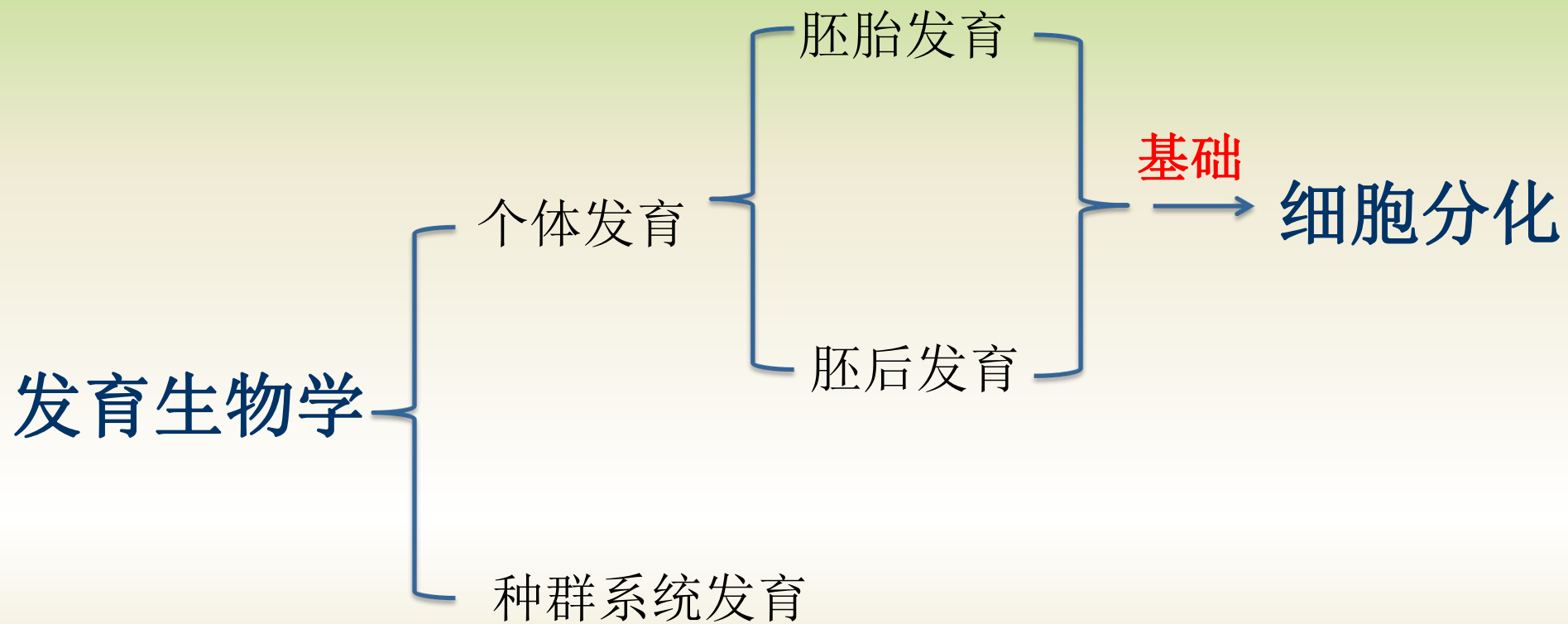


# 发育生物学

## Developmental Biology

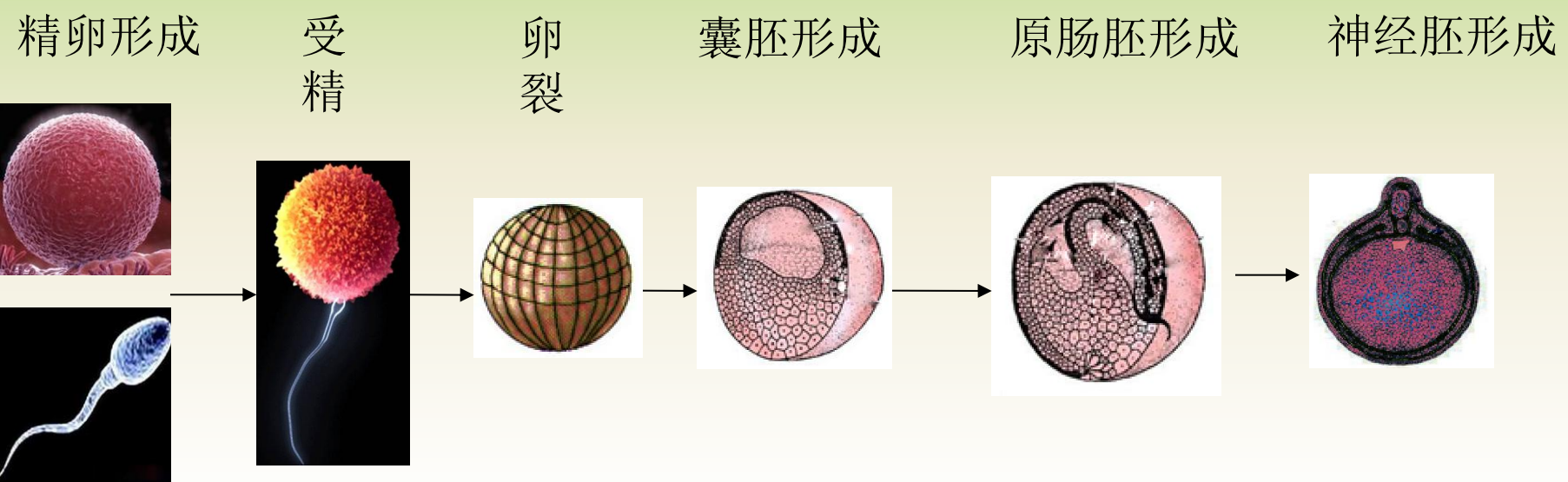




# 发育生物学基础

## 第一章 细胞命运的决定

# 动物胚胎发育过程



→ 三胚层分化      → 器官形成      → 生物个体

(纵向观生物体的形成)

## 疏松结缔组织中细胞类型



一个受精卵 → 多种类型细胞构成的生物个体

# 细胞分化

## 1. 细胞分化的定义:

**细胞分化:** 是指结构与功能相同的细胞发生一系列的内外变化, 成为结构与功能不同的细胞的过程。(广义)

**胚胎细胞分化:** 从单个全能细胞受精卵开始产生各种类型细胞的发育过程。

## 2. 细胞分化的本质:

发育过程中**基因选择性表达**是细胞分化的本质。

- \*细胞的形态结构、生理功能和生化特征都是通过蛋白质来体现，而蛋白质的合成都是由细胞的基因来控制的。
- \*在胚胎发生的过程中，所有的细胞都接受了完整的、而且是一样的基因组。细胞的基因组是具有等值性的。
- \*不同类型的细胞选择不同的基因表达。这样便合成了不同的专一性蛋白质，导致细胞产生不同的结构和功能。
- \*已经分化了的体细胞仍然具有个体发育所需要的全部基因。

