



普通高等教育“十二五”规划教材

◎ 主 编 尤永隆 林丹军 张彦定

发育生物学

Developmental Biology



科学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

发育生物学

尤永隆 林丹军 张彦定 主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是发育生物学的基础教材,包括动物胚胎发育的简要过程、发育的基本原理、三胚层分化和器官发生的机制等三个部分,共14章。其中,动物胚胎发育过程是发育生物学的基础,学生只有了解了动物胚胎发育过程,才能理解发育的机制;掌握动物发育的基本原理有助于学生理解各器官系统的发生;介绍三个胚层的分化和各相关器官的发育机制,可使学生对器官发育的机制有一个初步的了解。

本书是在编者长期使用的发育生物学讲义的基础上重新编写的,可用作高等院校生物科学专业和生物技术专业的本科生教材,也可供发育生物学专业的研究生和从事相关专业的科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

发育生物学/尤永隆,林丹军,张彦定主编. —北京:科学出版社,2011.6
(普通高等教育“十二五”规划教材)
ISBN 978-7-03-031164-1

I. ①发… II. ①尤…②林…③张… III. ①发育生物学-高等学校-教材 IV. ①Q132

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 096270 号

责任编辑:丛楠 刘晶 / 责任校对:张怡君
责任印制:张克忠 / 封面设计:谜底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年6月第一版 开本:787×1092 1/16

2011年6月第一次印刷 印张:20 1/2

印数:1—3 000

字数:500 000

定价:40.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

发育生物学既是一门古老的学科,又是一门正在蓬勃发展的学科。说它古老,是因为早在 2000 多年前,人们就已经对动物的发育进行了研究。自从古希腊的希波克拉底、亚里士多德开始研究鸡的胚胎发育以来,人们对发育之谜从来就没有失去过兴趣。但是在这漫长的研究过程中,由于研究手段所限,人们对发育机制的研究一直没有重大的突破。从 20 世纪七八十年代起,由于生物化学、细胞生物学和分子生物学等学科的发展,大量新的研究方法应用于胚胎发育的研究,发育生物学因此取得了巨大的进展。特别是 90 年代以来,发育机制的研究日新月异,硕果累累。但是,尽管如此,发育生物学领域仍然存在着许多有待解决的问题,发育生物学仍然是生命科学领域中最具挑战性的学科之一。因此,在高等院校生物科学专业开设“发育生物学”课程就显得非常必要。

本书编写的指导思想是在介绍动物胚胎发育过程的基础上阐明发育的机制。第一章是绪论,其余章节分为三个部分。第一部分是第二章至第六章,简要叙述动物胚胎发育过程,包括生殖细胞的发生、受精过程及早期发育,在这一部分也对动物早期发育的机制进行简要的阐述。动物胚胎学是发育生物学的基础,学生只有了解了动物胚胎发育过程,才能理解发育的机制。现在,我国高等院校生物科学专业的学生多数没有学过动物胚胎学,对动物胚胎发育过程缺乏最基本的了解。因此,本书有必要对动物早期胚胎发育作简要的介绍,否则,介绍发育机制就成了建设空中楼阁。第二部分是第七章至第十章,简要阐述动物发育的基本原理,掌握这些基本原理有助于学生理解各器官系统的发生。第三部分是第十一章至第十四章,简要介绍三个胚层的分化和各相关器官的发育机制,让学生对器官发育的机制有一个初步的了解。

本书编者的工作单位福建师范大学生命科学学院在发育生物学的教学和科研方面具有悠久的历史 and 深厚的基础。我院(生物系)自成立以来,就一直开设动物胚胎学课程。我国著名的鸟类学家郑作新院士于 20 世纪三四十年代在我院前身福建协和大学生物系工作期间,就是从事胚胎学的教学和科研工作的。编者的恩师、我国发育生物学领域的前辈丁汉波教授自 20 世纪 40 年代开始,也一直在我院从事胚胎学的教学和动物发育的研究工作。我院发育生物学教学课程除了讲授理论课之外,还坚持进行实验教学,这也是我院发育生物学教学有别于国内许多开设发育生物学课程的学校之处。本书编者长期从事发育生物学的教学和科研工作,本书就是在我院学生使用多届的发育生物学讲义的基础上重新编写而成的。

本书可供高等院校生物科学专业和生物技术专业的本科生学习发育生物学课程使用,也可供发育生物学专业的研究生和从事相关专业的科研人员参考。本书尚存许多不足之处,有待再版时加以订正。

