



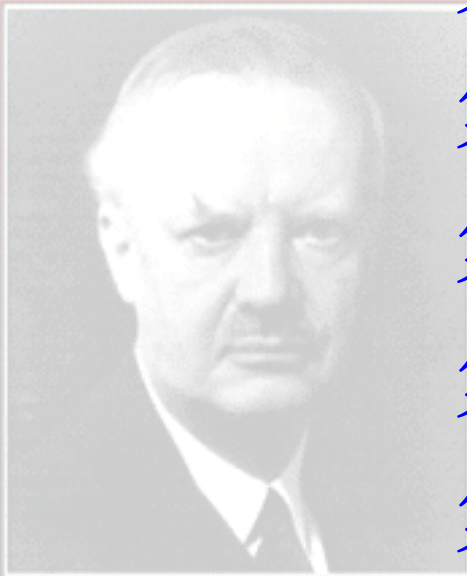
# 发育生物学

Resource Center National

Resources Center National Technology

# 第九章 胚胎诱导与组织、器官形成

HANS SPEMANN, 1901  
LENS INDUCTION



第一节 初级胚胎诱导

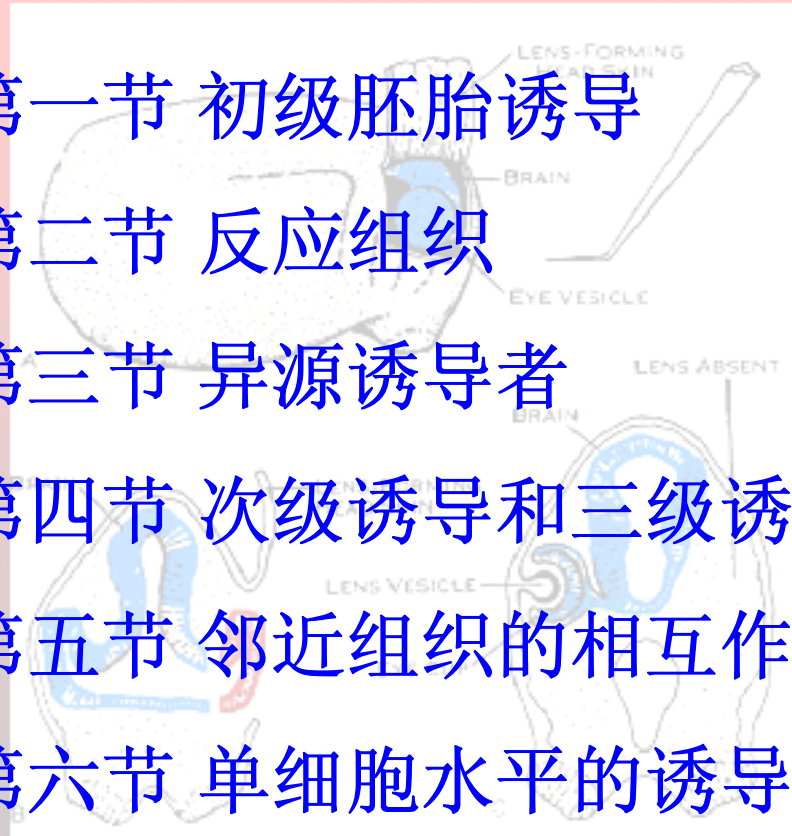
第二节 反应组织

第三节 异源诱导者

第四节 次级诱导和三级诱导

第五节 邻近组织的相互作用

第六节 单细胞水平的诱导作用



## ④ 什么是胚胎诱导?

在机体的发育过程中，一个区域的组织与另一个区域的组织相互作用，引起后一种组织分化方向上变化的过程称为**胚胎诱导(embryonic induction)**。

在脊椎动物的发育过程中，胚胎诱导对产生不同类型的细胞和将不同的细胞组织为不同的组织和器官都是极其重要的。

实验者: Spemann和Lewis

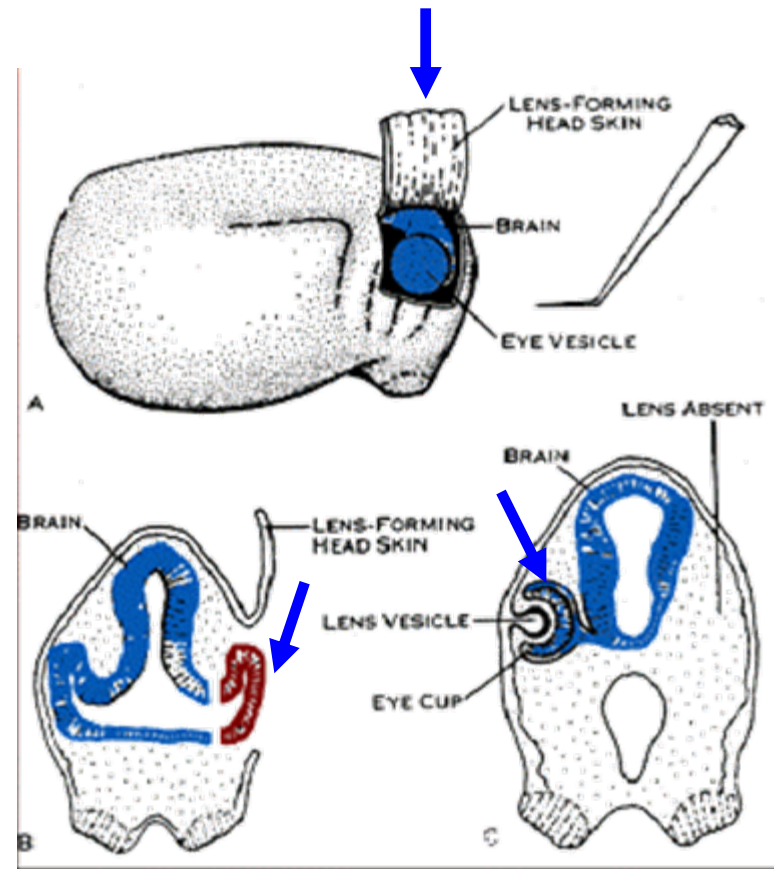
实验动物:蛙类(Rana)

实验过程:

- 1.视杯保留,更换外胚层
- 2.两者均保留,中间插入障碍物
- 3.视杯转移位置

实验结果:

- 1.晶状体形成
- 2.晶状体未形成
- 3.晶状体新位置形成



实验推论:由外胚层形成的晶状体受其下方视杯的影响

■ **诱导者 (inductor)** : 在胚胎诱导相互作用的两种组织中, 产生影响并引起另外的细胞或组织分化方向变化的这部分细胞或组织称为**诱导者**。诱导者的作用可能是激活那些对细胞分化所必需的特异蛋白质编码的基因。

■ **反应组织 (responding tissue)** : 接受影响并改变分化方向的细胞或组织称为**反应组织**。反应组织必须具有感受性 (competence), 才能接受诱导者的刺激, 从而发生分化的变化。

老师

学生

■ 在动物胚胎的发育过程中存在着大量的和连续的诱导作用，它们对...是至关重要的。

■ 原肠胚的脊...胚层形成神...  
经系统这个...被称为**初级胚胎诱导**。

者对其他组织进行...  
的产物作为诱导者...**次级胚胎诱导**。  
...**三级胚胎诱导**。

■ 中胚层——视杯——晶状体——角膜。

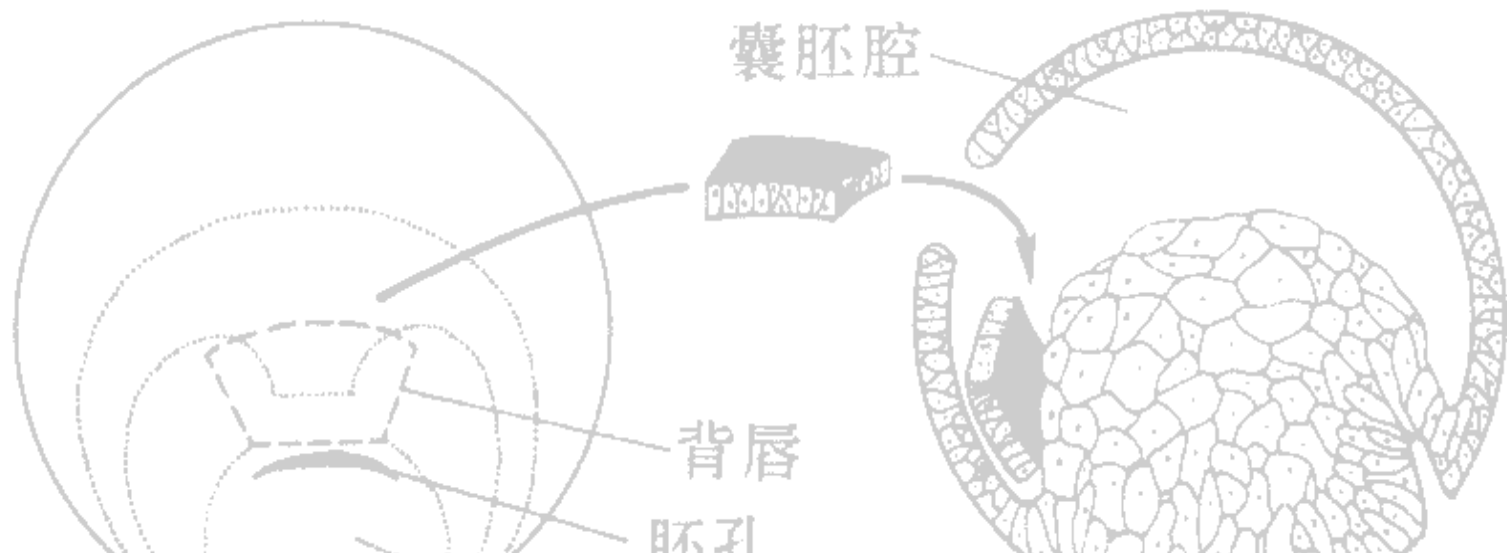
有没有四级胚胎诱导



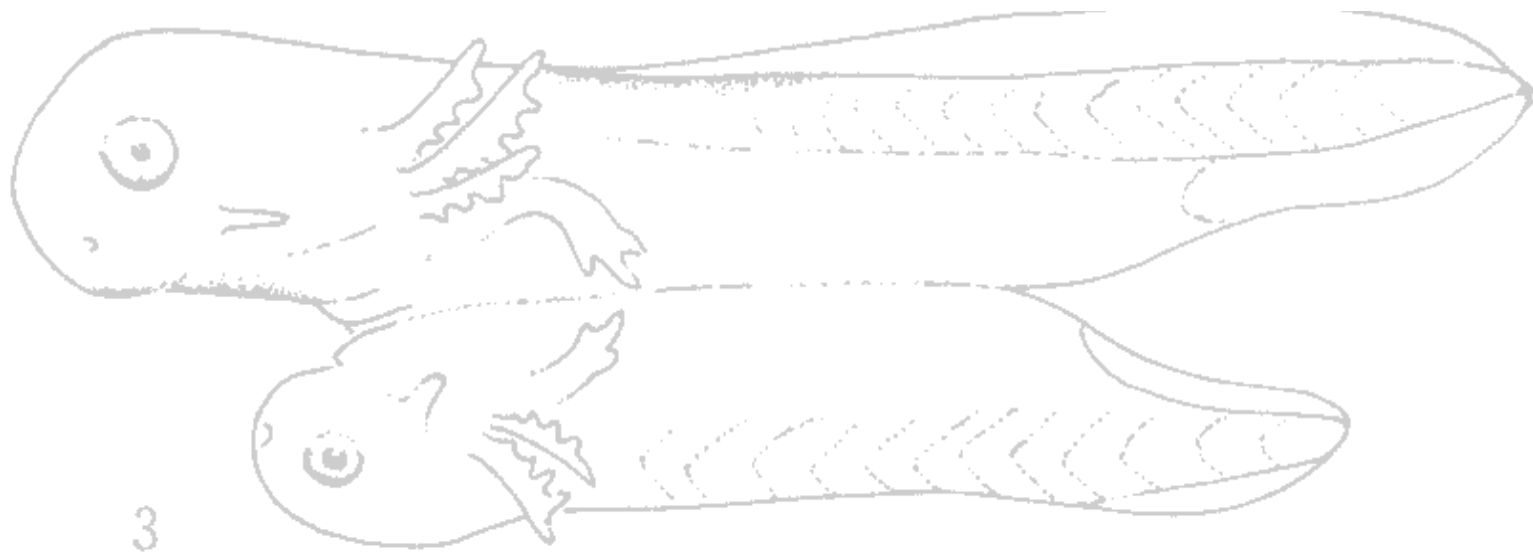
小学老师

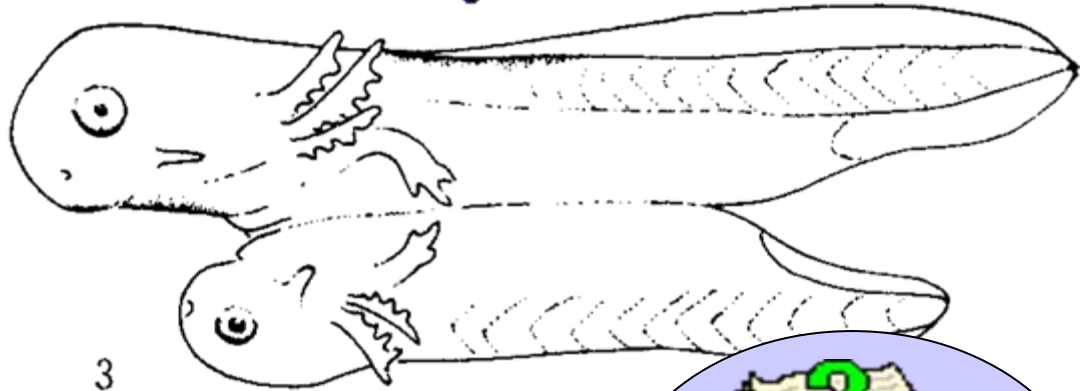
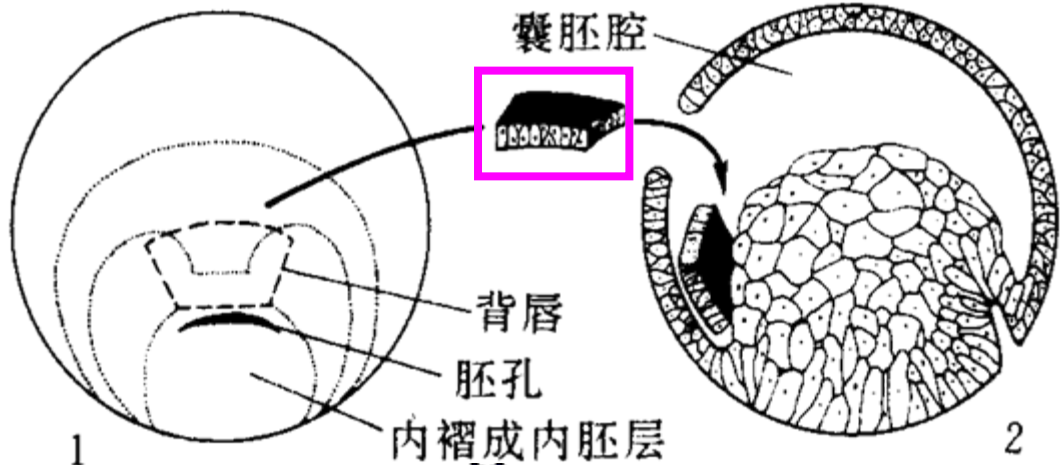
大学老师

中学老师



## 第一节 初级胚胎诱导





结果说明了什么

结果移植的背唇发育分  
 的组织、器官，如脊索、体  
 而盖在移植背唇外面的受体外  
 成另一个神经板，甚至移植背唇和  
 组织竟能发育成另一个幼体。

20世纪30年代，德国实验胚胎学家H. Spemann和他的助手(H. Mangold)们用蝾螈做实验。它们把蝾螈早期原肠胚的胚孔上面的一块组织，即背唇切下，移植到另一蝾螈早期原肠胚的囊胚腔中(图)观察它的发育。



■ 这一结果说明：移植的背唇（即未来的脊索中胚层）能诱导盖在它外面的外胚层改变发育方向而形成神经组织，这一现象就是胚胎诱导（embryonic induction）。因为背唇自我组成脊索、体节等结构，并能诱导外胚层分化能为神经管，背唇被称为**组织者**（organizer）。它建成了胚体的中轴结构，并为此后的器官的形成奠定了胚胎发育的基础。

■ 胚孔背唇在文昌鱼、圆口动物和各种两栖类胚胎中都能组织次生胚胎的形成。鸟类和哺乳类发动原肠作用的区域原条(primitive streak)前端即亨氏结(HenSen's node)亦能组织一个次生胚胎的形成。

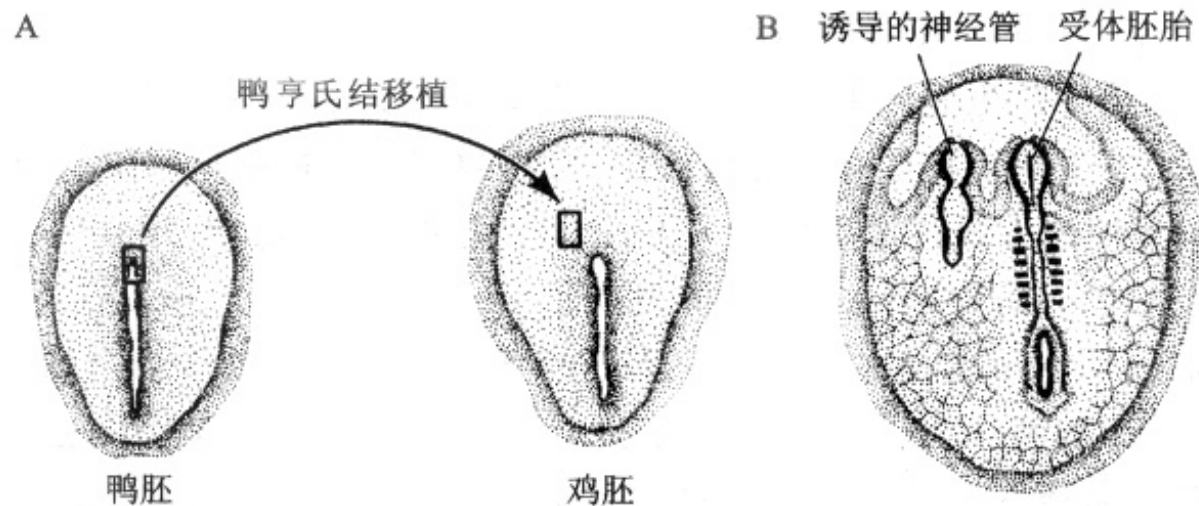


图 7.12 亨氏结诱导形成新胚轴

A. 从鸭胚胎取下的亨氏结移植到鸡胚上      B. 在鸡胚移植区产生一个额外的神经管

■ 经典的实验胚胎学认为，在原肠形成时脊索中胚层诱导其表面覆盖的外胚层形成神经板的现象为**初级胚胎诱导**(primary embryonic induction)。

■ 根据近二十年来的研究，认为过去经典实验胚胎学中所描述的初级胚胎诱导，实际上是**神经诱导**(neural induction)，它只是初级胚胎诱导过程中的一个阶段。

实际上，初级胚胎诱导可分为以下三个阶段：

➤ **第一个阶段**：发生在卵裂期,为中胚层的形成和分区

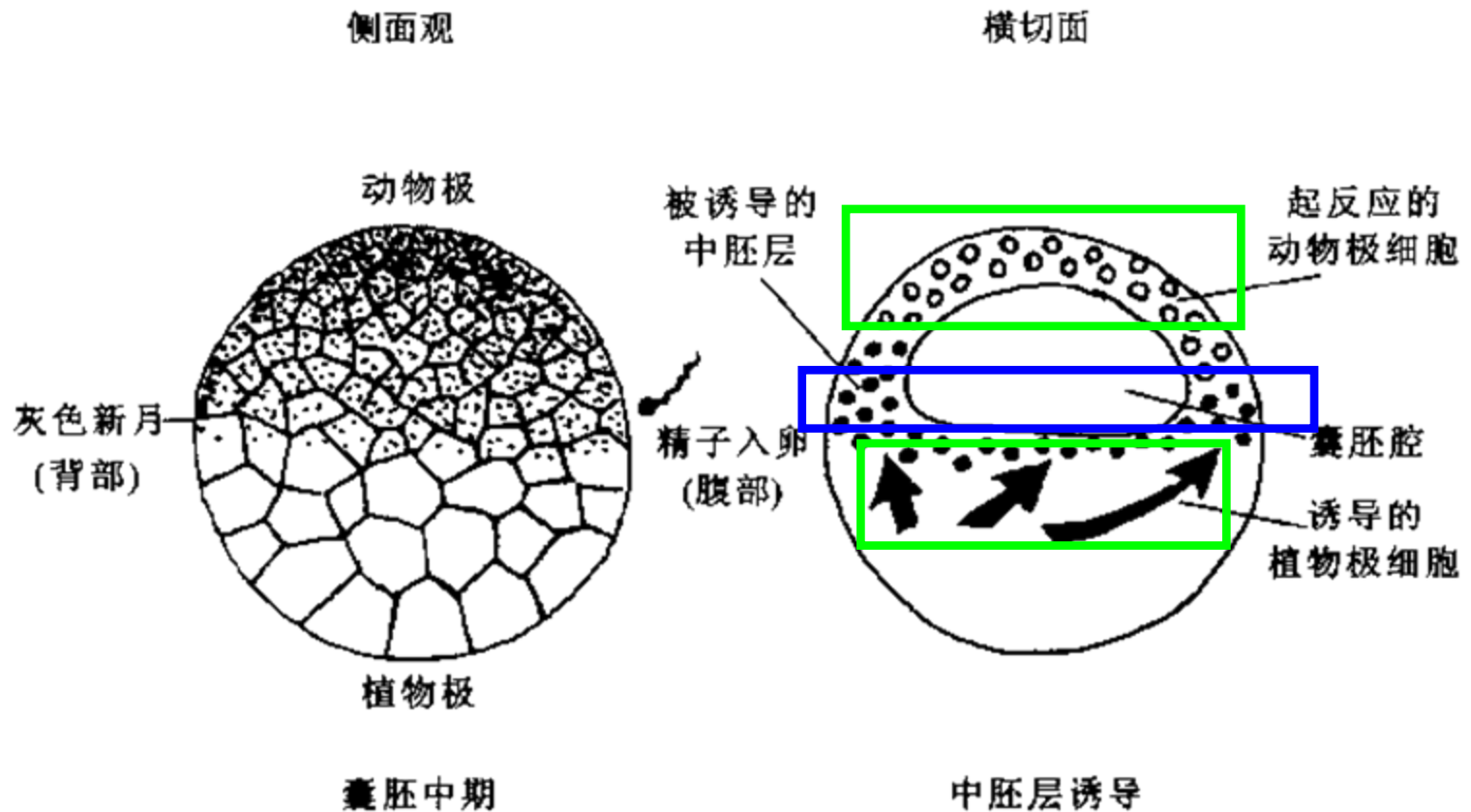


图 9.1 在两栖类发育中连续的诱导作用(仿 Gurdon, 1987)

