
40. Ede, D.A.; Hinchliffe, J.R.; Balls, M., eds. Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1977.
41. Saunders, J.W., Jr.; Gasseling, M.T. Ectodermal-mesenchymal interactions in the origin of limb symmetry. In *Epithelial-Mesenchymal Interactions* (R. Fleischmajer, R.E. Billingham, eds.), pp. 78-97. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.
- Smith, J.C. Evidence for a positional memory in the development of the chick wing bud. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 52:105-113, 1979.
42. Tickle, C.; Summerbell, D.; Wolpert, L. Positional signalling and specification of digits in chick limb morphogenesis. *Nature* 254:199-203, 1975.
- Tickle, C. The number of polarizing region cells required to specify additional digits in the developing chick wing. *Nature* 289:295-298, 1981.
- Tickle, C.; Alberts, B.; Wolpert, L.; Lee, J. Local application of retinoic acid to the limb bud mimics the action of the polarizing region. *Nature* 296:564-566, 1982.
43. Tickle, C.; Sheliswell, G.; Crawley, A.; Wolpert, L. Positional signalling by mouse limb polarizing region in the chick wing bud. *Nature* 259:396-397, 1976.
- Fallon, J.F.; Crosby, G.M. Polarizing zone activity in limb buds of amniotes. In *Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis* (D.A. Ede, J.R. Hinchliffe, M. Balls, eds.), pp. 55-69. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1977.
44. Saunders, J.W. The proximo-distal sequence of origin of the parts of the chick wing and the role of the ectoderm. *J. Exp. Zool.* 108:363-403, 1948.
45. Rubin, L.; Saunders, J.W., Jr. Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo: constancy and temporal limits of the ectodermal induction. *Dev. Biol.* 28:94-112, 1972.
46. Summerbell, D.; Lewis, J.H.; Wolpert, L. Positional information in chick limb morphogenesis. *Nature* 244:492-496, 1973.
- Lewis, J.H. Fate maps and the pattern of cell division: a calculation for the chick wing-bud. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 33:419-434, 1975.
47. Kieny, M. Proximo-distal pattern formation in avian limb development. In *Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis* (D.A. Ede, J.R. Hinchliffe, M. Balls, eds.), pp. 87-104. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1977.
- Summerbell, D. Regulation of deficiencies along the proximal distal axis of the chick wing bud: a quantitative analysis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 41:137-159, 1977.
48. Wallace, H. *Vertebrate Limb Regeneration*. New York: Wiley, 1981.
- Goss, R.J. *Principles of Regeneration*. New York: Academic Press, 1968.
- Butler, E.G. Regeneration of the urodele forelimb after reversal of its proximo-distal axis. *J. Morphol.* 96:265-282, 1955.
- Maden, M. Vitamin A and pattern formation in the regenerating limb. *Nature* 295:672-675, 1982.
49. Bohn, H. Tissue interactions in the regenerating cockroach leg. In *Insect Development* (P.A. Lawrence, ed.), Royal Entomological Society of London Symposium No. 8, pp. 170-185. Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1976.
- Bryant, P.J.; Bryant, S.V.; French, V. Biological regeneration and pattern formation. *Sci. Am.* 237(1):66-81, 1977.
- Bryant, S.V.; French, V.; Bryant, P.J. Distal regeneration and symmetry. *Science* 212:993-1002, 1981.
- Mittenthal, J.E. Intercalary regeneration in legs of crayfish: distal segments. *Dev. Biol.* 88:1-14, 1981.
50. Lewis, J. Simpler rules for epimorphic regeneration: the polar-coordinate model without polar coordinates. *J. Theor. Biol.* 88:371-392, 1981.

51. Spemann, H. Embryonic Development and Induction. pp. 260-296. New Haven: Yale University Press, 1938. (Reprinted, New York: Hafner, 1962.)
- Jacobson, A.G. Inductive processes in embryonic development. *Science* 152:25-34, 1966.
52. Sengel, P. Morphogenesis of Skin. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1975.
- Sengel, P. Feather pattern development. In Cell Patterning, Ciba Foundation Symposium 29 (new series), pp. 51-70. Amsterdam: Elsevier, 1975.
53. Wessells, N.K. Tissue Interactions and Development. Menlo Park, Ca.: Benjamin-Cummings, 1977.
- Sakakura, T.; Nishizuka, Y.; Dawe, C.J. Mesenchyme-dependent morphogenesis and epithelium-specific cytodifferentiation in mouse mammary gland. *Science* 194:1439-1441, 1976.
54. Kimble, J.E. Strategies for control of pattern formation in *Caenorhabditis elegans*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)* 295:539-551, 1981.
55. Sulston, J.E.; Horvitz, H.R. Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 56:110-156, 1977.
56. Laufer, J.S.; von Ehrenstein, G. Nematode development after removal of egg cytoplasm: absence of localized unbound determinants. *Science* 211:402-405, 1981.
- Laufer, J.; Bazzicalupo, P.; Wood, W.B. Segregation of developmental potential in early embryos of *Caenorhabditis elegans*. *Cell* 19:569-577, 1980.
57. Sulston, J.E.; White, J.G. Regulation and cell autonomy during postembryonic development of *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 78:577-597, 1980.
- Kimble, J. Alterations in cell lineage following laser ablation of cells in the somatic gonad of *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 87:286-300, 1981.
58. Kimble, J.E.; White, J.G. On the control of germ cell development in *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 81:208-219, 1981.
59. Sulston, J.E.; Horvitz, H.R. Abnormal cell lineages in mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 82:41-55, 1981.
60. McLaren, A. Mammalian Chimaeras, pp. 104-117. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1976.
- Townes, P.L.; Holtfreter, J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells. *J. Exp. Zool.* 128:53-120, 1955.
- Steinberg, M.S. Does differential adhesion govern self-assembly processes in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embryonic cells. *J. Exp. Zool.* 173:395-434, 1970.
61. Nieuwkoop, P.D.; Sutasurya, L.A. Primordial Germ Cells in the Chordates, pp. 113-127. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1979.
- Ham, R.G.; Veomett, M.J. Mechanisms of Development, pp. 573-579. St. Louis: Mosby, 1979.
- Heasman, J.; Hynes, R.O.; Swan, A.P.; Thomas, V.; Wylie, C.C. Primordial germ cells of *Xenopus* embryos: the role of fibronectin in their adhesion during migration. *Cell* 27:437-447, 1981.
- Meyer, D.B. The migration of primordial germ cells in the chick embryo. *Dev. Biol.* 10:154-190, 1964.
- Saunders, J.W. Jr. Death in embryonic systems. *Science* 154:604-612, 1966.
62. Chevallier, A.; Kieny, M.; Mauger, A. Limb-somite relationship: origin of the limb musculature. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 41:245-258, 1977.
- Christ, B.; Jacob, H.J.; Jacob, M. Experimental analysis of the origin of the wing musculature in avian embryos. *Anat. Embryol.* 150:171-186, 1977.
63. Le Douarin, N.M. The ontogeny of the neural crest in avian embryo chimaeras. *Nature* 286:663-669, 1980.
64. Noden, D.M. Interactions directing the migration and cytodifferentiation of avian neural crest cells. In The Specificity of Embryological Interactions, Receptors and

- Recognition, Series B, Vol. 4 (D. Garrod, ed.), pp. 3-49. London: Chapman and Hall, 1978.
- Erickson, C.A.; Tosney, K.W.; Weston, J.A. Analysis of migratory behavior of neural crest and fibroblastic cells in the chick. *Dev. Biol.* 77:142-156, 1980.
- Tosney, K.W. The segregation and early migration of cranial neural crest cells in the avian embryo. *Dev. Biol.* 89:13-24, 1982.
- Greenberg, J.H.; Seppä, S.; Seppä, H.; Hewitt, A.T. Role of collagen and fibronectin in neural crest cell adhesion and migration. *Dev. Biol.* 87:259-266, 1981.
65. Patterson, P.H. Environmental determination of autonomic neurotransmitter functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 1:1-17, 1978.
- Patterson, P.H.; Potter, D.D.; Furshpan, E.J. The chemical differentiation of nerve cells. *Sci. Am.* 239(1):50-59, 1978.

## 第十六章

### 一般的

- Bloom, W.; Fawcett, D.W. A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: Saunders, 1975.
- Clark, W.E. Le Gros. The Tissues of the Body, 6th ed. Oxford, Eng.: Clarendon Press, 1971.
- Goss, R.J. The Physiology of Growth. New York: Academic Press, 1978.
- Ham, A.W.; Cormack, D.H. Histology, 8th ed. New York: Harper & Row, 1979.
- Weiss, L.; Greep, R.O. Histology, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.

