

- 3633—3640.
- [6] Barboule N. et al., 1997, *Oncogene*, **15**:2867—2875.
- [7] Lovric J. et al., 1996, *Oncogene*, **12**:1109—1116.
- [8] Takenaka K. et al., 1998, *Science*, **280**:599—602.
- [9] Fukasawa K. et al., 1997, *Mol Cell Biol.*, **17**:506—518.
- [10] Tournbize R. et al., 1997, *EMBO J.*, **16**:5537—5549.
- [11] Kerhoff E. et al., 1998, *Oncogene*, **17**:1457—1462.
- [12] Pumiglia K. M. et al., 1997, *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**:448—452.
- [13] Sewing A. et al., 1997, *Mol Cell Biol.*, **17**:5588—5597.
- [14] Weissinger E. M. et al., 1997, *Mol Cell Biol.*, **17**:3229—3241.
- [15] Woods D. et al., 1997, *Mol Cell Biol.*, **17**:5598—5611.
- [16] Symons M. et al., 1996, *Trends Biochem Sci.*, **21**:178—181.
- [17] Blagosklonny M. V. et al., 1996, *Cancer Res.*, **56**:1851—1854.
- [18] Haldar S. et al., 1997, *Cancer Res.*, **57**:229—233.
- [19] Blagosklonny M. V. et al., 1995, *Cancer Res.*, **55**:4623—4626.
- [20] Cho-Chung Y. S. et al., 1997, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, **7**:217—223.
- [21] Srivastava R. K. et al., 1998, *Clin Cancer Res.*, **4**:755—761.
- [22] Srinivasula S. M. et al., 1999, *Cancer Res.*, **59**:999—1002.
- [23] Tortora G. et al., 1991, *Proc Natl Acad Sci USA.*, **88**:2011—2015.
- [24] Srivastava R. K. et al., 1998, *Mol Cell Biol.*, **18**:3509—3517.
- [25] Wang T. H. et al., 1999, *J Biol Chem.*, **274**:8208—8216.
- [26] Srivastava R. K. et al., 1999, *Proc Natl Acad Sci USA.*, **96**:3775—3780.
- [27] Nishio K. et al., 1995, *Int J Cancer.*, **63**:688—693.
- [28] Stone AA. et al., 2000, *Exp Cell Res.*, **254**:110—119.
- [29] Wang T. H. et al., 1998, *J Biol Chem.*, **273**:4928—4936.
- [30] Attalla H. et al., 1998, *Biochem Biophys Res Commun.*, **247**:616—619.

溶血磷脂酸——一种具有多种生物学功能的磷脂信号分子

何 兰 杰

(宁夏医学院附属医院心内科 银川 750004)

溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是迄今发现的一种最小、结构最简单的磷脂,它是真核细胞磷脂生物合成早期阶段的关键性前体,甘油磷脂代谢的中间产物^[1]。60年代初, Vogt 等人在实验中观察到, LPA 能够引起兔离体肠平滑肌收缩^[2]。这一现象使人们认识到 LPA 不仅仅是生物膜的组成成分可能还具有某些生物学功能。随后越来越多的研究表明: LPA 作为一种细胞间的磷脂信使,可以激活 G 蛋白偶联受体,引起生长激素样作用,从而产生广泛的生物学效应。LPA 对细胞的生长、增殖、分化及细胞内信息传递产生多种影响,在维持机体正常的生理功能,参与各种病理过程的发

生发展均有着重要的作用。这种作用不仅局限在哺乳动物细胞,同时在较低等的细胞:如非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)卵母细胞及网菌属盘状硅藻(*Dictyostelium discoideum*)中也存在^[3]。本文从溶血磷脂酸的基本性质入手,着重介绍溶血磷脂酸的生物学效应。

LPA 是由一个甘油主链和 Sn-1 位上的一个脂肪酰侧链、Sn-2 位上的一个羟基及 Sn-3 位上的磷酸基团所组成(图 1 所示)。因为 LPA 有一个自由羟基和磷酸基团,所以易溶于水,尤其易溶于不含钙镁离子的溶液^[4,5]。

