

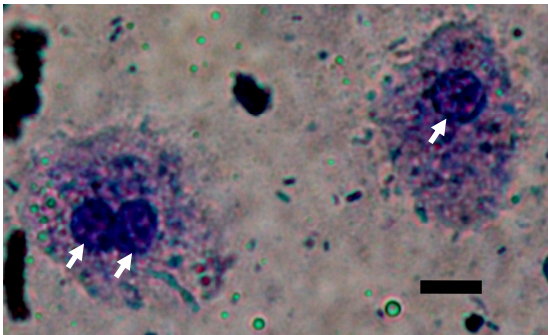
體細胞有「減數」分裂嗎？--談肝細胞的多倍體化、倍數恢復與染色體數目多樣性

蔡任圃

臺北市中山女子高級中學

壹、前言

脊椎動物的生殖母細胞經分裂，產生配子的過程中，染色體的套數由雙套形成單套，染色體數目減半，故此分裂過程稱為「減數分裂(meiosis)」。在生物課堂上，我們學到：脊椎動物只有生殖細胞可進行減數分裂，那麼，體細胞可以透過分裂的過程將染色體的數目減少嗎？此外，於高三生物實驗課程「豬肝細胞的探討活動」中，常可發現許多豬肝細胞具有兩個細胞核(圖一)，為何部分肝細胞會有兩個細胞核呢？



圖一 具有雙核(圖左)及單核(圖右)的豬肝細胞。亞甲藍液染色，粗線=10 μ m，白色箭頭指示細胞核的位置。

科學家發現幾乎所有哺乳動物，肝臟中同時具有單核與雙核之肝細胞，且其細胞核中的染色體套數，除了一般體細胞的

二倍體(2n)外，還常有四倍體(4n)、八倍體(8n)、十六倍體(16n)或更多的多倍體細胞核。最近科學家發現，肝細胞除了具有染色體倍數增加的現象之外，也具有染色體數目減少的現象。「肝臟含有雙核細胞」與「肝細胞染色體數目的增、減」有何關連呢？本文擬以相關科學進展進行討論。

