



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

发育生物学

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

(第3版)

主编 张红卫



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

发育生物学

(第3版)

F
A
Y
U
S
H
E
N
G
W
U
X
U
E

主 编 张红卫
副主编 毛炳宇 张士瑾

编 者 (按姓氏笔画排序)

毛炳宇 石德利 左嘉客 丛笑倩 宁 文
向凤宁 吴秀山 张士瑾 张红卫 郝爱军
赵 晖 赵小凡 赵双宜 施渭康 高建刚

课件制作

林浴霜 邵 明



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

全书分为3篇共24章,全面、系统介绍了发育生物学的基础知识和基本理论,以及发育生物学的最新研究进展。第一篇“发育生物学基础”,讲述细胞命运的决定、细胞分化的分子机制、发育中的信号转导与网络调控、发育生物学模式生物、发育生物学研究技术等内容。第二篇“动物胚胎发育”,介绍从生殖细胞发生开始的整个动物胚胎发育和器官形成等发育事件及其调控原理。第三篇“发育生物学其他研究领域”,主要介绍干细胞生物学、发育机制的进化、发育可塑性与共生、植物的生长发育等内容。

第3版与第2版相比,在结构上进行了较大调整,增加了神经嵴的发育与分化、体节的形成与分化、心脏的发育、呼吸系统的发育、昆虫蜕皮与变态等内容。各章节的内容及插图均进行了不同程度的更新和补充。脊椎动物肢的发育与再生、眼的发育、性腺发育与性别决定、神经系统的发育、植物的生长发育等章节均为重新编写。

本书可作为高等学校生命科学类专业本科生发育生物学课程教材,也可作为发育生物学、细胞生物学、遗传学、医学、水产学科等相关专业研究生有关课程教学的主要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

发育生物学 / 张红卫主编. —3版. —北京:高等教育出版社, 2013.1

ISBN 978-7-04-035516-1

I. ①发… II. ①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(2013)第007574号

封面图片说明(山东大学生命科学学院 邵明博士 供图)

封一图示斑马鱼腹侧边缘区细胞具有“组织”第二条尾巴形成的功能。将胚盾期供体斑马鱼胚胎腹侧边缘区的细胞(RLDX标记的具有红色荧光的细胞)移植到dome期受体斑马鱼胚胎的动物极,当嵌合体胚胎发育到受精后24h,来自供体胚胎具有红色荧光标记细胞发育成的次生尾在受体胚胎尾的腹侧形成。

封四各图示斑马鱼胚胎原位杂交结果,显示胚胎中不同基因的组织特异性表达。

策划编辑 王莉 责任编辑 高新景 封面设计 张楠 责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 涿州市星河印刷有限公司
开本 889mm×1194mm 1/16
印张 20.75
字数 600千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landraco.com>
<http://www.landraco.com.cn>
版 次 2001年8月第1版
2013年1月第3版
印 次 2013年1月第1次印刷
定 价 39.80元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 35516-00

数字课程（基础版）

发育生物学

（第3版）

登录以获取更多学习资源!

登录方法:

1. 访问 <http://res.hep.com.cn/35516>
2. 输入数字课程账号（见封底明码）、密码
3. 点击“LOGIN”、“进入4A”
4. 进入学习中心，选择课程

账号自登录之日起一年内有效，过期作废。
使用本账号如有任何问题，
请发邮件至：lifescience@pub.hep.cn



<http://res.hep.com.cn/35516>

教师
服务

本书另配有专供教师使用的PPT。请选用本书作为学生教材的授课教师发邮件至 lifescience@pub.hep.cn，我们会有专人与您联系，告知您如何免费获取教师资源，谢谢！

前 言

发育生物学是一门新兴的生命科学学科,主要研究多细胞生物发育的机制。20世纪90年代以来,发育生物学的研究取得了突飞猛进的发展,已成为当代最活跃的生命科学研究领域之一。为适应发育生物学的发展和高等学校发育生物学教学的需要,我们受高等教育出版社的委托曾于2001年和2006年编写了第1,2版《发育生物学》教材。为了适应本学科的高速发展,我们在广泛听取任课教师和同行意见的基础上再次进行了修订。