(一个个体所有分化的体细胞基因组是一样的，但是所表达的基因是有差异的。)



### 3. 细胞分化的主要特点包括：

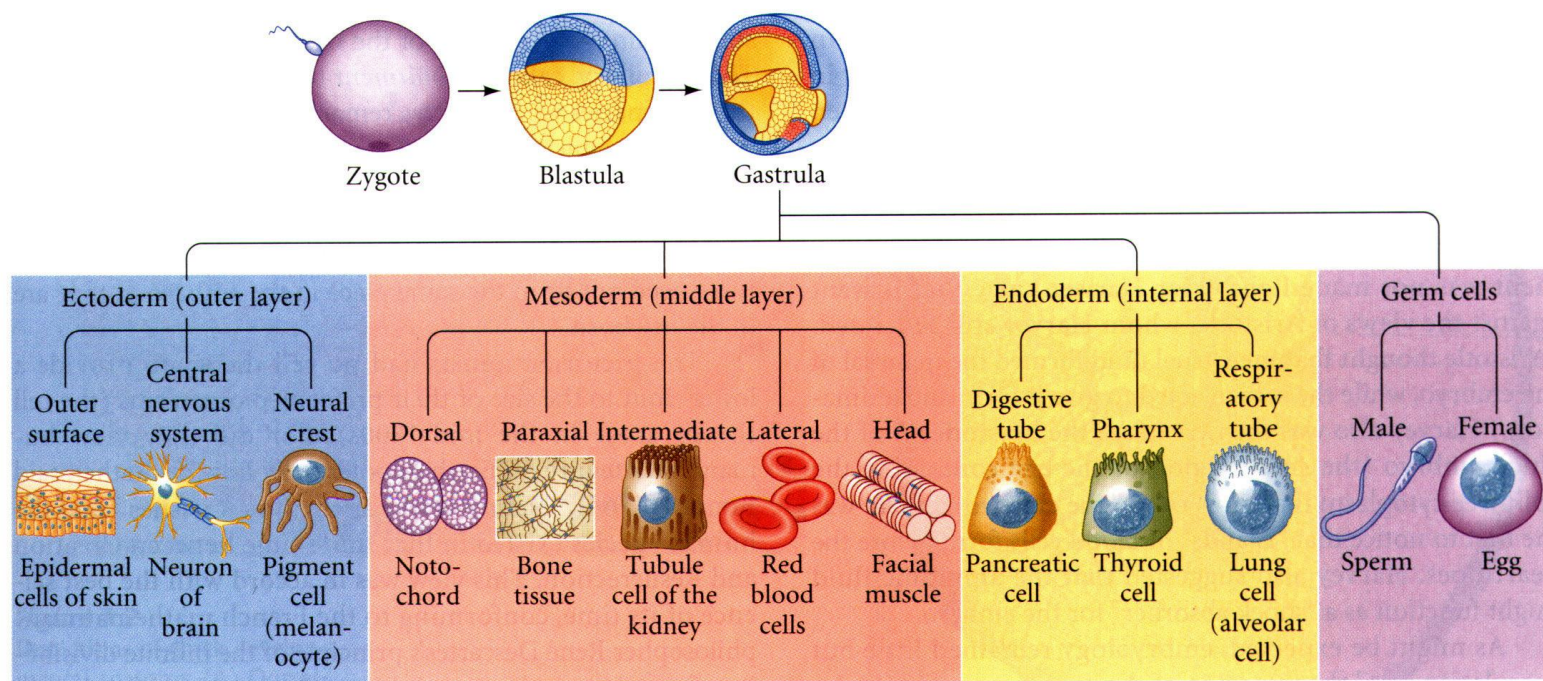
在细胞分化的早期，不同细胞间的差异难以检测；（只定型未分化）

基因表达上的差异，导致产生组织特异性蛋白；（基础）

不同细胞在蛋白质组成上的差异导致细胞形态结构和功能的不同；（表形及功能的体现）

分化是渐进过程，进入终端分化的细胞往往不再分裂。（如果终端分化后细胞继续分裂是可以维持和传递这种终端分化状态的。）

## 4. 细胞分化的意义:



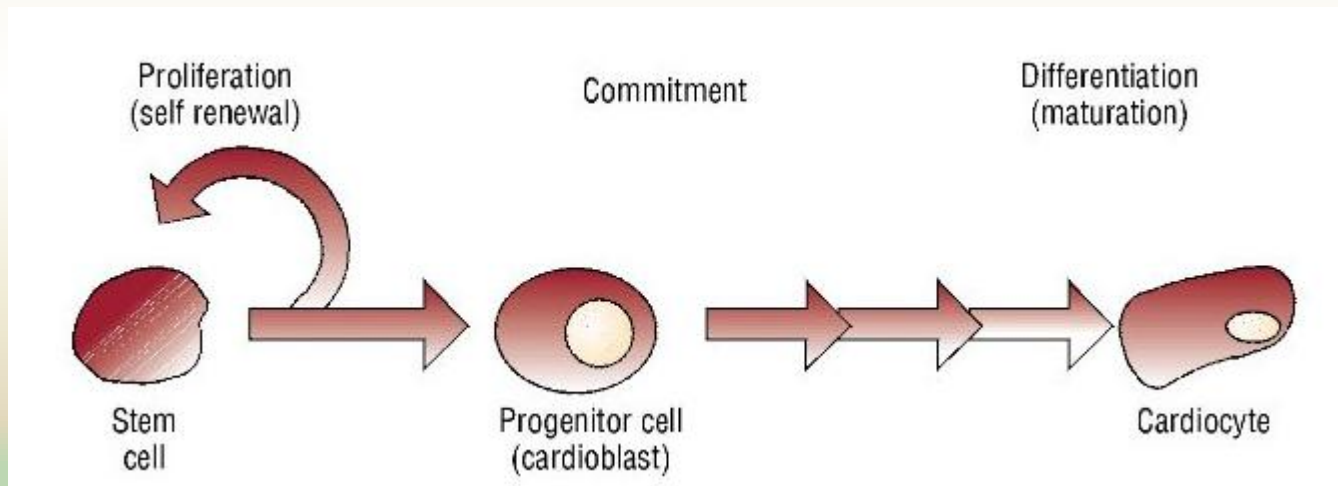
在细胞分化的基础上，胚胎逐渐产生出许多不同的细胞、组织、器官和系统，协调地组成一个复杂、精巧、能自主生活的生命个体。

❖ 细胞分化是胚胎不同组织、器官和系统等结构发生的基础。

## 5. 细胞分化的过程:

细胞分化是一个非常复杂的过程，但在总体上可分为两个基本阶段：首先是细胞命运的决定（determination）也称为**细胞定型**（commitment）然后是**细胞的分化**（differentiation）。

