

## 微型述评

# 视网膜发育与形成的“镶嵌模型”

殷咏仪<sup>2)</sup> 华茜<sup>1)\*</sup>

( <sup>1)</sup>视觉信息加工开放实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; <sup>2)</sup>香港浸会大学生物系, 香港)

**摘要** 视网膜上不同种类的神经细胞为秩序分布. 在胚胎发育过程中, 如何能形成这种有秩序的空间分布对于眼睛和视网膜的发育至关重要. 研究表明, 眼睛和视网膜的发育与形成受多种基因的调控, 不同的基因决定了视觉系统发育的不同结构. 目前有报道认为, 动物的眼睛在空间和时间上是由不同组织和不同分化的细胞镶嵌而形成的.

**关键词** 神经细胞, 视网膜, 发育, 分子信号, 径向迁移和切向迁移, 细胞程序化死亡

**学科分类号** Q344

视觉系统的发育与形成是一个相当复杂的过程, 目前还不能确定有多少种基因参与调控该过程. 2000年初 Cook 和 Chalupa<sup>[1]</sup>提出了视网膜的“镶嵌模型”; Lupo 等在研究  $V_{ax}$ 、 $P_{ax}$  以及  $R_x$  基因的基础上, 几乎同时报道了眼睛的形成也符合“镶嵌模型”. 这些学说的提出, 使我们认识到, 视觉系统的形成是由多种基因参与调控<sup>[2,3]</sup>, 从而形成不同组织和分化种类的细胞, 并在此基础上“拼结”出动物眼睛的过程.

视网膜上的神经细胞是有秩序排列的, Cook 和 Chalupa<sup>[1]</sup>在视网膜形成的“镶嵌模型”中提出了三种产生视网膜神经细胞有秩序排列的机理: a. 在视网膜形成的初期, 某些特异细胞有丝分裂后产生的分子信号在空间上的正确分布, 是诱导其他细胞分化成为视网膜特定细胞的决定因素; b. 分化中的细胞进行径向和切向迁移到达视网膜基板 (laminar destination); c. 在迁移中发生位置错误的细胞通过程序化死亡而得到纠正.

## 1 分子信号在空间上的正确分布

发育中的苍蝇复眼, 邻近细胞之间的互相诱导 (inductive interaction) 决定了细胞分化的种类. 例如最先形成的光感受器细胞 (R8 细胞), 它们的排列很有规律, 是由一组分裂中的细胞通过侧面抑制 (lateral inhibition) 而形成的. 在此基础上诱导其他细胞进行分化, 最后形成昆虫的复眼. 同样, 鱼类视锥的“镶嵌模型 (cone mosaics)”也是很精密的,

Raymond 和 Stenkamp 采用 mRNA 原位杂交方法测定视蛋白在视网膜上的分布, 观察金鱼光感受器细胞在发育过程中是如何镶嵌而成的. 结果发现, 最早转录的视蛋白 mRNA 以环状或螺旋状分布在视网膜上, 与苍蝇最早形成的光感受器细胞相似.

对于幼年和成体金鱼, 视网膜边缘的神经细胞和神经胶质细胞不断增加, 新增的视锥和视杆细胞以特定次序分布到视网膜上. 这虽然与胚胎发育过程相一致, 但其分化速度较慢. 因此, 在成年金鱼视网膜上新增的视锥和视杆细胞分化后的位置和种类, 可能也受到先期分化细胞的诱导.

哺乳类动物, 以成年猕猴为例, Johns 发现 10% 的未成熟视锥细胞有规律地分布在视网膜上, 它们能产生分子信号诱导后期细胞的分化和迁移. 但是, 在成年哺乳动物的视网膜上, 只观察到蓝色感光视锥是镶嵌而成的, 过早发育的红色和绿色感光视锥与蓝色视锥之间缺乏镶嵌关系. 目前对于这些细胞的发育机制尚不清楚, 这些未成熟视锥细胞产生的分子信号对后期细胞分化和迁移的诱导作用也有待进一步研究.

## 2 视网膜细胞的径向和切向迁移

在小鼠早期发育中, 85% 的视网膜细胞, 包括

\* 通讯联系人.

Tel: 010-64888531, E-mail: weall@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2000-07-17, 接受日期: 2000-09-28

视杆细胞、双极细胞 (bipolar cells) Müller 神经胶

质呈径向排列, 另外 15% 的细胞, 如视锥、神经节 (ganglion cells)、水平细胞 (horizontal cells) 以及无长突细胞在竖直和水平方向上都有分布。在发育过程中, 15% 的细胞中一些特殊种类细胞的分布却没有规律, 可能是这些细胞进行径向和切向迁移而造成的<sup>[4]</sup>, 提示这些细胞的迁移在小鼠出生后也会继续发生<sup>[4]</sup>。相反, 在成年小鼠的视网膜上, 不同种类神经细胞的分布却很有规律, 其分布服从“最小空间原则”<sup>[4]</sup>。