诱导组织用箭头表示;对诱导作用起反应的感应细胞用圆圈表示;实际起反应的细胞用实心圆

➤ 第二个阶段:背部外胚层被脊索中胚层诱导转变为神经系统的神经诱导

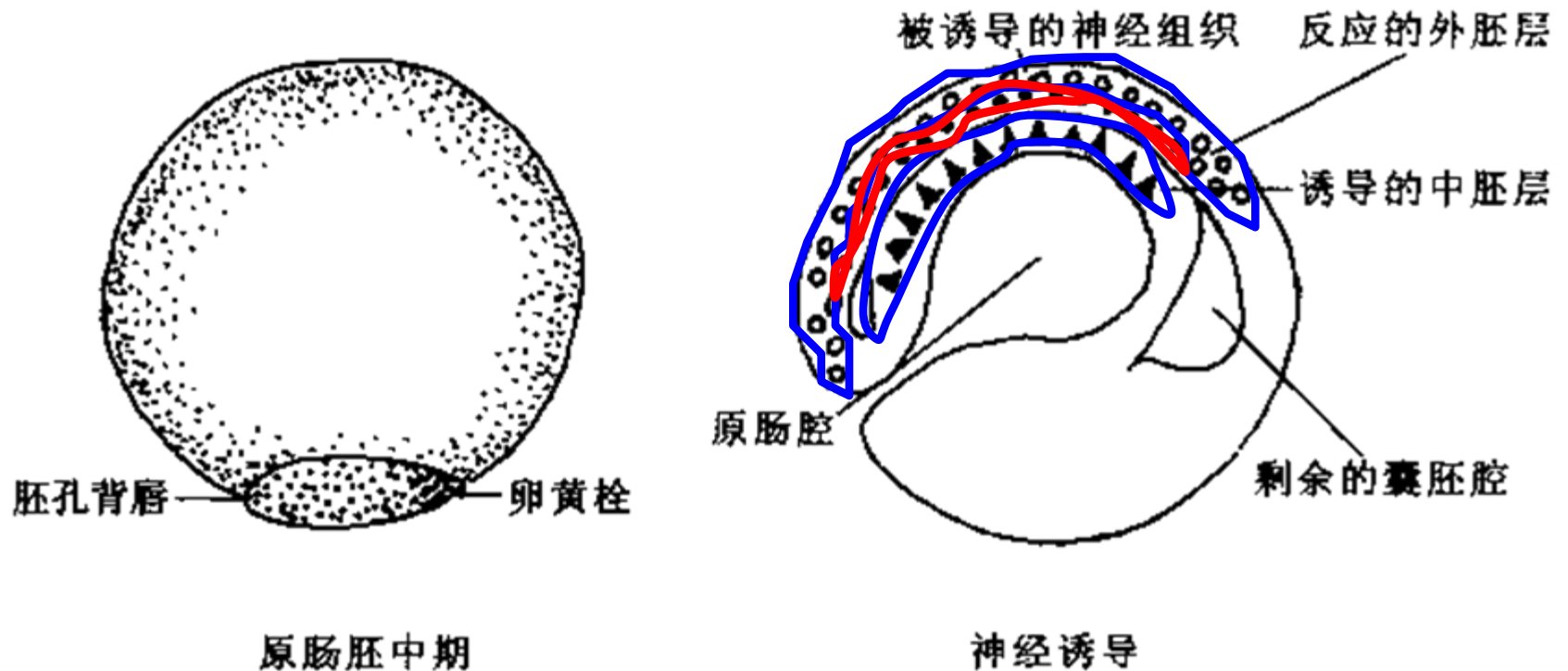


图 9.1 在两栖类发育中连续的诱导作用(仿 Gurdon, 1987)

诱导组织用箭头表示;对诱导作用起反应的感应细胞用圆圈表示;实际起反应的细胞用实心圆

➤ **第三个阶段:**是中央神经系统的区域化。

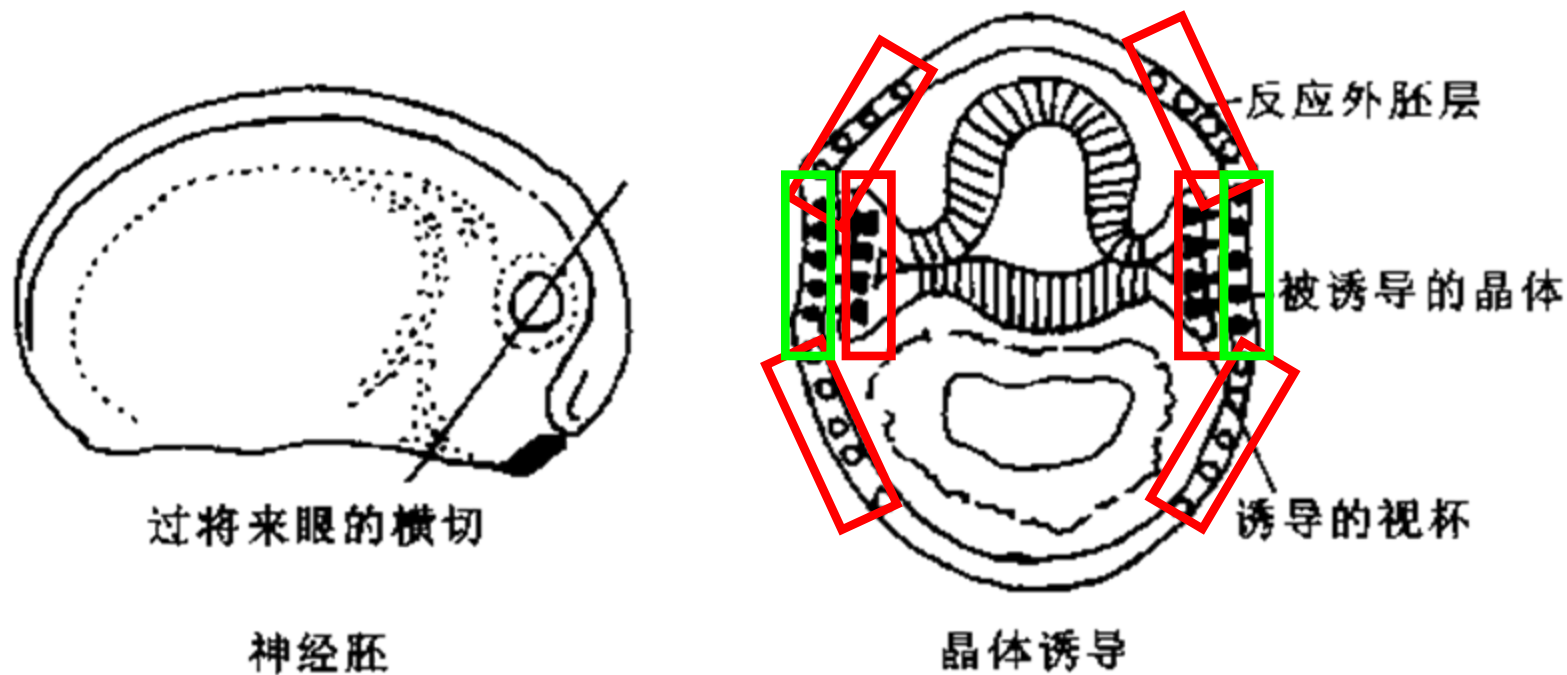
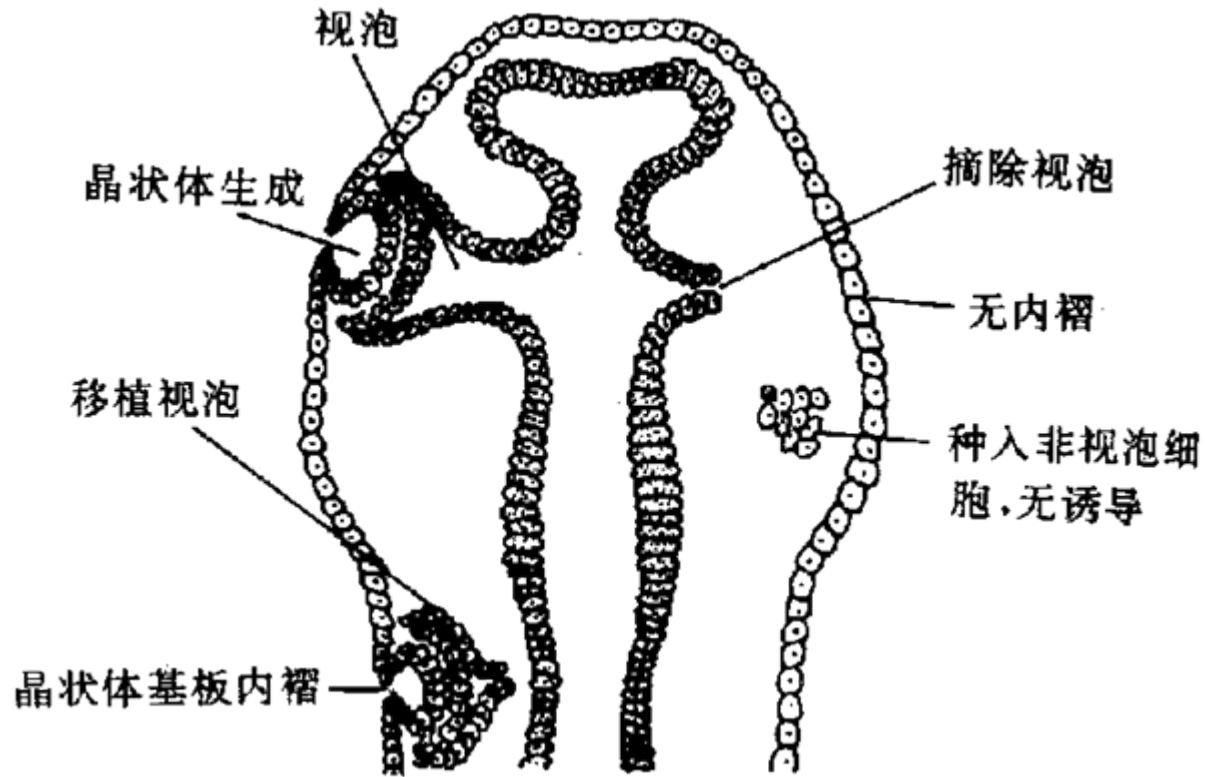


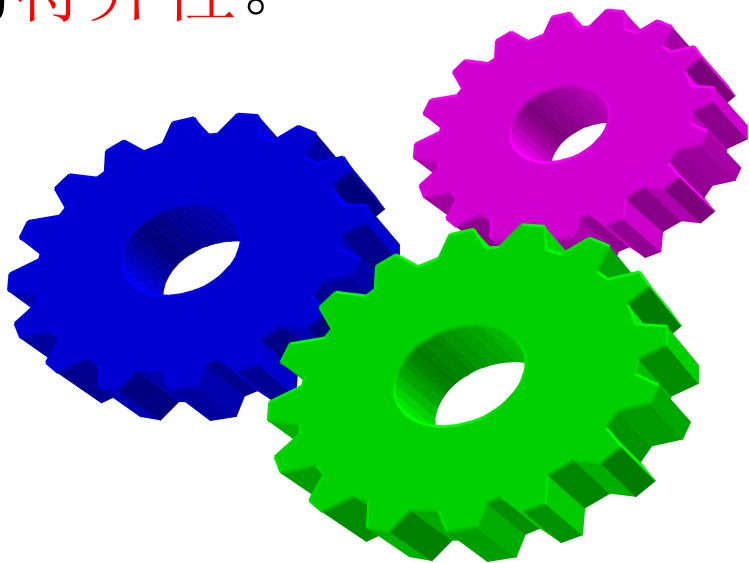
图 9.1 在两栖类发育中连续的诱导作用(仿 Gurdon, 1987)

诱导组织用箭头表示;对诱导作用起反应的感应细胞用圆圈表示;实际起反应的细胞用实心圆

# 第二节 反应组织



■ 胚胎诱导在任何系统中至少具有两个部分：一个是组织产生诱导刺激，另一个是组织能接受刺激并对它起反应，后者称为反应组织（responding tissues）。反应组织在胚胎诱导作用中也具有它的特异性。

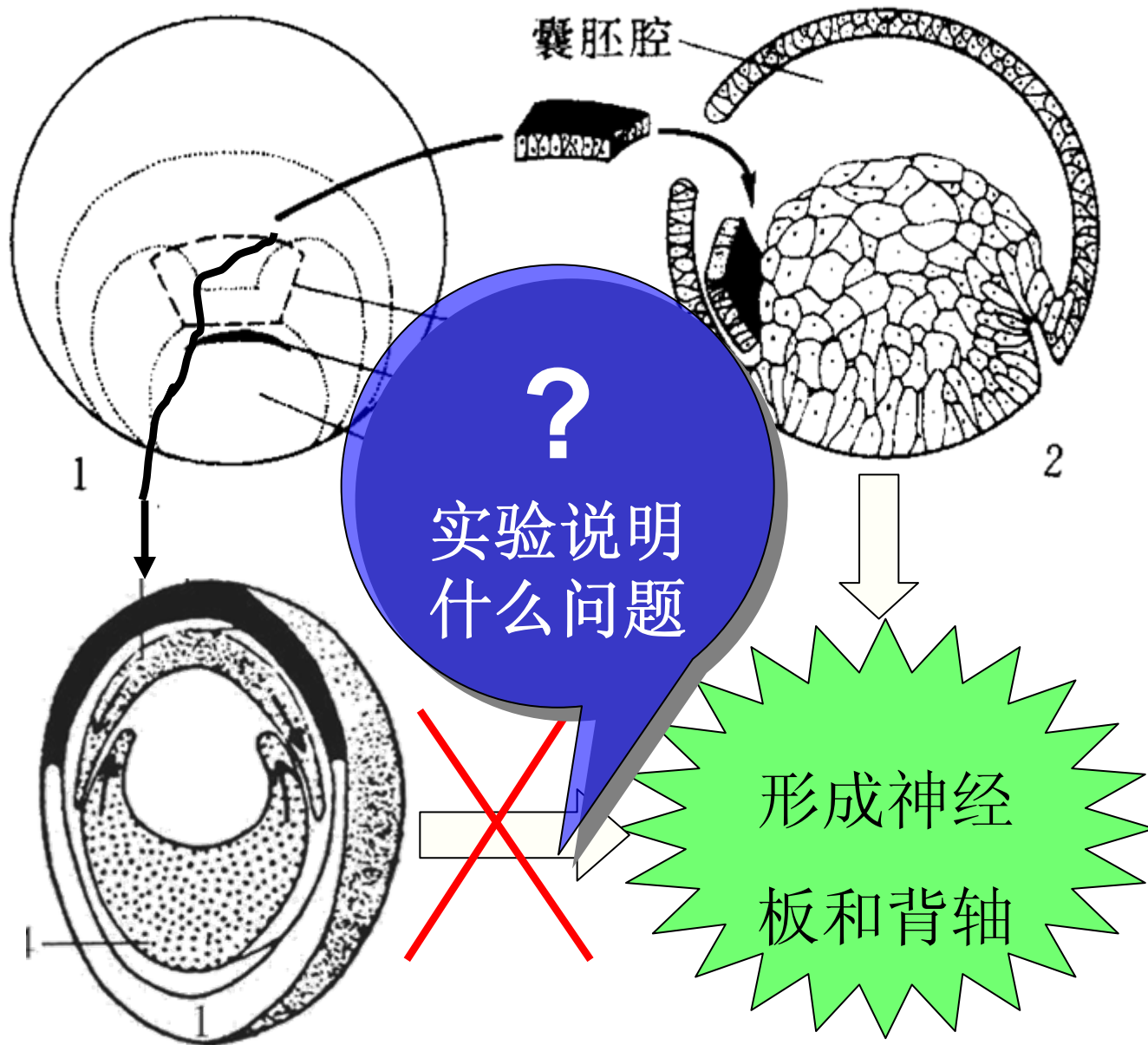




# 一、感受性

■ 反应组织以一种特异方式对诱导刺激起反应的能力称为**感受性**（competence）。反应组织或细胞必须具有感受性才能对诱导者或组织者的刺激起反应。

感受性总是和特殊的刺激及相应的反应有关。感受性本身是一种分化的表现型，它从空间和时间上区别细胞。



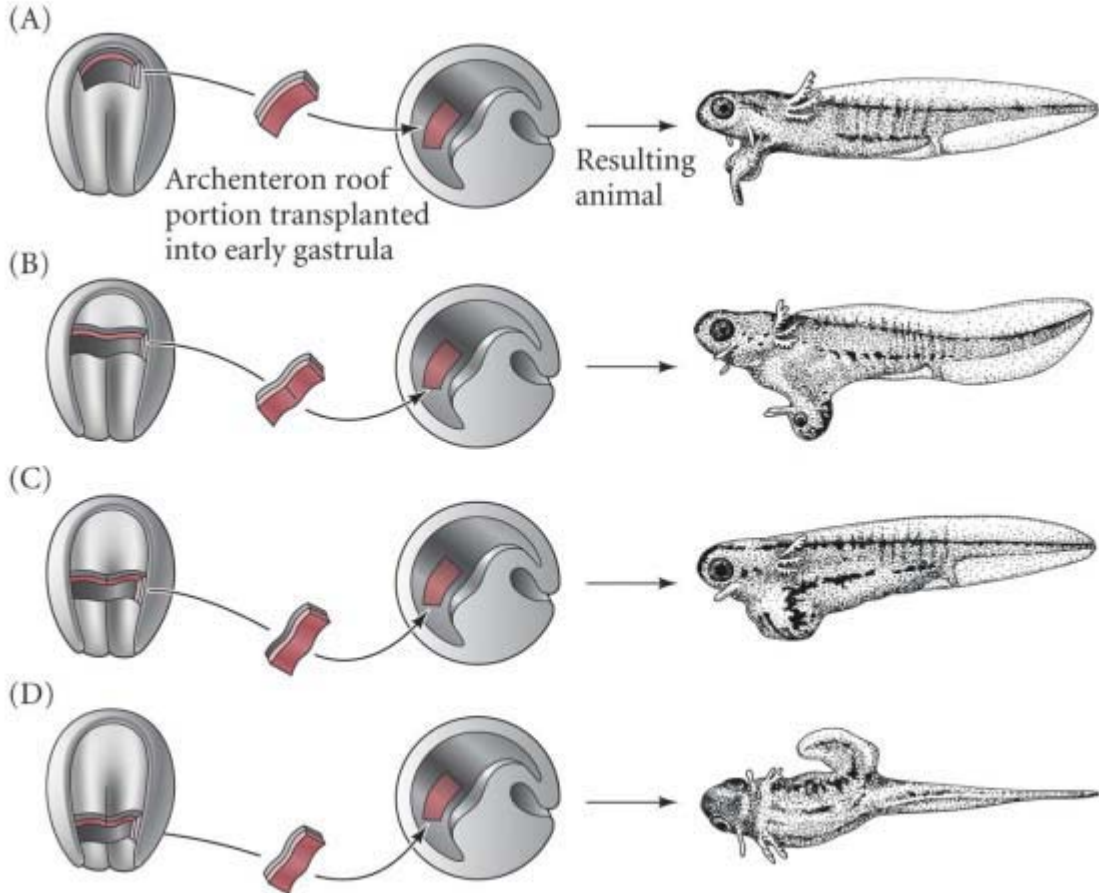
## ■ 感受性和潜能的区别

**感受性指**反应组织以一种特异方式对诱导刺激起反应的能力，**能通过试验进行研究分析。**

**潜能**指组织在特定情景当中无数可能行为的表现。**不能通过实验分析**，但在发育一段时间后能从所观察到的结构反映出来。



- **初级感受性** (primary competence): 尚未决定的外胚层所具有的感受性;
- **次级感受性** (secondary competence): 已经决定了的组织对刺激的感受性。
- 对不同诱导刺激, 如对神经化和中胚层化的反应能力, 分别称为**神经感受性** (neural competence) 和**中胚层感受性** (mesodermal competence)。



结果

部外胚层区



Mangold将刚刚完成原肠作用的蝾螈胚胎表面的神经板剥除,把露出的原肠顶壁取下来,从前到后切成4块,分别移植到早期原肠胚的囊胚腔内。

DEVELOPMENTAL BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 10.40 © Garland Science, Inc.