### 引用的

1. Wessells, N.K. Tissue Interactions and Development. Menlo Park, Ca.: Benjamin-Cummings, 1977.
2. Cahn, R.D.; Cahn, M.B. Heritability of cellular differentiation: clonal growth and expression of differentiation in retinal pigment cells *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 55:106-114, 1966.
3. Coon, H.G. Clonal stability and phenotypic expression of chick cartilage cells *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 55:66-73, 1966.
- von der Mark, K.; Gauss, V.; von der Mark, H.; Müller, P. Relationship between cell shape and type of collagen synthesized as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. *Nature* 267:531-532, 1977.
- Archer, C.W.; Rooney, P.; Wolpert, L. Cell shape and cartilage differentiation of early chick limb bud cells in culture. *Cell Differ.* 11:245-251, 1982.
- von der Mark, K. Immunological studies on collagen type transition in chondrogenesis. *Curr. Top. Dev. Biol.* 14:199-225, 1980.
- Lash, J.W.; Vasan, N.S. Somite chondrogenesis *in vitro*. Stimulation by exogenous extracellular matrix components. *Dev. Biol.* 66:151-171, 1978.
4. Billingham, R.E.; Silvers, W.K. Studies on the conservation of epidermal specificities of skin and certain mucosae in adult mammals. *J. Exp. Med.* 125:429-446, 1967.
5. Zalewski, A.A. Neuronal and tissue specifications involved in taste bud formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 228:344-349, 1974.
6. Eguchi, G. "Transdifferentiation" of vertebrate cells in cell culture. In Embryogenesis in Mammals, *Ciba Symp.* 40:241-257, 1976.
- Razin, A.; Riggs, A.D. DNA methylation and gene function. *Science* 210:604-610, 1980.
- Jones, P.A.; Taylor, S.M. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell* 20:85-93, 1980.
- Felsenfeld, G.; McGhee, J. Methylation and gene control. *Nature* 296:602-603, 1982.
7. Goss, R.J. The Physiology of Growth, pp. 210-225. New York: Academic Press, 1978.

- Clayton, R.M. Divergence and convergence in lens cell differentiation. regulation of the formation and specific content of lens fibre cells. In *Stem Cells and Tissue Homeostasis* (B. Lord, C. Potten, R. Cole, eds.), pp. 115-138. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1978.
8. Young, R.W. Visual cells. *Sci. Am.* 223(4):80-91, 1970.  
Bloom, W.; Fawcett, D.W. *A Textbook of Histology*, 10th ed., pp. 917-963. Philadelphia: Saunders, 1975.
  9. Cameron, I.L. Cell proliferation and renewal in the mammalian body. In *Cellular and Molecular Renewal in the Mammalian Body* (I.L. Cameron, J.D. Thrasher, eds.), pp. 45-86. New York: Academic Press, 1971.
  10. Moog, F. The lining of the small intestine. *Sci. Am.* 245(5):154-176, 1981.  
Bloom, W.; Fawcett, D.W. *A Textbook of Histology*, 10th ed., pp. 688-716. Philadelphia: Saunders, 1975.
  11. Goss, R.J. *The Physiology of Growth*, pp. 251-266. New York: Academic Press, 1978.  
Holder, N. Regeneration and compensatory growth. *Br. Med. Bull.* 37:227-232, 1981.
  12. Anderson, J.R., ed. *Muir's Textbook of Pathology*, 11th ed., pp. 683-692. London: Edward Arnold, 1980.
  13. Bloom, W.; Fawcett, D.W. *A Textbook of Histology*, 10th ed., pp. 386-426. Philadelphia: Saunders, 1975.  
Zweifach, B.W. The microcirculation of the blood. *Sci. Am.* 200:54-60, 1959.
  14. Goss, R.J. *The Physiology of Growth*, pp. 120-137. New York: Academic Press, 1978.
  15. Folkman, J.; Haudenschild, C. Angiogenesis *in vitro*. *Nature* 288:551-556, 1980.
  16. Folkman, J. The vascularization of tumors. *Sci. Am.* 234(5):58-73, 1976.
  17. Cheng, H.; Leblond, C.P. Origin, differentiation, and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am. J. Anat.* 141:537-562, 1974.  
Graziadei, P.P.C.; Monti Graziadei, G.A. Continuous nerve cell renewal in the olfactory system. In *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. IX, Development of Sensory Systems (M. Jacobson, ed.), pp. 55-82. New York: Springer-Verlag, 1978.
  18. Sengel, P. *Morphogenesis of Skin*. Cambridge, Eng.: Cambridge University Press, 1975.
  19. MacKenzie, J.C. Ordered structure of the stratum corneum of mammalian skin. *Nature* 222:881-882, 1969.  
Allen, T.D.; Potten, C.S. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit. *J. Cell Sci.* 15:291-319, 1974.
  20. Fuchs, E.; Green, H. Changes in keratin gene expression during terminal differentiation of the keratinocyte. *Cell* 19:1033-1042, 1980.
  21. Potten, C.S. The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell. *Cell Tissue Kinet.* 7:77-88, 1974.
  22. Ham, A.W.; Cormack, D.H. *Histology*, 8th ed., pp. 635-639. New York: Harper & Row, 1979.  
Green, H. Terminal differentiation of cultured human epidermal cells. *Cell* 11:405-415, 1977.  
Watt, F.M.; Green, H. Stratification and terminal differentiation of cultured epidermal cells. *Nature* 295:434-436, 1982.  
Potten, C.S.; Schofield, R.; Lajtha, L.G. A comparison of cell replacement in bone marrow, testis and three regions of surface epithelium. *Biochim. Biophys. Acta* 560:281-299, 1979.
  23. Potten, C.S.; Allen, T.D. The fine structure and cell kinetics of mouse epidermis after wounding. *J. Cell Sci.* 17:413-447, 1975.
  24. Bloom, W.; Fawcett, D.W. *A Textbook of Histology*, 10th ed., pp. 588-592, 907-916. Philadelphia: Saunders, 1975.  
Patton, S. Milk. *Sci. Am.* 221(1):58-68, 1969.

- Vonderhaar, B.K.; Topper, Y.J. A role of the cell cycle in hormone-dependent differentiation. *J. Cell Biol.* 63:707-712, 1974.
- Cowie, A.T.; Forsyth, I.A.; Hart, I.C. Hormonal Control of Lactation. New York: Springer-Verlag, 1980.
- Richards, R.C.; Benson, G.K. Ultrastructural changes accompanying involution of the mammary gland in the albino rat. *J. Endocrinol.* 51:127-135, 1971.
25. Wintrobe, M.M. Blood, Pure and Eloquent. New York: McGraw-Hill, 1980.
- Ham, A.W.; Cormack, D.H. Histology, 8th ed., pp. 295-322. New York: Harper & Row, 1979.
- Clarkson, B.; Marks, P.A.; Till, J.E., eds. Differentiation of Normal and Neoplastic Hematopoietic Cells. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1978.
- Weiss, L.; Greep, R.O. Histology, 4th ed., pp. 433-502. New York: McGraw-Hill, 1977.
26. Till, J.E.; McCulloch, E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat. Res.* 14:213-222, 1961.
- Wu, A.M.; Till, J.E.; Siminovitch, L.; McCulloch, E.A. A cytological study of the capacity for differentiation of normal hemopoietic colony-forming cells. *J. Cell Physiol.* 69:177-184, 1967.
- Lala, P.K.; Johnson, G.R. Monoclonal origin of B lymphocyte colony-forming cells in spleen colonies formed by multipotential hemopoietic stem cells. *J. Exp. Med.* 148:1468-1477, 1978.
- Harrison, P.R. Stem cell regulation in erythropoiesis. *Nature* 295:454-455, 1982.
27. Till, J.E.; McCulloch, E.A. Hemopoietic stem cell differentiation. *Biochim. Biophys. Acta* 605:431-459, 1980.
28. Goldwasser, E. Erythropoietin and the differentiation of red blood cells. *Fed. Proc.* 34:2285-2292, 1975.
- Adamson, J.W.; Brown, J.E. Aspects of erythroid differentiation and proliferation. In Molecular Control of Proliferation and Differentiation (J. Papaconstantinou, W.J. Rutter, eds.), *Symp. Soc. Dev. Biol.* 35:161-179, 1978.
- Heath, D.S.; Axelrad, A.A.; McLeod, D.L.; Shreeve, M.M. Separation of the erythropoietin-responsive progenitors BFU-E and CFU-E in mouse bone marrow by unit gravity sedimentation. *Blood* 47:777-792, 1976.
- Gregory, C.J. Erythropoietin sensitivity as a differentiation marker in the hemopoietic system: studies of the three erythropoietic colony responses in culture. *J. Cell Physiol.* 89:289-301, 1976.
29. Metcalf, D. Clonal analysis of proliferation and differentiation of paired daughter cells: action of GM-CSF on granulocyte-macrophage precursors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:5327-5330, 1980.
- Metcalf, D. Hemopoietic colony stimulating factors. In Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 57, Tissue Growth Factors (R. Baserga, ed.), pp. 343-384. New York: Springer-Verlag, 1981.
30. Goldspink, G. Development of muscle. In Differentiation and Growth of Cells in Vertebrate Tissues (G. Goldspink, ed.), pp. 69-99. London: Chapman and Hall, 1974.
- Stockdale, F.E.; Holtzer, H. DNA synthesis and myogenesis. *Exp. Cell Res.* 24:508-520, 1961.
31. Yaffe, D. Cellular aspects of muscle differentiation *in vitro*. *Curr. Top. Dev. Biol.* 4:37-77, 1969.
- Konigsberg, I.R. Diffusion-mediated control of myoblast fusion. *Dev. Biol.* 26:133-152, 1971.
- Zalin, R. The cell cycle, myoblast differentiation, and prostaglandin as a developmental signal. *Dev. Biol.* 71:274-288, 1979.
32. Merlie, J.P.; Buckingham, M.E.; Whalen, R.G. Molecular aspects of myogenesis. *Curr. Top. Dev. Biol.* 11:61-114, 1977.