细胞分化过程首先是细胞命运的决定阶段（相当于一个准备阶段），然后是细胞按决定的方向进行分化。





细胞分化的过程： 细胞定型 —————> 实现分化

# 第一节 细胞定型

## 1.1 细胞定型的概念

细胞在实现分化之前，内部往往经历着比较隐性的变化，细胞被赋予特殊的“使命”或“命运”，使得细胞向特定方向发育，这一过程称为细胞**定型**。

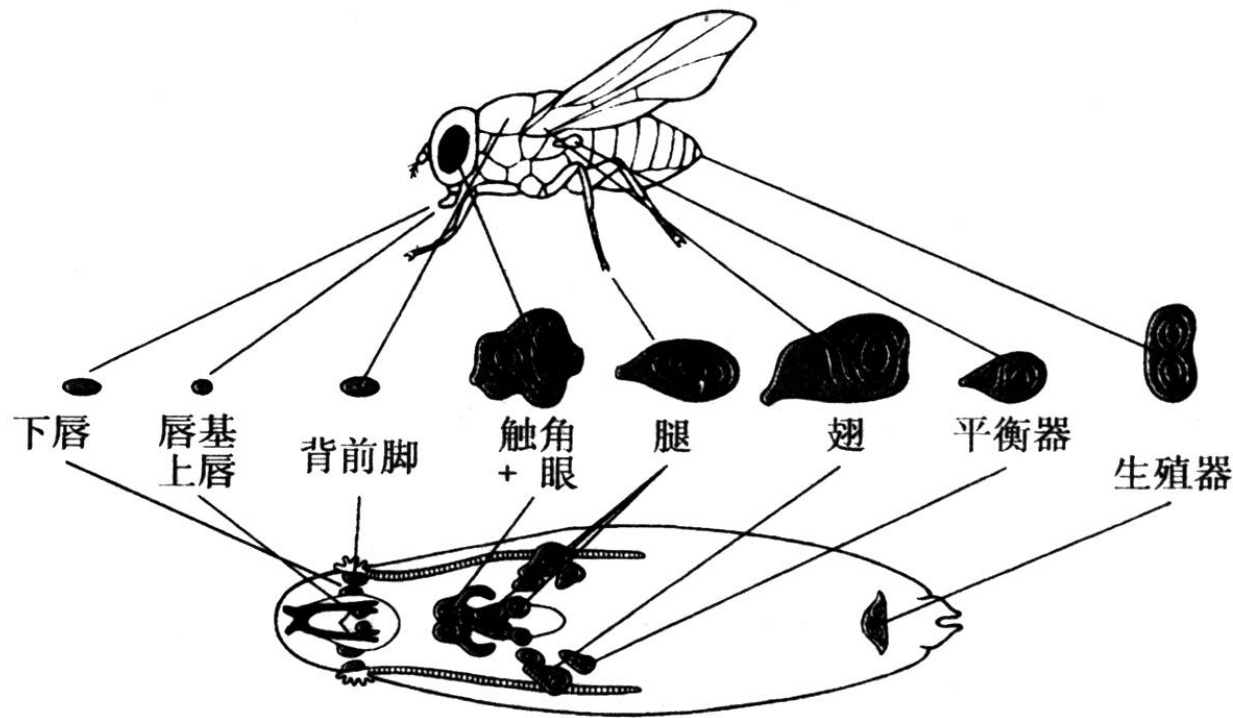
## 1.2 细胞定型的特征

①在细胞定型这一阶段，细胞虽然还没有显示出特定形态、生理和生化的特征（未完成分化），但是已经确定了向特定方向分化的程序（定了分化方向，但还未实现分化）。



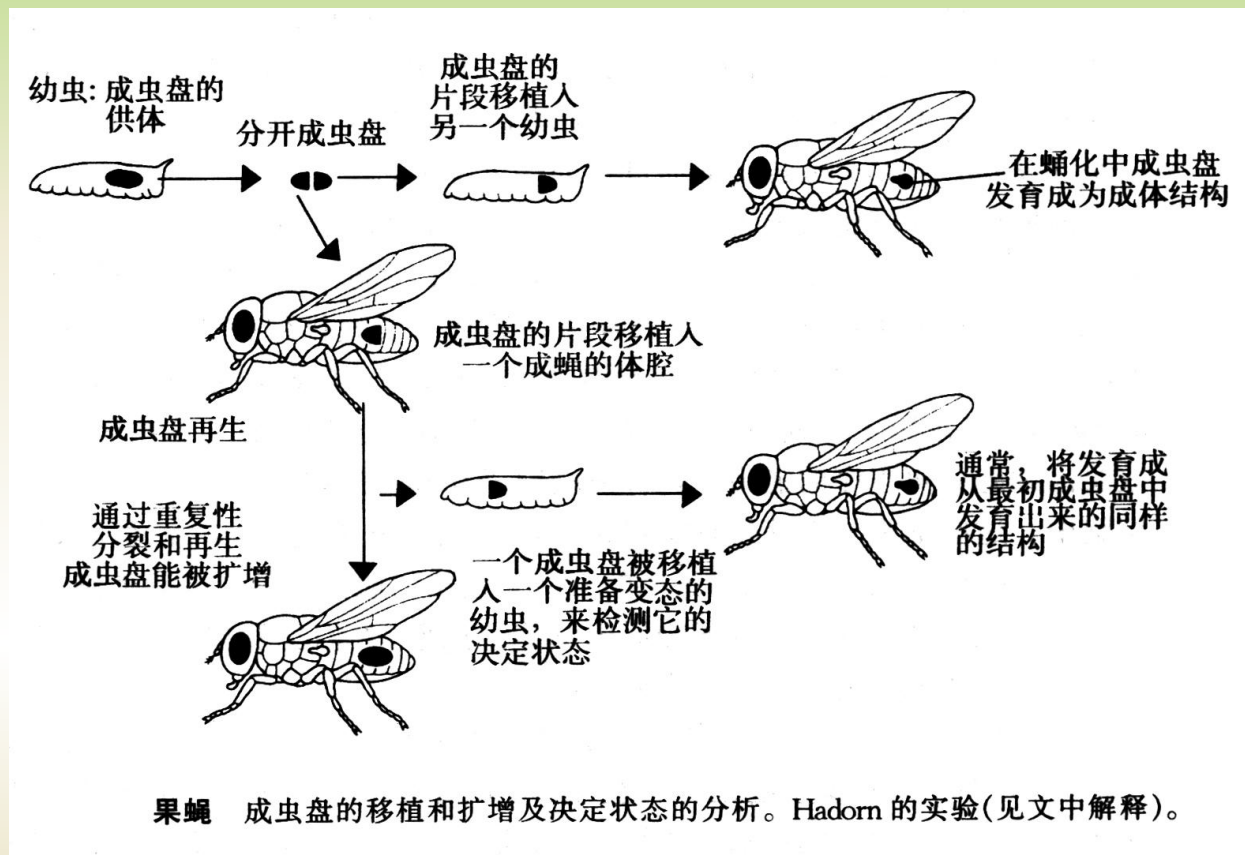
## 典型例证：果蝇成虫盘

果蝇**成虫盘**是幼虫体内不同位置的处于未分化状态，但已决定了分化方向的细胞团。变态后由成虫盘产生相应的腿、翅、触角等成体的不同结构。每一种器官芽（成虫盘团块）的发育方向都是确定的，而且这种决定状态是稳定的，可以在细胞分裂增殖过程中保持不变。