尤永隆 林丹军 张彦定

2010 年 12 月

目 录

前言

第一章 绪论 1

第一节 发育生物学发展简史 1

一、描述性胚胎学 1

二、比较胚胎学 2

三、细胞胚胎学 3

四、实验胚胎学 4

五、化学胚胎学和分子胚胎学 5

六、发育生物学 6

第二节 发育生物学研究的范围 7

一、发育的简要过程 7

二、发育生物学研究的模式动物 8

三、发育生物学研究的主要问题 10

第三节 发育生物学的应用前景 10

一、在农牧业上的应用 10

二、在医学上的应用 11

第二章 配子发生 14

第一节 精子发生 15

一、精子发生过程 15

二、精子结构 22

三、精子发生过程中的调节 24

第二节 卵子发生 27

一、两栖类的卵子发生 28

二、昆虫的卵子发生 34

三、鸟类的卵子发生 37

四、哺乳类的卵子发生 39

五、卵子发生过程的基因表达 41

六、卵子发生的激素调节 44

七、卵子的类型和卵膜 46

第三章 受精 49

第一节 精卵相遇和识别 49

一、精子运动的激活 49

二、精子趋近卵子 50

三、精子穿过卵膜 52

第二节 精卵质膜融合 55

一、海胆的精卵融合 55

二、哺乳类的精卵融合 56

第三节 卵子代谢的激活 58

一、早期反应 58

二、晚期反应 64

第四节 雌雄原核的结合 65

一、海胆受精卵中雌雄原核的融合 65

二、哺乳类受精卵中雌雄原核的结合 67

第五节 受精卵细胞质的重新分布 68

一、被囊动物黄色新月的产生 68

二、两栖类灰色新月的产生 69

第四章 卵裂 71

第一节 卵裂的模式 71

一、辐射对称型卵裂 72

二、螺旋型卵裂 74

三、两侧对称型卵裂 75

四、转动型卵裂 76

五、盘状卵裂 80

六、表面卵裂 84

第二节 卵裂的调节 85

一、卵裂周期的特点 85

二、细胞骨架在卵裂中的作用 86

三、新质膜的形成 88

第五章 原肠胚形成 89

第一节 秀丽隐杆线虫的原肠胚形成 90

第二节 果蝇的原肠胚形成 91

第三节 海胆的原肠胚形成 93

一、初级间充质细胞内移 93

二、形成原肠 94

三、原肠的伸长和次级间充质细胞内移 96

第四节 鱼类的原肠胚形成 96

一、胚盘细胞的外包 96

二、胚层的形成 98

第五节 两栖类的原肠胚形成 98

一、非洲爪蟾囊胚的原基分布图 99

二、胚孔的形成 100

三、边缘带的内卷和胚孔形状的改变	101	第二节 分化细胞基因组的改变	155
四、外胚层的外包和胚孔下内胚层的运动	103	一、基因扩增	155
第六节 鸟类的原肠胚形成	103	二、基因删除	156
一、原基分布图	104	三、基因失活	157
二、原条的形成	104	第三节 差异的基因表达	159
三、内胚层和中胚层的形成	105	一、差异的基因转录	160
四、外胚层的外包和原条的退缩	107	二、差异的 RNA 加工	168
第七节 哺乳类的原肠胚形成	107	三、mRNA 翻译的调控	173
一、植入	108	四、基因表达的翻译后调节	178
二、原肠胚形成的细胞运动	109	第九章 胚胎细胞命运的决定	180
第六章 胎膜和胎盘	115	第一节 形态发生决定子和自主特化	180
第一节 鸡胚的胎膜	115	一、秀丽隐杆线虫早期发育中的自主特化	181
一、羊膜和浆膜	115	二、马蛔虫发育中的自主特化	182
二、卵黄囊	117	三、极叶与软体动物中胚层器官的形成	182
三、尿囊	117	四、极质与昆虫极细胞的形成	183
第二节 人胚的胎膜和胎盘	118	五、海胆小分裂球的自主特化	184
一、胎膜	118	六、黄色新月与被囊动物肌肉的形成	185
二、胎盘	120	第二节 位置信息和条件特化	186
第七章 形态发生的细胞学基础	123	一、秀丽隐杆线虫胚胎细胞的条件特化	188
第一节 胚胎细胞运动的基础	123	二、位置信息与果蝇小眼 R7 细胞的形成	188
一、细胞骨架	124	三、位置信息与海胆胚胎细胞的条件特化	189
二、细胞和基质的黏着	127	四、位置信息与脊椎动物体节细胞的分化	190
三、细胞间的黏着	132	五、哺乳类胚胎滋养层和内细胞团细胞的决定	191
第二节 胚胎细胞的运动	137	第三节 合胞特化	191
一、上皮细胞的运动	137	第四节 诱导:胚胎细胞的相互作用	192
二、间充质细胞的运动	138	一、初级诱导	192
三、细胞运动方向的调节	139	二、诱导的基本特点	195
第三节 胚胎细胞的死亡和增殖	140	三、上皮和间充质的相互作用	197
一、程序性细胞死亡	140	第五节 诱导信号	198
二、细胞的增殖	142	一、旁分泌信号	199
第四节 干细胞	143	二、近分泌信号	205
一、干细胞的分类	143	第六节 中胚层诱导	206
二、胚胎干细胞	144		
三、成体干细胞	146		
第八章 基因组的恒定性 with 差异的基因表达	149		
第一节 细胞核机能分析	149		
一、两栖类的细胞核移植	150		
二、哺乳类的细胞核移植	152		
三、发育中基因组的恒定性	154		

一、非洲爪蟾的中胚层诱导	206	第十二章 中胚层的分化和相关器官的	
二、中胚层诱导的特征	206	发生	261
三、中胚层的分化	207	第一节 体节中胚层的分化	261
第十章 果蝇胚胎体轴的建立	212	一、体节的形成	262
第一节 果蝇胚胎前后轴的形成	212	二、体节的分化	263
一、母体基因指导前后轴的分化	213	三、生骨节的分化和骨的发生	267
二、合子基因调节胚胎前后轴的进一步		四、生肌节的分化和骨骼肌的发生	269
分化	218	第二节 间介中胚层的分化和肾脏的	
第二节 同源异型基因参与前后轴的		发生	271
形成	222	一、肾脏的发生过程	271
一、HOM 基因表达的特点	223	二、肾脏发生的机制	274
二、HOM 基因指导体节的分化	224	第三节 侧板中胚层的分化	278
三、HOM 基因指导附肢的分化	225	一、生殖腺的发生	279
第三节 果蝇胚胎背腹轴的形成	227	二、心脏的发生	284
一、卵母细胞和滤泡细胞之间的信号传		三、血管的发生	289
递	227	四、血细胞的发生	294
二、胚胎细胞核中 Dorsal 蛋白梯度的建立		第十三章 内胚层的分化和相关器官的	
.....	228	发生	297
三、合子基因在背腹轴上的差异表达	229	第一节 原始消化管的分化	297
第十一章 外胚层的分化和相关器官的		一、消化器官的发生	299
发生	231	二、消化器官发生的机制	301
第一节 神经管的分化和中枢神经系统		第二节 呼吸器官的发生	303
的发生	231	一、气管、支气管和肺的简要发生过程	
一、神经外胚层的形成	231		303
二、神经管的形成	232	二、呼吸器官发生的调节	303
三、神经管前后轴的分化	236	第十四章 肢的发育	305
四、神经管背腹轴的分化	240	第一节 肢的结构特点和肢的发生	305
五、脑和脊髓组织的形成	241	一、肢的结构特点	305
第二节 神经嵴	248	二、肢的简要发生过程	305
一、神经嵴细胞的形成和分化	248	第二节 肢芽的形成和分化	308
二、神经嵴细胞的类型	249	一、肢芽的发育特点	308
三、躯干部神经嵴	251	二、肢芽形成的机制	308
四、头部神经嵴	253	第三节 近远轴的形成	311
五、心脏神经嵴	253	一、顶端外胚层嵴	311
第三节 眼睛的发生	254	二、近远轴的分化	312
一、视网膜的发生	254	三、Hox 基因和近远轴的分化	313
二、晶状体的发生	256	第四节 前后轴的形成	314
三、角膜的发生	257	一、极性活性区的诱导信号	315
第四节 外胚层基板和表皮外胚层	258	二、指(趾)的分化	317
一、外胚层基板	258	第五节 背腹轴的形成	318
二、表皮和皮肤附属物	259	主要参考书目	319