- Devlin, R.B.; Emerson, C.P., Jr. Coordinate regulation of contractile protein synthesis during myoblast differentiation. *Cell* 13:599-611, 1978.
- Bowman, L.H.; Emerson, C.P. Formation and stability of cytoplasmic mRNAs during myoblast differentiation: pulse-chase and density labeling analyses. *Dev. Biol.* 80:146-166, 1980.
33. Moss, F.P.; Leblond, C.P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat. Rec.* 170:421-435, 1971.
- Carlson, B.M. The regeneration of skeletal muscle. A review. *Am. J. Anat.* 137:119-149, 1973.
- Konigsberg, U.R.; Lipton, B.H.; Konigsberg, I.R. The regenerative response of single mature muscle fibers isolated *in vitro*. *Dev. Biol.* 45:260-275, 1975.
34. Buller, A.J.; Eccles, J.C.; Eccles, R.M. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J. Physiol.* 150:417-439, 1960.
- Lomo, T.; Westgaard, R.H.; Dahl, H.A. Contractile properties of muscle: control by pattern of muscle activity in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 187:99-103, 1974.
- Rubinstein, N.A.; Kelly, A.M. Myogenic and neurogenic contributions to the development of fast and slow twitch muscles in rat. *Dev. Biol.* 62:473-485, 1978.
35. Goss, R.J. The Physiology of Growth, pp. 64-89. New York: Academic Press, 1978.
- Ham, A.W.; Cormack, D.H. Histology, 8th ed., pp. 367-462. New York: Harper & Row, 1979.
- Bloom, W.; Fawcett, D.W. A Textbook of Histology, 10th ed., pp. 233-287. Philadelphia: Saunders, 1975.
36. Skoog, T.; Ohlsén, L.; Sohn, S.A. Perichondrial potential for cartilagenous regeneration. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 6:123-125, 1972.
37. Termine, J.E.; et al. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 26:99-105, 1981.
- Bassett, C.A.L. Electrical effects in bone. *Sci. Am.* 213(4):18-25, 1965.
- Brighton, C.T.; Black, J.; Pollack, S.R., eds. Electrical Properties of Bone and Cartilage: Experimental Effects and Clinical Applications. New York: Grune & Stratton, 1979.
- Jotereau, F.V.; Le Douarin, N.M. The developmental relationship between osteocytes and osteoclasts: a study using the quail-chick nuclear marker in endochondral ossification. *Dev. Biol.* 63:253-265, 1978.
38. Sinclair, D. Human Growth after Birth, 3rd ed., pp. 161-233. Oxford, Eng.: Oxford University Press, 1978.
39. Krebs, J.; May, R.M. Social insects and the evolution of altruism. *Nature* 260:9-10, 1976.
40. Cairns, J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255:197-200, 1975.
- Nicholson, G.L. Cancer metastasis. *Sci. Am.* 240(3):66-76, 1979.
- Cairns, J. *Cancer: Science and Society*. San Francisco: Freeman, 1978.

## 第十七章

### 一般的

- Benacerraf, B.; Unanue, E.R. *Textbook of Immunology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979.
- Cunningham, A.J. *Understanding Immunology*. New York: Academic Press, 1978.
- Eisen, H.N. *Immunology*, 3rd ed. New York: Harper & Row, 1981.
- Golub, E. *The Cellular Basis of the Immune Response: An Approach to Immunobiology*, 2nd ed. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1981.



- Hood, L.E.; Weissman, I.L.; Wood, W.B. *Immunology*, 2nd ed. Menlo Park, Ca.: Benjamin-Cummings, 1982.
- McConnell, I.; Munro, A.; Waldmann, H. *The Immune System: A Course on the Molecular and Cellular Basis of Immunity*, 2nd ed. Oxford, Eng.: Blackwell, 1981.
- Roitt, I. *Essential Immunology*, 4th ed. Oxford, Eng.: Blackwell Scientific, 1980.

引用的

1. Gowans, J.L.; McGregor, D.D. The immunological activities of lymphocytes. *Prog. Allergy* 9:1-78, 1965.
2. Greaves, M.F.; Owen, J.J.T.; Raff, M.C. T and B Lymphocytes: Origins, Properties and Roles in Immune Responses. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
3. Cooper, M.; Lawton, A. The development of the immune system. *Sci. Am.* 231(5):59-72, 1974.  
Owen, J.J.T. Ontogenesis of lymphocytes. In B and T Cells in Immune Recognition (F. Loor, G.E. Roelants, eds.), pp. 21-34. New York: Wiley, 1977.
4. Raff, M.C. Cell-surface immunology. *Sci. Am.* 234(5):30-39, 1976.  
Reinherz, E.L., Schlossman, S.F. The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 19:821-827, 1980.
5. Gowans, J.L.; Knight E.J. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 159:257-282, 1964.  
Sprent, J. Migration and lifespan of lymphocytes. In B and T Cells in Immune Recognition (F. Loor, G.E. Roelants, eds.), pp. 59-82. New York: Wiley, 1977.
6. Burnet, F.M. *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*. Nashville, Tn.: Vanderbilt University Press, 1959.  
Ada, G. Antigen binding cells in tolerance and immunity. *Transplant. Rev.* 5:105-129, 1970.  
Wigzell, H. Specific fractionation of immunocompetent cells. *Transplant. Rev.* 5:76-104, 1970.
7. Pink, J.R.L.; Askonas, B.A. Diversity of antibodies to cross-reacting nitrophenyl haptens in inbred mice. *Eur. J. Immunol.* 4:426-429, 1974.
8. Greaves, M.F.; Owen, J.J.T.; Raff, M.C. T and B Lymphocytes: Origins, Properties and Roles in Immune Responses, pp. 117-186. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
9. Owen, R.D. Immunogenetic consequence of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102:400-401, 1945.  
Billingham, R.E.; Brent, L.; Medawar, P.B. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Activity acquired tolerance. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)* 239:357-414, 1956.  
Triplett, E.L. On the mechanism of immunologic self-recognition. *J. Immunol.* 89:505-510, 1962.  
Lindstrom, J. Autoimmune response to acetylcholine receptors in myasthenia gravis and its animal model. *Adv. Immunol.* 27:1-50, 1979.
10. Howard, J.G.; Mitchison, N.A. Immunological tolerance. *Prog. Allergy* 18:43-96, 1975.
11. Kabat, E.A. *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 2nd ed. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1976.  
Nisonoff, A.; Hopper, J.E.; Spring, S.B. *The Antibody Molecule*. New York: Academic Press, 1975.
12. Warner, N.L. Membrane immunoglobulins and antigen receptors on B and T lymphocytes. *Adv. Immunol.* 19:67-216, 1974.
13. Jerne, N.K.; et al. Plaque forming cells: methodology and theory. *Transplant. Rev.* 18:130-191, 1974.  
Dutton, R.W.; Mishell, R.I. Cellular events in the immune response. The *in vitro* response of normal spleen cells to erythrocyte antigens. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 32:407-414, 1967.
14. Edelman, G.M. The structure and function of antibodies. *Sci. Am.* 223(2):34-42, 1970.