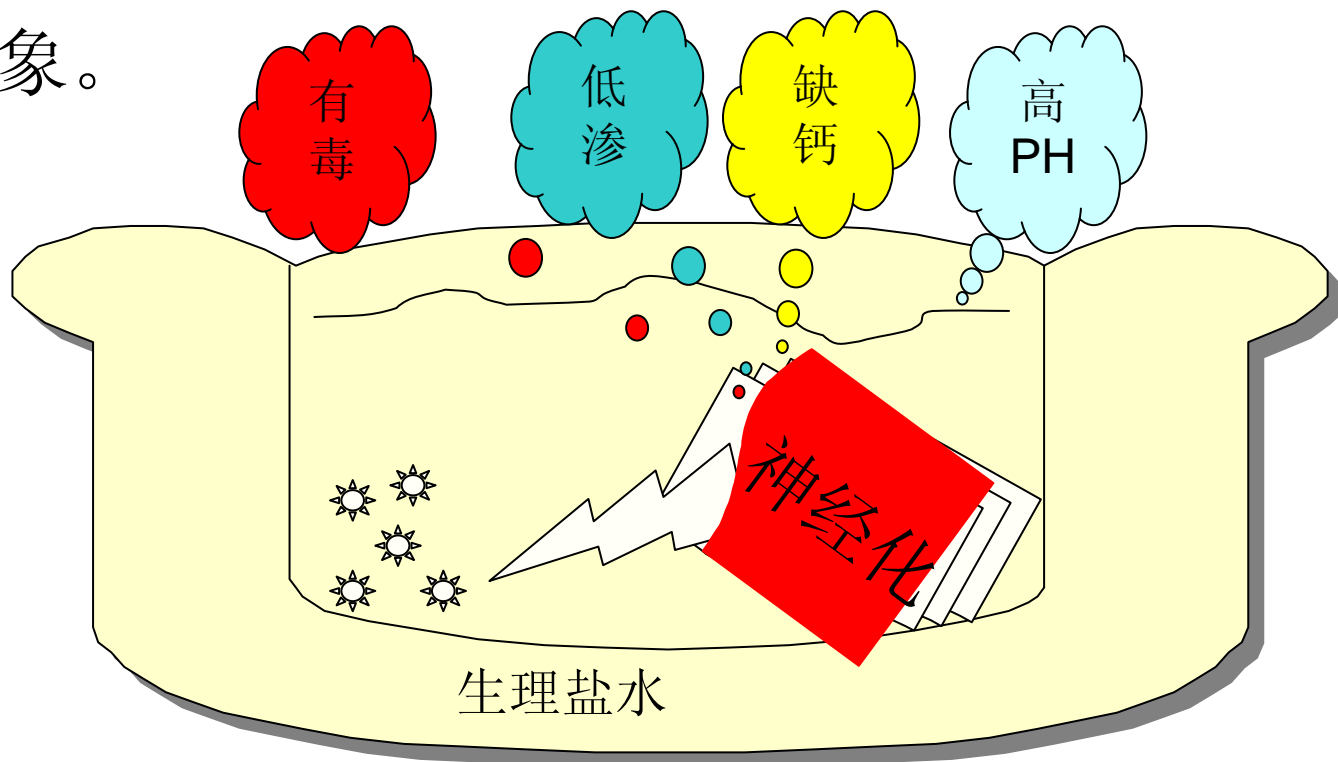
# 细胞周期

结果表明: ①最前面一块原肠顶壁诱导产生平衡器和部分口器; ②紧接着的一块原肠顶壁诱导产生各种头部结构, 包括鼻、眼睛、平衡器。

处于不同时期同步化细胞的反应能力差别明显, 依次是: 早S时相 > G1-S时相 > G2时相。而进入G2时相的细胞基本上已丧失了反应的能力。

## 二、自动神经化

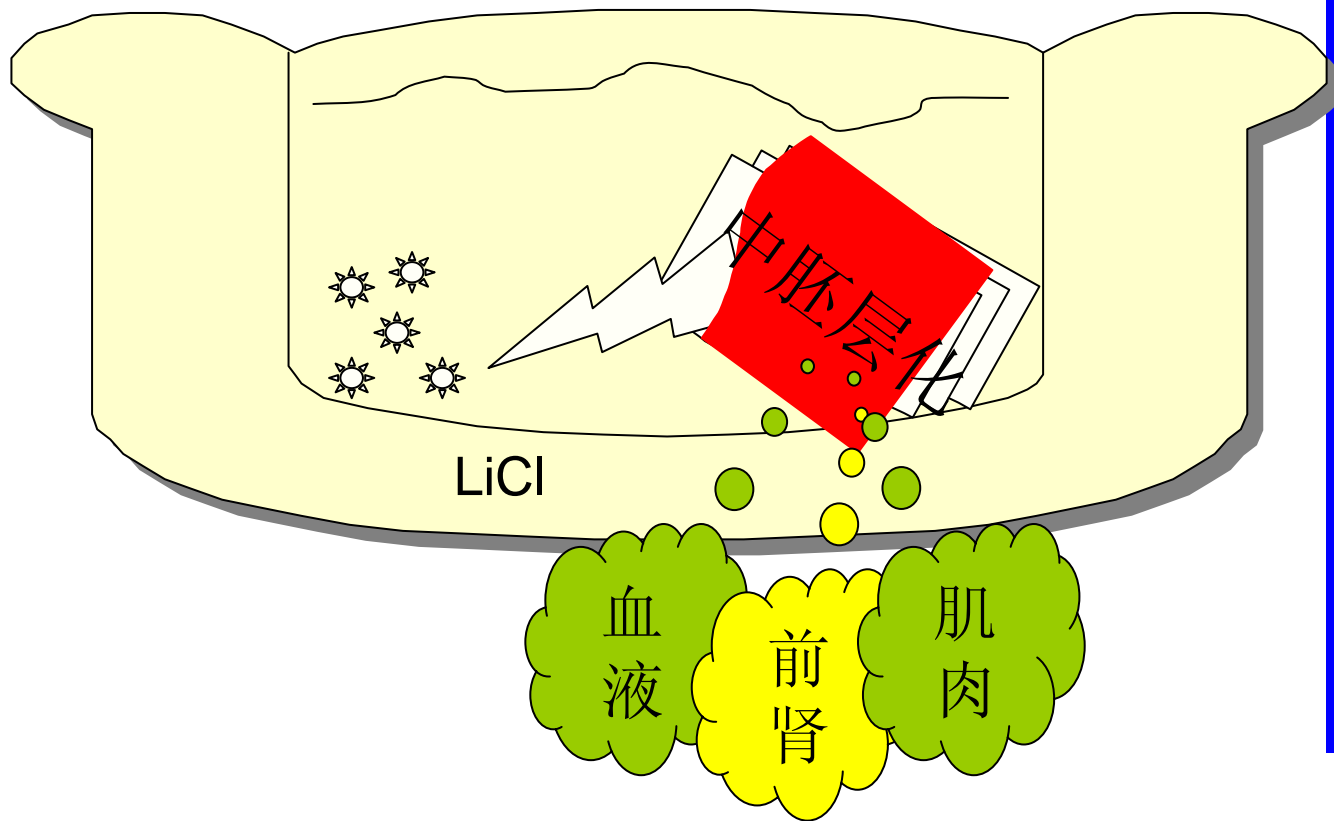
■ **自动神经化**：在没有诱导组织或不具有诱导活性的化学物质存在的情况下，外胚层移植块出现神经化的现象。



受损伤细胞释放出  
活性因子对存活细  
胞产生诱导作用

# 三、自动中胚层化

■ 外胚层细胞除自动神经化外，还有**自动中胚层化**现象。



可能是由于外胚层中存在一种弱的中胚层化倾向，只有在锂抑制了其神经化的倾向以后，中胚层化才能表现出来。

### 第三节 异源诱导者

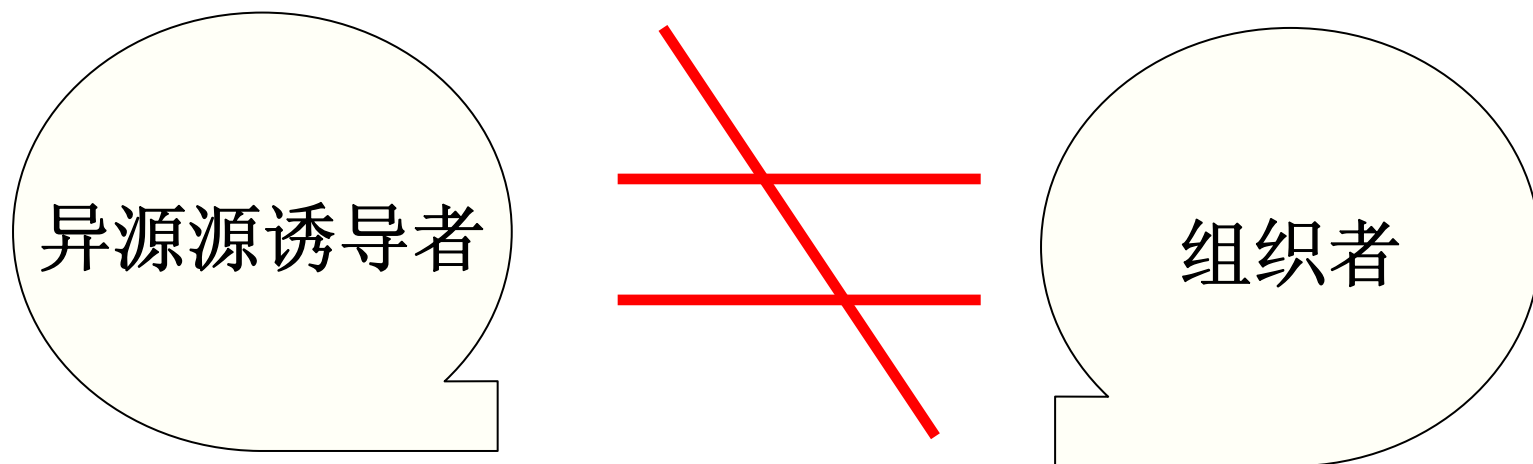
骨髓





■ 异源诱导者 (heterogeneous inductor) 的定义 :

- 指能诱导原肠胚外胚层形成一定的结构，并具有区域性诱导效应的组织。



- 因为背唇自我组成脊索、体节等结构，并能诱导外胚层分化能为神经管，背唇被称为**组织者**(organizer)

## ■ 异源诱导者特点：

- 它们不是组织者，却具有与组织者相当的形态发生效应，而且无种的特异性。
- 它们来源广泛，包括许多成体和幼体的多种组织，广泛存在于动物界，甚至某些有机和无机化合物。

## ■ 异源诱导者的作用：

- 由于异源诱导者来源广，组织量多，取材方便，可提纯较多的具有诱导活性的化学物质，便于深入研究它们对细胞分化所起的作用。为从分子水平研究胚胎诱导和细胞分化奠定基础。所以异源诱导者对于胚胎诱导的研究十分重要。
- 对异源诱导者的研究证明，它在预定外胚层中诱导出的组织的分化范围远远超过正常发育中外胚层的分化。

# 一、异源诱导者的类型

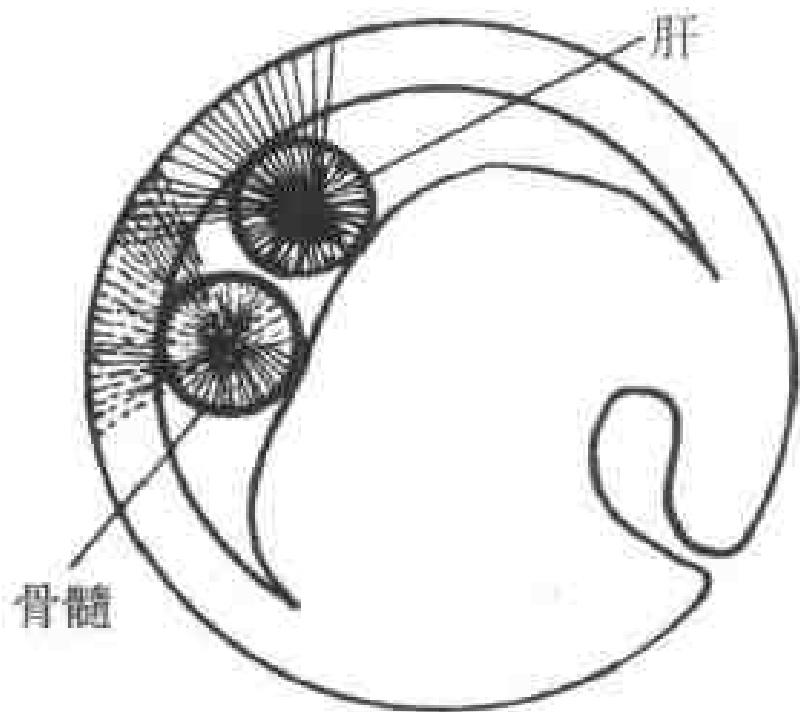
根据异源诱导者在早期胚胎中的诱导效应，可分为两类。

## ■ 1. 植物极化因子(vegetalizing factor)

包括中胚层诱导，主要形成中胚层的结构，如肌肉，脊索等。如豚鼠的骨髓可诱导中胚层结构。

## ■ 2. 神经化因子(neuralizing factor)

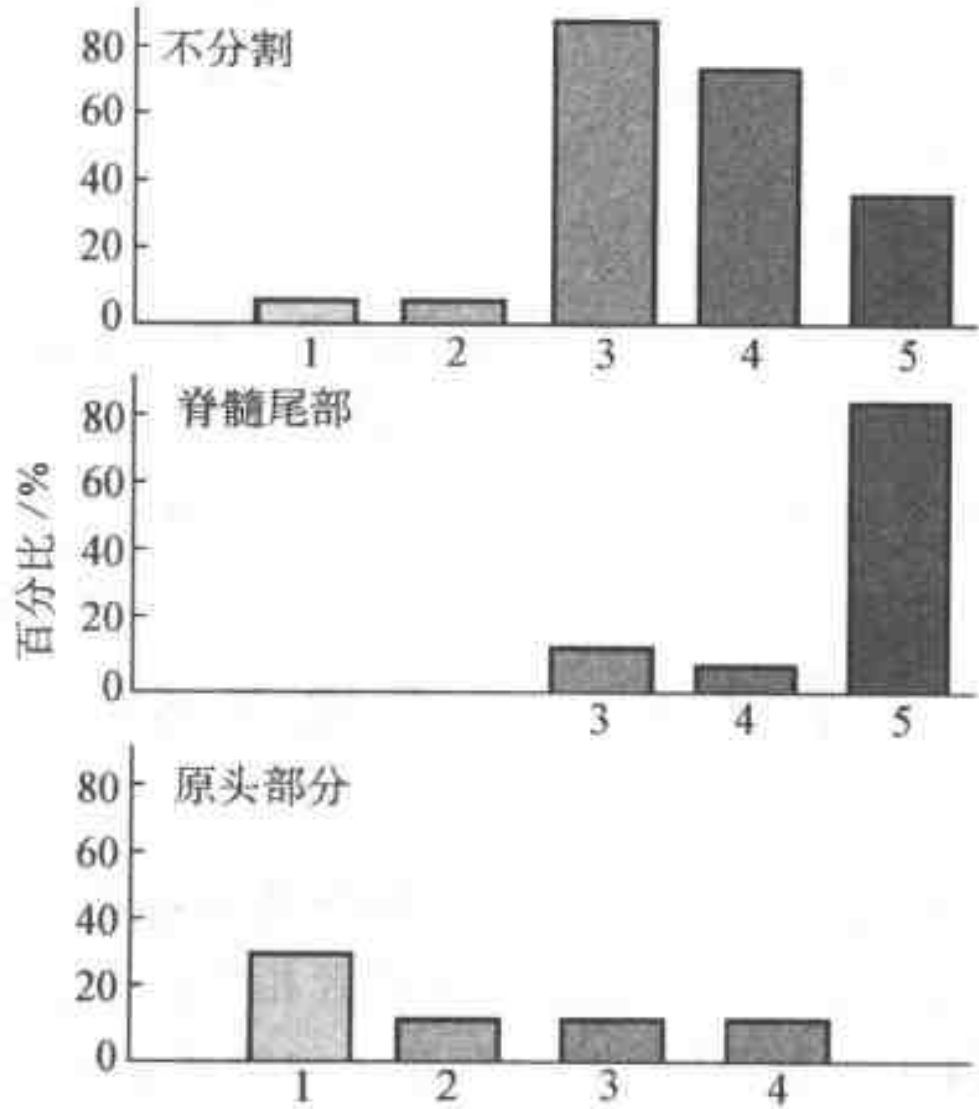
诱导前脑、中脑、后脑和脊髓。如豚鼠肝可诱导前脑。



- 1 前脑、眼、鼻和平衡棒
- 2 非特异的脑
- 3 后脑、耳泡
- 4 头部肌肉
- 5 躯干部器官、脊索、体节和脊髓

图 9.3 异源诱导者豚鼠肝(神经化诱导者)

豚鼠骨髓(中胚层化诱导者)植入蝾螈囊胚腔产生的双梯度诱导学说



■ 用异源诱导者的研究证明，神经诱导的区域性可能受一种双重梯度的支配。

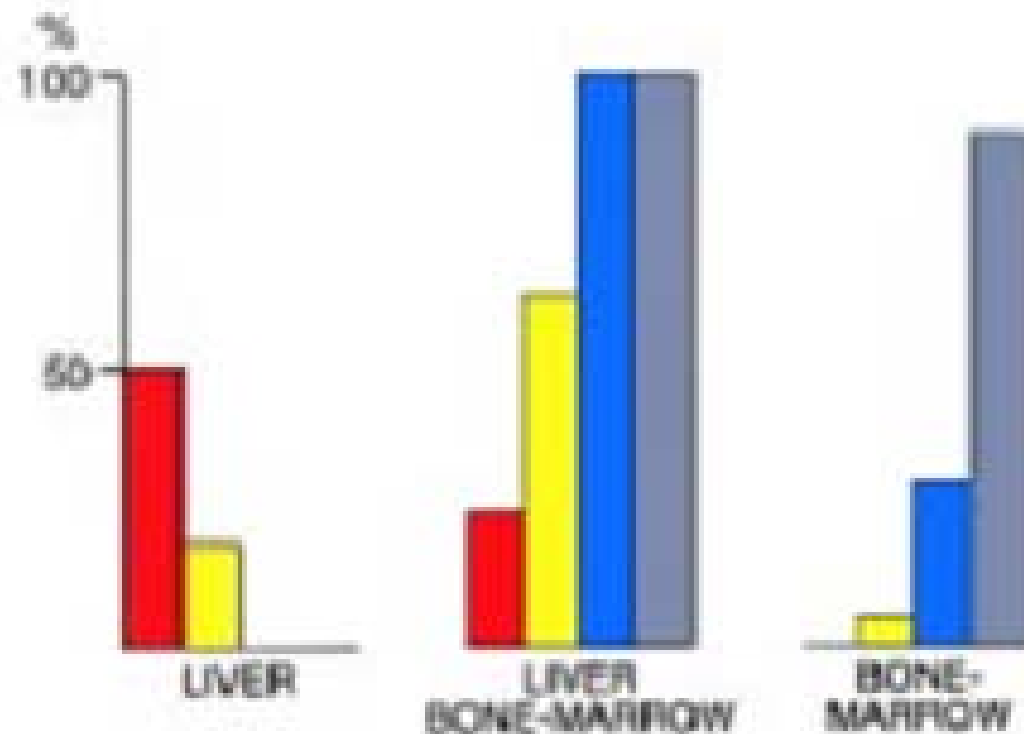
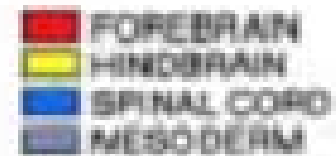
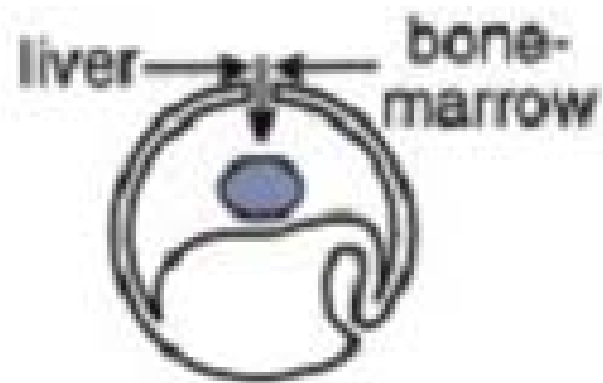


Fig. 1. Recorded secondary CNS-structures induced in implantation experiments by two heterogeneous inductors and their combination. (After Toivonen and Saxén, 1955a).