感谢陈曦教授、赵淑清教授对本文的审校。



图1 磷脂(phospholipid)、磷脂酸(PA)和溶血磷脂酸(LPA)的结构

箭头所指示处为磷脂酶D(LPD)、磷脂酶C(PLC)和磷脂酶A₂(PLA₂)作用断裂的部位。

一、LPA 的生物合成和释放

LPA 是哺乳动物细胞磷脂生物合成早期阶段的关键性介质之一,主要生成于内质网膜^[6,7]。在内质网膜,LPA 通过乙酰辅酶 A (acyl-CoA)的作用从 3-磷酸甘油形成。LPA 通过酰基化作用产生磷脂酸(PA)(图 1 所示)。PA 是所有甘油脂类的前体,LPA 酰基化作用产生 PA 的速率很高。LPA 也能通过磷脂酶介导的水解作用从胞浆膜上的脂质产生,然后刺激细胞表面受体,如血小板中的磷脂酶 A₂ (PLA₂)催化 PA 生成 LPA,大鼠血浆中溶血磷脂酶 D(PLD)水解溶血磷脂酰胆碱(LPC)生成 LPA。

机体中可能由如下途径释放 LPA:1. 目前认为血小板产生的 LPA 是血液中 LPA 的主要来源。实验证明:人或动物的血小板在受到凝血酶刺激激活后可迅速产生并释放 LPA。LPA 是血清中正常的组分,但在全血或缺乏血小板的新鲜血浆中用现有方法检测不出 LPA。某些情况下,陈旧的血浆中 LPA 可以通过酶促反应产生。2. 成纤维细胞经哺乳动物肽类生长因子刺激及损伤刺激可产生 LPA 并释放到细胞外基

质中产生生物学效应。3. 受损伤的细胞可产生释放 LPA,死亡细胞亦释放出 LPA 从而对周围细胞产生影响。4. 高渗透压作用下的藻类可以产生 LPA。Einspahr 等实验中发现:在高渗透性休克的藻类 *Dulaniella salina* 中 LPA 可迅速数倍增加,但由此产生的 LPA 是否释放到细胞外尚不清楚^[29]。5. 某些肿瘤细胞可能产生 LPA。实验发现:卵巢癌患者腹水中含有大量活性 LPA,这种患者的腹水对卵巢癌细胞有十分强烈的促增殖效应。肿瘤细胞本身是否分泌 LPA 样活性物质到细胞外液还有待于研究。腹水中的 LPA 样活性物质也可能是由白细胞分泌或由细胞外磷脂酶(如 PLA₂)作用于其他能够产生 LPA 的脂质而生成的^[4,8,9]。

二、LPA 的存在形式和代谢

血清中的 LPA 水平很低,大约 1—5 μmol/L,主要以与血清白蛋白结合的形式存在,与白蛋白结合的 LPA 可免受血清中磷脂酶的消化,保持其热稳定性和非渗透性。白蛋白不仅是 LPA 在血循环中的载体,也是延长其生物半衰期的保证^[4,10,11]。

LPA 主要代谢成单酰基甘油(MAG)。将 (¹⁴C-甘油)-LPA 加入到体外培养的成纤维细胞中温育后发现,同位素标记的 LPA 在几分钟内就转化成 MAG^[12],并且这种升高的情况至少可维持 1 小时。所形成的大多数 MAG 是与细胞结合的,在细胞外液中很难检测到 MAG。此外在细胞内还可以检测到三酰基甘油(TAG)、二酰基甘油(DAG)和 PA,但 TAG 浓度比 MAG 低 10 倍左右,TAG 的产生亦比 MAG 略迟^[4]。

三、LPA 的作用方式和信号转导途径

LPA 是一种脂类信号分子,它的多种生物学功能主要是通过与其靶细胞上特异性受体结合起作用的,LPA 受体大约为 38—40KDa,其

cDNA 克隆也已发表,许多细胞上存在 LPA 受体,其中哺乳动物脑和脊髓中 LPA 受体最丰富。目前已知的 LPA 受体阻断剂有:Suramin、酰化酪氨酸磷酸和酰化丝氨酸磷酸,它们对 LPA 受体的阻断作用是可逆的,而 N-棕榈酰丝氨酸磷酸(N-palmitoyl-serine phosphoric acid)和 N-棕榈酰酪氨酸磷酸(N-palmitoyl-tyrosine phosphoric acid)是 LPA 受体强烈、特异的选择性竞争抑制剂^[13,14]。图 2 所示为由 LPA 通过 G 蛋白偶联受体激活的多种信号转导途径。

