

去分化与细胞组织损伤再生

朴英杰(第一军医大学解剖学教研室,广东 广州 510515)

摘要:去分化是发育生物学和形态学领域一个古老又常新的现象,既往研究多注重去分化和肿瘤发生的关系。我们的系列研究发现去分化和细胞组织损伤再生有着重要和必然的联系,在周围神经损伤再生中发现局部有大量施万细胞通过自噬机制吞噬消化自身髓鞘成分和衰老的细胞器,同时以胞质脱落的方式芽生出部分胞质脱落体,细胞内含大量游离核糖体和多聚核糖体等原始细胞器,保留极少量有活力的线粒体和高尔基体,呈现去分化后的幼稚化状态。在长春新碱诱导 L02 (肝细胞株) 细胞损伤实验中发现 L02 细胞中有大量的自噬体,细胞周围也出现大量发芽脱落后游离于细胞外的胞质脱落体,细胞耐过之后呈现幼稚化,我们也称之为去分化。细胞经过去分化减轻代谢负担,清除衰老和受损的细胞器,恢复活力,接着大量增殖以修复重建损伤组织。在当前大部分科研人员一致看好干细胞在组织损伤再生中的重要作用的背景下,本研究根据长期观察实践,提出成熟细胞去分化幼稚化参与再生重建的观点,以供同行专家讨论。

关键词:去分化;自噬;胞质脱落;胞质脱落体;再生

中图分类号:R329.28 文献标识码:A 文章编号:1000-2588 2004 07-0736-02

Dedifferentiation and regeneration of damaged cells and tissues

PIAO Ying-jie

Department of Anatomy, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Dedifferentiation is an important event in developmental biology and morphology but frequently neglected by the biologists. In the past, attention was given predominantly to its relationship with tumorigenesis. In our series of researches, we found important and inherent relations between dedifferentiation and regeneration of damaged cells and tissues in the emergence of large numbers of Schwann cells that digested their own myelin sheath components and senescent organelles by autophagic mechanism during regeneration of the peripheral nerves following injuries, when some apocytosomes (apo+cyto+sis), by means of apocytosis (apo+cyto+sis), budded from the cells containing such primitive organelles as free ribosomes and polyribosomes and retaining a very small quantity of active mitochondria and Golgi apparatus, all characterizing an immature state of the cells after dedifferentiation. Many autophagic bodies were found enwrapped by membranes L02 cells (a liver cell line) after vincristine-induced damage, with numerous apocytosomes dissociated following budding around the cells. The cells survived the treatment presented immature appearance, a phenomenon we termed as dedifferentiation, after which the metabolic burden of the cells was relieved, the senescent and damaged organelles were cleared, and the cells resumed their viability and proliferated vigorously to repair and reconstruct the damaged tissues. As most researchers have currently give their full attention to the important role of stem cells in the regeneration of damaged cells and tissues, we, after long-term observations and experiments, propose that mature cells also take part in the regeneration and reconstruction process after dedifferentiation.

Key words: dedifferentiation; autophagy; apocytosis; apocytosome; regeneration

在胚胎发育的各个阶段,各个系统和器官都可观察到程序性或生理性细胞死亡现象,出生后器官损伤修复重建时新生的细胞不断增殖分化,同时衰老的细

胞也在不断的凋亡。因此,生物体通过细胞的增殖分化与死亡来协调本身的生长发育是其存在的普遍规律。

不过,生物学家往往忽视生物体内的另外一个重要生命现象,即去分化。去分化是指已分化成熟的细胞和组织倒退分化,返回原始幼稚的状态,这是一种通过自噬 (autophagy)、胞质脱落 (apocytosis)、陈旧分泌物和残体外排 (exocytosis) 等作用清除衰老的细胞器和胞质成分以及细胞有害物质的过程。细胞周围部分胞质出芽、绞窄并脱落,这一现象我们称之为胞质脱落 (apocytosis),脱落的胞质团块称为胞质脱落体。严重损伤的组织器官再生时细胞常发生去分化现象,即首先通过自噬机制降解受损的细胞器以及胞质成

收稿日期:2004-06-20

基金项目:国家自然科学基金 (0300191;39870382);广东省自然科学基金 (032898)

Supported by National Natural Science Foundation of China (0300191; 39870382) and by Natural Science Foundation of Guangdong Province (013072)

作者简介:朴英杰 (1931-),男,现为第一军医大学专家组成员,教授,博士生导师。主要研究领域:组织胚胎学和电子显微镜学,尤其是溶酶体消化和自噬方面。学术兼职有:国际组织细胞化学联合会中方秘书、《Acta Histochemistry and Cytochemistry》编委,曾任中国电子显微镜学会理事、广东省电子显微镜学会理事长,电话:020-61648174

分,以胞吐的方式把降解产物如残体排出细胞外。同时衰老的胞质和细胞器聚集在细胞的周边,通过胞质脱落方式将所形成的胞质脱落体 (apocytosomes) 排出细胞外,自噬和胞质脱落使细胞质得到净化,细胞体变小,细胞核变大,核质指数明显变大,核内的异染色质向常染色质转化,核仁重新出现,最终细胞变成未分化状态祖细胞。这种通过自噬和胞质脱落清除衰老细胞器的过程即细胞去分化幼稚化的过程,细胞恢复了活力,从而进行新的分裂增殖以修复受损组织。