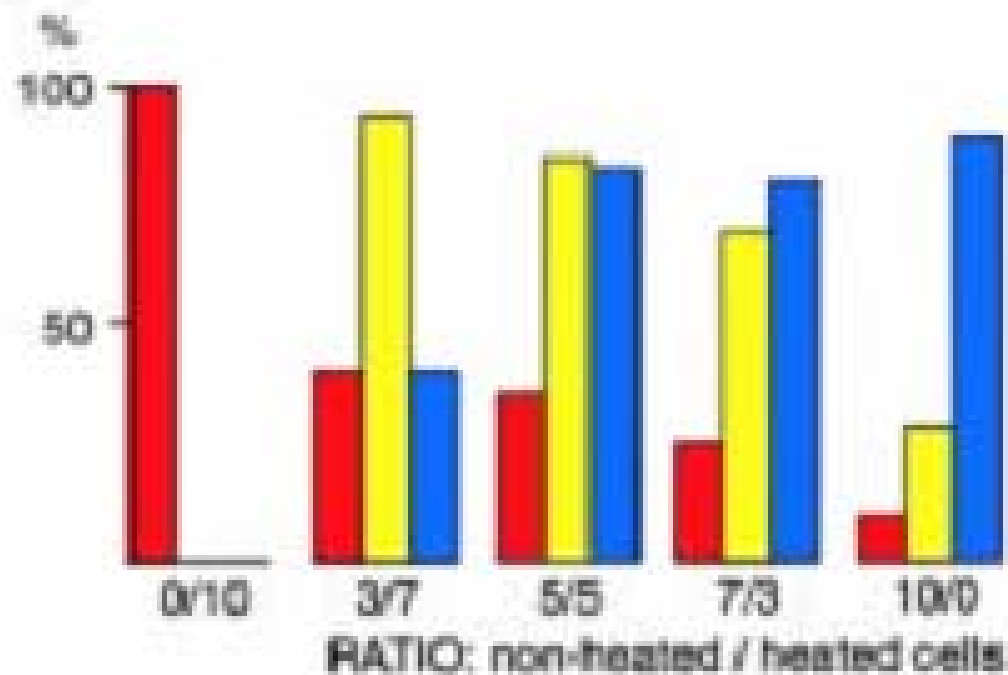
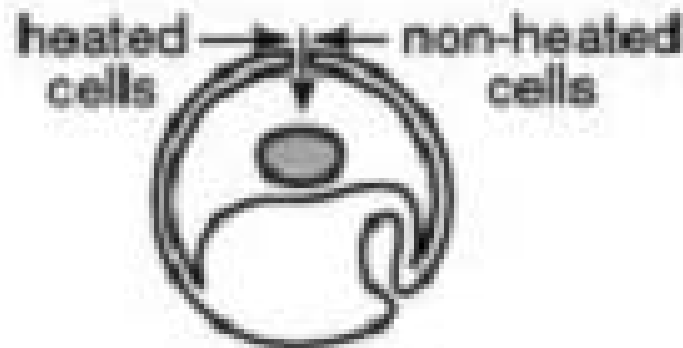


Fig. 3. Vindication of the double gradient hypothesis by implantation experiments with heated and non-heated HeLa cells mixed in different ratios (After Saxén and Tolonen, 1961).

# 异源诱导者的来源及作用

诱导类型	来源
植物极化因子 (vegetalizing factor)	豚鼠骨髓(酒精提取物) 9 - 13 天鸡胚(30kDa 蛋白)
主要形成中胚层的结构, 如肌肉、脊索等	鱼鳔
	爪蛙培养过细胞的培养基
	蝶螺肝
	人肝脏、甲状腺
	豚鼠淋巴结
	HeLa 细胞人血清培养
	豚鼠肾, 鱼肾
	大鼠骨髓
	豚鼠心、肝、肾和小肠
	蛙皮肤



## 异源诱导者的来源及作用

神经化因子  
(neuralizing factor)

诱导前脑、  
中脑、后脑  
和脊髓等

豚鼠肝

HeLa 细胞

爪蛙卵和胚胎

小鼠肾

蝶螈脑、心

蛙腹部皮肤

鸽肌肉

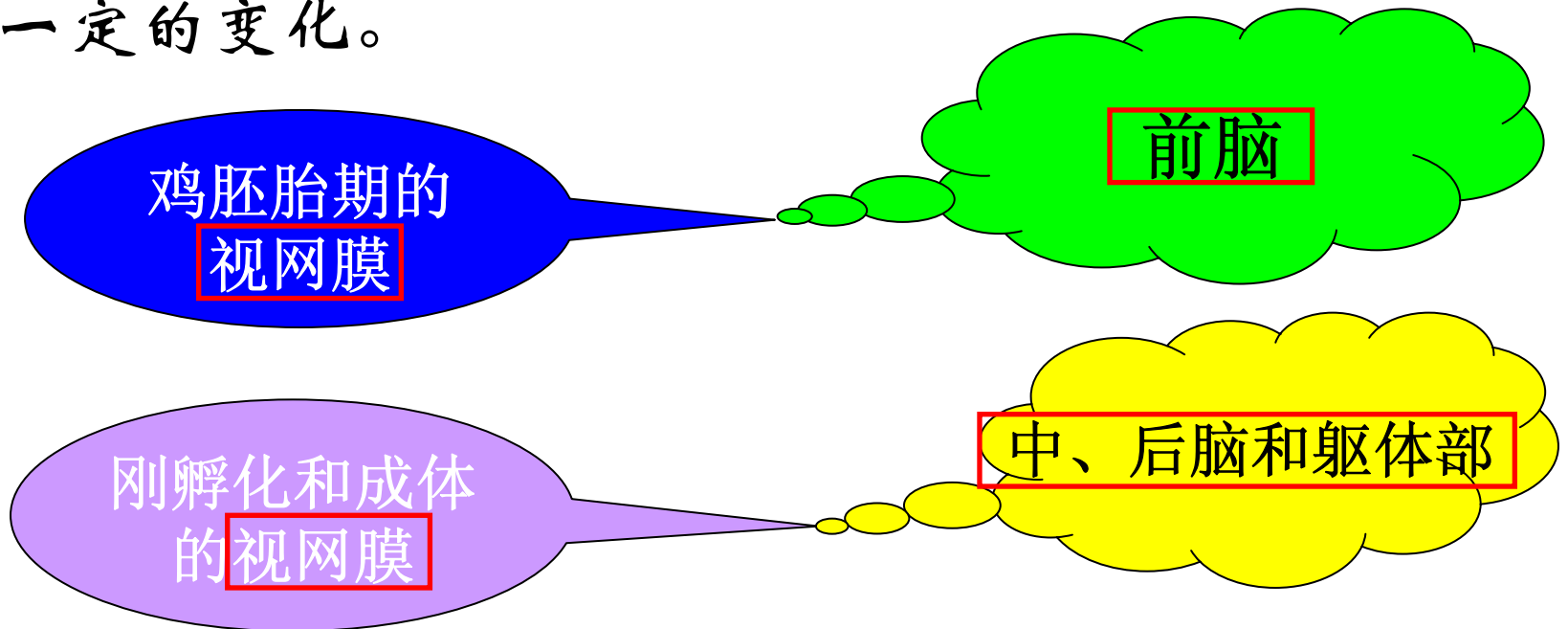
豚鼠肾

鸡胚

## 二、影响异源诱导者作用的因素

### 1. 年龄

从不同发育时期取得的相同组织的诱导能力发生一定的变化。



## ■ 2. 饥饿


经过饥饿的动物体组织其  
异源诱导者的效应明显改变。



前脑异源  
诱导者效  
应



饥饿三天的豚  
鼠肾组织



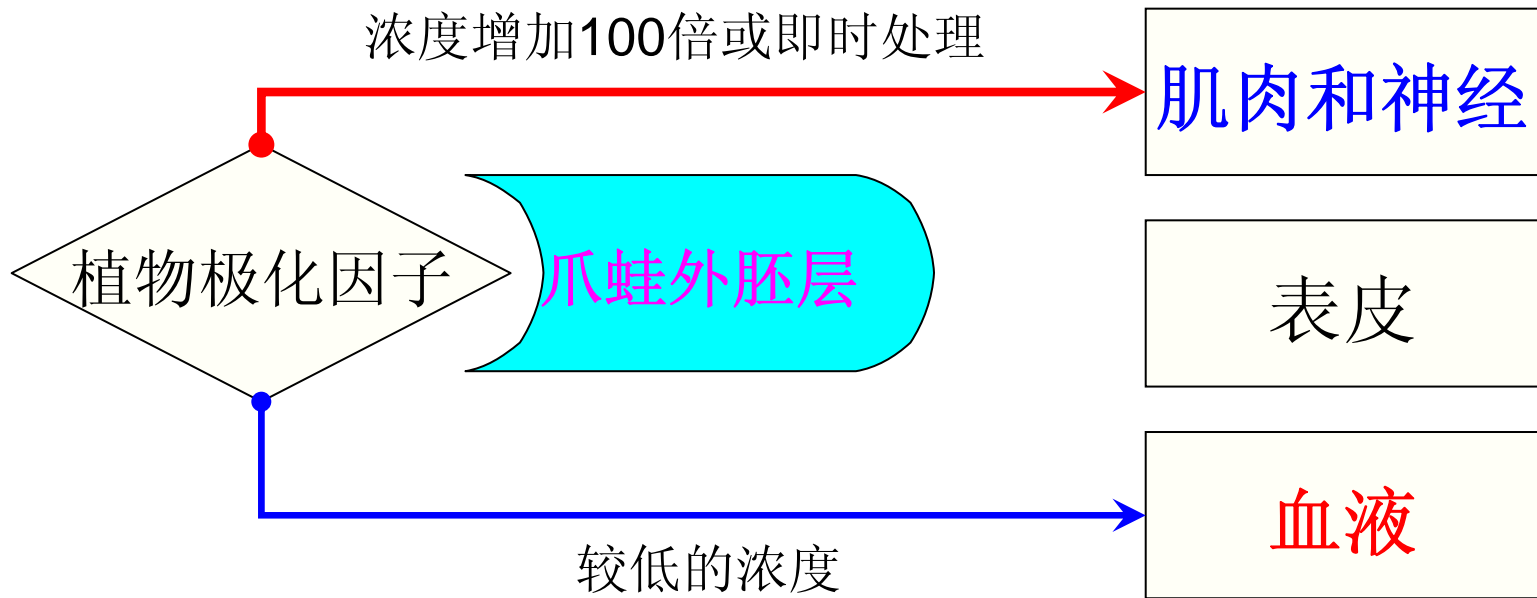
中、后脑和  
躯体部异源  
诱导效应

### ■ 3.其他因子

组织的恶性变化，体外培养细胞培养条件的变化，X光照射及芥子气处理引起的组织的变化等均可使其诱导活性与正常组织的不同。

芥子气的学名为二（苊一氯乙基）硫醚，具有大蒜或芥末的气味，芥子气进入体内后可以与体内DNA、RNA和某些蛋白质起烷化反应，使得细胞的代谢和功能发生障碍，产生变性、炎症和坏死。

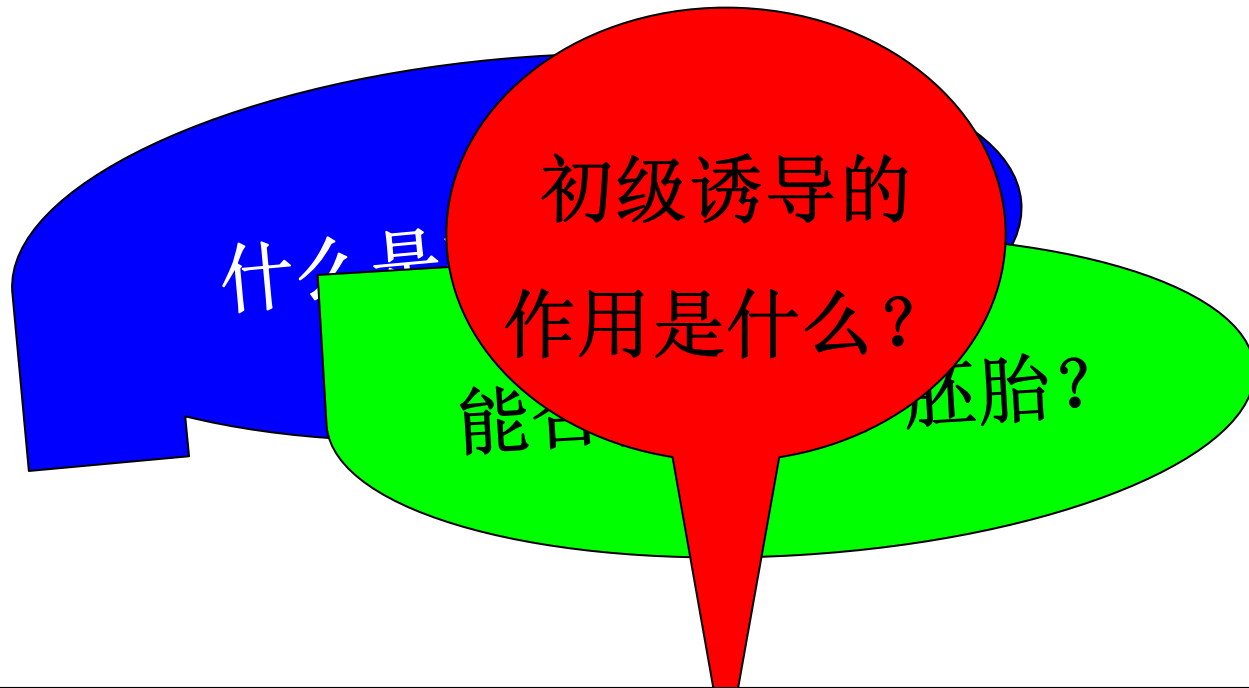
另外，同一异源诱导者在不同浓度或不同时间处理时，将对发育产生极其不同的影响。



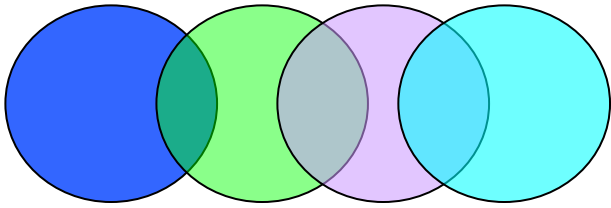
## 第四节 次级诱导和三级诱导



古希腊神话中的杂交人兽客迈拉



产生了神经管、背部中胚层和咽内胚层及其他组织，这些组织的形成为急剧到来的大量的诱导事件创造了条件。

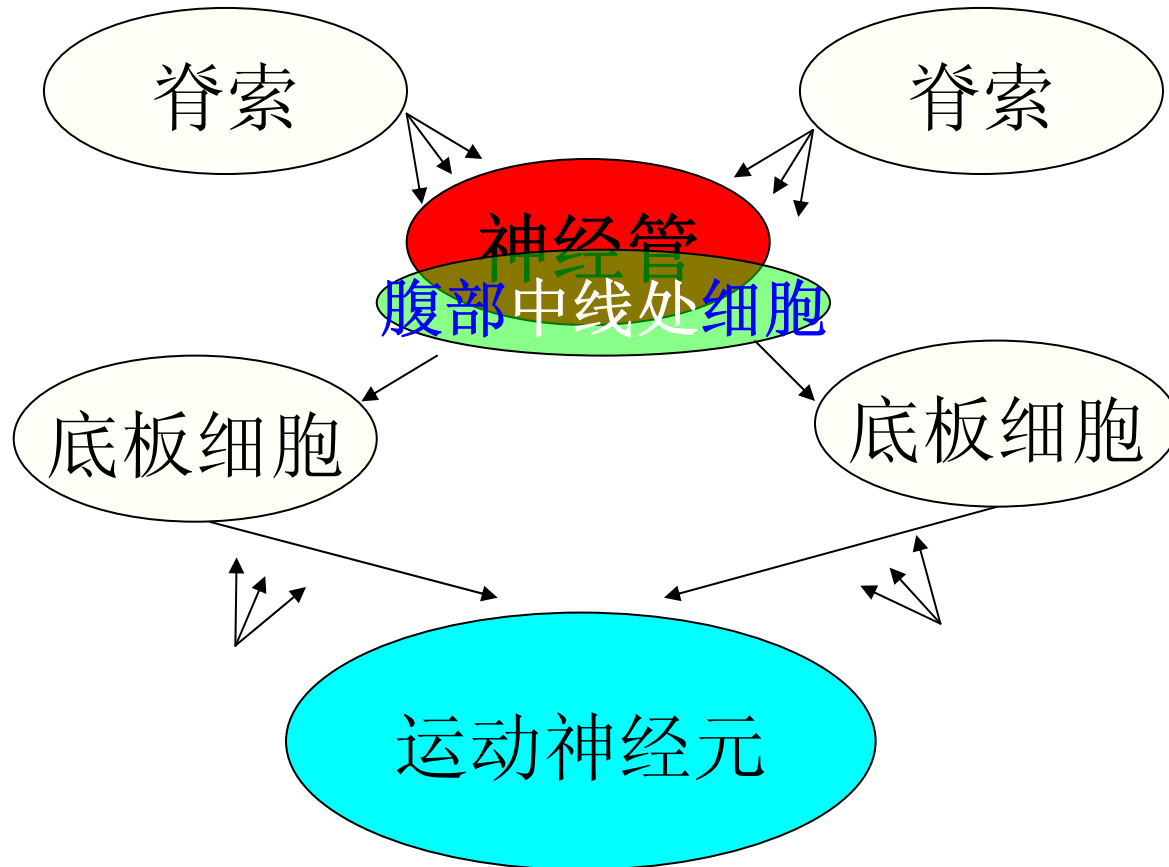


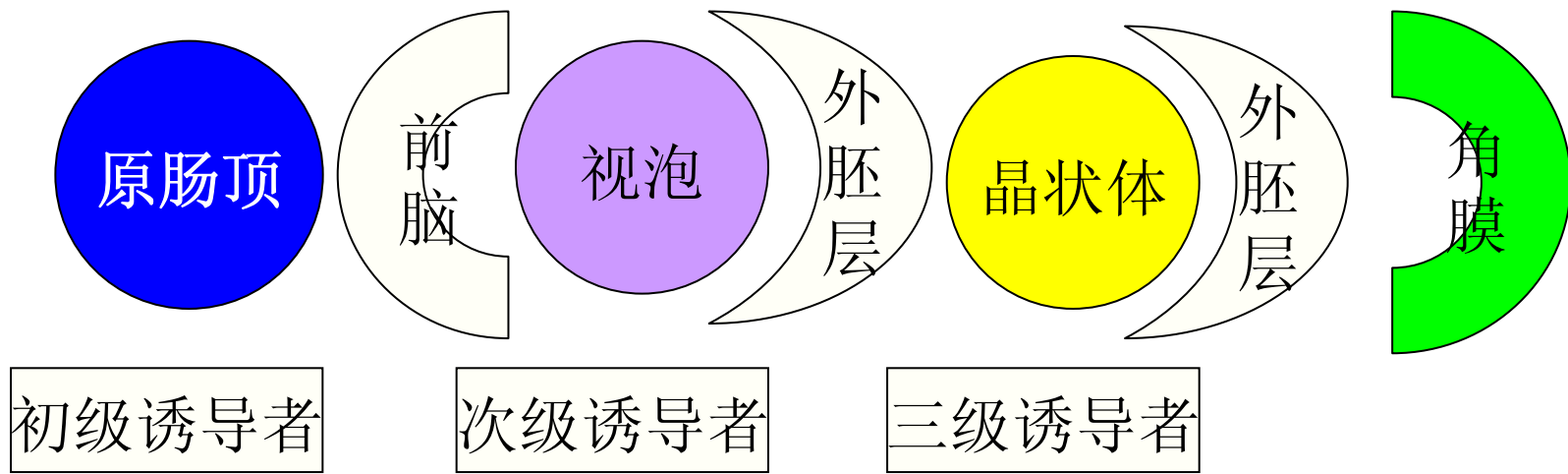
- **次级诱导 (secondary induction):** 通过一种组织与另一种组织的相互作用，特异地指定它的命运称为次级诱导。
- **三级诱导 (tertiary induction):** 次级诱导的产物又可作为诱导者，通过与相邻组织的相互作用进行诱导。



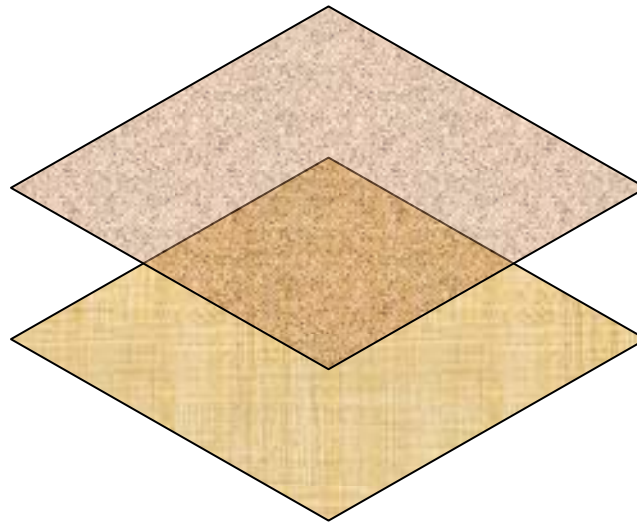
■一旦一种组织被诱导，它能再诱导其他组织。

已证明脊髓运动神经元的形成正是这样。

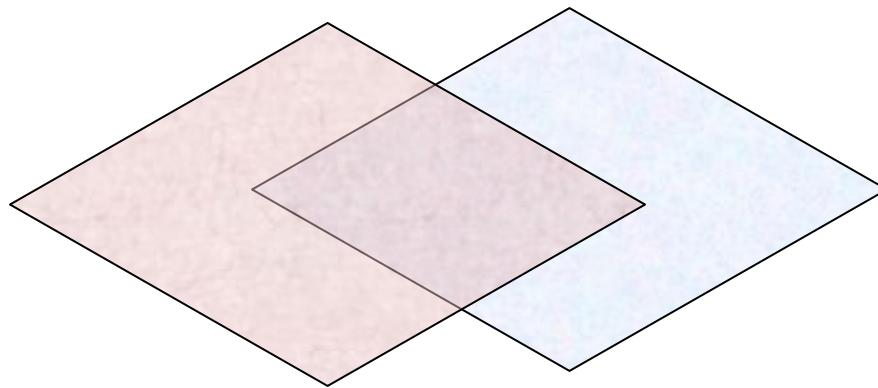




- 视泡是由原肠顶的前端诱导前脑向两侧突出而形成。
- 视泡形成后又诱导其上覆盖的外胚层形成晶状体。
- 晶状体和（或）视泡又诱导晶状体表面覆盖的外胚层形成角膜。