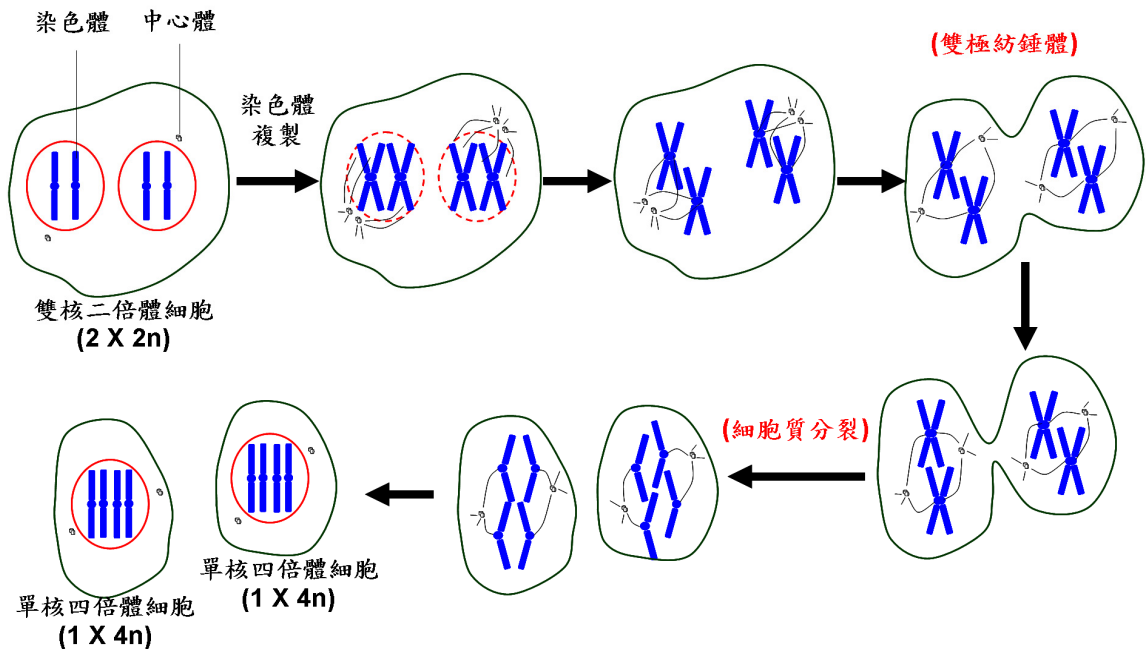
貳、肝細胞為何形成多核或多倍體？

在一般的細胞中，若染色體套數過度增加(Advanced polyploidy)，常代表該細胞處於衰老或極度分化的狀態，但肝細胞的「多倍體化(polyploidization)」卻是正常的現象。例如：在剛出生的小鼠體內，其肝細胞全數皆為二倍體細胞，在斷奶後部分肝細胞開始進行多倍體化，當成長為成鼠時，只剩 10%肝細胞為二倍體細胞，70%的肝細胞為四倍體細胞，20%的肝細胞為八倍體細胞；而在多倍體的細胞中(一個細胞所含的染色體超過兩套)，20 至 30%的細胞為雙核細胞(具兩個 2n 或兩個 4n 的細胞核)。人類的多倍體肝細胞比例較小鼠低，成人的肝細胞中約有 20 至 30%為多倍體細胞。

無論是多核或多倍體細胞，其細胞內所含的染色體含量比一般單核二倍體細胞多，可透過數量較多的基因經轉錄與轉譯，產生更多量的蛋白質產物，例如：更大量的酵素，可增加該細胞生理代謝的效率，進而可使細胞質量與體積增加。另一方面，增加細胞內基因的數量，可降低因基因突變而造成損害的機率；多倍體就像是具有許多基因備胎，當部分基因突變而失去功能，仍有多餘的基因可以運作；例如：肝細胞在進行解毒作用時(detoxification)可能產生大量過氧化物與其他代謝產物，這些物質可能引發細胞死亡或基因的突變而使肝細胞轉變成癌細胞，而多倍體細胞的染色體數目較多，就可作為備胎而保護細胞免於死亡或癌化。

參、肝細胞如何形成多核或多倍體？

科學家曾研究小鼠肝細胞的細胞分裂情形，發現單核二倍體(1x2n)的肝細胞中，有 20%的細胞行細胞分裂時，沒形成收縮環(contractile ring)而無法完成細胞質分裂(cytokinesis)，最後產生了雙核二倍體(2x2n)細胞。此類雙核二倍體細胞可經染色體複製，於細胞進行分裂初期時，在兩極各有的中心體會形成兩個紡錘體(雙極紡錘體, bipolar spindle)，再各自進行姊妹染色體分離，經細胞質分裂，最後產生兩個「單核四倍體(1x4n)細胞」(圖二)。據此顯示雙核細胞在多倍體化過程中，具有重要的角色。