- Porter, R.R. Structural studies of immunoglobulins. *Science* 180:713-716, 1973.
15. Spiegelberg, H.L. Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses. *Adv. Immunol.* 19:259-294, 1974.  
Fisher, M.M.; Nagy, B.; Bazin, H.; Underdown, B.J. Biliary transport of IgA: role of secretory component. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76:2008-2012, 1979.  
Ishizaka, T.; Ishizaka, K. Biology of Immunoglobulin E. *Prog. Allergy* 19:60-121, 1975.
  16. Yalow, R.S. Radioimmunoassay. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:327-345, 1980.
  17. Theofilopoulos, A.N.; Dixon, F.J. The biology and detection of immune complexes. *Adv. Immunol.* 28:89-221, 1979.
  18. Roitt, I. *Essential Immunology*, 4th ed., pp. 173-196. Oxford, Eng.: Blackwell, 1980.
  19. Capra, J.D.; Edmundson, A.B. The antibody combining site. *Sci. Am.* 236(1):50-59, 1977.
  20. Wu, T.T.; Kabat, E.A. An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J. Exp. Med.* 132:211-250, 1970.
  21. Edelman, G.M. The structure and function of antibodies. *Sci. Am.* 223(2):34-42, 1970.  
Sakano, H.; et al. Domains and the hinge region of an immunoglobulin heavy chain are encoded in separate DNA segments. *Nature* 277:627-633, 1979.
  22. Silverton, E.W.; Navia, M.A.; Davies, D.R. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:5140-5144, 1977.  
Amzel, L.M.; Poljak, R.J. Three-dimensional structure of immunoglobulins. *Annu. Rev. Biochem.* 48:961-967, 1979.
  23. Adams, J.M. The organization and expression of immunoglobulin genes. *Immunol. Today* 1:10-17, 1980.  
Tonegawa, S.; et al. Somatic reorganization of immunoglobulin genes during lymphocyte differentiation. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 45:839-858, 1981.  
Leder, P. The genetics of antibody diversity. *Sci. Am.* 246(5):72-83, 1982.
  24. Dreyer, W.J.; Bennett, J.C. The molecular basis of antibody formation: a paradox. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 54:864-869, 1965.  
Hozumi, N.; Tonegawa, S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:3628-3632, 1976.
  25. Tonegawa, S.; Maxam, A.M.; Tizard, R.; Bernard, O.; Gilbert, W. Sequence of a mouse germ-line gene for a variable region of an immunoglobulin light chain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:1485-1489, 1978.
  26. Davis, M.M.; et al. An immunoglobulin heavy-chain gene is formed by at least two recombinational events. *Nature* 283:733-739, 1980.
  27. Leder, P. The genetics of antibody diversity. *Sci. Am.* 246(5):72-83, 1982.  
Gearhart, P.J.; Johnson, N.D.; Douglas, R.; Hood, L. IgG antibodies to phosphorylcholine exhibit more diversity than their IgM counterparts. *Nature* 291:29-34, 1981.
  28. Perry, R.P.; Coleclough, C.; Weigert, M. Reorganization and expression of immunoglobulin genes: status of allelic elements. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 45:925-933, 1981.  
Early, P.; Hood, L. Allelic exclusion and nonproductive immunoglobulin gene rearrangements. *Cell* 24:1-3, 1981.
  29. Early, P.; et al. Two mRNAs can be produced from a single immunoglobulin  $\mu$  gene by alternative RNA processing pathways. *Cell* 20:313-319, 1980.
  30. Lawton, A.R.; Kincade, P.W.; Cooper, M.D. Sequential expression of germ line genes in development of immunoglobulin class diversity. *Fed. Proc.* 34:33-39, 1975.
  31. Yaoyita, Y.; Kumagai, Y.; Okumura, K.; Honjo, T. Expression of lymphocyte surface IgE does not require switch recombination. *Nature* 297:697-699, 1982.  
Honjo, T.; et al. Rearrangements of immunoglobulin genes during differentiation

- and evolution. *Immunol. Rev.* 59:33-67, 1981.
32. Jerne, N.K. The immune system. *Sci. Am.* 229(1):52-60, 1973.  
Jerne, N.K. Toward a network theory of the immune system. *Ann. Immunol. Inst. Pasteur (Paris)*, 125C:378-389, 1974.  
Raff, M. Immunological networks. *Nature* 265:205-207, 1977.
  33. Lachmann, P.J. Complement. In *Clinical Aspects of Immunology*, 4th ed. (P.J. Lachmann, K. Peters, eds.), pp. 18-49. Oxford, Eng.: Blackwell, 1982.  
Müller-Eberhard, H.J.; Schreiter, R.D. Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement. *Adv. Immunol.* 29:1-53, 1980.  
Reid, K.B.M.; Porter, R.R. The proteolytic activation systems of complement. *Annu. Rev. Biochem.* 50:433-464, 1981.
  34. Mayer, M.M. The complement system. *Sci. Am.* 229(5):54-66, 1973.
  35. Binz, H.; Wigzell, H. Antigen-binding, idiotypic receptors from T lymphocytes: an analysis of their biochemistry, genetics, and use as immunogens to produce specific immune tolerance. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 41:275-284, 1977.  
Rajewsky, I.; Eichmann, K. Antigen receptors of T helper cells. *Contemp. Top. Immunobiol.* 7:69-112, 1977.  
Williamson, A.R. Genes coding for T-lymphocyte receptors. *Immunol. Today* 3:68-72, 1982.
  36. Cantor, H.; Boyse, E.A. Regulation of cellular and humoral immune responses by T-cell subclasses. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 41:23-32, 1977.  
Cantor, H.; Gershon, R.K. Immunological circuits: cellular composition. *Fed. Proc.* 38:2058-2064, 1979.
  37. Blanden, R.V. T cell response to viral and bacterial infection. *Transplant. Rev.* 19:56-88, 1974.  
Zinkernagel, R.M. Major transplantation antigens in host responses to infection. *Hosp. Pract.* 13(7):83-92, 1978.
  38. Claman, H.N.; Chaperon, E.A. Immunologic complementation between thymus and marrow cells—a model for the two-cell theory of immunocompetence. *Transplant Rev.* 1:92-113, 1969.  
Davies, A.J.S. The thymus and the cellular basis of immunity. *Transplant. Rev.* 1:43-91, 1969.
  39. Waksman, B.H. Overview: biology of the lymphokines. In *Biology of the Lymphokines* (S. Cohen, E. Pick, J. Oppenheim, eds.), pp. 585-616. New York: Academic Press, 1979.  
Watson, J.; Mochizuki, D.; Gillis, S. T-cell growth factors: interleukin 2. *Immunol. Today* 1:113-116, 1980.  
Schreier, M.H.; Iscove, N.N.; Tees, R.; Aarden, L.; von Boehmer, H. Clones of killer and helper T cells: growth requirements, specificity and retention of function in long-term culture. *Immunol. Rev.* 51:315-336, 1980.  
Paul, W.E.; Sredni, B.; Schwartz, R.H. Long-term growth and cloning of non-transformed lymphocytes. *Nature* 294:697-699, 1981.
  40. Gershon, R.K. T-cell control of antibody production. *Contemp. Top. Immunobiol.* 3:1-40, 1974.
  41. Mitchison, N.A.; Rajewsky, K.; Taylor, R.B. Co-operation of antigenic determinants and of cells in the induction of antibodies. In *Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure*, Vol. 2 (J. Sertzl, I. Riha, eds.), pp. 547-561. New York: Academic Press, 1970.  
Woodland, R.; Cantor, H. Idiotypic-specific T helper cells are required to induce idiotypic-positive B memory cells to secrete antibody. *Eur. J. Immunol.* 8:600-606, 1978.
  42. Tada, T.; Okumura, K. The role of antigen-specific T cell factors in the immune response. *Adv. Immunol.* 28:1-87, 1979.  
Germain, R.N.; Benacerraf, B. Helper and suppressor T-cell factors. *Springer Sem. Immunopathol.* 3:93-127, 1980.

43. Billingham, R.; Silvers, W. **The Immunobiology of Transplantation. Foundations of Immunology Series.** Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1971.
44. Simonsen, M. On the nature and measurement of antigenic strength. *Transplant. Rev.* 3:22-35, 1970.
- Wilson, D.B.; Howard, J.C.; Nowell, P.C. Some biological aspects of lymphocytes reactive to strong histocompatibility alloantigens. *Transplant. Rev.* 12:3-29, 1972.
45. Klein, J. **Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex: Principles of Immunogenetics Applied to a Single System.** New York: Springer-Verlag, 1975.
- Shreffler, D.C.; David, C.S. The H-2 major histocompatibility complex and the I immune response region: genetic variation, function and organization. *Adv. Immunol.* 20:125-195, 1975.
- van Rood, J.J.; de Vries, R.R.P.; Bradley, B.A. Genetics and biology of the HLA system. In *The Role of the Major Histocompatibility Complex in Immunobiology* (M.E. Dorf, ed.), pp. 59-113. New York: Garland STPM, 1981.
- Klein, J.; Juretic, A.; Constantin, N.B.; Nagy, Z.A. The traditional and a new version of the mouse H-2 complex. *Nature* 291:455-460, 1981.
46. Nathenson, S.G.; Uehara, H.; Ewenstein, B.M.; Kindt, T.J.; Coligan, J.E. Primary structural analysis of the transplantation antigens of the murine H-2 major histocompatibility complex. *Annu. Rev. Biochem.* 50:1025-1052, 1981.
- Ploegh, H.L.; Orr, H.T.; Strominger, J.L. Major histocompatibility antigens: the human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules. *Cell* 24:287-299, 1981.
47. McDevitt, H.O.; Benacerraf, B. Genetic control of specific immune responses. *Adv. Immunol.* 11:31-74, 1969.
- McDevitt, H.O.; Delovitch, T.L.; Press, J.L.; Murphy, D.B. Genetic and functional analysis of the Ia antigens: their possible role in regulating the immune response. *Transplant. Rev.* 30:197-235, 1976.
- Strominger, J.L.; et al. Biochemical analysis of products of the MHC. In *The Role of the Major Histocompatibility Complex in Immunobiology* (M.E. Dorf, ed.), pp. 115-172. New York: Garland STPM, 1981.
48. Zinkernagel, R.M.; Doherty, P.C. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 248:701-702, 1974.
- Zinkernagel, R.M.; Doherty, P.C. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Adv. Immunol.* 27:51-177, 1979.
- Shevach, E.M.; Paul, W.E.; Green, I. Histocompatibility-linked immune response gene function in guinea pigs. Specific inhibition of antigen-induced lymphocyte proliferation by alloantisera. *J. Exp. Med.* 136:1207-1221, 1972.
- Schwartz, R.H.; David, C.S.; Sachs, D.H.; Paul, W.E. T lymphocyte-enriched murine peritoneal exudate cells. III. Inhibition of antigen-induced T lymphocyte proliferation with anti-Ia antisera. *J. Immunol.* 117:531-540, 1976.
49. Zinkernagel, R.M. Major transplantation antigens in host responses to infection. *Hosp. Pract.* 13(7):83-92, 1978.
50. Benacerraf, B. A hypothesis to relate the specificity of T lymphocytes and the activity of I region-specific Ir genes in macrophages and B lymphocytes. *J. Immunol.* 120:1809-1812, 1978.
- Sprent, J. Role of H-2 gene products in the function of T helper cells from normal and chimeric mice measured *in vivo*. *Immunol. Rev.* 42:108-137, 1978.
51. Jerne, N.K. The generation of self tolerance and of antibody diversity. *Eur. J. Immunol.* 1:1-9, 1971.
- von Boehmer, H.; Haas, W.; Jerne, N.K. Major histocompatibility complex-linked immune-responsiveness is acquired by lymphocytes of low-responder mice differentiating in thymus of high-responder mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:2439-2442, 1978.