局部组织损伤后的再生实际上是胚胎时期组织分化过程的重演,大量成熟细胞的去分化形成类祖细

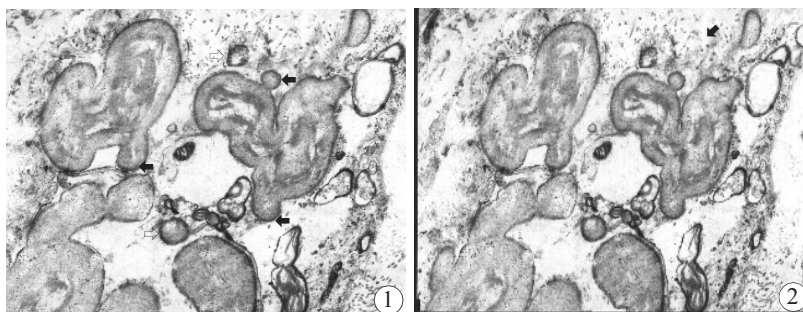


图 1 施万细胞胞质脱落体 (原放大倍数, $\times 14\ 000$)

Fig.1 Apocytosomes budding from Schwann cells (black arrows) and the already dissociated ones (white arrows) (Original magnification: $\times 14\ 000$)

图 2 去分化后的成施万细胞 (原放大倍数: $\times 11\ 000$)

Fig.2 Immature Schwann cells (black arrows) after dedifferentiation

(Original magnification: $\times 11\ 000$)

实验中也发现有趣的现象,长春新碱是抗肿瘤药物, L02 细胞在其浓度为 $1\ \mu\text{g/ml}$ 时刺激 24、64 h 可观察到细胞的凋亡和去分化现象。在去分化的 L02 细胞中发现大量的自噬体 (autophagosome) 和细胞外成群的胞质脱落体 (apocytosome) (图 3)。细胞耐过之后呈现幼稚化,核仁明显,常染色质增多,细胞体小,核质比变大 (图 4),我们也称之为去分化。这一现象有力地证明了在微毒的药物诱导下一方面可使细胞凋亡,另一方面可使细胞去分化。再生过程中或培养的单细胞去分化与正常细胞去分化变成癌细胞本质截然不同。再生过程中创伤周围正常细胞的去分化是有机体长期进化过程中获得的一种保护性和适应性现象,可控制并且有限增殖,而癌变过程中的去分化是失控和无限增殖的。

目前普遍认为干细胞在组织损伤中的再生作用,忽略了成熟细胞去分化在再生中的作用,而机体局部组织器官损伤之后成熟细胞去分化参与的再生作用不可低估,在我们进行的一系列研究中明确发现自噬和胞质脱落参与的细胞去分化在细胞组织损伤再生中显著的不可缺少的作用,我们认为去分化在细胞组织损伤再生中的作用应引起足够的重视,

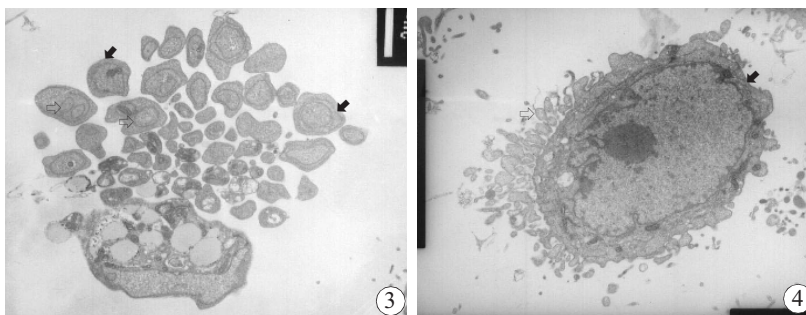


图 3 L02 细胞,示胞质脱落体及其内含的自噬体 (原放大倍数: $\times 7\ 500$)

Fig.3 L02 cells containing apocytosomes (black arrows) and autophagosome (white arrows) (Original magnification: $\times 7\ 500$)

图 4 去分化后的 L02 细胞,示胞质脱落体 (原放大倍数: $\times 8\ 000$)

Fig.4 Immature L02 cells after dedifferentiation (black arrows) of a smaller size with few organelles, large nucleus and markedly increased karyoplasmic ratio. Apocytosomes are indicated (white arrows) (Original magnification: $\times 8\ 000$)

去分化的机制揭示和有效利用对于发育生物学的深入研究、细胞组织损伤的修复再生以及临床肿瘤治疗都有着深远的意义。当然,目前我们的研究也只是在形态学领域观察到了去分化的现象和作用,利用分子生物学技术检测早期发育基因和原癌基因表达、去分化过程的信号转导等都是亟待研究的内容。

因此本文谨提出胞质脱落和胞质脱落体这两个新概念,并指出去分化现象在细胞组织损伤再生中的普遍性和重要性,希望同行专家们共同探讨,并期待着同行专家的批评指正。