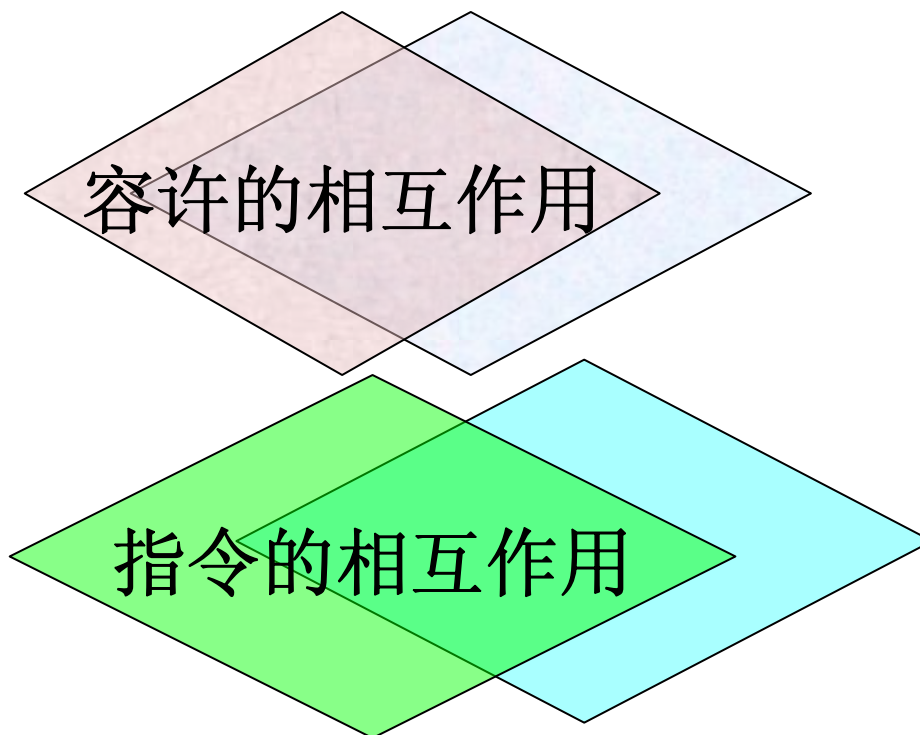


## 第五节 邻近组织的相互作用



■ 邻近组织的相互作用 (proximate tissue interaction)

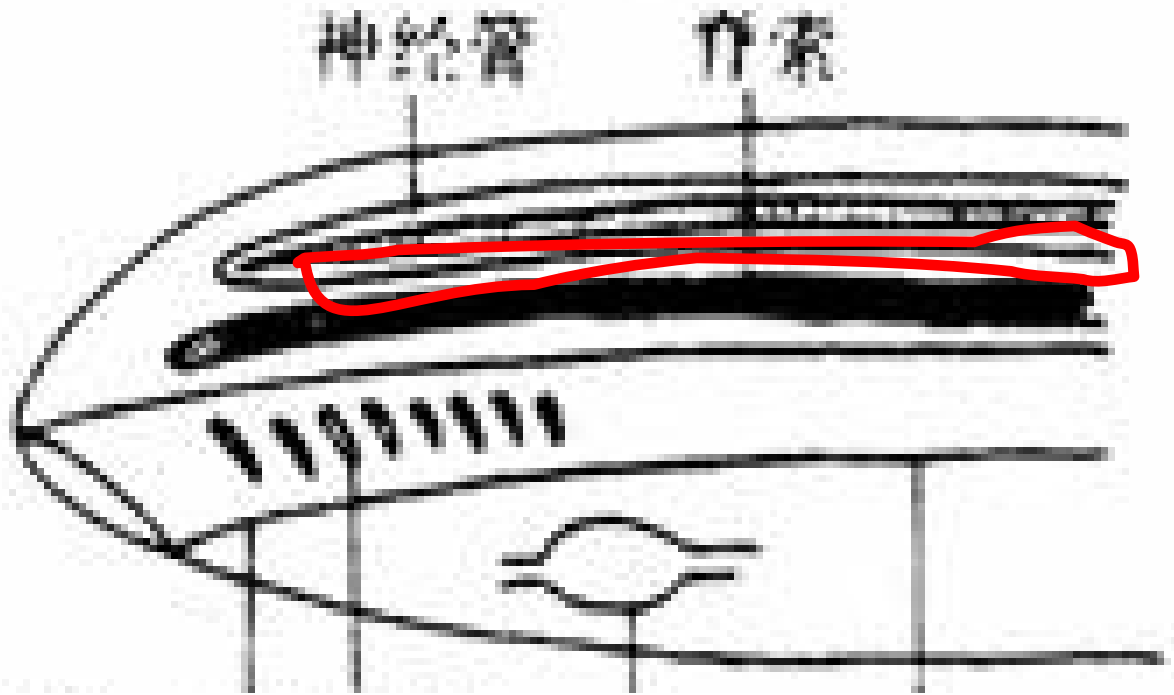
根据其性质可分为两种类型：



## ■ (1) 容许的相互作用(permissive interaction)

- 反应组织含有所有要表达的潜能，它只需要一个环境允许它表达这些特性。虽然它的表达需要某些刺激，但这不能改变它的后生型发育方向。

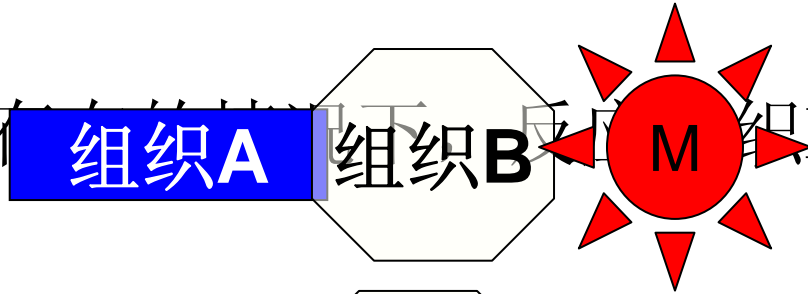




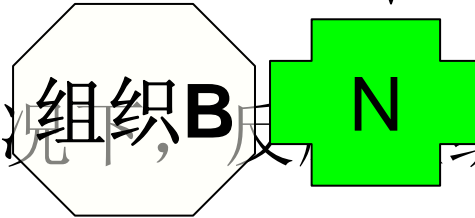
如在脊索诱导神经管的底板细胞的形成中，所有的神经管细胞都能对脊索的信号起反应，但只有那些邻近脊索的细胞被诱导。这些被诱导的细胞接收信号后表达一组不同于它们在未与脊索接触时表达的基因。

# 指令的相互作用的四个主要特性

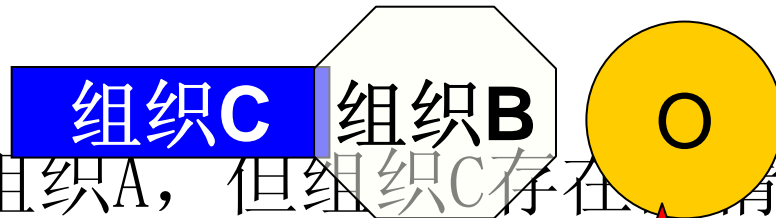
■ ① 在组织A存在的情况下，组织B以一定的方式发育。



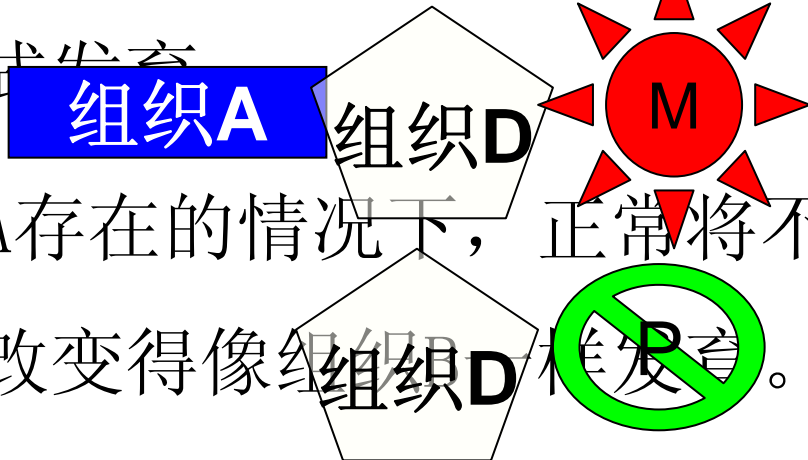
■ ② 在缺少组织A的情况下，组织B不以那种方式发育。



■ ③ 在缺少组织A，但组织C存在的情况下，组织B不以那种方式发育。



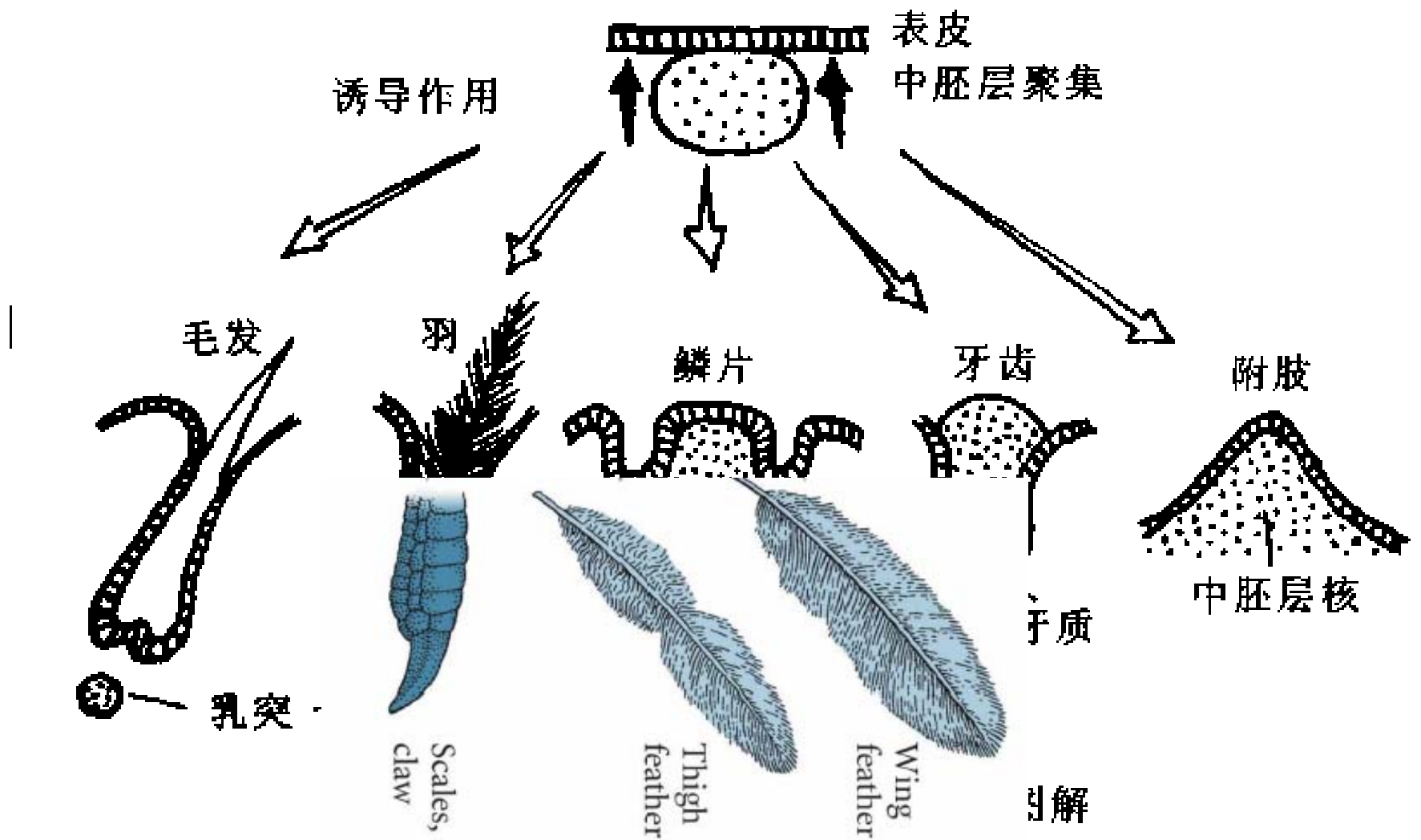
■ ④ 在组织A存在的情况下，正常将不同发育的组织D被诱导，改变得像组织D'样发育。



# 一、上皮和间质的相互作用

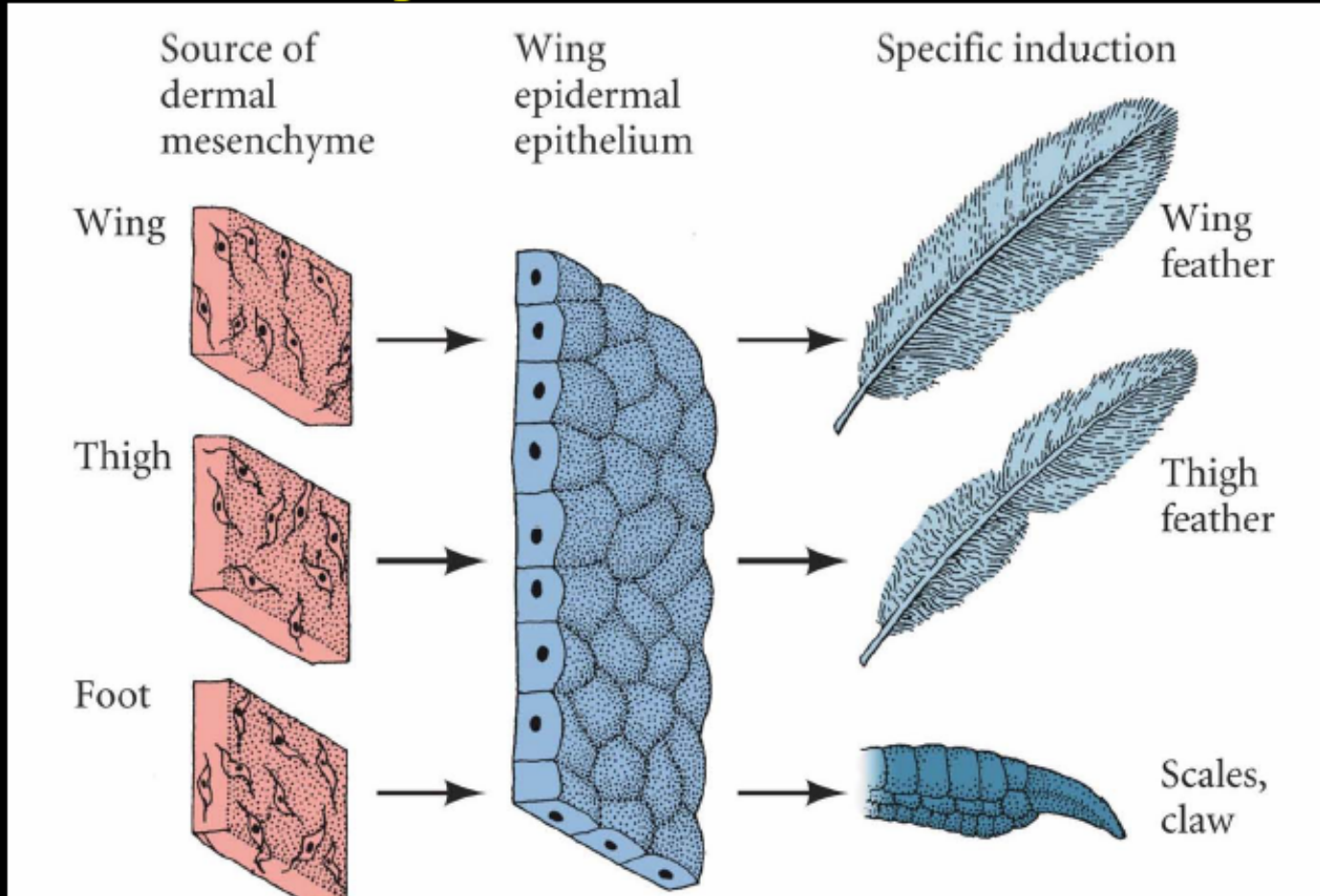
上皮成分	间质成分	器 官
表皮(外胚层)	真皮(中胚层)	皮肤的结构(毛发、羽、汗腺、乳腺)
表皮(外胚层)	间质(中胚层)	附肢
上皮(内胚层)	间质(中胚层)	消化管器官(肝、胰、唾液腺)
上皮(内胚层)	间质(中胚层)	咽部及与呼吸相关的器官(肺、胸腺、甲状腺)
输尿管芽上皮(中胚层)	间质(中胚层)	肾
颌上皮(外胚层)	间质(神经嵴)	牙齿





➤鸡的皮肤产生三种主要的皮肤结构，它们几乎完全是由外胚层细胞形成的，胸部宽大的羽毛，大腿窄的羽毛和足的鳞片及爪。它们在成体上的形态虽有显著的区别，但胚胎的来源却十分相似。

same responding tissue  
difference in signal (diff molecules, concentration, etc.)