- Schwartz, R.H. A clonal deletion model for Ir gene control of the immune response. *Scand. J. Immunol.* 7:3-10, 1978.
52. Möller, G.; Möller, E. The concept of immunological surveillance against neoplasia. *Transplant. Rev.* 28:3-16, 1976.
- Rygaard, J.; Povlsen, C.O. Is immunological surveillance not a cell-mediated immune function? *Transplantation* 17:135-136, 1974.
- Lachmann, P.J.; Mitchison, N.A. Immune response to tumors. In *Clinical Aspects of Immunology*, 4th ed. (P. Lachmann, K. Peters, eds.), pp. 1263-1278. Oxford, Eng.: Blackwell, 1982.
- Kiessling, R.; Wigzell, H. An analysis of murine NK cell as to structure, function and biological relevance. *Immunol. Rev.* 44:165-208, 1979.

## 第十八章

一般的

- The Brain. *Sci. Am.* 241(3), 1979. (A whole issue devoted to neurobiology.)
- Cooke, I.; Lipkin, M., eds. *Cellular Neurophysiology: A Source Book*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1972. (An anthology of the most important original papers, 1921-1967.)
- Jacobson, M. *Developmental Neurobiology*, 2nd ed. New York: Plenum, 1978.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. *Principles of Neural Science*. New York: Elsevier, 1981.
- Katz, B. *Nerve, Muscle, and Synapse*. New York: McGraw-Hill, 1966.
- Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. *From Neuron to Brain*. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.
- Patterson, P.H.; Purves, D. *Readings in Developmental Neurobiology*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982. (An anthology, mainly of recent papers.)
- Ramón y Cajal, S. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris: Maloine, 1909-1911. Reprinted, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Ramón y Cajal, 1972.
- Schmidt, R.F., ed. *Fundamentals of Neurophysiology*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1978.

引用的

1. Stevens, C.F. The neuron. *Sci. Am.* 241(3):55-65, 1979.
- Keynes, R.D. Ion channels in the nerve-cell membrane. *Sci. Am.* 240(3):126-135, 1979.
- Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. *From Neuron to Brain*, pp. 88-144. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.
- Hodgkin, A.L. *The Conduction of the Nervous Impulse*. Liverpool, Eng.: Liverpool University Press, 1964.
2. Hodgkin, A.L.; Keynes, R.D. Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*. *J. Physiol.* 128:28-60, 1955.
3. Baker, P.F.; Hodgkin, A.L.; Shaw, T.I. The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons. *J. Physiol.* 164:355-374, 1962.
- Hodgkin, A.L.; Katz, B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.* 108:37-77, 1949.
4. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F.; Katz, B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116:424-448, 1952.
- Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116:449-472, 1952.
- Stevens, C.F. Ionic channels in neuromembranes: methods for studying their properties. In *Molluscan Nerve Cells: From Biophysics to Behavior* (J. Koester, J.H. Byrne, eds.), pp. 11-31. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980.

5. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116:497-506, 1952.
6. Stevens, C.F. Study of membrane permeability changes by fluctuation analysis. *Nature* 270:391-396, 1977.
7. Sigworth, F.J.; Neher, E. Single Na<sup>+</sup> channel currents observed in cultured rat muscle cells. *Nature* 287:447-449, 1980.  
Horn, R.; Patlak, J.; Stevens, C.F. Sodium channels need not open before they inactivate. *Nature* 291:426-427, 1981.
8. Ritchie, J.M. A pharmacological approach to the structure of sodium channels in myelinated axons. *Annu. Rev. Neurosci.* 2:341-362, 1979.  
Armstrong, C.M. Sodium channels and gating currents. *Physiol. Rev.* 61:644-683, 1981.  
Stevens, C.F. Interactions between intrinsic membrane protein and electric field: an approach to studying nerve excitability. *Biophys. J.* 22:295-306, 1978.  
Hille, B. Ionic channels in excitable membranes: current problems and biophysical approaches. *Biophys. J.* 22:283-294, 1978.
9. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117:500-544, 1952.  
Chiu, S.Y.; Ritchie, J.M.; Rogart, R.B.; Stagg, D. A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve. *J. Physiol.* 292:149-166, 1979.
10. Hodgkin, A.L.; Rushton, W.A.H. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 133:444-479, 1946.  
Jack, J. An introduction to linear cable theory. In *The Neurosciences; Fourth Study Program* (F.O. Schmitt, F.G. Worden, eds.), pp. 423-437. Cambridge, Ma.: MIT Press, 1979.
11. Rogart, R. Sodium channels in nerve and muscle membrane. *Annu. Rev. Physiol.* 43:711-725, 1981.
12. Morell, P.; Norton, W.T. Myelin. *Sci. Am.* 242(5): 88-118, 1980.  
Bray, G.M.; Rasminsky, M.; Aguayo, A.J. Interactions between axons and their sheath cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 4:127-162, 1981.
13. The Synapse. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 40, 1976.  
Katz, B. Nerve, Muscle and Synapse, pp. 97-158. New York: McGraw-Hill, 1966.  
Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. From Neuron to Brain, pp. 145-236. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.  
Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. Principles of Neural Science, pp. 63-120. New York: Elsevier, 1981.
14. Peters, A.; Palay, S.L.; Webster, H. de F. The Fine Structure of the Nervous System. Philadelphia: Saunders, 1976. (Contains an excellent collection of electron micrographs.)  
Heuser, J.E.; Reese, T. Structure of the synapse. In *Handbook of Physiology. The Nervous System, Vol. 1, Cellular Biology of Neurons* (E.R. Kandel, ed.), pp. 261-294. Baltimore: Williams & Wilkins, 1977.  
Dale, H.H.; Feldberg, W.; Vogt, M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J. Physiol.* 86:353-380, 1936.  
Fatt, P.; Katz, B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol.* 115:320-370, 1951.
15. Katz, B. The Release of Neural Transmitter Substances. Liverpool, Eng.: Liverpool University Press, 1969.  
Katz, B.; Miledi, R. The timing of calcium action during neuromuscular transmission. *J. Physiol.* 189:535-544, 1967.  
Miledi, R. Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 183:421-425, 1973.  
Kelly, R.B.; Deutsch, J.W.; Carlson, S.S.; Wagner, J.A. Biochemistry of neurotransmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.* 2:399-446, 1979.