第一章 绪 论

多细胞有机体都是从单个细胞——受精卵发育而来的。在胚胎发育过程中,受精卵不断分裂,产生数以万计的细胞,这些细胞形成了诸如眼睛、手臂、心脏和脑这样复杂而又完全不一样的结构。动物的胚胎发育给我们提出了许多饶有兴趣的问题。例如,由同一个受精卵分裂而成的胚胎细胞何以产生了巨大的差别?这些不同形态和功能的细胞如何构成器官?是什么在控制胚胎细胞的行为?遗传物质 DNA 是如何在发育过程中发挥作用的?……这些问题有些已经得到解决,但绝大部分尚未找到答案。人类对胚胎发育的研究经历了漫长的过程,对于动物发育的认识有赖于胚胎学、遗传学、细胞学和分子生物学等学科的发展。

第一节 发育生物学发展简史

对于动物发育的研究由来已久,早先的研究局限于对胚胎发育的观察和描述,以后,逐渐发展成为对不同类动物的胚胎发育进行比较,发现它们之间的异同点;接着,研究者用实验的方法探讨发育的原因;在此基础上进而研究发育着的胚胎体内的化学变化;随着分子生物学等学科的发展,对发育的研究进入了一个崭新的阶段。因此,发育生物学的发展经历了描述性胚胎学、比较胚胎学、细胞胚胎学、实验胚胎学、化学胚胎学、分子胚胎学和发育生物学等阶段。

一、描述性胚胎学

据史料记载,对于动物胚胎发育的研究始于鸟类。对于鸡的孵化,我国古代就有记载。在我国,鸡人工孵化技术的使用比欧美各国都早。在《大戴礼记夏小正》中记载有“正月孵桴”;在《埤雅》中记有“鸡二十日而化,鹜三十日而化”。这说明,我国早在 2000 多年以前,就已经记载了鸡鸭的孵化时间。

在西方,最早观察鸡胚发育的是公元前 5 世纪的古希腊科学家希波克拉底(Hippocrates,公元前 460~前 377),他是一位医生,曾逐日观察鸡的胚胎发育,并认为人、动物和植物的发育与鸡的相似。大约一个世纪之后,古希腊哲学家亚里士多德(M. Aristotle,公元前 384~前 322)系统地进行了胚胎发育研究。他在鸡蛋孵化的不同时间打开蛋壳,观察胚胎在蛋壳内的发育。他不但观察鸡的胚胎发育,还观察了星鲛和一些无脊椎动物(如乌贼、蜜蜂)的发育。在其《论动物的发生》一书中,他首先提出胚胎是逐渐形成的,这个观点后来被称为渐成论或后成论(epigenesis)。但是,他又相信自然发生(spontaneous generation),认为胚胎中的形态和结构预先已经存在,在发育过程中这些结构仅仅是增大和展开而已,这种观点后来被称为先成论(preformation)。亚里士多德对待发育的观点是矛盾的,虽然他倾向于渐成论,但又否认外界对发育的影响,认为胚胎发育中存在着一种所谓的活力,即特殊力量。

亚里士多德提出的两种截然相反的观点对于胚胎发育的研究产生了深刻的影响,持有渐成论观点和持有先成论观点的人持续争论了很长的一段时间。在他之后的大约 2000 年里,由于长



图 1.1 人精子中的锥形人

(自 Browder et al., 1991)

精子派认为有一个锥形人卷曲在人的精子头部,他们甚至宣称在显微镜下可以看到精子中的锥形人。

期的教会神创思想的影响,先成论在科学界盛行。持有先成论观点的科学家又分为两个派别:一派是精子派或精源说者(animaculist),另一派是卵子派或卵源说者(ovulist)。精子派认为胚胎早已存在于精子中,卵子只为这个胚胎的发育提供养料,甚至有人还在精子中绘制了一个微小的锥形人(homunculus)(图 1.1)。持有卵源说的人认为,卵子里早就有了虽然小但却是完整的胚胎。胚胎发育犹如花蕾开放一样,仅是预先存在的胚胎长大而已。例如,意大利科学家马尔丕基(Malpighi, 1628~1694)在其《孵育的卵》中描述了鸡胚各种器官的形成,他认为在未经孵化的卵中已经有胚胎的雏形,发育过程仅是胚胎雏形的长大。还有的科学家提出了套装学说(emboitement theory),认为动物的卵子中包含有它将生出的所有后代,一个世代包着另一个世代,就像大盒套着小盒。甚至有人经过计算后宣称,远古母亲夏娃的卵巢内含有 2 亿个小人,一个套一个,这个储备量直到世界末日也足够。

1759 年,吴尔夫(Casper Wolff, 1733~1794)向先成论挑战。吴尔夫仔细观察了鸡胚的发育,指出早期胚胎完全不同于成体,发育是渐进的,新的结构是持续出现的。也就是说,鸡的胚胎是从无结构的卵子逐渐发育来的。然而,吴尔夫的观点遭到当时绝大多数学者的反对。直到 19 世纪早期,渐成论才被人们接受。

二、比较胚胎学

当对多种动物的发育过程有了较为详细的记载和描述之后,研究人员发现动物的发育过程有相同之处,也有不同之处。有些器官在不同的动物中来源相同,但是功能不同,如鱼的胸鳍、鸟的翅膀和哺乳类的前肢;有的器官虽然功能相同,但是来源不同,如鱼的鳃和蛙的肺,这些为生物进化及其亲缘关系提供了很重要的证据。俄国学者冯·贝尔(Karl Ernst von Baer, 1792~1876)在比较研究了鱼类、两栖类、鸟类和哺乳类的早期发育之后,提出了“胚层学说”(germ layer theory)和著名的“贝尔定律”(Baer's law)。贝尔定律认为,在动物的胚胎发育过程中,一般结构(或共同结构)要比专门的结构出现得早,胚胎的外形首先表现出动物界门的特征,之后依次出现纲、目、科、属和种的特征。这表明,动物界首先起源于一个共同的祖先,以后才发展出不同的类群。冯·贝尔是第一个从观察到的胚胎发育现象出发,把胚胎学现象提高到胚胎学规律的科学家。因此,冯·贝尔被认为是当代胚胎学的奠基人。

1866 年,海克尔(E. H. Haeckel, 1834~1919)发表了“发生重演学说”(recapitulation theory)或称“生物发生律”。根据这个学说,个体发生重演了系统发生,也就是说,从个体发生可以看到该物种的演化过程。例如,无论是两栖类,还是爬行类、鸟类和哺乳类,在个体发生的过程中都出现了像鱼类一样的鳃裂(图 1.2)。这个事实可以证明,无论是两栖类还是爬行类、鸟类和哺乳类,都起源于共同的祖先——远古的鱼类。