另外, 啮齿目动物胆碱能无长突细胞由增殖区横向迁移时, 其分布尚没有规律, 当迁移至目的地时, 其分布呈现出严格的规律性, 并且服从最小空间原则。当神经细胞增加 30%, 其排列依然保持较强的规律性, 暗示先期存在的细胞会不断向两旁移动给予新迁移来的细胞以定居的空间。否则, 这种细胞在空间上的规则排列是不可能维持的。不过, 细胞的径向和切向迁移是否是形成“镶嵌模型”的重要因素还有待于进一步研究, 因为不同种类的神经细胞在形成镶嵌结构时, 很难判别它们的种类。而啮齿目动物胆碱能无长突细胞的迁移以及在视网膜上的分布却是一个例证。

### 3 细胞程序化死亡是防止神经细胞迁移错误的机制

在哺乳类动物发育过程中, 部分神经细胞在视网膜区域的迁移会出现位置上的错误。为了消除这种空间位置的错误, 机体选择性的通过细胞程序化死亡来达到视网膜形成正确的镶嵌结构。如家猫胚胎 (28E) 至出生后六周, 80% 的视网膜神经节细胞将会自然死亡。但在成年猫视网膜中,  $\alpha$  和  $\beta$  神经节细胞的排列很有规律。出生后 12 d 至成年的猫, 其视网膜上  $\alpha$  细胞的密度有所减低, 细胞程序化死亡是细胞密度降低的主要原因。而且, 在同一

时期,  $\alpha$  细胞排列的规律性不断增加。电脑模拟研究表明, 视网膜部分细胞必须经过程序化死亡, 才能提高细胞在空间排列上的规律性。所以, 视网膜中大量细胞的程序化死亡, 可能有助于视网膜正确镶嵌结构的形成。

### 4 结束语

视觉神经系统的发育与形成受到多种基因的调控, 但是目前尚未发现某一种基因能够决定视觉系统发育的全部过程<sup>[5, 6]</sup>。不同基因只能在一定的时间与空间上对视觉系统的特异细胞或组织的发育起到调控作用<sup>[7]</sup>, 因此, “镶嵌模型”成为现阶段描述视觉系统发育过程的重要基础。但是, 以上讨论形成“镶嵌模型”的三种机理都需要更多实验来验证, 以阐明视觉系统发育与形成的客观过程。

致谢 赫荣乔博士对论文进行审校, 特此感谢。

### 参 考 文 献

- 1 Cook J E, Chalupa L M. Retinal mosaics: new insights into an old concept. *Trends Neurosci*, 2000, **23** (1): 26 ~ 34
- 2 Liu Y, Lupo G, Marchitello A, et al. Expression of the *Xva2* gene demarcates presumptive telencephalon and specific visual structures in *Xenopus laevis*. *Mech Dev*, 2001, **100** (1): 115 ~ 118
- 3 Liu W, Xue J X, He R Q, et al. *QBrn-2*, a POU III gene in quail: distinct developmental expression revealed by a specific antibody. *Mech Dev*, 2001, **100** (2): 349 ~ 352
- 4 Reese B E, Necessary B D, Tam P P, et al. Clonal expansion and cell dispersion in the developing mouse retina. *Eur J Neurosci*, 1999, **11** (8): 2965 ~ 2978
- 5 华 茜. Rx 同源型盒基因与视觉神经系统发育的关系. 生物化学与生物物理进展, 1999, **26** (3): 199 ~ 201  
Hua Q. *Prog Biochem Biophys*, 1999, **26** (3): 199 ~ 201
- 6 He R Q, Yao J L. Divergences in homeodomains of Hox genes and Von Baer's law. *Protein and Peptide Letters*, 2000, **7** (4): 123 ~ 131
- 7 Liu Y, Xue J X, Zhang W, et al. *qBrain-2*, a POU domain gene expressed in quail embryos. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1491** (1 ~ 3): 27 ~ 36

## Retinal Mosaics Related to Eye Development and Formation

YAN Wing-Yi<sup>2)</sup>, HUA Qian<sup>1)</sup>\*

<sup>1)</sup>*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

<sup>2)</sup>*Department of Applied Biology, Hong Kong Baptist University, HK)*

**Abstract** Different types of neurons are regularly dispersed on retina. For finding the mechanism of eye and retina formation, it is important to know how this regular pattern is formed during embryonic stage. It was claimed that multiple genes regulate the development of eye and retina. These genes regulate the development of tissues and differentiation of cells in different parts of the visual system during embryo development. Also, it was found that different tissues and differentiated cells cohere with each other both temporally and spatially to form the eye.

**Key words** neurons, retina, development, molecular markers, tangentially displacement, programmed cell death

---

\* Corresponding author. Tel : 86-10-64888531, E-mail : weall@sun5.ibp.ac.cn

Received : July 17, 2000      Accepted : September 28, 2000

田 万方数据  
WANFANG DATA