16. Heuser, J.E.; et al. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *J. Cell Biol.* 81:275-300, 1979.  
 Fatt, P.; Katz, B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.* 117:109-128, 1952.  
 del Castillo, J.; Katz, B. Quantal components of the end-plate potential. *J. Physiol.* 124:560-573, 1954.
17. Lester, H.A. The response to acetylcholine. *Sci. Am.* 236(2):106-118, 1977.  
 Raftery, M.A.; Hunkapiller, M.W.; Strader, C.D.; Hood, L.E. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. *Science* 208:1454-1457, 1980.  
 Klymkowsky, M.W.; Stroud, R.M. Immunosppecific identification and three-dimensional structure of a membrane-bound acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *J. Mol. Biol.* 128:319-334, 1979.  
 Sakmann, B.; Patlak, J.; Neher, E. Single acetylcholine-activated channels show burst-kinetics in presence of desensitizing concentrations of agonist. *Nature* 286:71-73, 1980.
18. Massoulié, J.; Bon, S. The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu. Rev. Neurosci.* 5:57-106, 1982.
19. Iversen, L.L. The chemistry of the brain. *Sci. Am.* 241(3):134-149, 1979.  
 Bloom, F.E. Neuropeptides. *Sci. Am.* 245(4):148-168, 1981.  
 Cooper, J.R.; Bloom, F.E.; Roth, R.H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1978.
20. Hartzell, H.C. Mechanisms of slow postsynaptic potentials. *Nature* 291:539-544, 1981.  
 Kehoe, J.; Marty, A. Certain slow synaptic responses: their properties and possible underlying mechanisms. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:437-465, 1980.  
 Greengard, P. Cyclic nucleotides, phosphorylated proteins, and the nervous system. *Fed. Proc.* 38:2208-2217, 1979.
21. Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. *From Neuron to Brain*, pp. 333-353. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.  
 Eccles, J.C. *The Physiology of Synapses*. New York: Springer, 1964.  
 Barrett, J.N. Motoneuron dendrites: role in synaptic integration. *Fed. Proc.* 34:1398-1407, 1975.
22. Coombs, J.S.; Curtis, D.R.; Eccles, J.C. The generation of impulses in motoneurons. *J. Physiol.* 139:232-249, 1957.  
 Fuortes, M.G.F.; Frank, K.; Becker, M.C. Steps in the production of motoneuron spikes. *J. Gen. Physiol.* 40:735-752, 1957.
23. Koester, J.; Byrne, J.H., eds. *Molluscan Nerve Cells: From Biophysics to Behavior*, pp. 125-180. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980. (A collection of short papers on the role of membrane channels in neuronal firing behavior.)
24. Connor, J.A.; Stevens, C.F. Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma. *J. Physiol.* 213:31-53, 1971.
25. Meech, R.W. Calcium-dependent potassium activation in nervous tissues. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 7:1-18, 1978.
26. Bullock, T.H.; Horridge, G.A. *Structure and Function in the Nervous Systems of Invertebrates*, pp. 38-124. San Francisco: Freeman, 1965.  
 Shepherd, G.M. Microcircuits in the nervous system. *Sci. Am.* 238(2):92-103, 1978.
27. Cotman, C.W.; Nieto-Sampedro, M.; Harris, E.W. Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates. *Physiol. Rev.* 61:684-784, 1981.  
 Fambrough, D.M. Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 59:165-227, 1979.  
 Pumplin, D.W.; Fambrough, D.M. Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 44:319-335, 1982.
28. Lomo, T.; Rosenthal, J. Control of ACh sensitivity by muscle activity in the rat. *J.*



- Physiol.* 221:493-513, 1972.
- Frank, E.; Jansen, J.K.S.; Lomo, T.; Westgaard, R.H. The interaction between foreign and original motor nerves innervating the soleus muscle of rats. *J. Physiol.* 247:725-743, 1975.
- Lomo, T.; Jansen, J.K.S. Requirements for the formation and maintenance of neuromuscular connections. *Curr. Top. Dev. Biol.* 16:253-281, 1980.
- Lomo, T.; Slater, C.R. Acetylcholine sensitivity of developing ectopic nerve-muscle junctions in adult rat soleus muscles. *J. Physiol.* 303:173-190, 1980.
29. Sanes, J.R.; Marshall, L.M.; McMahan, U.J. Reinnervation of muscle fiber basal lamina after removal of myofibers. *J. Cell Biol.* 78:176-198, 1978.
- Burden, S.J.; Sargent, P.B.; McMahan, U.J. Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in the absence of the nerve. *J. Cell Biol.* 82:412-425, 1979.
- Sanes, J.R.; Hall, Z.W. Antibodies that bind specifically to synaptic sites on muscle fiber basal lamina. *J. Cell Biol.* 83:357-370, 1979.
30. Tsukahara, N. Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 4:351-379, 1981.
31. Kandel, E.R. Small systems of neurons. *Sci. Am.* 241(3):66-76, 1979.
- Kandel, E.R. Calcium and the control of synaptic strength by learning. *Nature* 293:697-700, 1981.
32. Bliss, T.V.P.; Lomo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232:331-356, 1973.
- Chung, S.-H. Synaptic memory in the hippocampus. *Nature* 266:677-678, 1977.
- Squire, L.R. The neuropsychology of human memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 5:241-273, 1982.
33. Schmidt, R.F., ed. Fundamentals of Sensory Physiology. New York: Springer-Verlag, 1978.
- Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. From Neuron to Brain, pp. 307-331. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.
- Katz, B. Depolarization of sensory terminals and the initiation of impulses in the muscle spindle. *J. Physiol.* 111:261-282, 1950.
34. Johnstone, J.R. Basic problems of cochlear physiology. *Trends Neurosci.* 4:106-109, 1981.
- Dallos, P. Cochlear physiology. *Annu. Rev. Psychol.* 32:153-190, 1981.
- Crawford, A.C.; Fettiplace, R. An electrical tuning mechanism in turtle cochlear hair cells. *J. Physiol.* 312:377-412, 1981.
35. Stryer, L. Biochemistry, 2nd ed., pp. 896-905. San Francisco: Freeman, 1981.
- Bownds, M.D. Molecular mechanisms of visual transduction. *Trends Neurosci.* 4:214-217, 1981.
- Baylor, D.A.; Lamb, T.D.; Yau, K.-W. Responses of retinal rods to single photons. *J. Physiol.* 288:613-634, 1979.
36. Kuffler, S.W.; Nicholls, J.G. From Neuron to Brain, pp. 16-73. Sunderland, Ma.: Sinauer, 1976.
37. Hubel, D.H.; Wiesel, T.N. Brain mechanisms of vision. *Sci. Am.* 241(3):150-162, 1979.
- Kuffler, S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 16:37-68, 1953.
- Hubel, D.H.; Wiesel, T.N. Ferrier Lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 198:1-59, 1977.
- Hubel, D.H. Exploration of the primary visual cortex, 1955-78. *Nature* 299:515-524, 1982.
38. Dowling, J.E. Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system. In The Neurosciences; Fourth Study Program (F.O. Schmitt, F.G. Worden, eds.), pp. 163-181. Cambridge Ma.: MIT Press, 1979.

- Barlow, H.B. Dávid Hübél and Torsten Wiesel: their contributions towards understanding the primary visual cortex. *Trends Neurosci.* 5:145-152, 1982.
39. Scott, B.I.H. Electricity in plants. *Sci. Am.* 207(4):107-117, 1962.
- Hagiwara, S.; Jaffe, L.A. Electrical properties of egg cell membranes. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 8:385-416, 1979.
- Roberts, A. Conducted impulses in the skin of young tadpoles. *Nature* 222:1265-1266, 1969.
40. Bray, D.; Gilbert, D. Cytoskeletal elements in neurons. *Annu. Rev. Neurosci.* 4:505-523, 1981.
41. Schwartz, J.H. The transport of substances in nerve cells. *Sci. Am.* 242(4):152-171, 1980.
- Grafstein, B.; Forman, D.S. Intracellular transport in neurons. *Physiol. Rev.* 60:1167-1283, 1980.
- Tytell, M.; Black M.M.; Garner, J.A.; Lasek, R.J. Axonal transport: each major rate component reflects the movement of distinct macromolecular complexes. *Science* 214:179-181, 1981.
- Adams, R.J. Organelle movement in axons depends on ATP. *Nature* 297:327-329, 1982.
42. Johnston, R.N.; Wessells, N.K. Regulation of the elongating nerve fiber. *Curr. Top. Dev. Biol.* 16:165-206, 1980.
- Ramón y Cajal, S. Recollections of My Life (E.H. Craigie, trans.). In *Memoirs of the Americal Philosophical Society*, Vol. 8. Philadelphia, 1937. Reprinted, Cambridge Ma.: MIT Press, 1960. (The discovery of the growth cone is described in Part 2, Chapter 7.)
- Harrison, R.G. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 118:155-196, 1935.
- Bray, D.; Bunge, M.B. The growth cone in neurite extension. In *Locomotion of Tissue Cells, Ciba Symp.* 14:195-209, 1973.
43. Yamada, K.M.; Spooner, B.S.; Wessells, N.K. Ultrastructure and function of growth cones and axons of cultured nerve cells. *J. Cell Biol.* 49:614-635, 1971.
- Bray, D.; Thomas, C.; Shaw, G. Growth cone formation in cultures of sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:5226-5229, 1978.
44. Letourneau, P.C. Cell-to-substratum adhesion and guidance of axonal elongation. *Dev. Biol.* 44:92-101, 1975.
- Wessells, N.K.; et al. Responses to cell contacts between growth cones, neurites and ganglionic non-neuronal cells. *J. Neurocytol.* 9:647-664, 1980.
- Rutishauser, U.; Gall, W.E.; Edelman, G.M. Adhesion among neural cells of the chick embryo. IV. Role of the cell surface molecule CAM in the formation of neurite bundles in cultures of spinal ganglia. *J. Cell Biol.* 79:382-393, 1978.
- Ho, R.K.; Goodman, C.S. Peripheral pathways are pioneered by an array of central and peripheral neurones in grasshopper embryos. *Nature* 297:404-406, 1982.
45. Levi-Montalcini, R.; Calissano, P. The nerve-growth factor. *Sci. Am.* 240(6):68-77, 1979.
- Campanot, R.B. Local control of neurite development by nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:4516-4519, 1977.
- Gundersen, R.W.; Barrett, J.N. Characterization of the turning response of dorsal root neurites toward nerve growth factor. *J. Cell Biol.* 87:546-554, 1980.
- Greene, L.A.; Shooter, E.M. The nerve growth factor: biochemistry, synthesis, and mechanism of action. *Annu. Rev. Neurosci.* 3:353-402, 1980.
46. Cowan, W.M. The development of the brain. *Sci. Am.* 241(3):112-133, 1979.
- Purves, D.; Lichtman, J.W. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210:153-157, 1980. (A very good brief review.)
- Anderson, H.; Edwards, J.S.; Palka, J. Developmental neurobiology of invertebrates. *Annu. Rev. Neurosci.* 3:97-139, 1980.