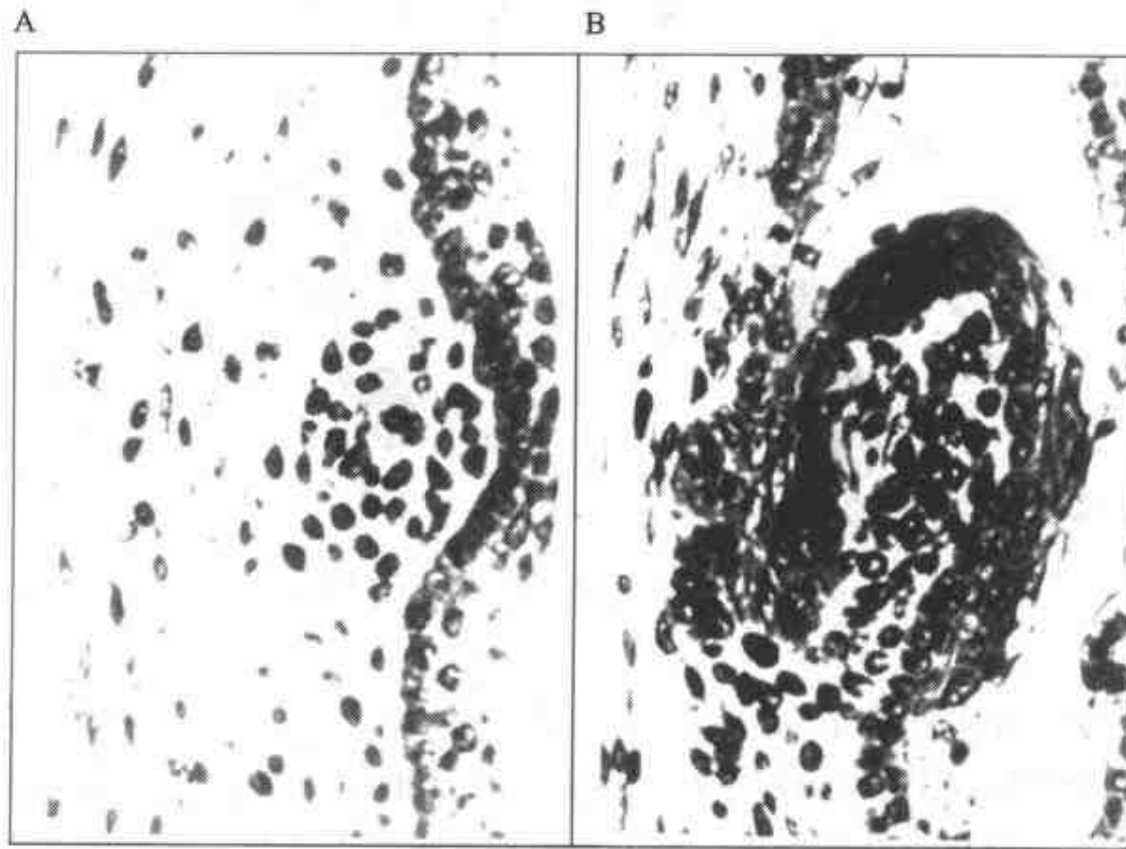


结果说明什么？

1. 鸡胚的表皮在遗传上具有产生两种结构的能力
2. 鳞片是爬行类皮肤的衍生物：鳞片是羽毛的前身

在异种移植的情况下，表皮细胞的反应受该种**本身遗传性**的制约。

从鸡胚中分离预定变为角膜的外胚层，与鸡皮肤的中胚层组合，外胚层产生鸡皮肤典型的羽毛芽基。

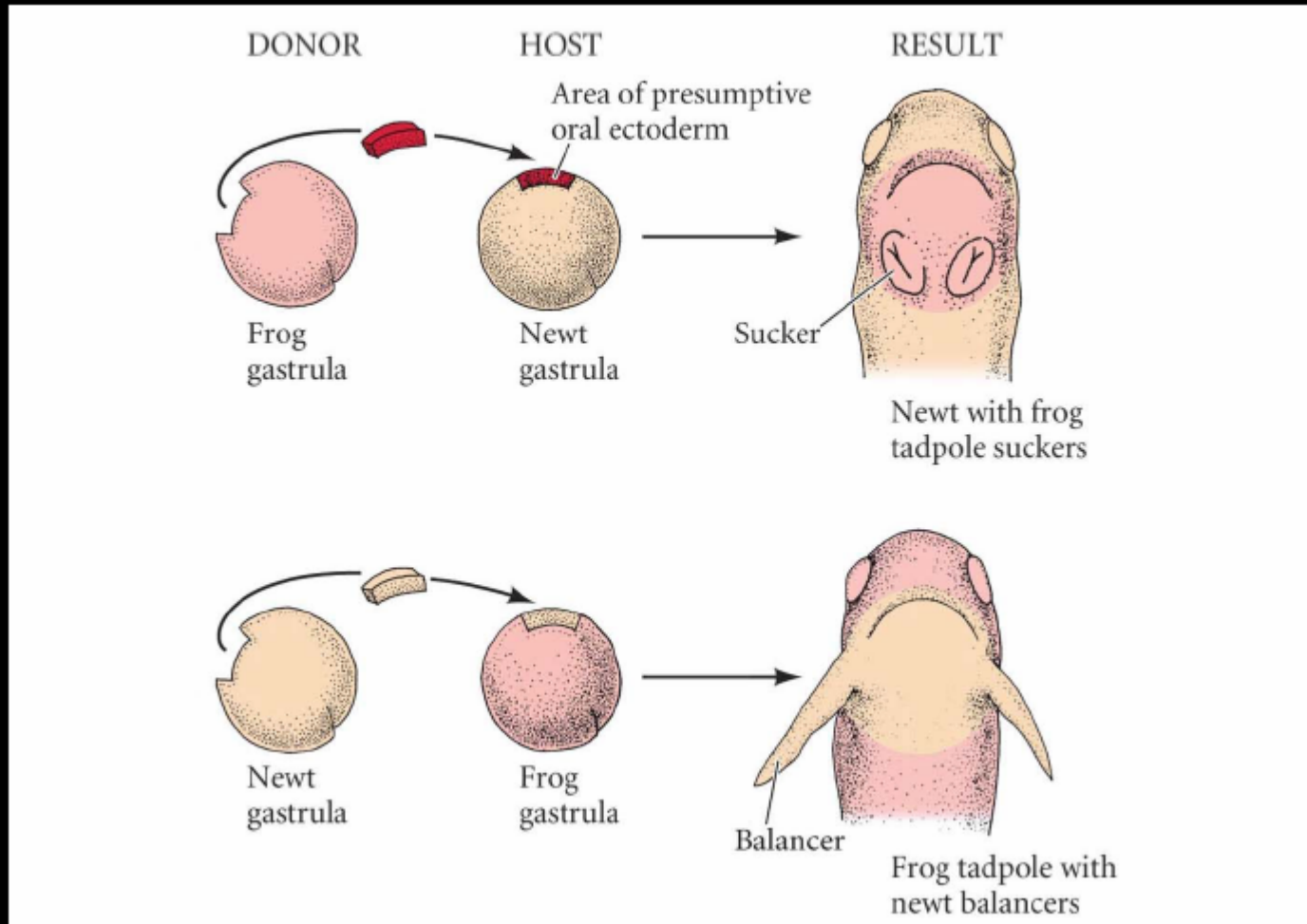


将同一外胚层与小鼠的皮肤中胚层结合，也出现羽毛的芽基。

图 9.6 异种移植实验证明间质指令表皮诱导作用的遗传特异性

# 异种移植实验

Response depends on the genetic program of the responding tissue



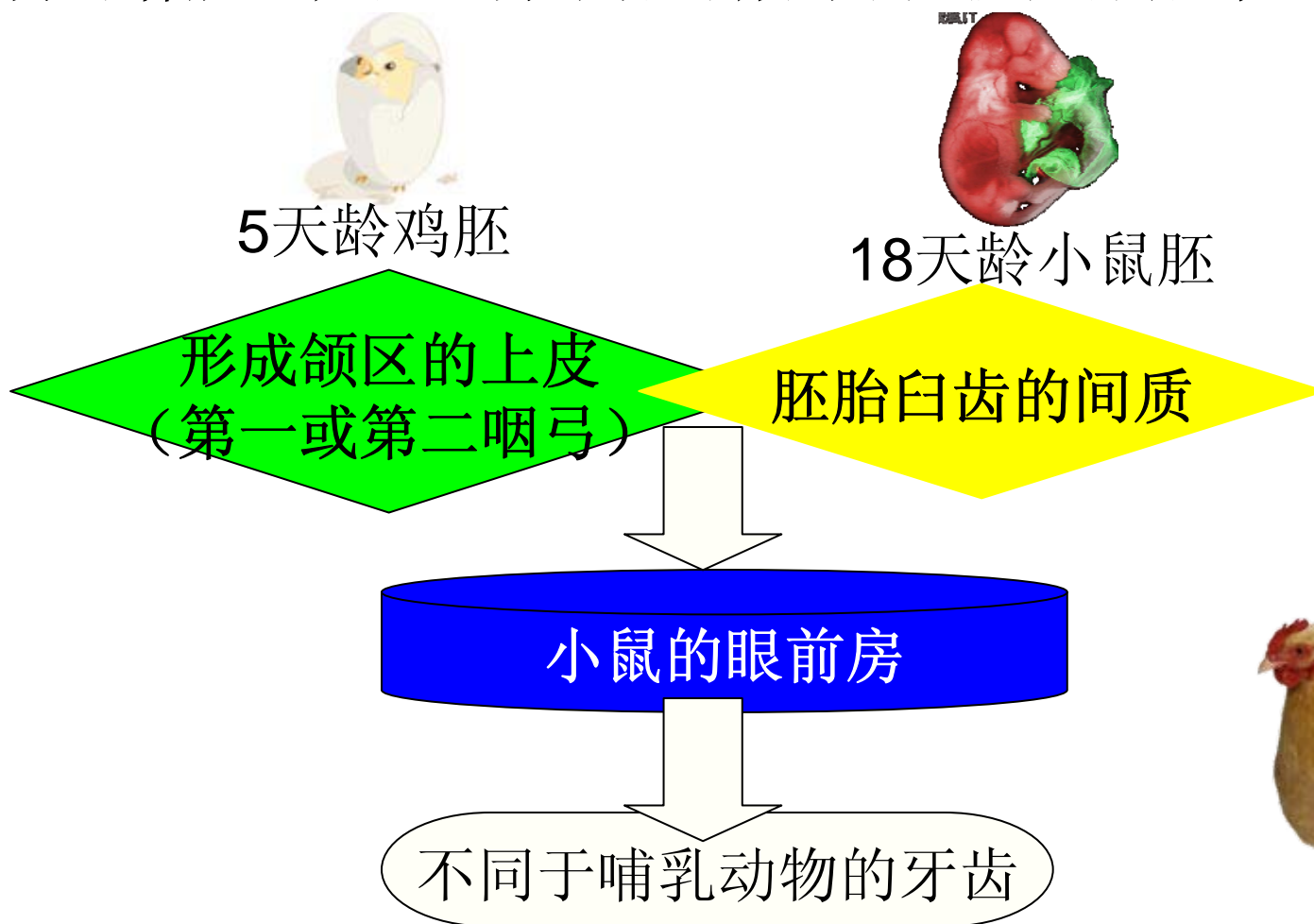
在蝾螈和蛙原肠胚预定口部外胚层区之间的种间移植，导致蝾螈幼体具有蝌蚪的吸盘，和蝌蚪具有蝾螈的平衡棒。

## 表皮细胞的反应受该种本身遗传性的制约

- 从上面的实验中我们可以得出这样的结论：间质送出的指令能穿越种的屏障。但上皮的反应是该种特异的。因此，器官类型的特异性(羽毛或鳞片)通常是由该种的间质控制的，而种的特异性通常又是被反应的上皮控制的。

# 表皮的分化还依赖于异源的间质

鸡的咽弓细胞不形成牙齿已近约10亿年了，但仍然保持了遗传的潜能，在合适诱导者的作用下起反应形成牙齿。



5天龄鸡胚



18天龄小鼠胚

形成颌区的上皮  
(第一或第二咽弓)

胚胎臼齿的间质

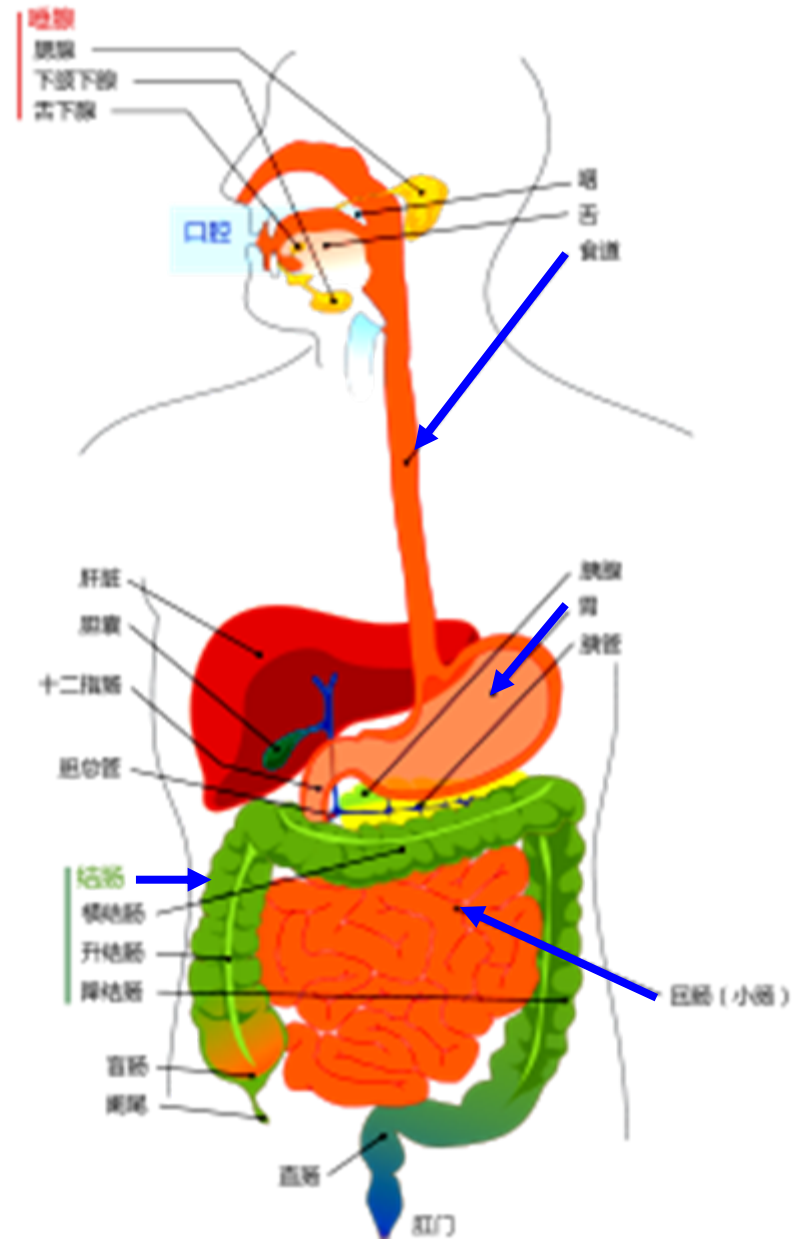
小鼠的眼前房

不同于哺乳动物的牙齿

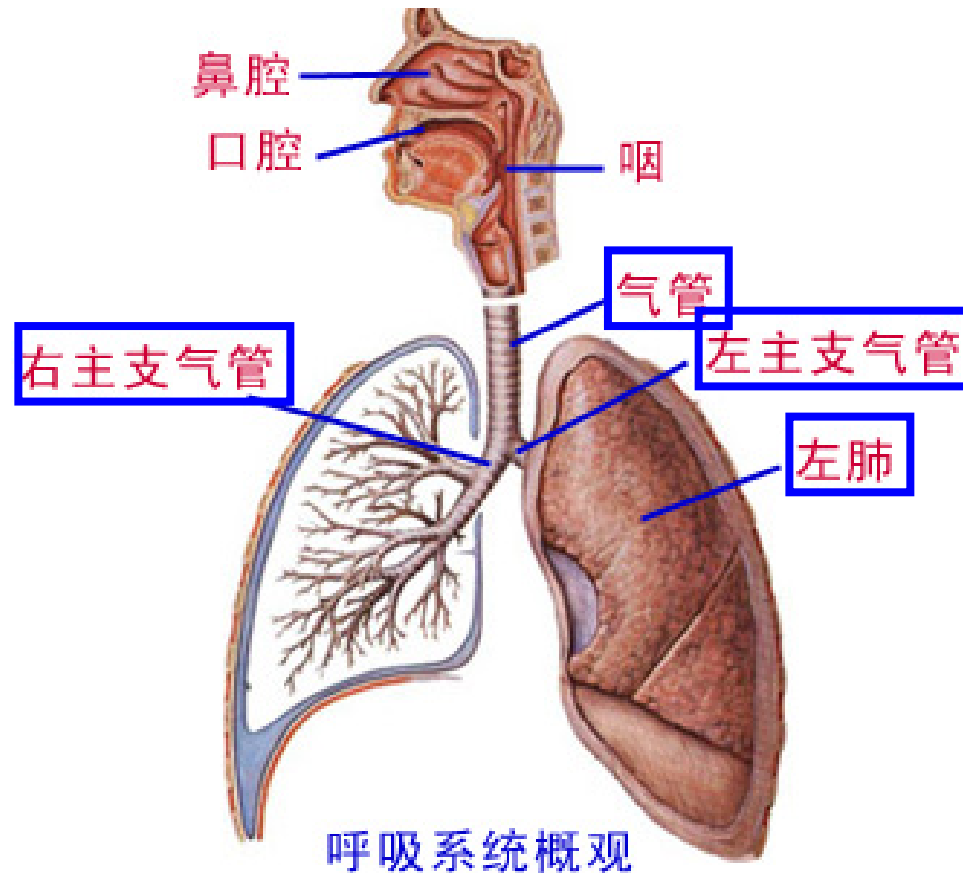


## 2. 间质指令上皮的分化

- 在内胚层管的形态发生中，内胚层上皮对不同区域中特异的间质起不同的反应。因而使消化管和呼吸管能在不同的区域发育出不同的结构。
- 由于消化管在不同区域遇到新的间质，它分化为食管、胃、小肠和结肠。



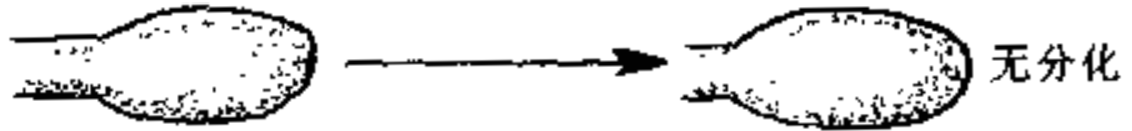
- 呼吸系统的发育极其明显地看到这种指令性的相互作用，间质对上皮的发育产生特异的影响。