果蝇成虫盘 (仿 Alberts 等重绘)

•将某种器官芽移植到成虫的腹腔内，可以继续其保持分裂和未分化状态。但如果移植到正要变态的幼虫的适当部位，就能诱发其分化，产生出特定类型的器官。



将器官芽在成虫腹腔内一代又一代连续移植达9年之久（约分裂1800次）再移植到正要变态的幼虫身体上，它们仍然能按照各自原来的决定的方向分化。产生出预定的结构。



这一研究说明：

细胞定型的状态是非常稳定的；

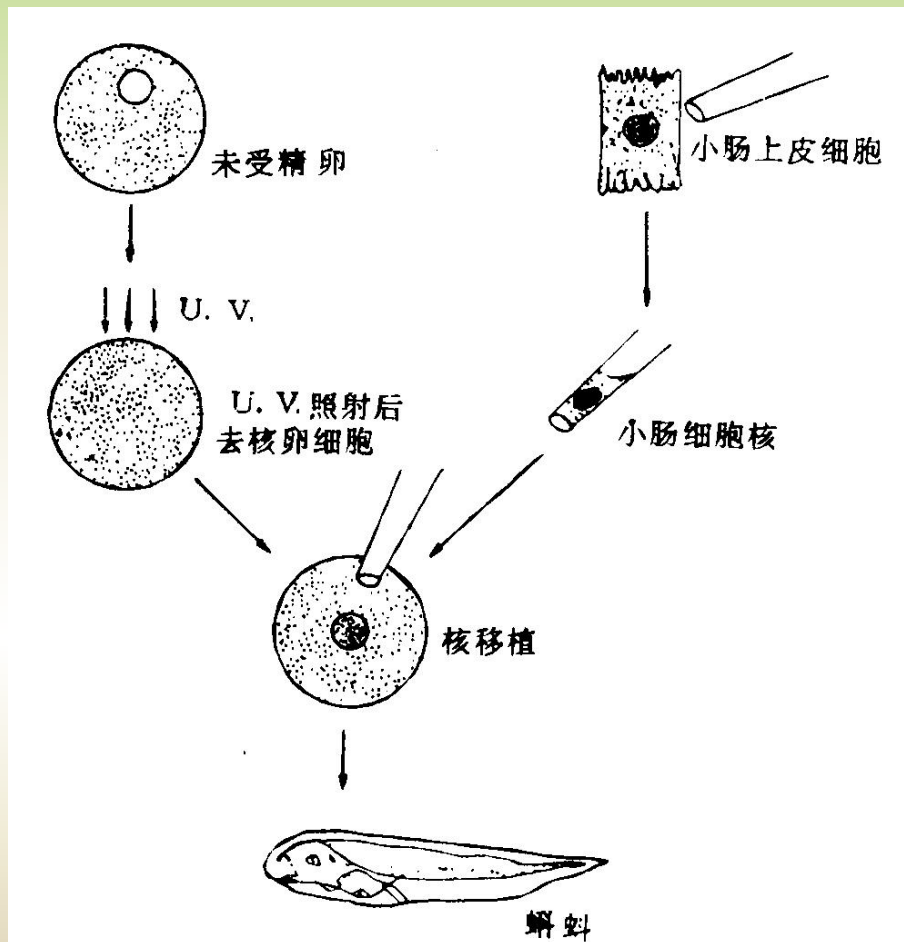
在正常状态下，细胞定型后就丧失了形成其它类型细胞的潜能。

## 1.2 细胞定型的特征

② 细胞定型并非细胞中遗传物质发生不可逆改变。

——通过核移植实验来验证未定型、定型未分化和发生分化三个阶段遗传物质的变化

核移植技术：将一个细胞的细胞核移植到一个去核的细胞中去。

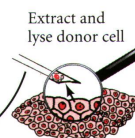
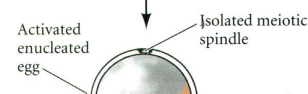
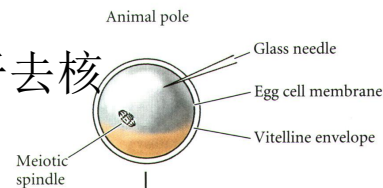


## ①验证未定型细胞中细胞核的特性

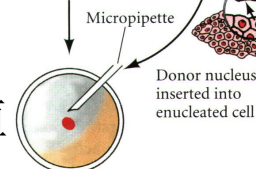
- 囊胚期和原肠早期胚胎细胞的命运尚未决定。将这一时期胚胎细胞的细胞核移植到去核卵中，能发育成正常的蝌蚪。说明其细胞核仍然具有发育的全能性。