在第3版的修订过程中,我们更加注意了知识更新和知识结构的系统性。为了使教材的结构更加合理和更有利于教学,我们对知识体系进行了适当调整,增加了许多新内容,新列章如:神经嵴的发育与分化、体节的形成与分化、心脏的发育、呼吸系统的发育等。特别值得注意的是,第3版又特邀了不少新的参编者。他们均为从事有关领域科研和教学的专家,如山东大学讲座教授、法国国家科学研究中心石德利研究员,香港中文大学赵晖教授,湖南师范大学吴秀山教授,南开大学宁文教授,山东大学赵小凡教授、向凤林教授、高建刚教授、赵双宜教授、郝爱军教授。他们在本书的编写中引用的有些插图源自自己的研究成果。他们的参与增强了本书的编写力量,为本书更加适应发育生物学学科的高速发展和高校教学的需求奠定了基础。

为了更有助于高校教师讲授和学生理解,第3版在结构上进行了一些调整,全书分为3篇共24章。3篇分别题为:“发育生物学基础”、“动物胚胎发育”和“发育生物学其他研究领域”。为避免与遗传学和细胞生物学教材内容的重复,“细胞分化的分子机制”由原来两章合并为一章。第2版绪论中的两节“发育生物学模式生物”、“发育生物学研究技术”在第3版中分别扩展为一章,由这3章和“细胞命运的决定”、“发育中的信号转导与网络控制”构成第一篇。第二篇“动物胚胎发育”介绍从生殖细胞发生开始的整个动物胚胎发育和器官形成等发育事件及其调控原理。其中原第2版的“脊椎动物中枢神经系统和体节形成机制”一章中的“脊椎动物中枢神经系统”部分和“神经系统发育”相关内容并为一章,“体节形成与分化”扩展单独另设为一章。为避免内容的重复,“神经胚和三胚层分化”不再设单章,有关内容并入其他相关章节。第2版中“果蝇胚轴形成”和“脊椎动物胚轴形成”并为一章。第三篇“发育生物学其他研究领域”主要介绍“干细胞生物学”、“发育机制的进化”、“发育可塑性与共生”和“植物的生长发育”几部分内容。

许多原有的章节改由其他编者重新编写,如“脊椎动物肢的发育与再生”、“脊椎动物眼的发育”和“性腺发育与性别决定”这3章内容由毛炳宇教授编写;“神经系统的发育”由毛炳宇教授和郝爱军教授编写;“昆虫蜕皮与变态”由赵小凡教授编写;“植物的生长发育”一章由向凤林教授编写。“细胞分化的分子机制”和“干细胞生物学”分别由赵双宜教授和高建刚教授修订;“受精的机制”和“卵裂”2章由张红卫教授修订。

此外,第2版中保留的其他章节在内容和图版上也进行了不同程度的更新、补充和修改。本书也更加注意尽量准确地翻译专业名词。与第2版相同,本书有配套教学课件。我们希望第3版《发育生物学》教材能够更好地适应我国高校教学的需要。

我们在编写过程中参阅了大量的文献资料和国内外相关教材,如 Scott F. Gilbert 的 *Developmental Biology* (3~8 版)、Lewis Wolpert 等的 *Principles of Development* 和 Richard M. Twyman 的 *Instant Notes in Developmental Biology* 等,同时结合了编者多年来从事发育生物学研究和教学的经验和体会。我们力图在阐明发育生物学的基本理论和基础知识的同时,介绍有关领域的最新研究进展。为了内容的衔接性和便于学习者使用,编者力求深入浅出,但由于发育生物学研究进展很快,涉及的知识面较广,编写难度较大。受学术水平所限,书中的缺点和错误在所难免,欢迎同行和读者提出批评和建议。

我们感谢许多发育生物学同行的支持和给我们提出的许多宝贵建议。中国科学院动物研究所孟安明院士和湖南师范大学刘筠院士曾对本书第 2 版进行过审阅并提出过许多宝贵的意见。本书的出版得到了山东大学和山东大学生命科学学院的积极支持。高等教育出版社王莉、高新景等同志对本书初稿进行了仔细的校编,并为本书的顺利出版做了大量工作。在此一并表示衷心感谢。