LPA 通过 G_i -cAMP 途径可抑制腺苷酸环化酶的活性,使细胞内 cAMP 浓度降低,从而促进细胞增殖。通过 G_q -PLC 途径可形成 IP₃ 和 DAG,使细胞内钙离子浓度升高及蛋白激酶 C(PKC)激活。而 G_i -Ras-Raf-MAPK 途径是 LPA 促进细胞增殖的必需途径。Rho 信号可使局部粘附蛋白的酪氨酸磷酸化和肌动蛋白细胞骨架重构^[15]。

四、LPA 对神经系统的作用

LPA 对神经系统产生的影响多种多样,如用 LPA 刺激血清饥饿的 NIE-115、NG108-15 细胞及神经生长因子处理的 PC12 细胞后,可见迅速的骨架回缩反应、抑制星形细胞摄取谷氨酸、神经生长锥萎缩等。

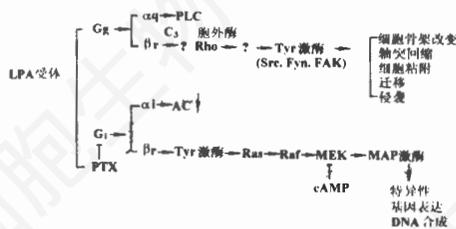


图 2 LPA 触发的信号转导途径示意图

LPA 激活 G 蛋白偶联膜受体可触发(1)百日咳毒素(PTX)不敏感的 G 蛋白通路刺激 PLC。(2) Rho 依赖的蛋白激酶磷酸化和细胞骨架的改变。(3) 通过 PTX 敏感的 G_i 途径抑制腺苷酸环化酶(AC)。(4) 激活 G_{12} 介导的 P^{21ras} (Ras)途径。MEK 是一种 MAP 激酶的激酶。

与其他细胞相比,LPA 对神经系细胞的作用具有其特殊性。LPA 可诱导许多细胞内游离钙离子浓度升高,但这种升高常为暂时性,无需细胞外钙参与,仅需动员细胞内的贮存钙离子。但在体外培养的大鼠海马回神经元细胞中,LPA 刺激后,细胞内游离钙浓度呈持续性升高,且需要细胞外钙参与,这是神经元细胞所独有的。许多实验表明:无论在生理或病理状态下,钙离子在神经系统中均起着关键性作用,如钙离子介导的调节神经元的发育,对刺激产生适应反应,同时也参与神经兴奋毒性、脑缺血、脑损伤、Alzheimer 氏病、获得性免疫缺陷综合症相关性痴呆等病理过程的产生。

谷氨酸在脑组织中是一种具有多种功能的兴奋性介质,参与正常或异常的神经活动。LPA 可以抑制星形细胞摄取谷氨酸和糖,增加了细胞外液中基础谷氨酸水平和/或增加了向离子型谷氨酸受体的反应性,谷氨酸及其受体又参与调节细胞内钙离子浓度的升高。LPA 的这种对钙及谷氨酸的调节作用对神经系统产生重要影响。

LPA 在脑组织所表现的功能提示其富含 LPA 受体。研究发现,在脑损伤鼠模型中,其脑脊液中 LPA 水平达 $3\mu\text{mol/L}$ 。蛛网膜下腔出血的模型中 LPA 水平显著升高,出血 6 天后脑脊液中 LPA 水平仍维持在 1mmol/L 浓度,而对照组脑脊液中则未检测出 LPA。

发育成熟的中枢神经系统中,轴突损伤后是不能再生的,部分原因是损伤部位所生成的抑制因子所致。研究表明:LPA 在神经系统中即起着抑制因子的作用。它从受损伤的胶质细胞或聚积的血小板中释放,抑制神经元分化,使神经细胞生长锥急性萎缩和轴突回缩,并伴有细胞体膨大。这种变化是因肌动蛋白细胞骨架收缩所致,不是因为失去基底粘附造成的。如果 LPA 持续存在则使神经细胞体逐渐扁平,而回缩的轴突常发生不可逆性退化。因此,LPA 可抑制轴突生长和神经母细胞瘤分化。这些细胞形态变化是通过受体介导的肌动蛋白收缩所

致,是以依赖 P^{21Rho} 的方式进行的,它独立于经典的第二信使途径,与 P^{60src} 的快速活化有关,并且这种 LPA 介导的回缩反应可被 Ach 阻断。