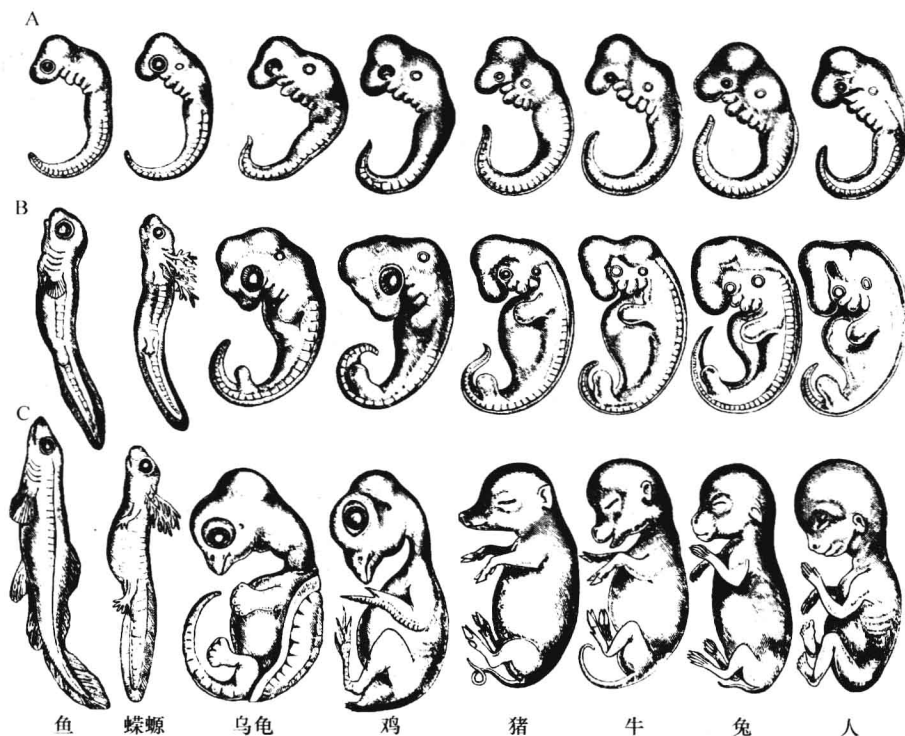


图 1.2 脊椎动物胚胎外形比较(自 Gilbert and Raunio, 1997)

脊椎动物早期胚胎外形极为相似,都存在相同的脊椎动物亚门的特征(A),随着发育的进展,不同动物胚胎之间的差异逐渐明显(B,C)。

三、细胞胚胎学

渐成论占了上风之后的 100 年之内,人们对于生殖细胞的本质和作用尚不了解。1839 年,细胞学说的创始人施旺(Theodor Schwann, 1810~1882)指出卵子本身也是细胞。1865 年, Schweigger-Seidel 和 St. George 确定了精子的细胞学性质。又过了 10 年,受精是精子和卵子两个细胞的结合这一概念也确定了。至此,人们才确信,雌雄两性都从自己体内提供一个细胞以产生一个新个体。

精子和卵子结合形成的这个细胞即为受精卵,也称为合子(zygote)。合子经过分裂(又称为卵裂, cleavage)产生许多细胞,这些由卵裂而成的细胞形成了胚胎(embryo)。在受精卵(合子)中,精子和卵子的细胞核结合,成为合子核。胚胎细胞的核就是从合子核分裂而来的。然而,受精卵的细胞质几乎全由卵子提供,精子不为受精卵贡献细胞质。鉴于此,赫特维希(Oscar Hertwig, 1849~1922)提出,生殖细胞的细胞核携带遗传特性,细胞质与遗传无关。

赫特维希的发现开创了一个新时期,人们开始研究精子和卵子的细胞核在受精和发育中的作用。人们首先注意到细胞核中的染色体。van Beneden 于 1883 年第一次详细描述了马蛔虫受精卵中染色体的行为。马蛔虫只有 4 条染色体,在受精卵的第一次卵裂时,精子和卵子各提供的两条染色体排在赤道板上。每条染色体都纵裂为二,并被纺锤丝拉向相反的两极,最终形成二细胞期胚胎。其中,每一个细胞都得到相同数量的父本和母本染色体。van Beneden 的研究发表之后,在其他的物种中也有相同的研究问世。人们据此得出结论:受精时,精子和卵子都只为

受精卵提供一半的染色体,染色体是携带遗传信息的载体。

德国胚胎学家魏斯曼(August Weismann, 1834~1914)把动物细胞分为体细胞和生殖细胞。他认为体细胞是从生殖细胞发育来的,随个体的死亡而消失,而生殖细胞却是代代相传的。染色体是遗传的载体,生殖细胞中染色体的总和称为种质(生殖质)。种质由许多决定子(determinant)组成,每一个决定子决定一个性状,发展为身体的某一部分。

四、实验胚胎学

19世纪末,卢斯(Wilhelm Roux, 1850~1924)开创了用实验方法研究胚胎发育的先河。1888年,卢斯用一支烧烫的针刺死2细胞期蛙胚的一个细胞,另一个细胞继续发育,形成一个半胚(图1.3)。卢斯据此断定蛙的发育是基于一种嵌合的机制,每一次卵裂所形成的细胞,其特点和发育的命运都已决定。

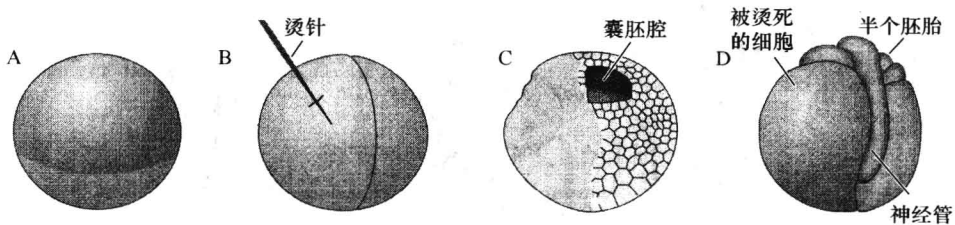


图 1.3 卢斯用热针刺死蛙胚细胞的实验(自 Wolpert, 1998)