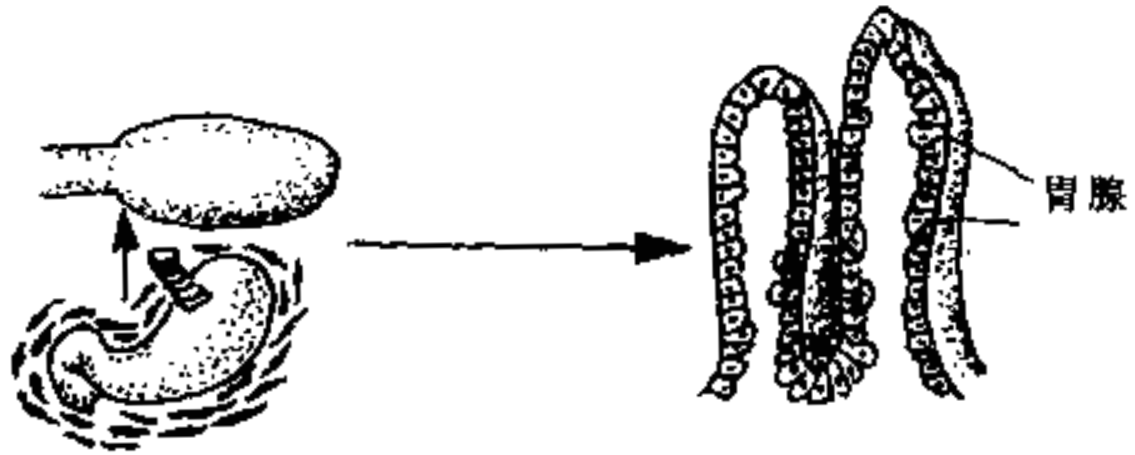


呼吸道上皮是极其可塑的，即使在与其他器官的间质结合时，也能发育成该间质的器官。

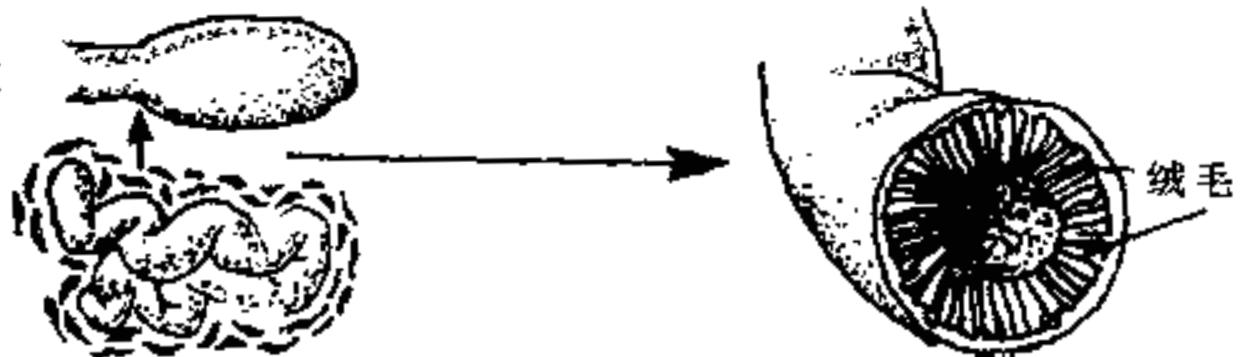
A 单独培养肺芽上皮



B 肺芽上皮与胃间质共同培养



C 肺芽上皮与肠间质共同培养



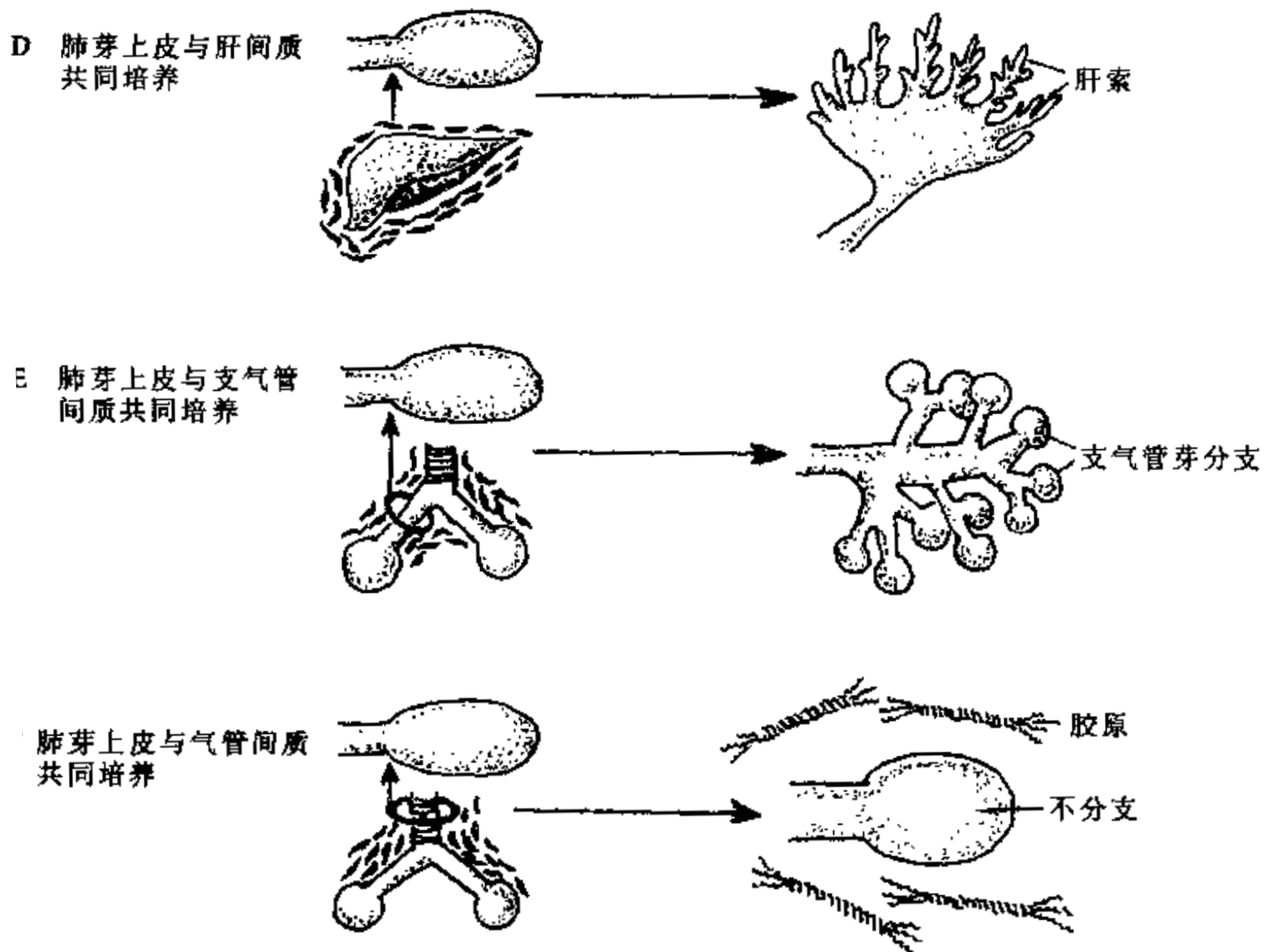


图 9.7 预定肺上皮能根据间质的来源分化

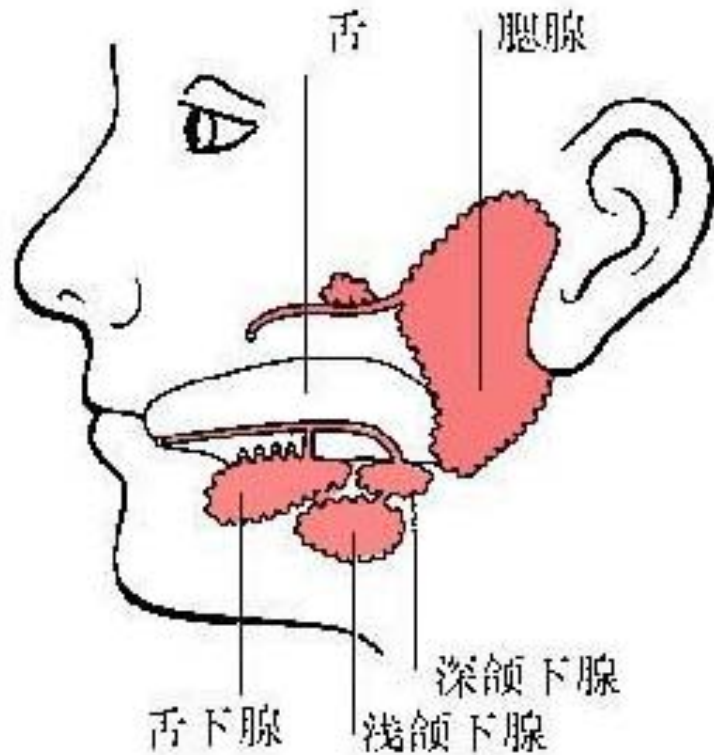
A. 当肺上皮在缺少间质细胞情况下培养时不进行分化 B-F. 肺上皮根据不同间质的特性进行分化

## 二、间质和腺上皮的相互作用

- 上皮与间质的相互作用也发现于产生管的器官的形成中，如一些腺体，甲状腺、胸腺、唾液腺、乳腺、胰和肝以及非腺体的肺和肾等。

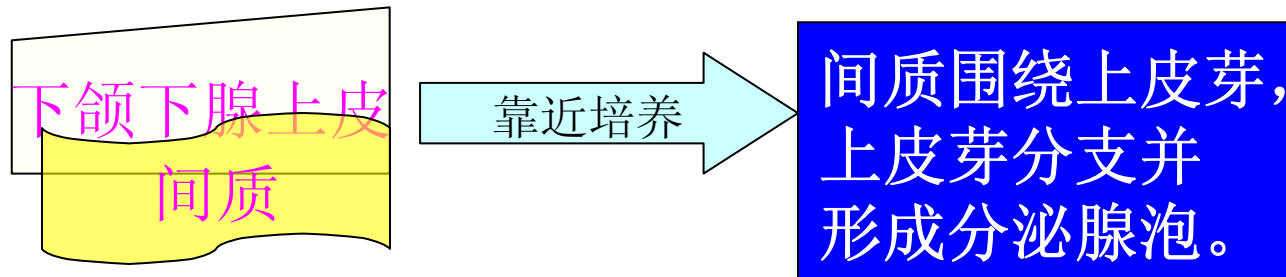
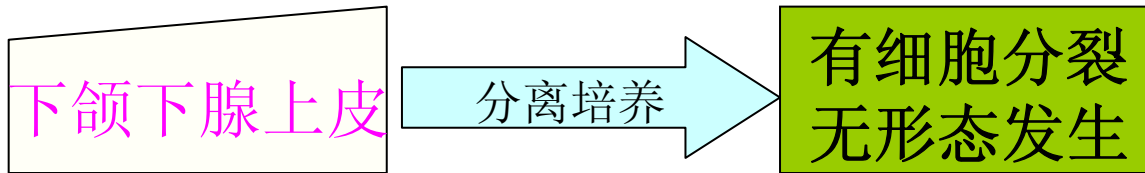
# 1. 唾液腺

■ 哺乳动物的唾液腺(salivary gland)包括腮腺、下颌下腺和舌下腺各一对。



下颌下腺的最初的原基是一对上皮芽，从舌的两侧向下进入结缔组织。芽体不久被浓集的细胞间质包围，腺原基的上皮部分开始分支，在每个分支的末端形成结节状增厚，生成叶，叶重复分叉形成分泌小球，而分支则形成管道系统。

# 体外对下颌下腺上皮和间质分离培养



■在一般情况下，只有同源间质使唾液腺上皮芽按唾液腺特有的类型进行分支。

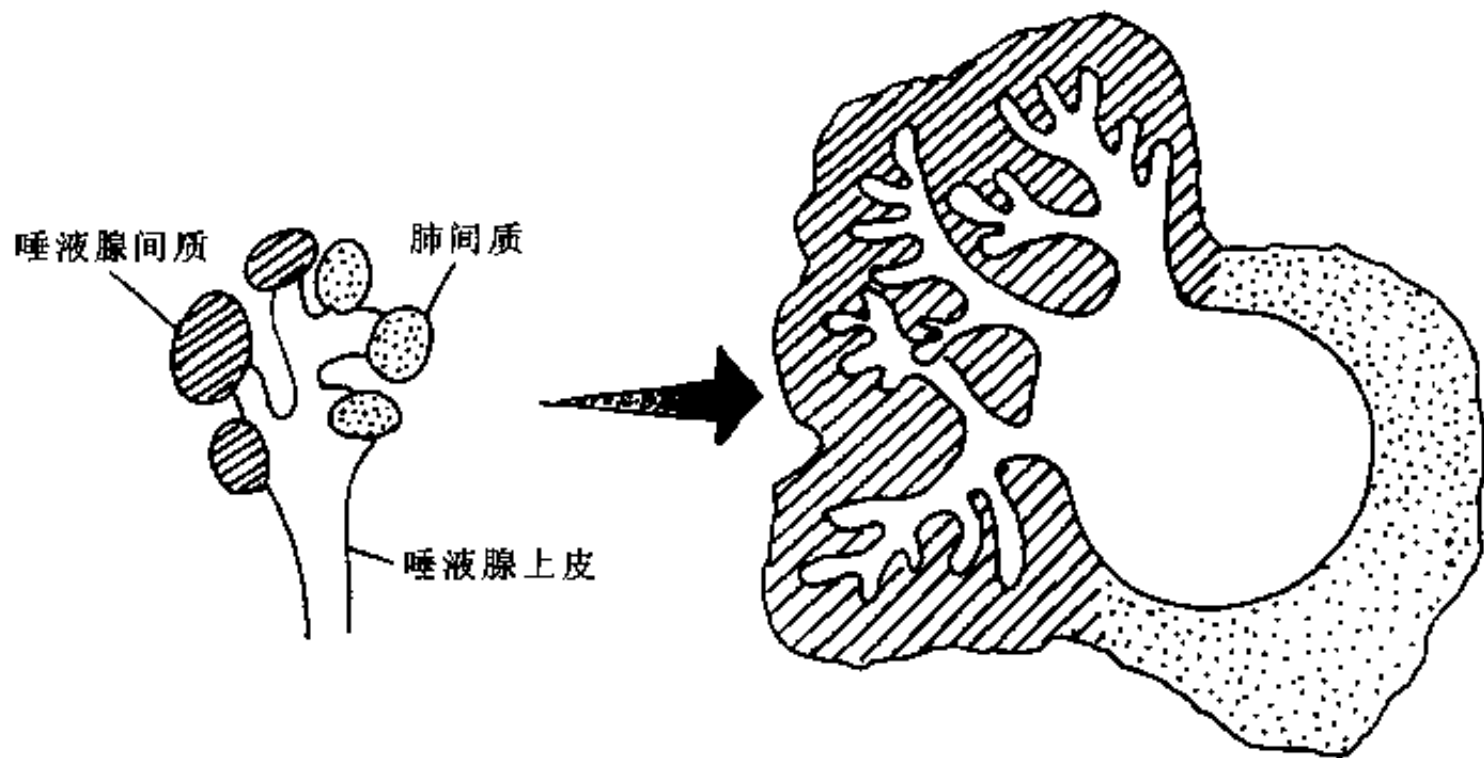
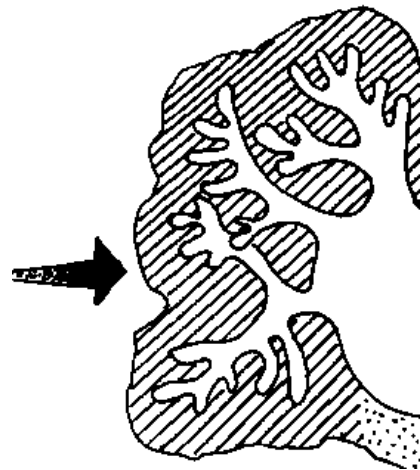


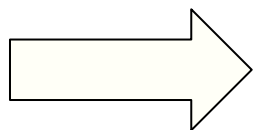
图 9.8 唾液腺上皮的发育

一侧与唾液腺间质接触,另一侧与肺间质接触进行培养,结果和唾液腺间质接触的上皮呈现唾液腺特有的分支,而和肺间质接触的上皮则完全不发育出分支

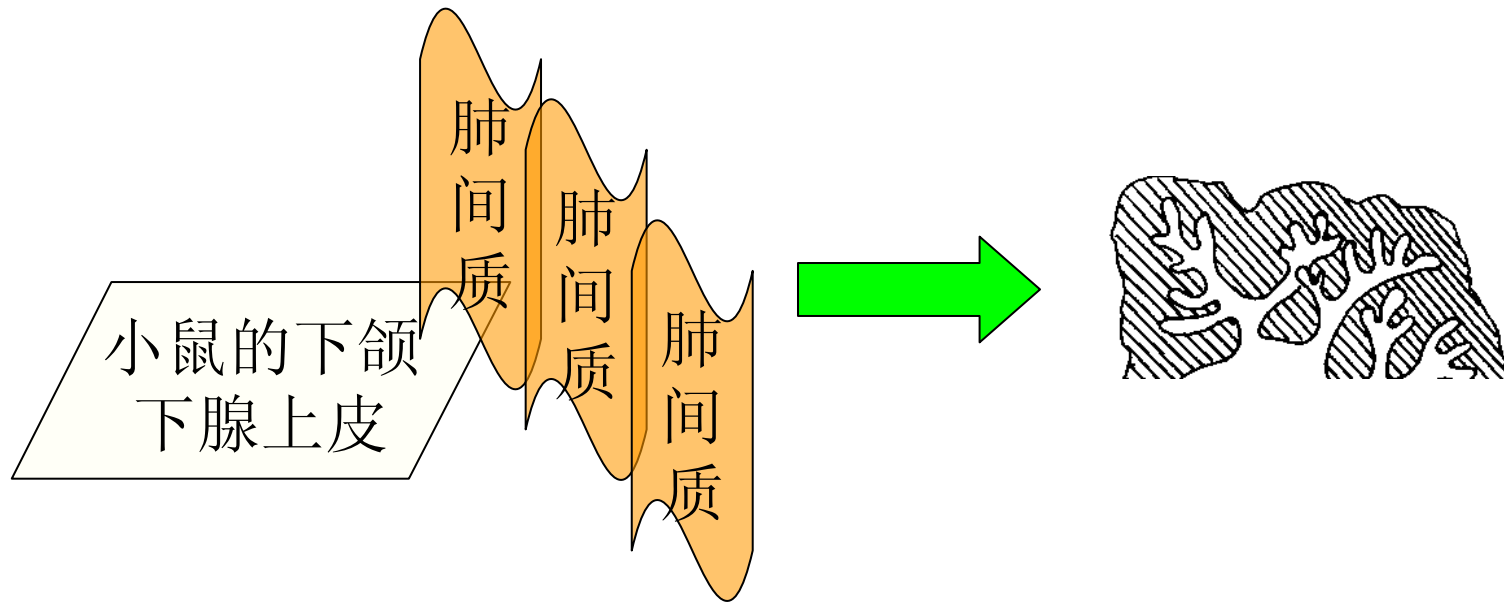


只是形态上的区别  
还是已发生唾液腺  
生化方面的分化？

上述唾液腺间质促进异源(乳腺)上皮分支的形态发生的能力表明，这种间质对于唾液腺的形态发生具有关键的和独特的促进作用。其他大部分间质不能使唾液腺上皮正常生长和分化。



唾液腺的发育属于指令的相互作用



■ 证明:唾液腺上皮对同源间质的要求并不是十分专一的。唾液腺上皮所具有的分支特点受遗传性支配,是已决定了的。而间质的作用只是提供它形态发生所需的适宜环境。唾液腺间质和唾液腺属于容许的相互作用。

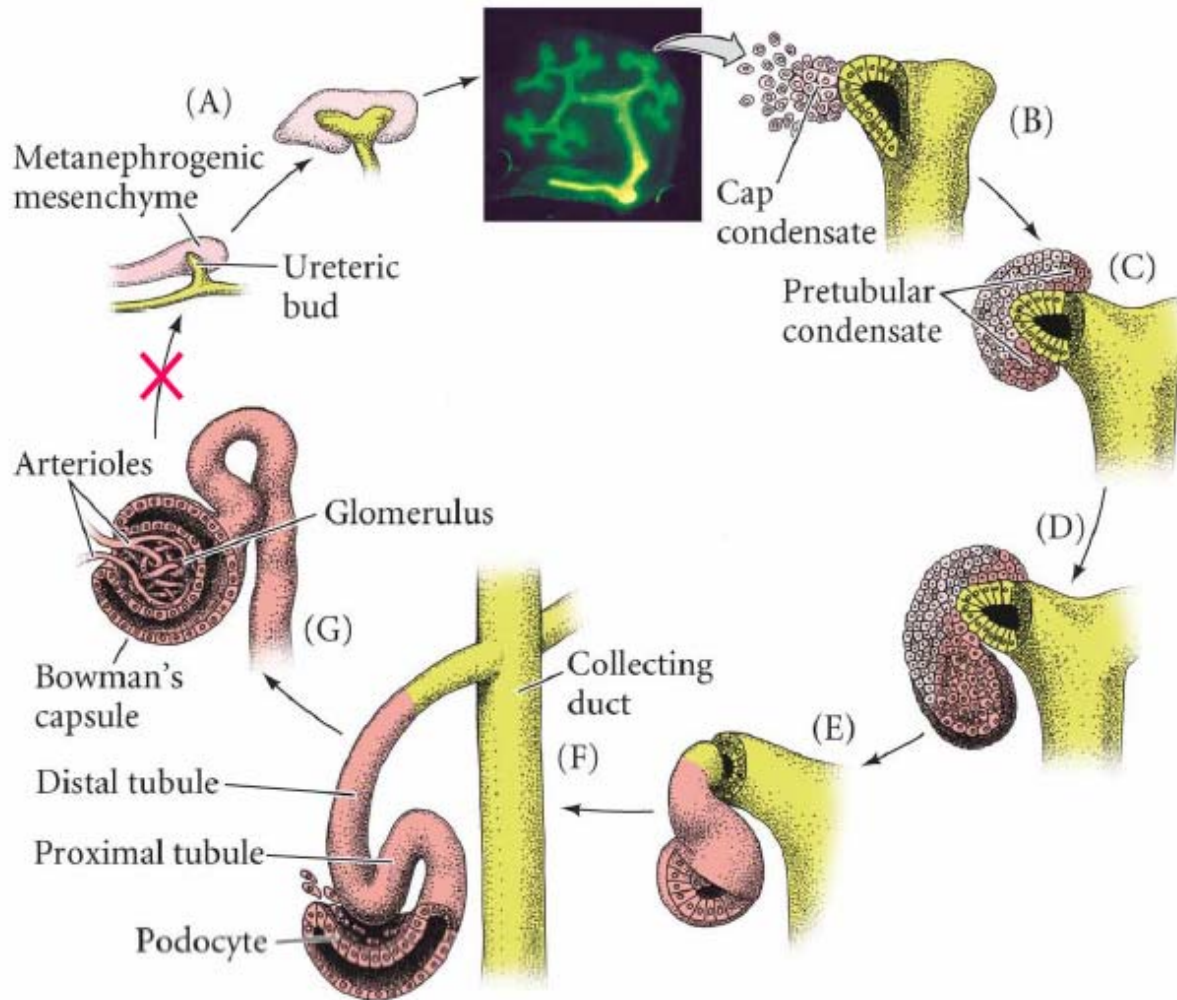


■ 以上三个实验表明：

- ①唾液腺间质能特异地引起上皮分支；
- ②唾液腺上皮必须接受足够的间质刺激才能表达其分支的能力。

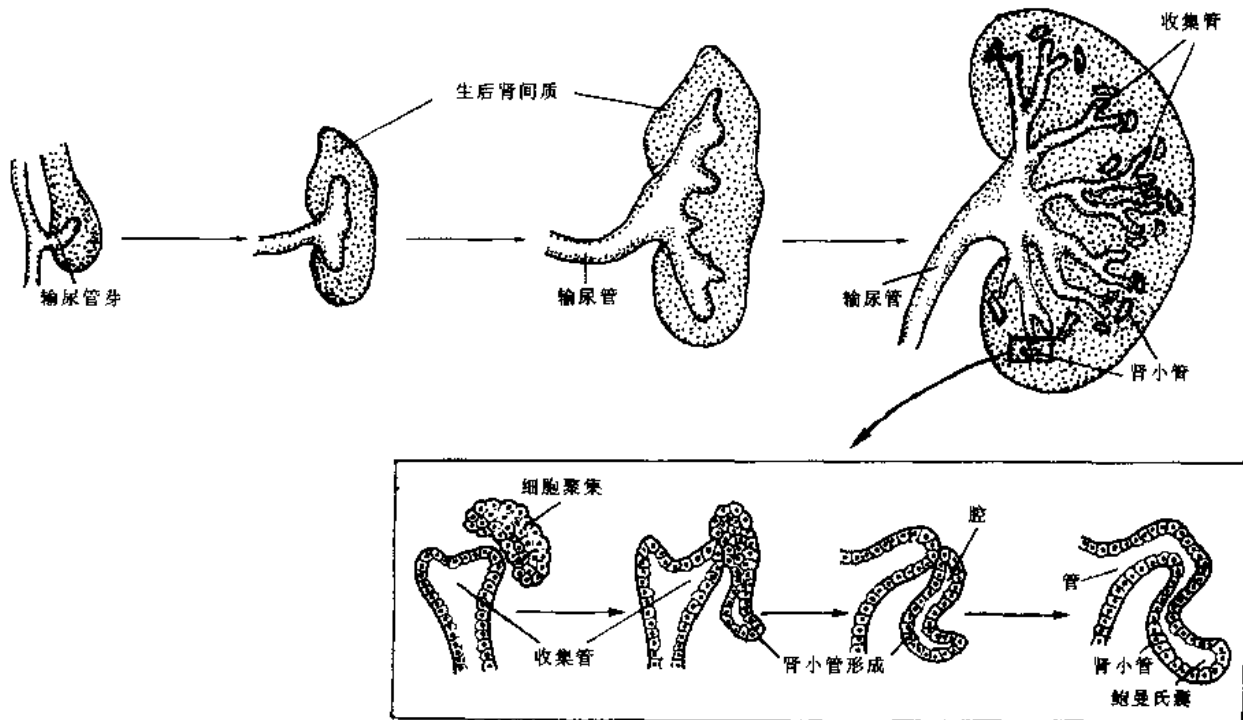
## 2. 肾

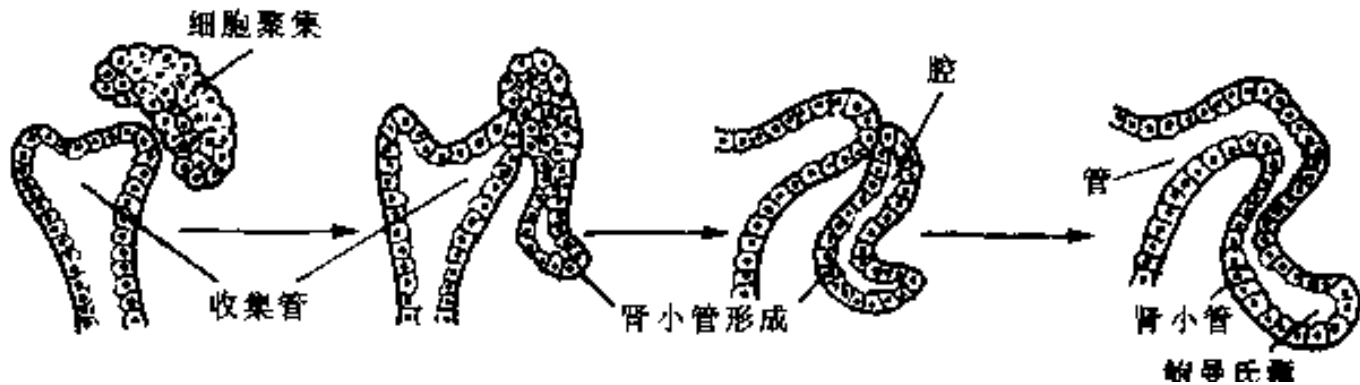
羊膜动物的后肾是由输尿管芽和生后肾间质这两个来自中胚层的组织相互作用和互惠诱导形成的。