未定型细胞的细胞核具有发育的全能性

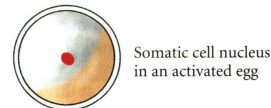
卵子去核



核移植



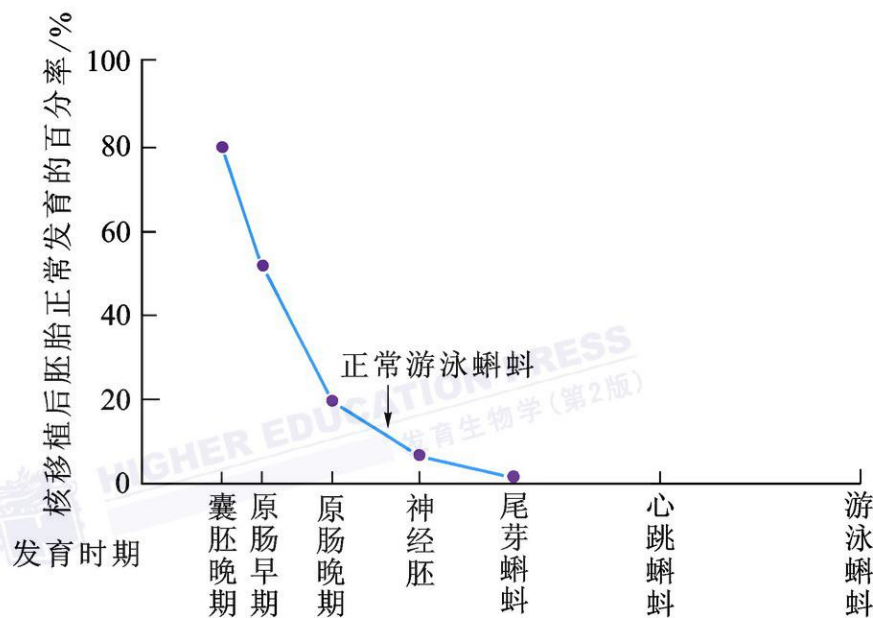
Membrane  
heals



发育成完整个体

## ②验证定型未分化细胞中细胞核的特性

胚胎细胞的命运在原肠后已经基本决定或定型，用原肠晚期及以后发育阶段的胚胎细胞核进行移植，也能产生正常个体，但正常发育成功率逐渐下降。



2-2

□已定型的细胞的细胞核可以恢复其全能性，说明细胞核中遗传物质没有发生不可逆改变。

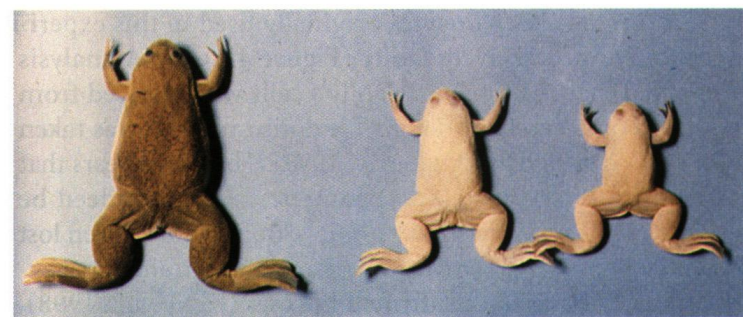
豹蛙不同发育时期的供体核获得成功核移植胚胎发育的时期和百分率



### ③验证定已分化细胞中细胞核的特性

- 1962年，英国科学家J. B. Gardon先用紫外线破坏卵子的细胞核，再将蝌蚪肠上皮细胞核注射到去核卵中。有1.5%的移核卵可发育至蝌蚪期，另有极少数可以发育为成体。

这一实验说明已分化的细胞中的遗传物质并没有发生不可逆的改变。



Wild-type donor  
of enucleated eggs

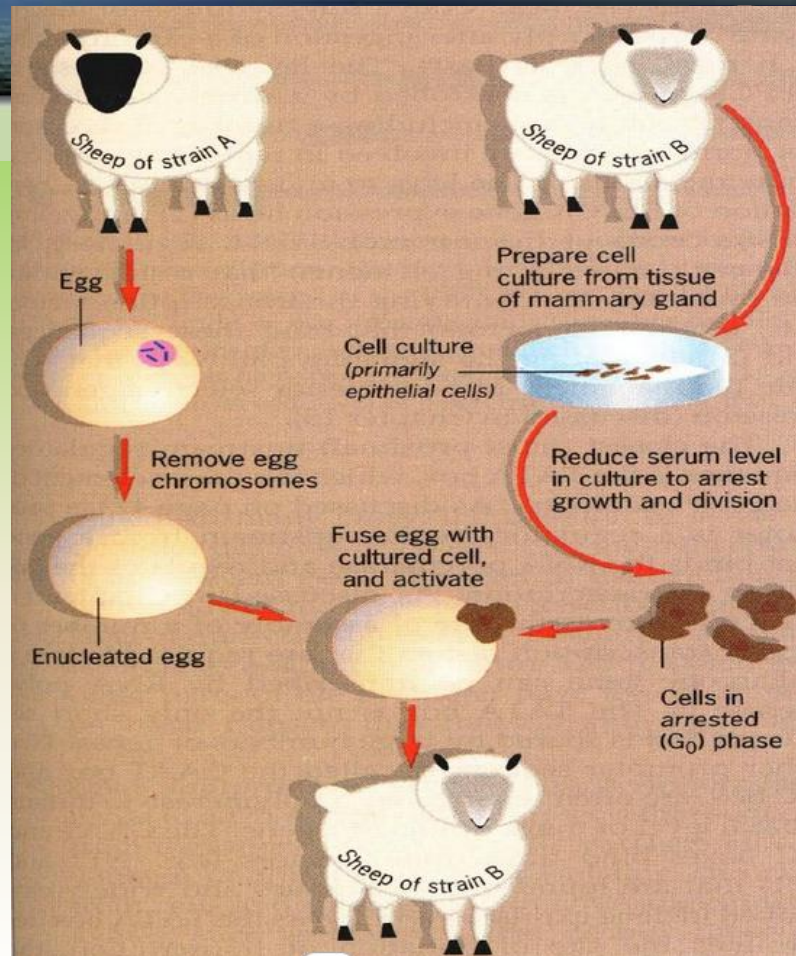
Albino parents  
of nucleus donor



图为用白化品系的同一个尾芽期胚胎细胞的细胞核移植到野生型品系去核卵中得到的白化爪蟾克隆。

## 经典案例 ——验证定已分化细胞中细胞核的特性

1997年，英国罗斯林研究所的 Wilmut 将一条6岁芬兰母羊的乳腺细胞中取出，在体外培养，经饥饿处理后，使乳腺细胞脱分化（进入  $G_0$  期）再将  $G_0$  期乳腺细胞与去核的卵细胞用电脉冲融合实现核移植。将移植卵培养到桑葚胚后，接种到代孕母羊子宫中，培养出了世界为之震动的克隆羊“多莉”。