47. Hollyday, M. Motoneuron histogenesis and the development of limb innervation. *Curr. Top. Dev. Biol.* 15:181-216, 1980.
- Rakic, P. Neuronal-glial interaction during brain development. *Trends Neurosci.* 4:184-187, 1981.
- Caviness, V.S.; Rakic, P. Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice. *Annu. Rev. Neurosci.* 1:297-326, 1978.
48. Katz, M.J.; Lasek, R.J.; Nauta, H.J.W. Ontogeny of substrate pathways and the origin of the neural circuit pattern. *Neuroscience* 5:821-833, 1980.
- Constantine-Paton, M. Axonal navigation. *Bioscience* 29:526-532, 1979.
- Landmesser, L. The development of motor projection patterns in the chick hind limb. *J. Physiol.* 284:391-414, 1978.
- Lance-Jones, C.; Landmesser, L. Pathway selection by chick lumbosacral motoneurons during normal development. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 214:1-18, 1981.
49. Sperry, R.W. The growth of nerve circuits. *Sci. Am.* 201(5):68-75, 1959.
- Landmesser, L.T. The generation of neuromuscular specificity. *Annu. Rev. Neurosci.* 3:279-302, 1980.
- Lance-Jones, C.; Landmesser, L. Motoneurone projection patterns in embryonic chick limbs following partial deletions of the spinal cord. *J. Physiol.* 302:559-580, 1980.
- Sperry, R.W. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 50:703-710, 1963.
50. Hamburger, V. Regression versus peripheral control of differentiation in motor hypoplasia. *Am. J. Anat.* 102:365-410, 1958.
- Katz, M.J.; Lasek, R.J. Evolution of the nervous system: role of ontogenetic mechanisms in the evolution of matching populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75:1349-1352, 1978.
51. Oppenheim, R.W. Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report. In *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honor of Viktor Hamburger* (W.M. Cowan, ed.), pp. 74-133. New York: Oxford University Press, 1981.
- Jacobson, M. *Developmental Neurobiology*, 2nd ed., pp. 279-307. New York: Plenum, 1978.
- Hamburger, V. Some aspects of the embryology of behavior. *Q. Rev. Biol.* 38:342-365, 1963.
- Pittman, R.H.; Oppenheim, R.W. Neuromuscular blockade increases motoneurone survival during normal cell death in the chick embryo. *Nature* 271:364-366, 1978.
52. Brown, M.C.; Jansen, J.K.S.; Van Essen, D. Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation. *J. Physiol.* 261:387-422, 1976.
- Dennis, M.J. Development of the neuromuscular junction: inductive interactions between cells. *Annu. Rev. Neurosci.* 4:43-68, 1981.
53. Brown, M.C.; Holland, R.L.; Hopkins, W.G. Motor nerve sprouting. *Annu. Rev. Neurosci.* 4:17-42, 1981.
- Ebendal, T.; Olson, L.; Seiger, A.; Hedlund, K.-O. Nerve growth factors in the rat iris. *Nature* 286:25-28, 1980.
54. Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. *Principles of Neural Science*, pp. 170-198. New York: Elsevier, 1981.
55. Gaze, R.M. *The Formation of Nerve Connections*. New York: Academic Press, 1970.
- Gottlieb, D.I.; Glaser, L. Cellular recognition during neural development. *Annu. Rev. Neurosci.* 3:303-318, 1980.
- Trisler, G.D.; Schneider, M.D.; Nirenberg, M. A topographic gradient of molecules in retina can be used to identify neuron position. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2145-2149, 1981.

56. Gaze, R.M. The problem of specificity in the formation of nerve connections. In *Receptors and Recognition*, Vol. B4, Specificity of Embryological Interactions (D.R. Garrod, ed.), pp. 51-93. London: Chapman and Hall, 1978.
- Yoon, M.G. Progress of topographic regulation of the visual projection in the halved optic tectum of adult goldfish. *J. Physiol.* 257:621-643, 1976.
57. Barlow, H.B. Visual experience and cortical development. *Nature* 258:199-204, 1975.
- Wiesel, T.N. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 299:583-591, 1982.
58. Hubel, D.H.; Wiesel, T.N.; Le Vay, S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos. Trans. R. Soc. (Biol.)* 278:377-409, 1977.
59. Rakic, P. Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature* 261:467-471, 1976.
- Swindale, N.V. Rules for pattern formation in mammalian visual cortex. *Trends Neurosci.* 4:102-104, 1981.
60. Le Vay, S.; Wiesel, T.N.; Hubel, D.H. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.* 191:1-51, 1980.
- Hubel, D.H.; Wiesel, T.N. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28:1041-1059, 1965.
- Blasdel, G.G.; Pettigrew, J.D. Degree of interocular synchrony required for maintenance of binocularity in kitten's visual cortex. *J. Neurophysiol.* 42:1692-1710, 1979.
- Keating, M.J. The role of visual function in the patterning of binocular visual connexions. *Br. Med. Bull.* 30:145-151, 1974.
61. Purves, D.; Lichtman, J.W. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210:153-157, 1980.
- Chung, S.H. In search of the rules for nerve connections. *Cell* 3:201-205, 1974.
- Willshaw, D.J.; von der Malsburg, C. How patterned neural connections can be set up by self-organization. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 194:431-445, 1976.

## 第十九章

### 一般的

- Cutter, E.G. *Plant Anatomy*, 2nd ed., Part 1, Cells and Tissues; Part 2, Organs. London: Arnold, 1978.
- Esau, K. *Anatomy of Seed Plants*, 2nd ed. New York: Wiley, 1977.
- Gunning, B.E.S.; Steer, M.W. *Ultrastructure and the Biology of Plant Cells*. London: Arnold, 1975.
- Raven, P.H.; Evert, R.F.; Curtis, H. *Biology of Plants*, 3rd ed. New York: Worth, 1981.
- Stumpf, P.K.; Conn, E.E., eds. *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*. 8 vols. New York: Academic Press, 1980. (Volume 1, The Plant Cell [N.E. Tolbert, ed.], is of particular relevance.)
- Wareing, P.F.; Phillips, I.D.J. *Growth and Differentiation in Plants*, 3rd ed. London: Pergamon, 1981.

### 引用的

1. Rees, D.A. *Polysaccharide Shapes*. London: Chapman and Hall, 1977.
- Bauer, W.D. Plant cell walls. In *The Molecular Biology of Plant Cells* (H. Smith, ed.), pp. 6-23. Oxford, Eng.: Blackwell, 1977.
- Roland, J.C.; Vian, B. The wall of the growing plant cell: its three-dimensional organization. *Int. Rev. Cytol.* 61:129-166, 1979.
2. Aspinall, G.O. Chemistry of cell wall polysaccharides. In *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 3 (J. Preiss, ed.), pp. 473-500. New York: Academic Press, 1980.