值得指出的是：

- 1.肾小管的分化并不完全需要输尿管的诱导，大量的其他组织，如神经管、唾液腺间质和头部间质等将使后肾间质形成肾小管。这种相互作用是高度容许性质的。
- 2.输尿管芽的分支只有在生后肾间质的指令性的相互作用下才能进行。即使那些在其他组织中能诱导上皮分支的间质(如唾液腺间质)也不能引起输尿管芽分支。





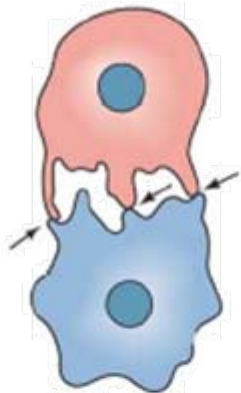
- 间质细胞转变成上皮是器官发生中不同寻常的事件，它发生于肾、生殖腺(在其内的间质形成性索)和间皮(是由衬附于体腔内的间质细胞产生的)中。
- 这样的变化通常涉及细胞外基质成分的改变。
- **细胞骨架** 也由一种间质细胞所特有的变为一种典型的上皮细胞的。通过这样的方式，松散的间质细胞被连接到一起，在基板上形成一种有极性的上皮。

# 三、间质和上皮相互作用的机制

## 1、上皮——间质诱导中贴近的实质

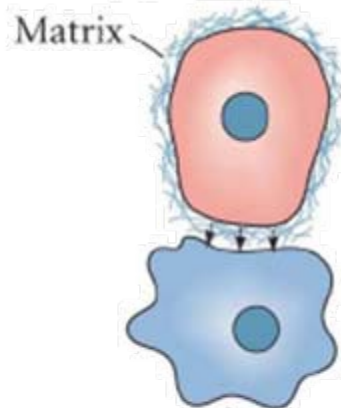
在贴近的诱导作用中，有三种类型的相互作用：

细胞与细胞的接触



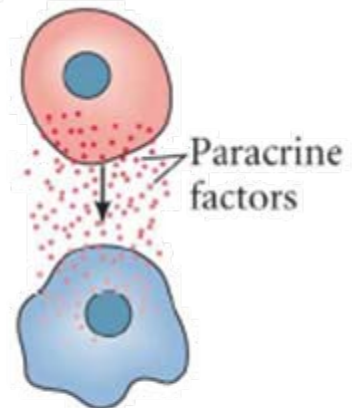
Contact between the inducing and responding cells

细胞与基质的接触



Matrix of one cell induces change in another cell

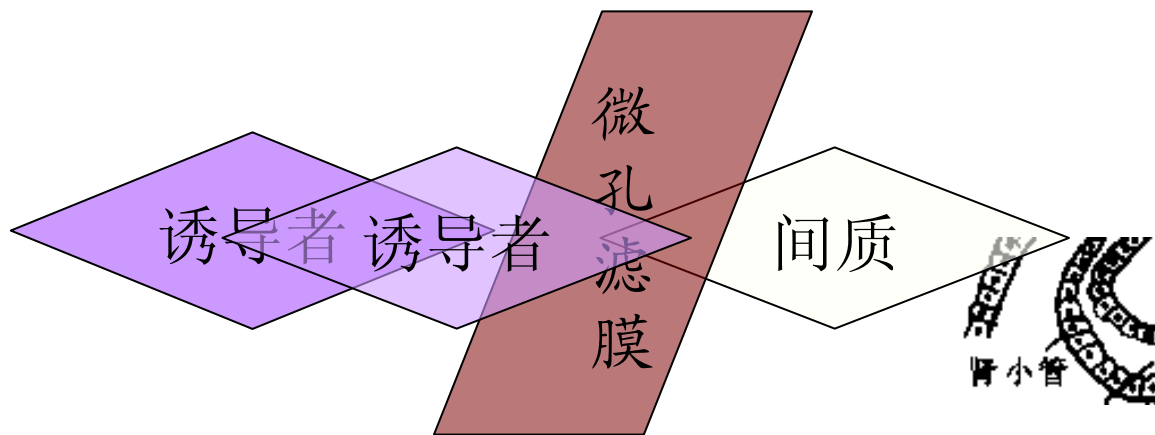
可溶性信号的扩散



Diffusion of inducers from one cell to another

## (1) 细胞与细胞的接触

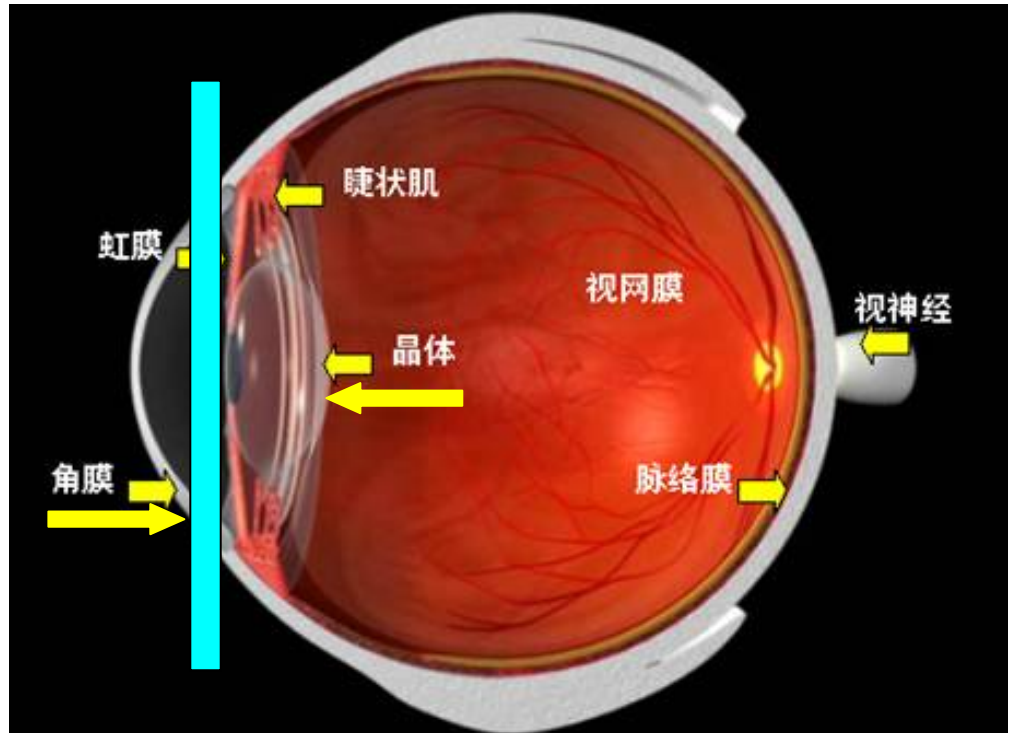
输尿管芽诱导肾小管好像是依赖于它们细胞的紧密接触。



## (2)细胞与基质的接触

在一些器官的发生中，可以看到一种类型的细胞的细胞外基质能引起另一组细胞的分化。

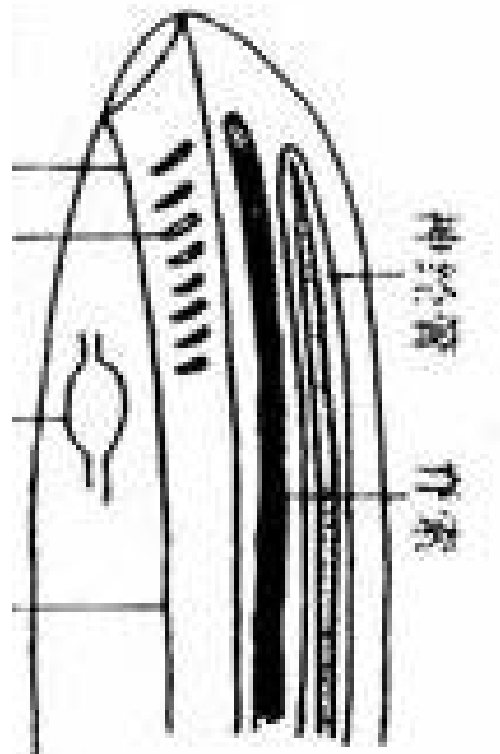
这些结果提示:角膜上皮细胞的表面从富含胶原的晶状体囊接收了一些指令。



### (3)可溶性信号的扩散

一些诱导系统并不需要接触，就可以发生作用。

- 例如脊索中胚层诱导其上方的外胚层形成神经管。在诱导组织和反应组织的细胞间未见接触，而且即使其间加入滤膜，诱导作用也能发生。





## 2. 分支形成的机制

现在认为：

间质通过劈开小叶和有选择地消化掉部分上皮组织的基板引起**裂隙**和分支的形成。

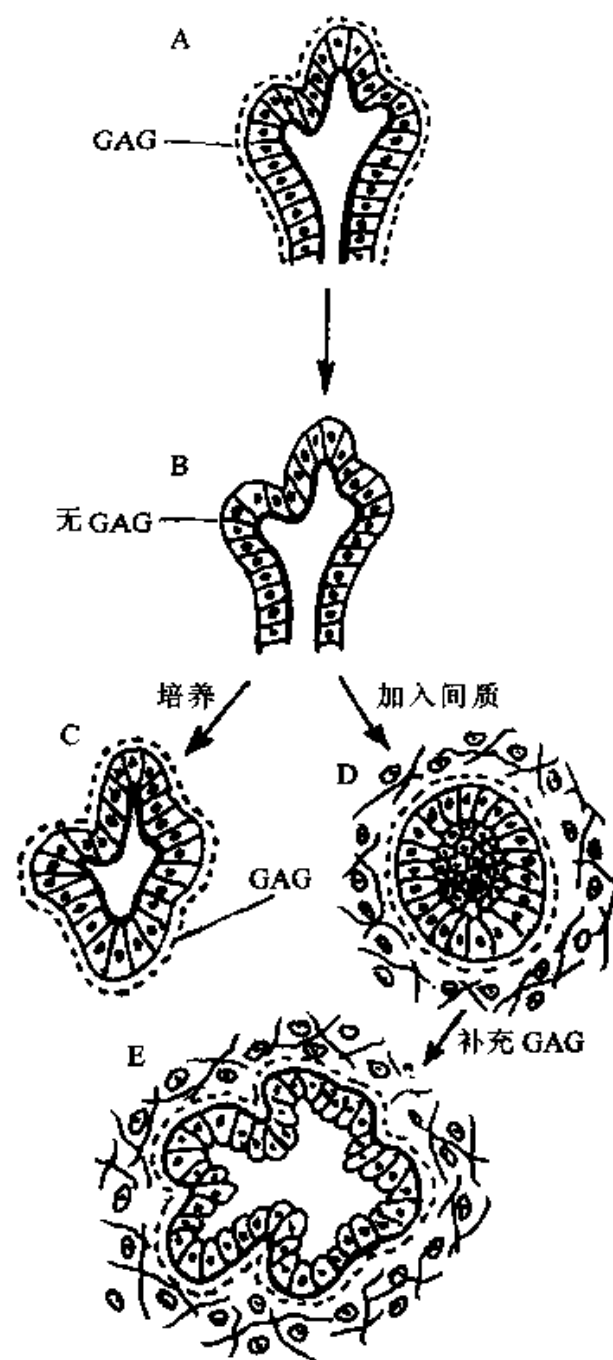
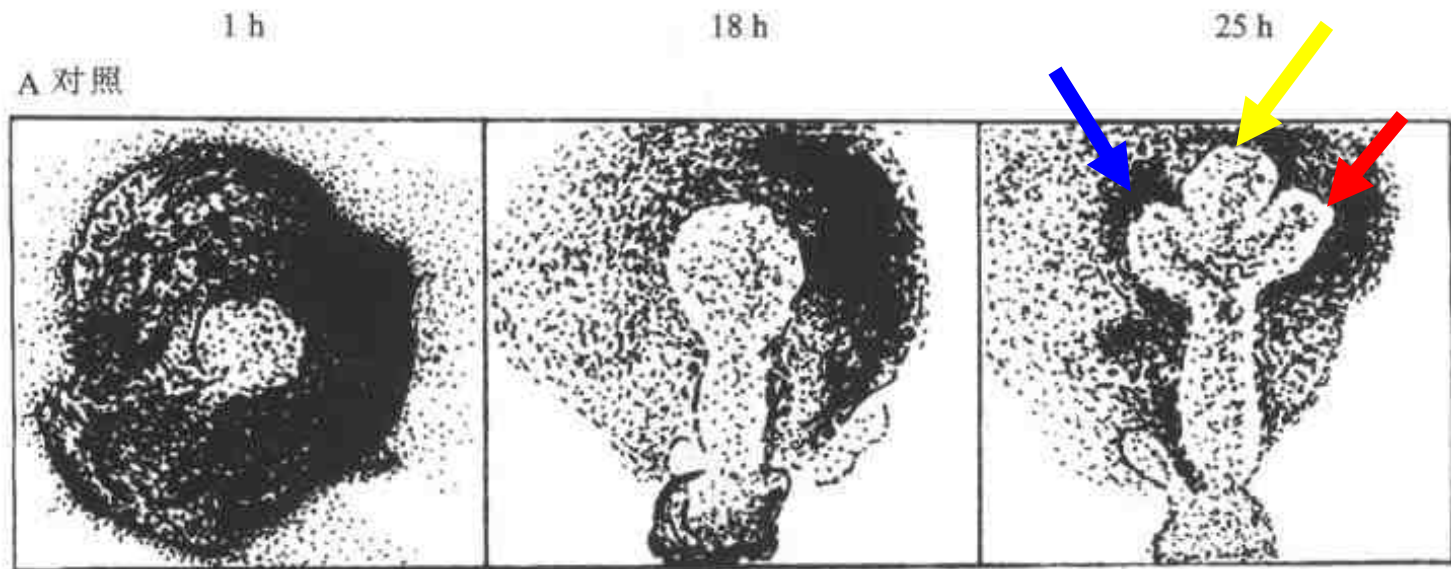


图 9.11 GAG 和间质对唾液腺形态发生的共同效应

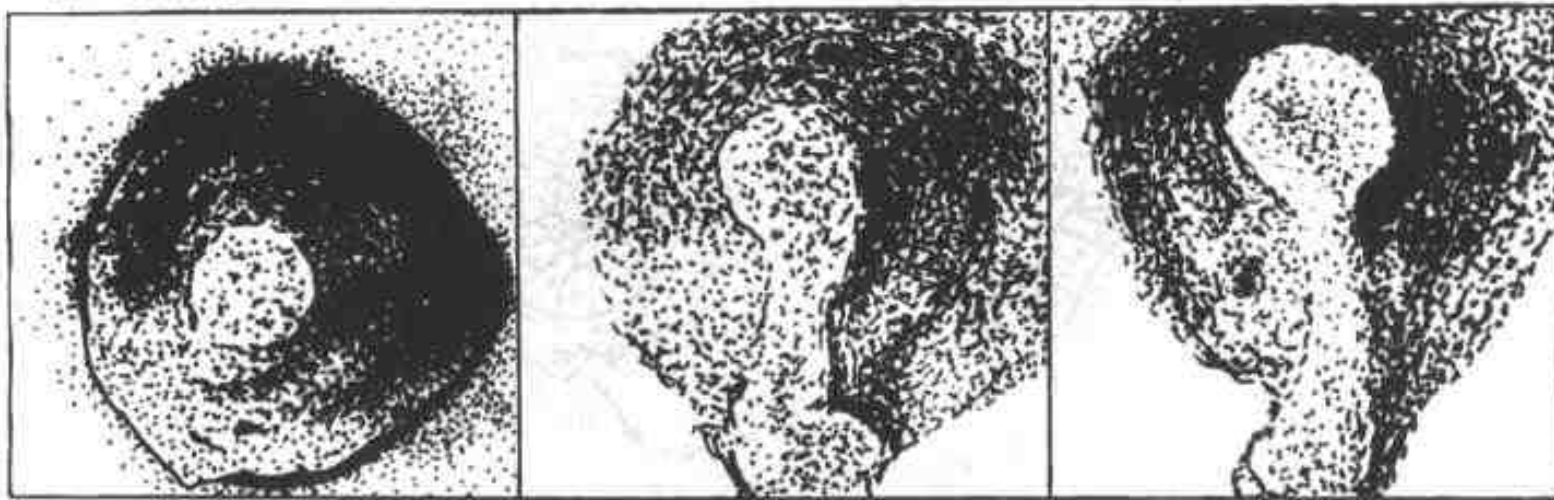
■ 裂隙的形成好像是由胶原控制的。

■ III型胶原纤维是由间质细胞产生的，它只聚集在小叶的裂隙中。另外，分支的伸长也可以通过保留或除去胶原分子被人工地调节。



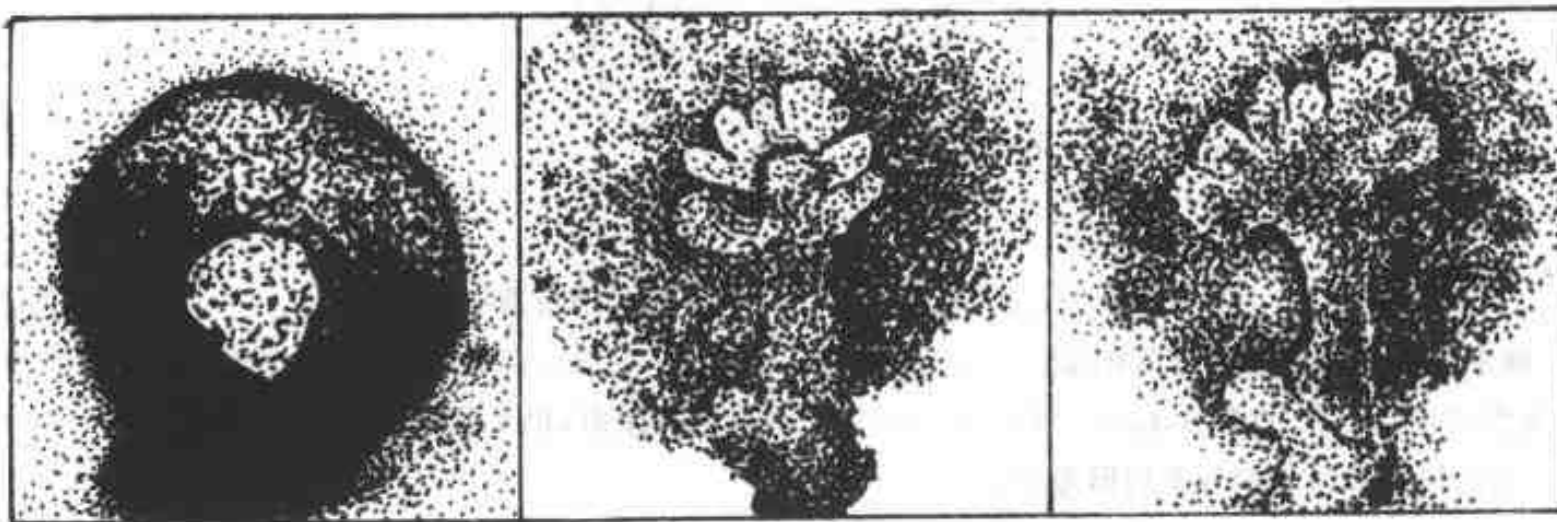
小鼠唾液腺正常发育图，25小时有三个大的小叶

B 加入胶原酶



当外源的胶原酶加入培养基中时，小叶生长但不分支

C 加入胶原酶抑制剂



当胶原酶抑制因子加入培养基中抑制内源胶原酶的活性时，形成超数量的分支

实验说明：裂隙的形成是由胶原控制的。

# 自学

## 第六节 单细胞水平的诱导作用

通常关于诱导作用的研究和讨论只涉及组织，现代有关果蝇和秀丽新小杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的发育遗传学研究证明，诱导作用实际发生于细胞-细胞的水平。

## 第9章小结

- 1、胚胎诱导？诱导者？反应组织？
- 2、感受性？初级感受性？次级感受性？
- 3、感受性的特性？
- 4、自动神经化和自动中胚层化？
- 5、异源诱导者？
- 6、次级诱导和三级诱导？
- 7、初级胚胎诱导的三个阶段？
- 8、组织者？
- 9、邻近组织的相互作用？
- 10、器官发育过程中，上皮分支的机制？