以上实验说明分化了的细胞中遗传物质也没有发生不可逆转的破坏，而仍然具有遗传上的全能性。



以上实验说明：

定型或分化的细胞遗传物质并没有发生不可逆改变。

## 1.3 细胞定型的过程

定型分为特化 (specification) 和决定 (determination) 两个时相。

**特化概念：** 当一个细胞或者组织放在中性环境 (neutral environment) 如体外培养中可以自主分化时，就可以说这个**细胞或组织已经特化 (specialized)** 了。（相对于干细胞，在体外培养中不会分化）

**决定概念：** 当一个细胞或组织放在胚胎另一个部位可以**自主**分化时，就可以说这个**细胞或组织已经决定 (determined)** 了。（不受周围细胞影响）



**特化和决定的特征：**特化的细胞或组织的发育命运是可逆的。如果把已特化的细胞或组织移植到胚胎不同的部位，它就会分化成不同的组织。相比之下，已决定的细胞或组织的发育命运是不可逆的（不可改变的）。

特化：有分化能力，分化方向视情况而定。

决定：有分化能力，分化方向确定不会改变。

## 1.4 细胞定型的类型

动物胚胎细胞的定型根据特化过程特征分为三种主要的方式：

自主特化、有条件特化（渐进特化/依赖型特化）、合胞体特化。

## 细胞定型:

特化阶段 → 决定阶段



细胞定型 → 进行分化



细胞分化



受精卵 → → → 多细胞个体

## 第二节 细胞自主特化

### 2.1 自主特化的概念

卵裂时，受精卵内特定的细胞质分离到特定的分裂球中，卵裂球中所含有的特定胞质决定它发育成哪一类细胞，细胞命运的决定与临近的细胞无关。

细胞发育命运由细胞内的形态发生决定因子决定，这种决定方式称为自主特化（autonomous specification）。

## 2.2 自主特化决定因子

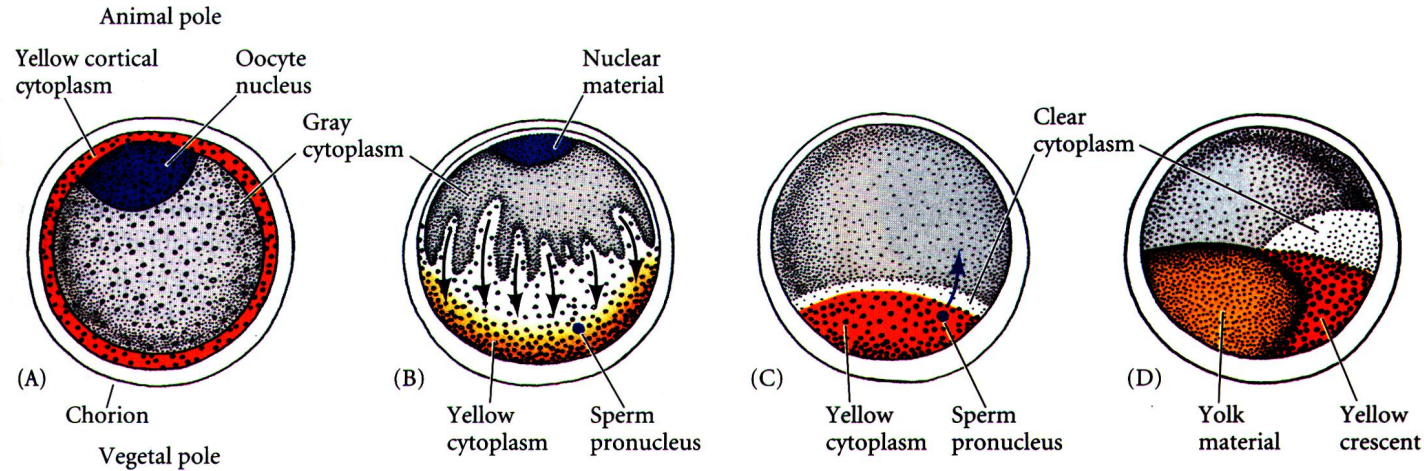
形态发生决定子 (morphogenetic determinant) 也称为胞质决定子 (cytoplasmic determinant) 是存在于卵子或受精卵中的特定细胞质, 能影响细胞发育命运的特殊细胞质因子。

- ❖ 形态发生决定子它是某些特异性蛋白质或mRNA等生物大分子。它们可以激活或抑制某些基因的表达, 从而决定细胞的分化方向。

## 经典例证：

海鞘卵细胞质不同区域具有不同颜色。卵裂时，不同的细胞接受不同的细胞质。

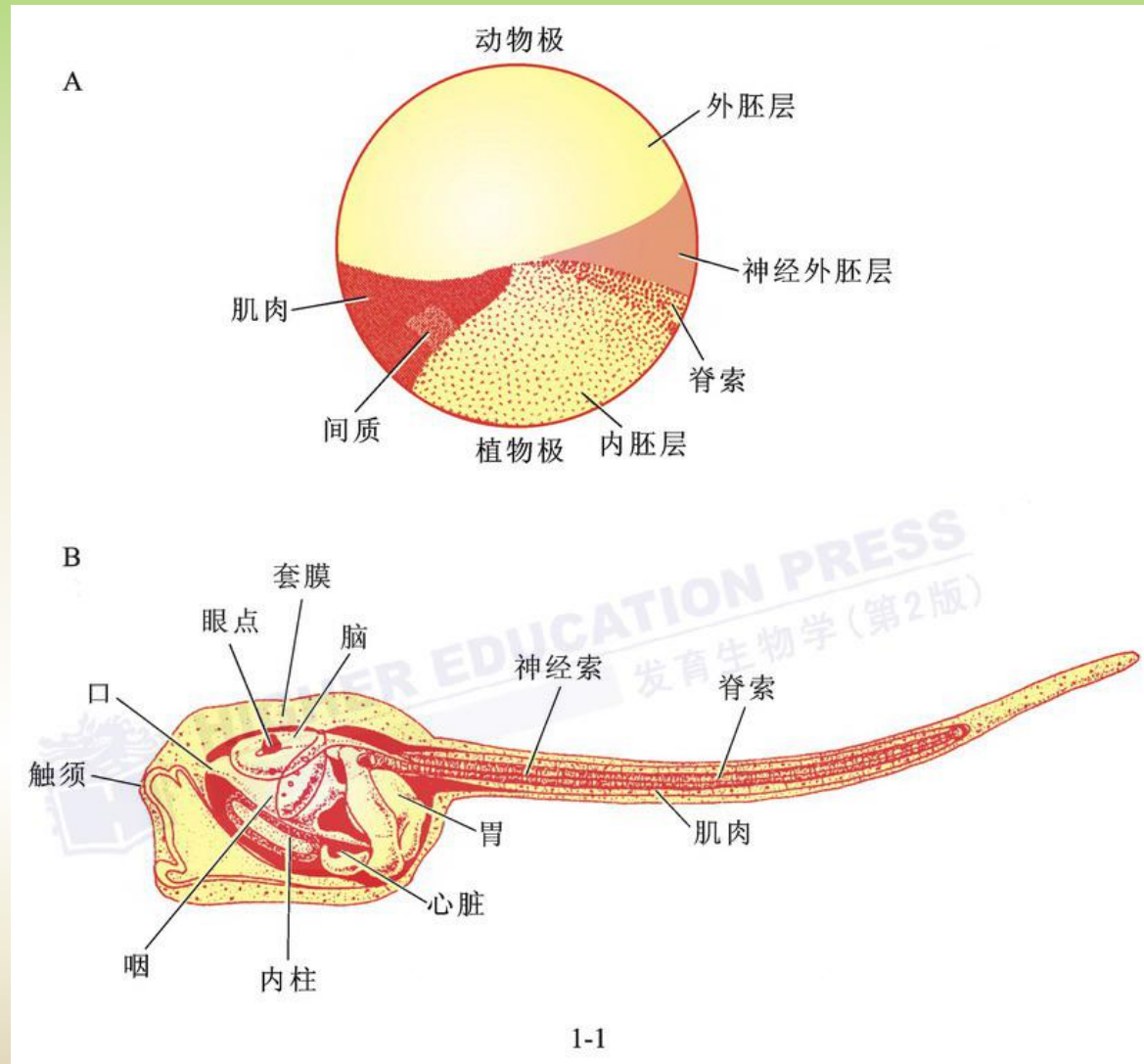
通过跟踪柄海鞘裂球的发育命运可以发现：不同区域的卵细胞质分别与未来胚胎特定的发育命运相联系。



- 海鞘动物卵细胞质在不同区域具有不同的颜色。如柄海鞘受精卵的细胞质根据所含色素不同可分为四个不同的区域。动物极部分含透明的细胞质；植物极部分靠近赤道处有两个彼此相对排列的新月区，一个是呈浅灰色的灰色新月区，和一个呈黄色的黄色新月区；植物极的其他部分含灰色卵黄，为灰色卵黄区。
- 受精卵分裂时，不同区域的细胞质分配到不同的卵裂球中。不同的色素可作为追踪不同区域细胞发育潜力的标记。而且海鞘只由少数几种类型细胞组成，因而很容易辨认，非常有利于细胞谱系的建立和细胞发育命运追踪。