A. 蛙受精卵; B. 第一次分裂之后,用烧烫的针刺死一个细胞; C. 另一个细胞继续发育; D. 成为半个胚胎。

1892年,德国胚胎学家杜里舒(Hans Adolf Eduard Driesch, 1867~1941)在海胆的胚胎上做了和卢斯相同的实验。他用摇晃的方法将2细胞期的海胆胚胎细胞分散开,结果两个细胞都发育成为正常的但略小一点的海胆幼虫。杜里舒随后修改他的实验方法,将4细胞期的海胆胚胎放于无钙的海水中,分离胚胎细胞。结果表明,分离开的4个细胞各自形成1个正常但略小的海胆幼虫(图1.4)。杜里舒据此认为,每一个胚胎细胞都具有与受精卵一样的发育潜能(developmental potential)。

随后的许多实验都证明了杜里舒是正确的,卢斯的实验结果是错误的。有人重复了卢斯的实验,用结扎的方法分离2细胞期蛙胚的两个细胞,结果两个胚胎细胞皆发育成完整的胚胎。卢斯的错误在于他用烫针刺死的那一半胚胎没有移走,死亡了的一半影响了正常一半的发育。哈维重复卢斯的实验时,将被刺死的一半移走,结果,未受损的那一半发育成正常的但体积较小的胚胎。尽管如此,卢斯的工作对发育生物学的影响是巨大的。从此,胚胎学家开始对胚胎进行实验操作,并观察这些实验对发育的影响,以此来研究发育的机制。因此,卢斯被人们称为“实验胚胎学之父”。

1902年,博维里(Theodor Boveri, 1862~1915)指出染色体在发育中的重要作用。他让多个精子进入海胆卵子,得到含有不同染色体数量的胚胎细胞,这样便可以研究这些胚胎细胞的发育。如果让2个精子入卵,那么受精卵在第一次卵裂时将形成4个星体。第一次卵裂的结果形成4个细胞,每个细胞得到的染色体都不一样(图1.5)。博维里在无钙海水中分离这4个细胞,并让这些细胞继续发育,结果这些细胞皆不能正常发育,并在不同的阶段停止发育。博维里认为这些细胞之所以有不同的发育模式是因为它们含有的染色体数不一样。正常的发育有赖于正常的染色体数,受精卵中的每一条染色体都对发育有独特的作用。

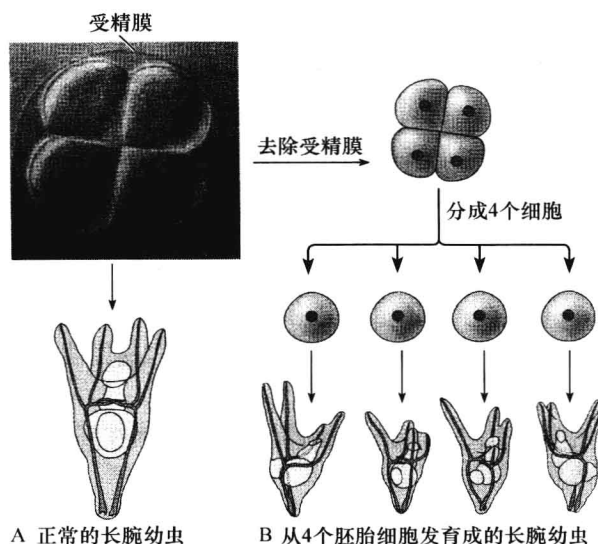


图 1.4 杜里舒分离海胆胚胎细胞的实验(自 Gilbert, 2000)

A. 位于受精膜中的海胆 4 细胞期胚胎; B. 将 4 细胞期胚胎从受精膜中取出, 分离成 4 个细胞, 每一个胚胎细胞都会形成一个完整但是略小的胚胎。

20 世纪 20~40 年代, 胚胎学上的重大发现是胚胎诱导 (embryonic induction)。1924 年, 德国胚胎学家施培曼 (Hans Spemann, 1869~1941) 和他的学生 Hilde Mangold (1898~1924) 发现, 如果将蝶螈原肠胚的胚孔背唇移植到另一个原肠胚的腹部, 将诱导出一个次级胚胎。施培曼将胚孔背唇称为组织者 (organizer), 他认为胚孔背唇起着组织起一个胚胎的作用。随后, 许多科学家致力于诱导的研究, 但诱导的本质并没有被发现。直到 50 年代之后, 人们才逐渐了解到某些蛋白质 [如旁分泌因子 (paracrine factor)] 在诱导中的作用。

1952 年, 美国科学家 Robert Briggs (1911~1983) 和 Thomas King 创造了细胞核移植技术。他们把豹蛙囊胚的细胞核移植到去核的豹蛙卵子中去, 得到了发育正常的蝌蚪。1968 年, 英国科学家 John Gurdon (1933~) 将非洲爪蟾蝌蚪肠上皮的细胞核移植到经紫外线照射的非洲爪蟾卵子中, 得到正常发育的蝌蚪。他们的实验证明了胚胎细胞和分化了的细胞都具有发育的全能性。

五、化学胚胎学和分子胚胎学

从 20 世纪初期开始, 化学家和生物学家 (如 Warburg、Needham、Barth、Brachet 等) 应用化学的方法研究了在胚胎发育过程中胚胎细胞和胚胎组织的化学变化、能量变化, 借以了解胚胎的生理活动对形态发生的影响、激素对发育的影响, 以及诱导物质的化学本质等。Warburg 于 1908 年测定了海胆卵子的氧化过程, 发现海胆卵在受精时出现明显的气体交换, 这种气体交换是通过

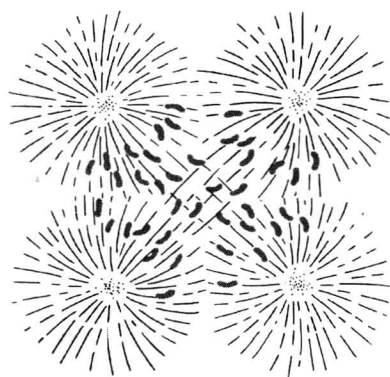


图 1.5 双精入卵的海胆受精卵第一次卵裂(自 Browder et al., 1991)
2 个精子入卵时各携带一套中心粒进入卵子中, 结果受精卵中形成 4 个星体, 每一个星体都随机地拉动染色体向自己靠近, 因此, 每一个星体周围的染色体数量都不相同。

一种呼吸酶的作用得以实现的。Needham 于 1931 年出版了《化学胚胎学》一书,总结前人的工作,将鸡的未受精卵作为一个物理化学系统,分析其各种化学成分,以及在胚胎阶段各化学成分的代谢,此外还研究酶、激素和维生素对于胚胎的作用。1944 年,J. Brachet(1909~1988)也发表了《化学胚胎学》一书,讨论无脊椎动物海胆、昆虫和脊椎动物蛙在发育过程中的生化变化。1954 年,Barth 发表了《发育的能学》,研究发育过程中能量的转化和胚胎发育及分化的关系,从化学反应的角度来解释发育过程。