张红卫
2012 年 10 月

目 录

绪论 / 1

第一节 发育生物学概述 1

第二节 动物发育的主要特征和基本规律 2

第三节 发育生物学的发展简史 5

第一篇 发育生物学基础

第一章 细胞命运的决定 / 11

第一节 细胞定型 11

第二节 细胞自主特化 12

第三节 细胞渐进特化 15

第四节 形态发生素梯度和细胞特化 18

第五节 合胞体特化 22

第二章 细胞分化的分子机制 / 24

第一节 基因组的等同和基因的差异表达 24

第二节 转录水平的调控 26

第三节 RNA 加工水平的调控 31

第四节 翻译和翻译后水平的调控 33

第五节 表观遗传修饰与细胞分化 35

第三章 发育中的信号转导与网络调控 / 39

第一节 参与早期胚胎发育的信号调节途径 39

第二节 信号活性的调控与相互关联 46

第四章 发育生物学模式生物 / 52

第一节 脊椎动物模式生物 52

第二节 无脊椎动物模式生物 56

第五章 发育生物学研究技术 / 62

第一节 常用发育生物学研究技术 62

第二节 发育遗传学技术 65

第二篇 动物胚胎发育

第六章 生殖细胞发生 / 77

第一节 生殖细胞的起源与分化 77

第二节 精子发生 83

第三节 卵子发生 86

第七章 受精的机制 / 94

第一节 卵母细胞成熟 94

第二节 精子获能 95

第三节 精卵识别的分子基础 97

第四节 配子遗传物质的融合 103

第五节 卵的激活 103

第八章 卵裂 / 107

第一节 胚胎的卵裂方式 107

第二节 卵裂的机制 117

第九章 胚胎诱导 / 123

第一节 中胚层诱导 124

第二节 内胚层命运的诱导 126

第三节 外胚层命运的决定和保护 127

第四节 中胚层在背-腹轴方向的区域化 128

第五节 神经诱导 129

第十章 原肠作用 / 132

第一节 原肠作用 132

第二节 原肠作用中的细胞运动 134

- 第十一章 胚轴形成** / 142
 第一节 果蝇胚轴形成 142
 第二节 脊椎动物胚轴形成 150
- 第十二章 神经系统的发育** / 159
 第一节 脊椎动物中枢神经系统的图式形成 159
 第二节 神经系统的组织分化 165
 第三节 神经连接的形成 170
- 第十三章 神经嵴的发育与分化** / 177
 第一节 神经嵴的分化决定 178
 第二节 神经嵴的迁移与分化 181
 第三节 与神经嵴有关的疾病 186
 第四节 基板的发育与分化 187
- 第十四章 脊椎动物体节的形成与分化** / 190
 第一节 脊椎动物体节的形成 190
 第二节 脊椎动物体节的分化与肌肉发生 194
- 第十五章 脊椎动物眼的发育** / 197
 第一节 脊椎动物眼的发育过程 197
 第二节 视网膜和视神经的发育 201
- 第十六章 脊椎动物心脏的发育** / 205
 第一节 心脏原基发生 205
 第二节 心血管发生 207
 第三节 心脏环化 208
 第四节 心脏腔室的形成 210
 第五节 脊椎动物心传导系统的发生 211
 第六节 心脏发育的分子调控机制 213
- 第十七章 呼吸系统的发育** / 219
 第一节 肺的早期形态发生概述 219
 第二节 支气管树的形态发生 221
 第三节 肺的形成 224
- 第十八章 性腺发育与性别决定** / 230
 第一节 哺乳动物性腺的发育 230
 第二节 性别分化 233
- 第十九章 脊椎动物肢的发育与再生** / 235
 第一节 脊椎动物肢的发育机制 235
 第二节 两栖动物肢的再生 241
- 第二十章 昆虫蜕皮与变态** / 248
 第一节 昆虫蜕皮与变态 248
 第二节 昆虫蜕皮与变态的激素调控 251
 第三节 蜕皮激素与保幼激素的相互作用 254
 第四节 昆虫蜕皮与变态分子机制研究成果在生产中的应用 255