- ❖ 黄色新月区含有黄色细胞质，将来形成肌肉细胞，称为肌细胞质（myoplasm）。
- ❖ 灰色新月区含有灰色细胞质，将来形成脊索和神经管。
- ❖ 动物极部分含透明细胞质，将来形成幼虫表皮。
- ❖ 灰色卵黄区含大量灰色的卵黄，将来形成幼虫的消化道。





❖ 胞质定域:

- ❖ 形态发生决定子在卵细胞质中呈一定形式分布，受精时发生运动，被分隔到一定区域，并在卵裂时分配到特定的裂球中，决定裂球的发育命运。这一现象称为胞质定域 (cytoplasmic localization)。胞质定域也称为胞质隔离 (cytoplasmic segregation) 或胞质区域化 (cytoplasmic regionalization) 或胞质重排 (cytoplasmic rearrangement)。

## □ 2.3 对应的胚胎发育类型——镶嵌型发育

- 定义：卵裂球的发育命运是由细胞质中储存的卵源性形态发生决定因子决定。这种以细胞自主特化为特点的胚胎发育模式称为镶嵌型发育（mosaic development）。

# 海鞘的发育为一种典型的镶嵌型发育

## 例证1:

海鞘第一次卵裂时两个新月区同时被平分。第二次卵裂与第一次卵裂沟方向垂直。第三次是纬裂。形成4组8个细胞。

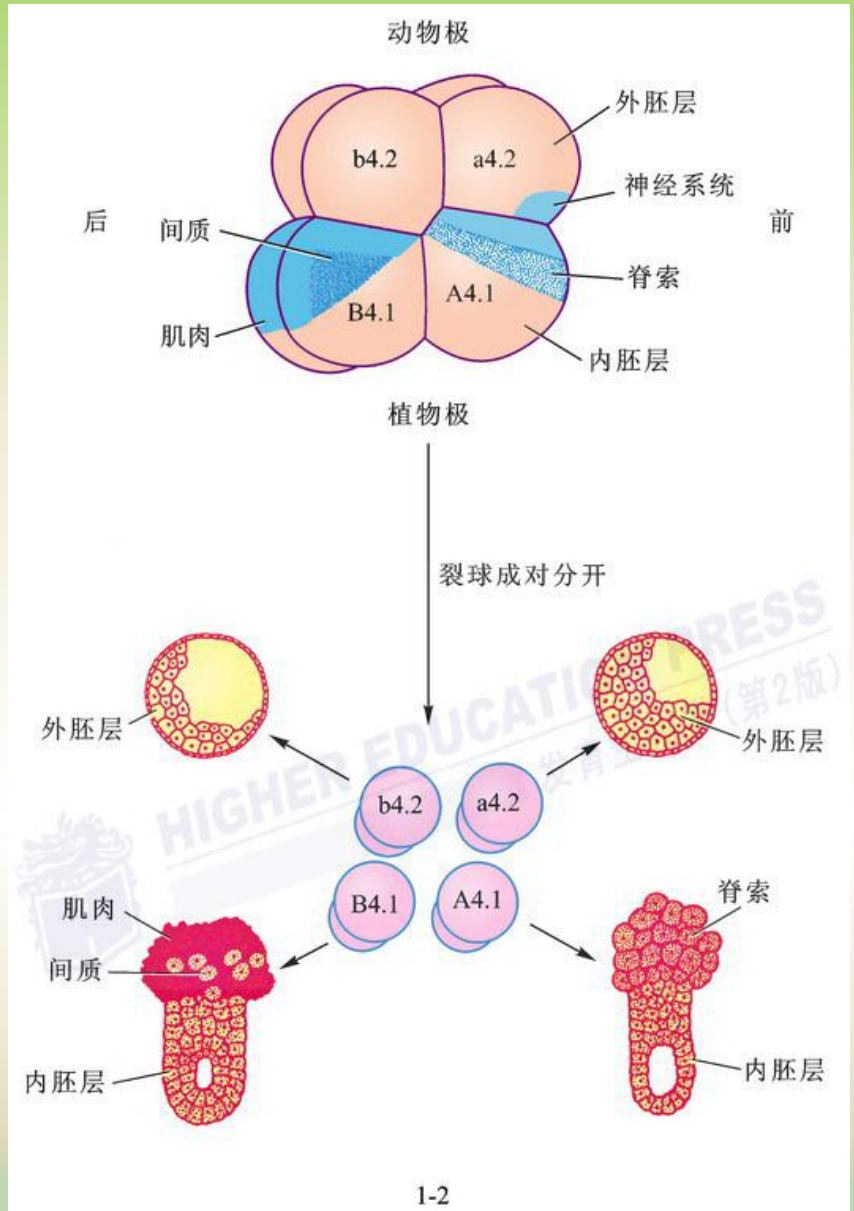
b4.2组两个细胞含有动物极细胞质

a4.2组两个细胞含有动物极细胞质和部分灰色新月区细胞质

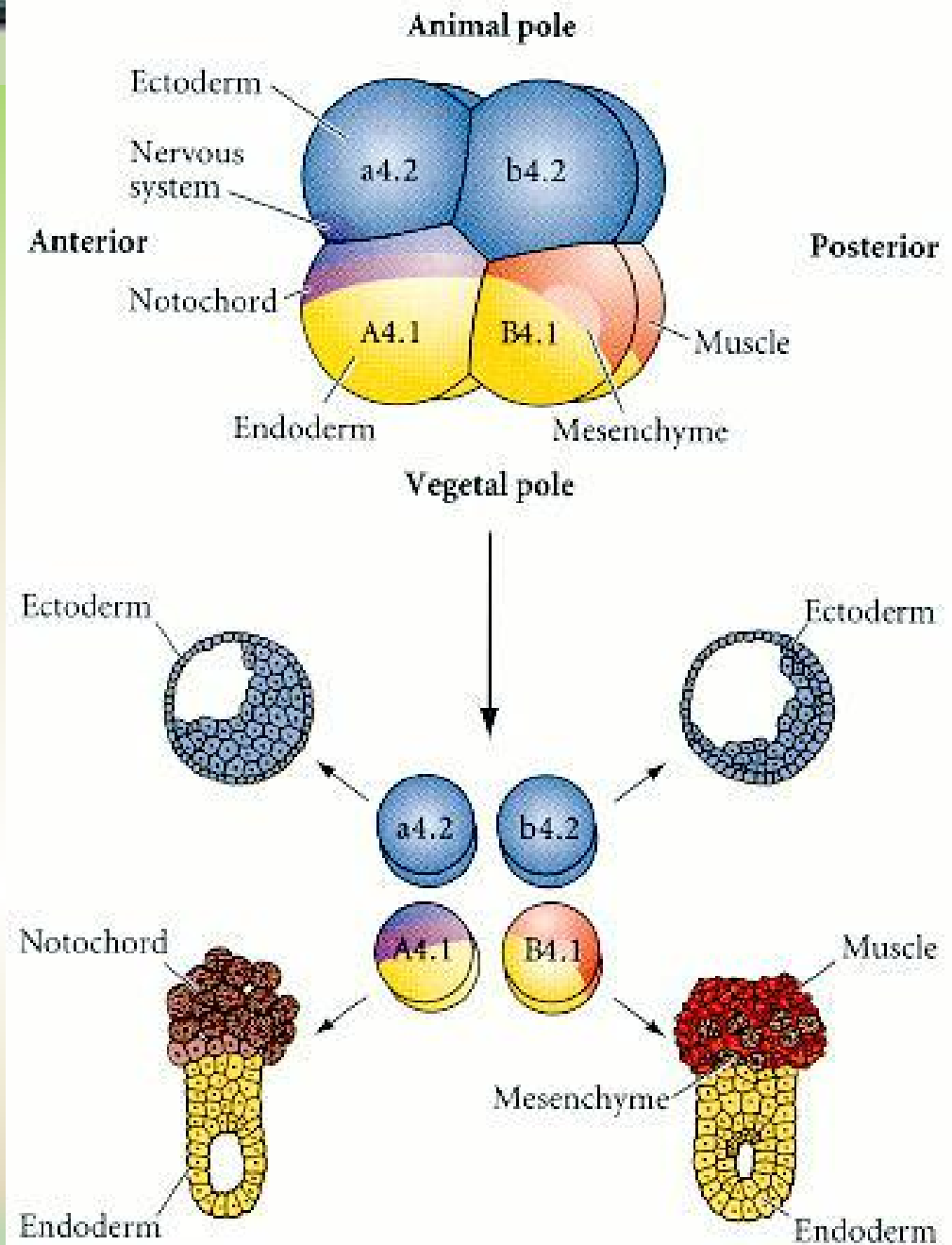
B4.1组两个细胞含有植物极细胞质和全部黄色新月区细胞质

A4.1组两个细胞含有植物极细胞质和大部分灰色新月区细胞质

当8细胞期胚胎中的4对卵裂球被分离后，每对卵裂球只能发育为部分结构。