- Darvill, A.; McNeil, M.; Albersheim, P.; Delmer, D. The primary cell walls of flowering plants. In *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 1 (N.E. Tolbert, ed.), pp. 91–162. New York: Academic Press, 1980.
- Tanner, W.; Loewus, F.A., eds. *Encyclopedia of Plant Physiology, New Series*. Vol. 13B, *Plant Carbohydrates II, Extracellular Carbohydrates*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982.
3. Milburn, J.A. *Water Flow in Plants*. London: Longman, 1979.  
Carpita, N.; Sabulase, D.; Montezinos, D.; Delmer, D.P. Determination of the pore size of cell walls of living plant cells. *Science* 205:1144–1147, 1979.
  4. Raven, P.H.; Evert, R.F.; Curtis, H. *Biology of Plants*, 3rd ed. New York: Worth, 1981. (Chapters 3 and 28 are particularly relevant.)
  5. Baker, D.A.; Hall, J.L. *Ion Transport in Plant Cells and Tissues*. Amsterdam: North-Holland, 1975.  
Zimmerman, U. Cell turgor pressure regulation and turgor pressure-mediated transport processes. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 31:117–154, 1977.
  6. Esau, K. *Anatomy of Seed Plants*, 2nd ed. New York: Wiley, 1977.  
Tanner, W.; Loewus, F.A., eds. *Encyclopedia of Plant Physiology, New Series*. Vol. 13B, *Plant Carbohydrates II, Extracellular Carbohydrates*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982.
  7. Cronshaw, J. Phloem structure and function. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 32:465–484, 1981.  
Cutter, E.G. *Plant Anatomy*, 2nd ed., Part 1, Cells and Tissues. London: Arnold, 1978.
  8. Gunning, B.E.S.; Robards, A.W., eds. *Intercellular Communication in Plants: Studies on Plasmodesmata*. New York: Springer-Verlag, 1976.
  9. Gunning, B.E.S.; Hughes, J.E. Quantitative assessment of symplastic transport of pre-nectar into the trichomes of *Abutilon* nectaries. *Aust. J. Plant Physiol.* 3:619–637, 1976.
  10. Gunning, B.E.S. Transfer cells and their roles in transport of solutes in plants. *Sci. Prog. (Oxford)* 64:539–568, 1977.  
Milburn, J.A. *Water Flow in Plants*. London: Longman, 1979.  
Baker, D.A. *Transport Phenomena in Plants*. London: Chapman and Hall, 1978.
  11. Bauer, W.D. Infection of legumes by Rhizobia. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 32:407–484, 1981.  
Brill, W.J. Agricultural microbiology. *Sci. Am.* 245:146–156, 1981.
  12. Heslop-Harrison, J. Cellular Recognition Systems in Plants, London: Arnold, 1978.  
Loewus, F.A.; Ryan, C.A., eds. *The Phytochemistry of Cell Recognition and Cell Surface Interactions. Recent Advances in Phytochemistry*, Vol. 15. New York: Plenum, 1980.  
Barondes, S.H. Lectins: their multiple endogenous cellular functions. *Annu. Rev. Biochem.* 50:207–231, 1981.  
Ferrari, T.E.; Bruns, D.; Wallace, D.H. Isolation of a plant glycoprotein involved with control of intercellular recognition. *Plant Physiol.* 67:270–277, 1981.  
Ayers, A.R.; Ebel, J.; Finelli, F.; Berger, N.; Albersheim, P. Host pathogen interactions. *Plant Physiol.* 57:751–759, 1976. (This should be read in conjunction with the three related papers that follow it.)
  13. Thomson, W.W. Development of nongreen plastids. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 31:375–399, 1980.
  14. MacRobbie, E.A.C. Accumulation of ions in plant cell vacuoles. In *Perspectives in Experimental Biology*, Vol. 2 (N. Sunderland, ed.), pp. 369–380. New York: Pergamon, 1976.
- Matile, P. Biochemistry and function of vacuoles. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 29:193–213, 1978.

- Boller, T.; Kende, H. Hydrolytic enzymes in the central vacuole of plant cells. *Plant Physiol.* 63:1123-1132, 1979.
15. Cram, W.J. Pinocytosis in plants. *New Phytol.* 84:1-17, 1980.
16. Mollenhauer, H.H.; Morré, D.J. The Golgi apparatus. In *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 1 (N.E. Tolbert, ed.), pp. 438-489. New York: Academic Press, 1980.
- Northcote, D.H. Macromolecular aspects of cell wall differentiation. In *Encyclopedia of Plant Physiology*, New Series, Vol. 14A, Nucleic Acids and Proteins in Plants I (D. Boulter, B. Parthier, eds.), pp. 637-655. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982.
- Robinson, D.G. Plant cell wall synthesis. *Adv. Bot. Res.* 5:89-151, 1977.
17. Ross Colvin, J. The biosynthesis of cellulose. In *The Biochemistry of Plants—A Comprehensive Treatise*, Vol. 3 (J. Preiss, ed.), pp. 544-570. New York: Academic Press, 1980.
18. Lloyd, C.W., ed. *The Cytoskeleton in Plant Growth and Development*. London: Academic Press, 1982.
19. Kamiya, N. Physical and chemical basis of cytoplasmic streaming. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 32:205-236, 1981.
- Williamson, R.E. Actin in motile and other processes in plant cells. *Can. J. Bot.* 58:766-772, 1980.
- Palevitz, B.A. Actin cables and cytoplasmic streaming in green plants. In *Cell Motility* (R. Goldman, T. Pollard, J. Rosenbaum, eds.), pp. 601-611. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1976.
20. Allen, N.S. Cytoplasmic streaming and transport in the characean alga *Nitella*. *Can. J. Bot.* 58:786-796, 1980.
- Kersey, Y.M.; Hepler, P.K.; Palevitz, B.A.; Wessels, N.K. Polarity of actin filaments in Characean algae. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:165-167, 1976.
- Williamson, R.E.; Ashley, C.C. Free  $Ca^{2+}$  and cytoplasmic streaming in the alga *Chara*. *Nature* 296:647-651, 1982.
21. Virgin, H.I. Light and chloroplast movements. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 22:329-352, 1968.
- Haupt, W. Light-mediated movement of chloroplasts. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 33:205-233, 1982.
- Wagner, G.; Klein, K. Mechanism of chloroplast movement in *Mougeotia*. *Protoplasma* 109:169-185, 1981.
22. Gunning, B.E.S. Microtubules and cytomorphogenesis in a developing organ: the root primordium of *Azolla pinnata*. In *Cytomorphogenesis in Plants* (O. Kiermayer, ed.), pp. 301-325. New York: Springer, 1981.
- Cutter, E.G. *Plant Anatomy*, 2nd ed., Part 2, Organs. London: Arnold, 1978.
23. Green, P.B. Organogenesis—a biophysical view. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 31:51-82, 1980.
- Gunning, B.E.S.; Hardham, A.R. Microtubules. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 33:651-698, 1982.
24. Pickett-Heaps, J.D.; Northcote, D.H. Organization of microtubules and endoplasmic reticulum during mitosis and cytokinesis in wheat meristems. *J. Cell Sci.* 1:109-120, 1966.
- Wick, S.M.; Seagull, R.W.; Osborn, M.; Weber, K.; Gunning, B.E.S. Immunofluorescence microscopy of organized microtubule arrays in structurally stabilized meristematic plant cells. *J. Cell Biol.* 89:685-690, 1981.
- Gunning, B.E.S.; Hardham, A.R.; Hughes, J.E. Pre-prophase bands of microtubules in all categories of formative and proliferative cell division in *Azolla* roots. *Planta* 143:145-160, 1978.
- Gunning, B.E.S.; Hardham, A.R. Microtubules. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 33:651-698, 1982.

- Lloyd, C.W., ed. *The Cytoskeleton in Plant Growth and Development*. London: Academic Press, 1982.
25. Wareing, P.F.; Phillips, I.D.J. *Growth and Differentiation in Plants*, 3rd ed. New York: Pergamon, 1981. (Chapters 3, 4, and 5 cover hormones and their action.)
- Smith, H.; Grierson, D., eds. *Molecular Biology of Plant Development*. Berkeley, Ca.: University of California Press, 1982.
- Trewavas, A.J. Growth substance sensitivity: the limiting factor in plant development. *Plant Physiol.* 55:60-72, 1982.
26. Vasil, I.K., ed. *Perspectives in plant cell and tissue culture*. *Int. Rev. Cytol.*, Suppl. 11A and B, 1980.
- Vasil, I.K.; Ahuja, M.R.; Vasil, V. Plant tissue cultures in genetics and plant breeding. *Adv. Genet.* 20:127-215, 1979.
- Tran Thanh Van, K.M. Control of morphogenesis in *in vitro* cultures. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 32:291-311, 1981.
- Guha, S.; Maheshwari, S.C. *In vitro* production of embryos from anthers of *Datura*. *Nature* 204:497, 1964.
27. Fowke, L.C.; Gamborg, O.L. Applications of protoplasts to the study of plant cells. *Int. Rev. Cytol.* 68:9-51, 1980.
- Cocking, E.C.; Davey, M.R.; Pental, D.; Power, J.B. Aspects of plant genetic manipulation. *Nature* 293:265-270, 1981.
- Shepard, J.F. The regeneration of potato plants from leaf cell protoplasts. *Sci. Am.* 246:112-121, 1982.









S0011790

到期	91.3.22.
来源	西单书
价	27.90
书号	123749
日期	91.3.21.

25621 58.159  
161

细胞分子生物学 下册

1990

借者	还期	借者	还期
	91.6.5		
	91.6.6		

58.159

161

### 注 意

1. 借书到期请即送还。
2. 请勿在书上批改圈点，折角。
3. 借去图书如有污损遗失等情形须照章赔偿。

25621

京卡0701



ISBN 7-03-001802-8

Q·260

定 价：27.90 元

科技新书目：225-069