LPA 不仅影响神经系统细胞的形态结构,同时还影响细胞间的相互作用和细胞传导功能。 $1\mu\text{mol/L}$ 的 LPA 就可刺激大脑皮层神经突触释去甲肾上腺素,LPA 还可以增加脑内皮细胞间的紧密连接。提示在生理或病理状态下,LPA 可以改变血-脑屏障的通透性^[1,4,16-18]。

五、LPA 对心血管系统的影响

高血压、冠状动脉粥样硬化及经皮冠状动脉成形术 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) 后再狭窄等心血管系统疾病的不同发病阶段均有各种细胞增殖的表现。LPA 具有促进成纤维细胞、平滑肌细胞增殖,使血小板聚积及平滑肌收缩等作用,推测 LPA 与这些疾病的发生和发展有关。

1978 年 Tokumura 等报道了静脉注射 LPA 可以导致大鼠和豚鼠血压升高,使猫和兔子的血压降低^[9],最近他们又观察到:在清醒状态下静脉注射 LPA 可使自发性高血压大鼠 (SHR) (Spontaneously Hypertensive Rats) 和 WKY (Wistar Kyoto Strain Rats) 的血压升高,而以 SHR 血压升高更明显^[20]。有关 LPA 引起血压升高的机理目前有三种解释:1. 神经体液因素:16:0 和 18:0-LPA 在 $1\mu\text{mol/L}$ 浓度即可刺激神经末梢释去甲肾上腺素,抑制突触膜上的 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性,导致膜去极化。18:1-LPA 可使 PC12 等神经细胞 IP_3 生成和细胞内钙升高,提示 LPA 通过激活其特异性受体引起 IP_3 增加,进而使细胞内钙升高,最终导致儿茶酚胺释放^[21]。2. 血管收缩:LPA 可直接引起血管平滑肌收缩,如 LPA 使猪的脑血管发生收缩反应^[22],同时可以通过促血小板聚积作用,释放各种血管活性物质间接引起血管收缩。3. 平滑肌细胞增殖:血管平滑肌细胞增殖在许多心血管疾病形成过程中作用显著。LPA 可

以刺激兔主动脉平滑肌细胞增殖^[23],使管壁增厚管腔狭窄,外周阻力增加,最终使血压升高。但也有实验显示:SHR 和 WKY 在戊巴比妥麻醉状态下,静脉注射 LPA 后,两者血压的升高无明显差别。同时发现这种血压升高不是通过交感神经释放的去甲肾上腺素、血管紧张素、前列腺素或白介素起作用的,而与血栓素 A_2 (Thromboxane A_2) 有一定相关性^[20]。总之,尽管 LPA 引起血压改变的机理目前尚不十分清楚,但它参与了这一病理过程是明确的。

血管平滑肌细胞,成纤维细胞及血小板等均参与动脉粥样硬化的形成。LPA 能够刺激成纤维细胞增殖报道较多,而 Tokumura 等发现:LPA 刺激体外培养的兔血管平滑肌细胞 (VSMC) 可使之 DNA 合成增加,细胞内游离钙浓度增加,同时细胞的 Na^+ - H^+ 交换也明显增加,这种增殖作用与 G 蛋白相关途径活化有关^[24]。

氧化型低密度脂蛋白 (OX-LDL) 是动脉粥样硬化的主要危险因素之一。OX-LDL 可通过刺激 VSMC 产生 LPA^[25],进而刺激 VSMC 增生。实验证明:高脂血症的病人,其低密度脂蛋白中 LPC 的浓度较正常健康人群高 10 倍,而 LPA 形成的机理之一为磷脂酶 D 作用于 LPC 生成 LPA,所以当血中 OX-LDL 增加时很可能导致 LPA 水平增加^[23]。

PTCA 是目前治疗冠状动脉粥样硬化一个较有效的方法,但约 20%—40% 的病人于术后 6—12 个月内将发生再狭窄。虽然再狭窄的机理至今仍不十分清楚,但临床研究表明至少有两种因素与再狭窄有关:① 血栓形成。② 血管壁细胞成份增殖、迁移及细胞外基质的累积,进而导致血管壁增厚。LPA 除能引起血管壁的细胞成分发生增殖外,还可使局部粘附聚积、应力纤维形成以及增加纤维粘连蛋白结合,这些因素与血栓形成及血液凝集有关。而 LPA 所致的血小板聚积,可使激活的血小板释效各种血管活性物质,如血小板源性生长因子 (PDGF) 等。LPA 与表皮生长因子 (EGF) 和成纤维细胞生