用卵裂球分离的方式证明：每个卵裂球都负责产生幼虫的一定的组织。当特定的卵裂球分离下来后，由这些卵裂球负责产生的结构在幼虫中便不复存在。而被分离下来的卵裂球，虽然已与胚胎其它卵裂球失去联系，但仍能形成在整体中他负责产生的结构。因此，海鞘每个卵裂球都是可以自主发育的，胚胎好象是由能自主分化的各部分构成的镶嵌体。



## 例证2:

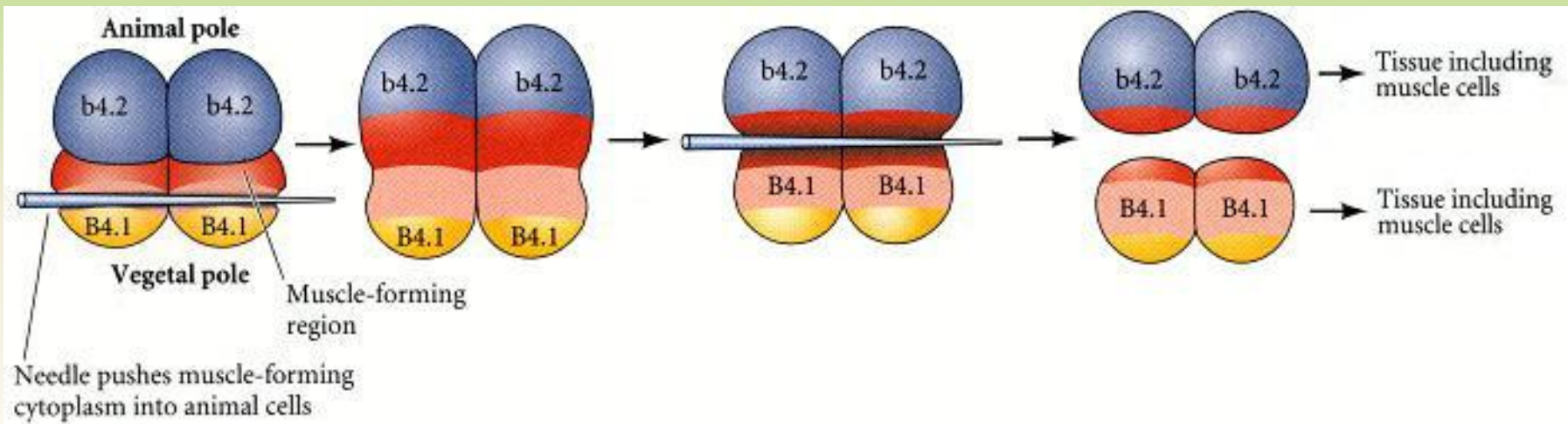
童第周等在海鞘卵子受精后20分钟，把受精卵一分为二。

用其中无核的卵块作受体，分别把原肠胚或尾芽期幼虫的外胚层、中胚层和内胚层细胞的细胞核移植到受体中。

结果：无论移植的细胞核来自哪一个胚层，所形成的组织结构总是和无核卵块中所含有的细胞质组分有关。

说明海鞘胚胎细胞发育命运是由其所含有的细胞质形态决定子有关，而与细胞核无关。

## 例证3:



用玻璃针反复挤压海鞘B4.1卵裂球，使分裂沟退化。随后在更靠近植物极的区域重新形成分裂沟。用玻璃针沿新形成的分裂沟将卵裂球分离下来，这样动物极的B4.2卵裂球便含有了部分肌细胞质（黄色新月区细胞质）。如此，本来只形成表皮的后代细胞也能形成肌细胞。通过显微注射的方法，将B4.1卵裂球中的肌细胞质移植到预定的非肌肉细胞中，也能使其形成肌细胞。



❖ 这些实验结果清楚地说明海鞘类动物受精卵不同的细胞质区域含有特殊的形态发生决定子。卵裂时，这些组分被准确地分布到胚胎的一定部位，通过调控不同基因的表达而决定细胞的分化方向。

❖ 呈典型的镶嵌型胚胎发育动物卵子还有栉水母、环节动物，线虫和软体动物等。在这些典型的镶嵌型发育的动物卵子细胞质中都存在着形态发生决定子。

在海鞘、栉水母这些典型的镶嵌型发育的动物中，细胞的相互作用对决定一些胚胎细胞的发育命运也是必要的，不同的卵裂球之间依然存在着相互诱导作用。

栉水母的神经细胞是从动物极前面一对卵裂球（a4.2）和植物极前面一对卵裂球（A4.1）产生的。当这两对卵裂球被分离下来单独培养时都不能形成神经组织。可是两者配合则能形成神经组织。