20 世纪 70 年代,在化学胚胎学的基础上,胚胎学领域兴起了一门新的学科,即分子胚胎学,其代表人物是 J. Brachet。在其《分子胚胎学引论》中认为,分子胚胎学不仅涉及胚胎细胞分化的研究,还涉及胚胎细胞的生长、分裂和运动,以及核质关系等,这说明分子胚胎学与细胞生物学关系密切。

除了研究胚胎的细胞学特征之外,分子胚胎学还研究基因在胚胎发育过程中的表达,特异的基因表达如何导致器官的发生等。

六、发育生物学

虽然发育生物学这个学科在 20 世纪七八十年代才出现,但是它的产生却与现代遗传学和分子生物学的发展息息相关。著名的胚胎学家和遗传学家摩尔根(Thomas Hunt Morgan, 1866~1945)与他的合作者主要研究果蝇的遗传规律。果蝇是一种很好的实验材料,具有许多优点,其中之一是含有巨大的染色体。果蝇的染色体只有 8 条,同源染色体配对后形成了 4 条多线染色体(polytene chromosome),这些多线染色体上有横带(图 1.6)。在不同组织的细胞中,同一条多线染色体上的横带模式是一样的,它代表了染色体上基因的构成。随着发育的进展,横带将产生有规律的变化。摩尔根于 1926 年创立了“基因学说”(the theory of the gene),把基因作为遗传单位,指出了基因对于性状形成的重要性,第一次指出了位于染色体上的基因如何控制正常的胚胎发育,认为正常的发育有赖于差异的基因表达(differential gene expression)。

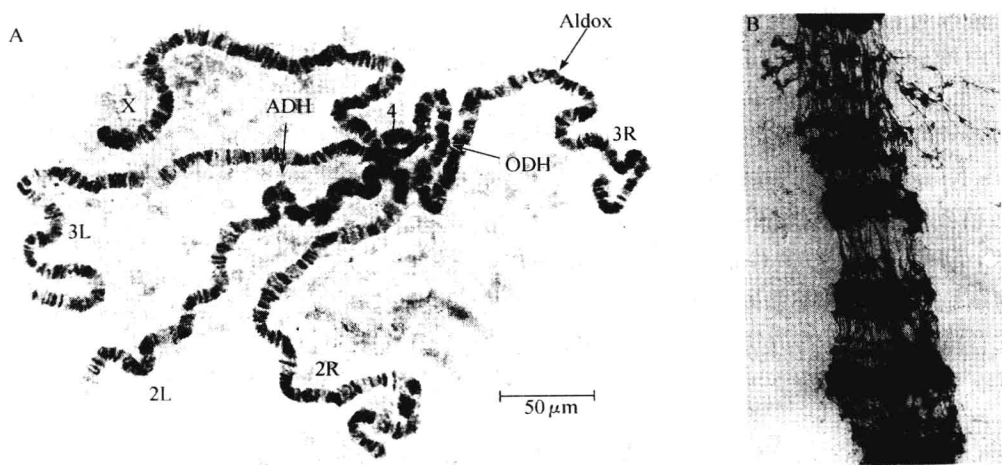


图 1.6 果蝇的多线染色体(自 Gilbert, 1997)

A. 果蝇唾液腺细胞的多线染色体具有明显的横带,4 条染色体都与染色中心相连,其中,X 染色体和细小的 4 号染色体都是一端连于染色中心,2 号和 3 号染色体是中段与染色中心相连;Aldox 为醛氧化酶,ADH 为醇脱氢酶,ODH 为辛醇脱氢酶。B. 多线染色体电子显微镜照片,显示横带。

20 世纪 40 年代初,“一个基因一个酶”假说(后来改为“一个基因一个蛋白质”假说)被提出来。不久,基因在细胞代谢中的作用被确立了。接着,人们开始探讨基因的组成,以及遗传信息如何被细胞利用。从 40 年代末至 60 年代初,生物学领域又取得了一些重大进展,包括生物化学、细胞生物学和分子生物学等学科。生物化学方面的进展是确定了基因和蛋白质之间的关系,以及酶在细胞代谢中的作用。细胞生物学方面的进展包括细胞组分的结构和功能。分子生物学方面则是确定了遗传物质的本质和结构、遗传密码的破译、蛋白质合成的机制和基因调节因素的发现等。这些进展奠定了探讨基因如何调节发育和细胞如何分化的基础。

在此基础上,分子生物学家开始探索基因如何使得机体中产生出如此多样的细胞类型,生物化学家开始分析发育中的细胞生理生化的变化,细胞生物学家开始观察分化过程中细胞结构和机能的变化。正是建立在这些学科的基础上,发育生物学这门崭新的学科出现了。发育生物学研究的是如何从一个受精卵产生出一只果蝇、一只青蛙或一个人。对于这个过程,不同的学科可以从其特有的角度去探讨。例如,组织学、生物化学或分子生物学分别有不同的研究手段。但是,发育生物学则要综合组织学的、生物化学的和分子生物学的方法来研究发育的过程。

发育生物学这门学科在很短的时间里已取得了很大的进展。尽管如此,还有许多发育之谜仍有待解开。我们希望学生在学习本课程后能激发起探索发育机制的热情,去解答那些尚待回答的问题。

第二节 发育生物学研究的范围

发育生物学研究的对象是发育中的胚胎(embryo)。胚胎是从受精卵发育到成体的一个变化中的个体,因此,发育生物学是一门研究生物体变化过程的科学。它在研究胚胎发育过程中形态结构变化的基础上探讨形态结构变化的机理。

一、发育的简要过程

胚胎发育的狭义概念指的是从受精到孵化或分娩的整个阶段。广义的胚胎发育包括胚前期、胚胎期和胚后期。胚前期指胚胎发育之前的准备时期,主要是配子(gamete,即精子和卵子)的发生和形成阶段。胚胎期指的是从受精到孵化或分娩阶段,有的动物还包括变态阶段。胚胎期包括胚期(embryonic period)和胎期(fetal period)。以人为例,从受精到第 8 周为胚期,从第 9 周到出生为胎期。胚后期包括性成熟前期、性成熟期和衰老期三个阶段。