长因子(FGF)有协同作用,与PDGF有相加作用。这些因素可能共同参与了PTCA后再狭窄的发生。

综上所述,LPA可通过促进血管壁细胞成分的增加,细胞外基质的累积及血细胞成分的凝集等参与一些心血管疾病的发生与发展。

六、LPA对肾脏的影响

肾小球膜细胞在维持肾脏正常的生理功能中起着重要作用。体内的各种血管活性物质、细胞因子及生长因子作用于肾小球膜细胞,导致其发生收缩或舒张反应,从而调节肾血流量及肾小球滤过率。Wada等发现外源性PLA₂刺激体外培养的大鼠肾小球膜细胞可产生LPA。目前认为PLA₂可在肾小球膜细胞炎症的初期及扩散中起作用,从而推测肾脏微循环中的LPA₂可能都是通过LPA起作用的。

LPA可以调节肾小球膜细胞内游离钙浓度,并使之产生收缩反应,LPA对肾小球膜细胞的增殖作用是双向的:即低浓度促进增殖,高浓度则抑制增殖。LPA浓度在10—20 $\mu\text{mol/L}$ 时,可刺激体外培养的大鼠肾小球膜细胞DNA合成增加及MAPK⁴²-P⁴⁴磷酸化,且呈浓度依赖方式,表明在此浓度范围内LPA有促增殖作用。但当浓度达到100 $\mu\text{mol/L}$ 时则部分抑制增殖反应及P⁴²-P⁴⁴磷酸化。LPA对肾小球膜细胞的这种特殊作用方式可能影响肾小球硬化的病理过程。同时LPA具有生长因子和生存因子(survival factor)样作用,可以抑制体外培养的肾近曲小管细胞的凋亡,通过PI₃K促进其有丝分裂,参与肾小管损伤的修复^[26-28]。

七、LPA对其他系统的影响

作为血小板源性的血清因子,LPA可能通过刺激炎症和损伤部位的细胞增殖参与组织修复。可能与其他血小板源性的介质和肽类生长因子有协同作用。LPA除了可以激活休眠状态的成纤维细胞外,还可作用于血小板本身使之聚

积,并可做为一个信号元件使初始的聚积作用放大,这种作用可能与花生四烯酸代谢和ADP对血小板聚积的放大作用机理相似。同时LPA可以从生长因子刺激的成纤维细胞或损伤细胞中释放,以自分泌或旁分泌的形式影响靶细胞,使局部细胞粘附聚集和局部应力纤维形成,促进细胞间的粘附,使伤口在修复过程中产生收缩力,加快损伤的修复^[1,4]。

此外,LPA可以促进肝细胞瘤细胞及癌细胞向体外培养的单层间皮细胞侵袭。相反,在mmol/L浓度的LPA可以抑制骨髓瘤细胞生长并且可以使之形态改变,这是由于LPA介导的细胞内cAMP浓度增加所致。这些发现为更好地了解肿瘤的转移以及对肿瘤的控制提供了线索^[4]。

总之,LPA作为细胞间的磷脂信使有着多种生物学功能,但目前的研究大多局限在体外培养的细胞。LPA在整体水平尤其对人体具有何种作用,它的正常的生物作用如何,LPA与损伤修复、以及与原癌基因之间的确切关系如何以及LPA和LPA受体的拮抗剂或激动剂是否具有药理作用均需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Moolenaar W. H. 1994, *Trends cell Biol.*, **4**: 213-219.
- [2] Vogt W. et al., 1963, *Biochem Pharmacol.*, **12**: 415-420.
- [3] Gaits F. et al., 1997, *FEBS Lett.*, **410**: 54-58.
- [4] Jalink K. et al., 1994, *Biochem Biophys Acta.*, **1198**: 185-196.
- [5] Jalink K. et al., 1990, *J Biochem.*, **265**: 12232-12239.
- [6] Van den Bosch H. 1974, *Annu Rev Biochem.*, **43**: 243-277.
- [7] Bishop W. R. et al., 1988, *Annu Rev cell Biol.*, **4**: 579-610.
- [8] Mills G. B. et al., 1988, *Cancer Res.*, **48**: 1066-1071.
- [9] Mills G. B. et al., 1990, *J Clin Invest.*, **86**: 851-855.
- [10] Tigyi G. B. et al., 1992, *J Biochem.*, **267**: 21360-21367.
- [11] Eichnoltz J. et al., 1993, *J Biochem.*, **291**:

- 677-680.
- [12] Van der B. et al., 1992, *Biochem Biophys Acta.*, **1125**:110-112.
- [13] Van der B. et al., 1992, *EMBO J.* **11**:2495-2501.
- [14] Karoly L. et al., 1996, *Mol Pharmacol.*, **50**:616-623.
- [15] Moolenaar W. H. 1995, *J Biochem.*, **270**:12949-12952.
- [16] kozma R. et al., 1997, *Mol Cell Biol.*, **17**(3):1201-1211.
- [17] Hotsberg F. W. et al., 1997, *J Neurochem.*, **69**:68-75.
- [18] Schulze C. et al., 1997, *J Neurochem.*, **68**:991-1000.
- [19] Tokumura A. et al., 1978, *Lipiols.*, **13**:572-574.
- [20] Tokumura A. et al., 1995, *Mol pharmacol.*, **90**:96-102.
- [21] Tokumura A. 1995, *Prog Lipid Res.*, **34**:151-184.
- [22] Tigyi G. et al., 1995, *Am J Physiol.*, **268**:H2048-2055.
- [23] Tokumura A. et al., 1994, *Am J physiol.*, **267**:c204-210.
- [24] Seewald S. et al., 1997, *Atherosclerosis*, **130**:121-131.
- [25] Natarajan V. et al., 1995, *J Lipid Res.*, **36**:2005-2016.
- [26] Inoue C. H. et al., 1995, *Circ Res.*, **77**:888-896.
- [27] Frederique Galls. et al., 1997, *Nephrol Int.*, **151**:1022-1027.
- [28] Hii CST. et al., 1994, *Biochem J.*, **1303**:475-479, **151**:1022-1027.
- [29] Einspahr K. J. et al., 1988, *J Cell Biol.*, **107**:529-538.

纤毛虫大核分化过程中 DNA 的重组

谭明

(中山大学生物学系 广州 510275)

*梁爱华

(山西大学生物工程室 太原 030006)

纤毛虫有大核和小核两种细胞核。小核为二倍体,它在有性繁殖过程中起着保存和传递遗传信息的作用。与此相反,大核由多倍体染色体组成,它负责细胞无性繁殖时基因的转录与表达。细胞配对后,原来的大核逐渐退化,新的大核由小核合子核分裂产物之一发育而来。这时,核内的 DNA 进行一系列的重组(reorganization),包括小核染色体的断裂、间隙片段的删除、大核特定序列的扩增以及在大核染色体前体的两端加上端粒^[1]。下毛类(hypotrichia)纤毛虫的大核染色体甚至只由单个基因组成,并且大核基因组也只有小核基因组的 5%—10%^[2]。下面我们将着重介绍和讨论大核分化过程中间隙片段的删除以及 DNA 重新排列方面的研究进展。

一、DNA 删除与重排的类型

纤毛虫大核分化过程中的 DNA 删除与重

排有三种类型。最早发现和进行研究的是小核染色体的断裂(chromosome fragmentation)现象, DNA 内切酶识别小核染色体中的断裂信号序列,并将该处附近的 DNA 链切开,断裂处一侧通常是未来大核染色体的末端,另一侧是小核基因之间的间隔序列(spaces),小核 DNA 断裂的程度在各类纤毛虫中有所不同,也与该纤毛虫的大核染色体的大小有关。比如,下毛类纤毛虫的小核 DNA 中有大约 40,000 断裂部位,而四膜虫(*Tetrahymena*)小核基因组里只有 50—200 个这样的断裂部位。染色体断裂的结果是形成了许多较短的片段,在端粒酶(telomerase)的作用下,端粒被加到这些片段的两边,从而形成大核染色体(图 1A)。第二类 DNA 删除与重排的类型是间隙片段的删除。间隙 DNA 片段以很大的数量出现在小核 DNA 中,在大核分化过程中被删除,它们在小核中似乎只起填充作用,由此被

*联系人。