圖二 雙核二倍體細胞經染色體複製與有絲分裂、產生單核四倍體細胞之過程的示意圖。

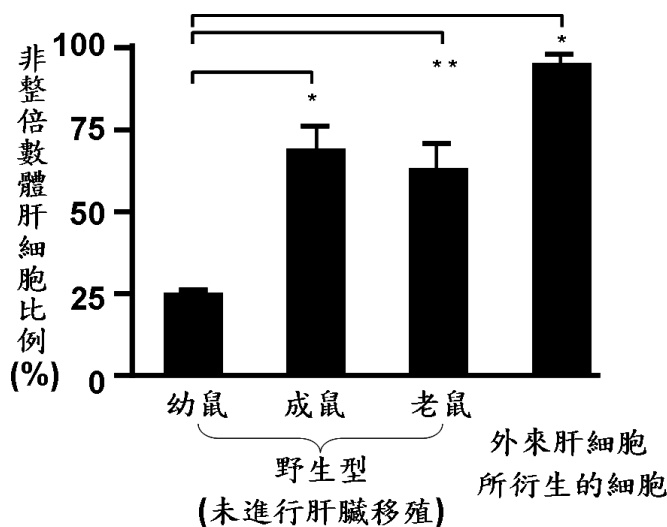
肆、多倍體可以恢復成二倍體嗎？

科學家曾以實驗證明多倍數的肝細胞具有倍數恢復(ploidy reversal)現象，此過程稱為「體細胞減數有絲分裂(somatic reductive mitosis)」。他們利用 X 染色體上具有 A 基因^{註 1}的雄性小鼠($X^A Y$)，從其肝臟中分離出高純度(>99%)的游離八倍體肝細胞，將這些細胞種植至體染色體上 B 基因^{註 2}缺失的雌性小鼠(bb)肝臟中，使外來(donor)的肝細胞在母鼠體內增殖 6~8 週後，其數量已超過混合肝細胞族群的 70% 時，利用酵素分離此母鼠肝細胞，再將此混合肝細胞族群藉由染色體螢光染色^{註 3}與檢測 A、B 基因活性的技術，偵測此外來(donor)的八倍體肝細胞在母鼠體內增殖的後代，細胞染色體倍數的變化。結果發現混合肝細胞族群裡，為八倍體的肝細胞中有 90 %、四倍體肝細胞中有 83 %、二倍體中有 59 % 的細胞表現 A 基因(代表屬於外來細胞)。另一方面，八倍體肝細胞

中有 89 %、四倍體中有 86 %、二倍體中有 67 % 的細胞表現 B 基因(代表屬於外來細胞)；且八倍體與二倍體細胞的分裂速率一樣，證明此結果並非增殖速率差異所致。換句話說，原本八倍體的肝細胞族群，部份細胞可經倍數恢復過程，轉變成四倍體與二倍體細胞。

伍、肝臟細胞具有染色體數目多樣性

剛斷奶的小鼠，大部分的肝細胞屬於二倍體，而生長至成年時，約 60% 肝細胞的染色體數量不正常，也就是形成非整倍數體(aneuploid)(圖三)。在上述肝細胞移植的實驗中，科學家亦發現捐贈者的肝細胞在生長分裂後，大部分細胞的染色體數目亦為非整倍數體(表一、圖三)。科學家認為肝細胞的多倍體化、倍數恢復與非整倍體現象，可增加肝細胞族群的遺傳多樣性，以適應外來毒物或代謝過程對細胞的可能傷害。



圖三 野生型小鼠的肝細胞與移植的肝細胞族群中，皆含有非整倍數體的肝細胞。

* : $p < 0.006$; ** : $p = 0.01$ 。(引用自 : Duncan, *et al.*, 2010)

表一 捐贈者小鼠的肝細胞在生長分裂後，其染色體的增、減情形 (n=3)。(引用自 Duncan, *et al.*, 2010)

	染色體數量	增加之染色體	減少之染色體
雙套(2n)	36	4,5,11	3,7,9,10,13,15,18
	40	1,3,4,17,18	7,11,13,14,19
	41	1,2,3×2,8,12,14,X	5,7,11×2,13,16×2
	45	4,9,12,16,17,X	14
四套(4n)	73	15,Y	1,6×2,7,10×2,12×2,13,14
	79	15	8×2
	80	1	Y
	82	9,Y	—

註：數字代表染色體的編號(Y：Y 染色體)；×2：增加或減少兩條染色體；—：無增或減。

備註

註 1：文中所稱之 A 基因為 LacZ，此基因可表現 β-半乳糖苷酶(Beta-galactosidase)，此酵素可分解乳糖(lactose)成半乳糖(galactose)以及葡萄糖(glucose)。

註 2：文中所稱之 B 基因為 *Fah*，此基因可表現延胡索醯乙醯乙酸水解酵素 (fumarylacetoacetate hydrolyase, FAH)，此酵素為一種酪氨酸代謝途徑的關鍵酵素。

註 3：文中所稱之螢光染色是指 Hoechst 33342 染色法，Hoechst 33342 為一種螢光染劑，常用於 DNA 的染色。

參考資料

- Duncan, A. W., Taylor, M. H., Hickey, R. D., Newell, A. E. H., Lenzi, M. L., Olson, S. B., Finegold, M. J. and Grompe, M. 2010. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation. *Nature* 467: 707-711.
- Guidotti, J-E., Brégerie, O., Robert, A., Debey, P., Brechot, C. and Desdouets, C. 2003. Liver cell polyploidization: A pivotal role for binuclear hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 278(21): 19095-19101.
- Ugo, D. M. 2007. Focusing experimentally on polyploidy in physiology and pathology of mammals. *Caryologia* 60(3): 226-232.