配子发生 在雌、雄生殖腺(卵巢和精巢)中,生殖细胞经过一系列的的生长和发育,从原始阶段逐渐形成成熟的雄性配子(精子)和雌性配子(卵子)。

受精 精子和卵子从生殖腺排出,结合后形成受精卵。在这个过程中,雌雄配子各产生一系列变化。

卵裂 受精卵进行一系列分裂,直至形成囊胚的过程。卵裂过程中形成的细小细胞称为卵裂球(blastomere)。卵裂球聚集在一起,往往形成一个圆球状的细胞团,称为囊胚(blastula)。囊胚之中往往有一个腔,称为囊胚腔(blastocoele)。囊胚形成后,胚胎细胞继续分裂。

原肠胚形成 囊胚形成之后,胚胎细胞经过增殖、运动,形成了三个胚层:外胚层、中胚层和内胚层。三个胚层的排列有一定的规律:外胚层往往位于胚胎的表层,内胚层位于胚胎内部,中胚层则介于外胚层和内胚层之间。形成了三个胚层之后的胚胎称为原肠胚(gastrula)。从囊胚到原肠胚的发育过程称为原肠胚形成或原肠形成(gastrulation)。原肠胚中往往有一个腔,称为

原肠腔(gastrocoele)。

三胚层的分化 原肠胚继续发育,三个胚层逐渐形成了各主要的器官原基。在脊椎动物中,最先形成的是神经系统的器官原基,即神经管。神经管形成之后的胚胎又称神经胚(neurula)。伴随着神经管的形成,其他器官原基也逐渐产生。这样,胚胎的雏形就建立起来。

器官发生 各器官原基继续分化,形成各种组织,并进一步形成器官。同时,胚体逐渐长大,直至孵化或分娩产出。

变态 有些动物(如两栖类和昆虫)的胚胎在到达成体之前要经历一个幼虫(larva)阶段。幼虫时期的器官系统适应幼虫的生活,与成体的器官系统不同。进入成体之前,幼虫要经过变态,产生一套适应成体生活的器官系统。

二、发育生物学研究的模式动物

世界上的生物种类数以百万计,各类群生物体的发育既有其特殊性,又有与其他类群相似的共性。研究动物的发育,除了探讨动物个体的发育特征之外,更重要的是寻找动物发育的共同特征,并探讨发育的普遍规律。这样,就出现了用模式动物进行胚胎发育研究的做法。

在发育生物学研究领域,理想的模式动物必须具备以下一些特点:①它们必须是一种便于获得的实验材料,最好一年四季都能够得到其受精卵并对其发育进行研究;②它们的生活周期短,便于重复观察研究整个发育的进程;③它们在系统发育中具有重要的地位,研究它们对于整个动物的进化规律有很大的意义;④它们的结构简单,构成个体的细胞数量少,胚胎透明,便于观察体细胞和生殖细胞的变化;⑤它们的生殖细胞体积大,便于对受精卵和胚胎进行实验操作;⑥它们的染色体数量少而且大,便于观察到发育中染色体的变化……迄今为止,在发育生物学研究中常用的模式动物有无脊椎动物秀丽隐杆线虫、果蝇、海胆和脊椎动物斑马鱼、非洲爪蟾、鸡、小鼠等。

秀丽隐杆线虫 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)隶属于线形动物门、线虫纲、小杆线虫目、小杆总科、广杆线虫属。这是一种细小的线虫,成体的长度大约仅有1mm,直径70 μ m,自20世纪70年代起才开始作为发育生物学的模式动物。它可以在实验室里面用培养皿培养,以细菌为食,生命周期短,一般为3.5天;胚胎发育快,在培养温度为16 $^{\circ}$ C时,发育时间为16h;培养温度为25 $^{\circ}$ C时,发育时间仅为12h。由于个体小,因此细胞数量很少。刚孵化的第一期幼虫仅有558个细胞,成体阶段仅有959个体细胞和数量不等的生殖细胞。在整个发育过程中,共有131个细胞死亡。秀丽隐杆线虫多为雌雄同体,少数是雄性个体。雌雄同体的个体自体受精后可以产生具有纯合基因型的后代,对于发育的研究是非常有用的。

果蝇 果蝇(*Drosophila*)属于节肢动物门、昆虫纲、双翅目、果蝇科、果蝇属。自从1910年摩尔根发现第一个突变体白眼果蝇以来,果蝇作为模式动物已经有100年的历史了。正是基于在果蝇上的研究,摩尔根才建立了细胞学说,奠定了现代遗传学的基础。在室温下,果蝇的生命周期大约2周。受精卵发育成为幼虫并孵化只要一天的时间,成虫的长度为2mm。由于个体小,在实验室中容易饲养。果蝇具有几十个易于进行诱变分析的遗传特征,保持有大量的突变体。果蝇的染色体少,仅有4对,在其幼虫阶段,染色体形成巨大的多线染色体,便于进行发育过程中基因变化的分析。果蝇卵子较大,便于进行卵子发生过程中基因表达的分析。果蝇胚胎发育速度快,前面的13次分裂间隔时间仅8~10min,是观察卵裂、早期胚胎发生和生殖细胞发生的极好的材料。

海胆 海胆是棘皮动物门海胆纲的一类动物。海胆生殖时,雌雄配子释放到海水中受精。由于海胆的生殖细胞数量大,容易获得,卵子体积大,和胚胎一样都是透明的,容易观察其受精和

发育过程,因此,海胆是研究受精生物学的经典模式动物。早在 19 世纪,就有人在海胆中进行了受精生物学的研究。现代有关受精生物学的许多重要知识都来自海胆的研究工作。例如,受精时精子的顶体反应的机理、卵子的皮层反应的本质、阻止多精入卵的机理等都首先在海胆的研究中获得。此外,海胆的卵裂阶段和囊胚都是透明的,而且,囊胚又是由单层细胞构成的,因此便于观察胚胎细胞的运动。

斑马鱼 斑马鱼(*Danio rerio*)隶属于鱼纲、鲤形目、鲤科、但尼鱼属,起源于印度和巴基斯坦,是一种小型热带鱼类;成体小,体长 3~4cm。斑马鱼容易养殖,花费低廉,产卵量大,而且全年都可产卵。胚体透明,便于观察胚胎细胞的发育路径。胚胎发育快,受精后 24h 已经形成了绝大部分的器官原基和组织,孵化后 3 个月就达性成熟。性成熟后,雌鱼每隔 1 周就可产卵数百,因此,实验材料很容易获得。斑马鱼作为发育生物学的模式动物历史较短,20 世纪 80 年代起才开始使用斑马鱼进行发育生物学的研究。许多专家相信,在斑马鱼上进行的发育生物学研究可以获得脊椎动物发育的基本原理。

蝾螈 蝾螈是脊椎动物中两栖纲、有尾目、蝾螈科的动物。作为模式动物的蝾螈有北螈(*Triturus*)和美西螈(即虎纹钝口螈 *Ambystoma tigrinum*)。蝾螈与其他两栖动物一样,具有较大的卵子,便于胚胎发育的观察并进行实验操作。而且,像美西螈和北螈这样的蝾螈,在幼体阶段已经达到性成熟,可以产卵受精。20 世纪 70 年代以前,许多有关两栖类的胚胎发育的研究工作是在蝾螈上进行的,并取得了许多研究成果。例如,研究者在北螈卵子中发现了灯刷染色体;施培曼将北螈的受精卵进行结扎,把卵子分成有核和无核的两半,最终获得两只正常的胚胎。施培曼和 Mangold 在北螈早期原肠胚中进行了诱导实验,发现了“初级诱导”及背唇即组织者(organizer)的作用。此外,W. Vogt 在北螈的囊胚上进行活体染色,以确定器官原基的分布,并探讨北螈的原肠胚形成中胚层的运动。事实上,70 年代以前,胚胎学教科书上介绍的两栖类原肠胚形成主要是蝾螈的原肠胚形成过程。

非洲爪蟾 非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)隶属于脊椎动物亚门、两栖纲、无尾目、负子蟾科、爪蟾属。非洲爪蟾易于进行人工繁殖,在实验室中,进行适当地催情可以促使其在一年中的任何时候产卵。卵子较大,体外受精发育,便于进行发育的观察和显微操作。在非洲爪蟾中可以进行许多有关卵子发生、体轴决定、受精激活、卵裂和中囊胚转变、原肠胚形成、神经管形成、器官发生、细胞核移植等一系列实验,从中总结出脊椎动物胚胎发育的规律。

鸡 鸡隶属于鸟纲、鸡形目、雉科、原鸡属。鸡是研究动物发育最经典的模式动物,在 2000 多年以前人类就开始观察鸡胚胎的发育,这是由于鸡的胚胎发育过程便于观察。鸡蛋产出时已经发育到了早期原肠胚阶段,这时,胚盘上已经有了大约 60 000 个细胞。由于鸡蛋离开母体,温度下降,胚胎发育停止。如果将产出的鸡蛋放置于孵卵箱孵化,胚胎发育就会继续进行。在鸡蛋孵化的过程中,可以在蛋壳上开一个窗,观察鸡胚的发育进程。也可以在发育着的鸡胚尿囊绒毛膜上进行鸡胚组织(或器官原基)的培养。在鸡胚上进行了大量的胚胎发育过程的观察、胚胎移植和发育机制的研究。在鸡胚中进行的器官发育机制的研究极大地丰富了发育生物学的理论,加深了人们对脊椎动物器官发生的认识。

小鼠 小鼠隶属于哺乳纲、啮齿目、鼠科。小鼠便于饲养,繁殖快,从 20 世纪初就开始被广泛地应用于生物学领域的研究。与上述其他模式动物不同的是,小鼠为胎生动物,在其发育过程中借助胎盘与母体发生紧密的联系,以获得营养并排出代谢废物。因此,小鼠的发育要比上述模式动物复杂得多,研究小鼠的胚胎发育要比研究其他模式动物困难得多。但是,要想揭示包括人类在内的哺乳动物发育的奥妙,就必须寻找理想的模式动物,而小鼠就因为其性成熟早、排卵周

期短、产仔多、胚胎发育快等优点成为研究哺乳类发育的模式动物。在小鼠中进行了许多胚胎操作,包括转基因和基因剔除等,以研究哺乳类的发育机制。特别是20世纪末期,在小鼠中进行了胚胎干细胞(embryonic stem cell)的培养和应用,使得使用干细胞治疗人类疾病的前景更加明朗。

三、发育生物学研究的主要问题

发育生物学研究的主要内容是发育中发生的事件,既有对于发育的观察和描述,又有对机理的探讨。按照发育的进程,大致研究如下内容。

生殖细胞的发育 研究胚胎阶段原生殖细胞的发生过程及其与生殖质的关系、在生殖腺中雌雄生殖细胞的形成、卵子成熟的调控,以及配子发生过程中的基因表达。

受精 受精过程中精子的变化及其机理、精子和卵子的结合、精子入卵后卵子的变化及其机理、受精后的蛋白质合成、受精卵合子基因的表达及其调控。

卵裂 卵裂的模式、卵裂中的基因表达,以及中囊胚转变的调节。

原肠胚形成 原肠胚形成过程中的细胞运动和分化、胚层的形成及其调控。

三胚层分化和器官发生 细胞分化和器官原基的形成、胚体雏形的建立、器官原基的继续发育,以及器官发生的基因调节。

着床 哺乳动物囊胚和子宫的相互作用,以及胚胎植入子宫内膜及其调节。

分化的机理 发育过程中胚胎细胞的分化是发育生物学研究的重点内容。细胞分化既有外部的因素又有内在的因素在起作用。外部因素和内在因素如何指导胚胎细胞差异的基因表达是分化的关键。

胚胎干细胞 哺乳动物胚胎干细胞研究是近年来兴起的一个热门研究课题,包括胚胎干细胞的培养、利用胚胎干细胞进行动物的克隆,以及组织和器官的培养等。

胚胎工程 包括卵子和胚胎的培养和保存、嵌合体胚胎的产生、体外受精和试管婴儿,以及转基因动物等。

第三节 发育生物学的应用前景

在发育生物学的漫长发展进程中,理论知识的发展总是和生产实践联系在一起的。无论是原先的动物胚胎学还是现在的发育生物学,本学科的基础理论和农牧业生产、医学实践息息相关。无论是野生经济鱼类的人工驯化繁殖、家禽的杂交育种、家畜的人工授精、良种繁育、克隆动物的产生,还是人类的体外受精、试管婴儿、胚胎干细胞的应用,凡此种种无不是动物发育理论知识的具体体现。可以这么说,将发育生物学的基础理论和实验手段应用于农牧业生产和医疗实践,可以促进农牧业和医学的发展,造福人类。而在农牧业和医学上的应用又反过来丰富了发育生物学的基础理论,促进了发育生物学的发展。

一、在农牧业上的应用

野生动物的保护 当今世界上有许多野生动物濒临灭绝,挽救和保护这些野生动物刻不容缓。发育生物学在野生动物的保护方面大有用武之地。例如,使用有关生殖细胞发育的理论,提高精子的活力,推广人工授精以充分利用优良精液;利用超数排卵技术,增加受精卵的数量以增加产仔数量;体外培养受精卵和早期胚胎,进行胚胎移植;利用珍稀野生动物的体细胞和同种的