第三篇 发育生物学其他研究领域

- 第二十一章 干细胞生物学** / 261
 第一节 干细胞概述 261
 第二节 胚胎干细胞 263
 第三节 成体干细胞 269
- 第二十二章 发育机制的进化** / 274
 第一节 达尔文的发育与进化观 274
 第二节 胚胎起源——单细胞生物到多细胞生物的演化 275
 第三节 进化的先决条件——模块化和分子简约性 277
 第四节 深度同源 280
 第五节 进化的机制 280
 第六节 发育对进化的限制 283
- 第二十三章 发育可塑性与共生** / 287
 第一节 环境——影响表型的正常因子 287
 第二节 行为表型的环境诱导 291
 第三节 学习——神经系统的发育可塑性 292
 第四节 生活史与非遗传多型性 294
 第五节 发育共生现象 296
- 第二十四章 植物的生长发育** / 299
 第一节 植物的早期发育 300
 第二节 植物的分生组织及营养生长 304
 第三节 植物的生殖发育 309

绪 论

第一节 发育生物学概述

发育生物学 (developmental biology) 是应用现代生物学的技术研究生物发育机制的科学, 它主要研究多细胞生物体从生殖细胞的发生、受精到胚胎发育、生长、衰老和死亡, 即生物个体发育 (ontogeny) 中生命现象发展的机制。同时, 也研究生物种群系统发生 (systematics development) 的机制。发育生物学不同于传统的胚胎学 (embryology), 它是 20 世纪 50 年代以后, 随着分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学等学科的发展和与胚胎学的相互渗透, 才逐渐发展和形成的一门新兴学科。

生物体在整个生命周期都处于动态的发育中。发育 (development) 指生命现象的发展、生物有机体的自我构建和自我组织。多细胞有机体的生命过程是一个相对缓慢和逐渐变化的过程, 我们将这个过程称为个体发育。一般情况下, 多细胞有机体的个体发育开始于一个单细胞——受精卵 (fertilized egg), 或者称为合子 (zygote)。受精卵通过一系列的分裂和分化, 形成胚胎 (embryo) 和产生有机体的所有细胞。传统的胚胎学是研究动物从受精到出生之间有机体的发育, 即胚胎发育 (embryogenesis); 但有机体的发育在出生以后并未停止, 甚至大多数成年生物体也依然继续发育, 如成年人皮肤的表皮细胞仍在不断地更新, 成体哺乳动物骨髓中仍然有大量的造血干细胞发生。因此发育生物学的研究范围不仅涉及胚胎发育, 还包括幼体、成体的发育, 包括整个生命过程中其他所有生命现象的发展, 同时也还包括异常的发育, 如肿瘤、畸型等。

细胞是构成多细胞有机体的基本单位, 个体发育的基础是细胞分化 (cell differentiation)。一个受精卵如何通过一系列的细胞分裂和细胞分化, 产生有机体的所有形态和功能不同的细胞, 这些细胞又如何通过细胞之间的相互作用, 共同构建各种组织和器官, 建成一个有机体并完成各种发育过程, 这些都是发育生物学研究的内容。从另一个角度来讲, 任何生命现象都是遗传信息按一定的时间、空间和一定的次序表达的结果, 即按照发育的遗传程序 (genetic program) 展开的结果。发育具有严格的次序性, 发育并不是个别基因的表达, 而是众多基因表达在时间和空间上的联系和配合。因此, 发育生物学的主要研究任务是生物体发育的遗传程序及其调控机制。在个体发育中, 基因表达的程序、时间、位置和数量是受不同层次的调控机制所控制。阐明发育机制的核心问题是认识遗传信息以何种方式编码在基因组上, DNA 上的一维信息又如何控制生物体的三维形态结构的构建和控制生命现象的发展。众所周知, 揭示发育和遗传的本质是生命科学中紧密联系的两大难题。经过 50 年的研究, 特别是分子生物学与遗传学研究的结合, 使遗传学的一系列重大问题取得了突破以后, 我们所面临的下一个最大挑战就是对发育本质的揭示。从 20 世纪 90 年代以来, 由于在果蝇和线虫发育分子机制的研究方面取得的突破性进展, 尤其是“反向发生遗传学”方法的应用, 人们能够直接

研究高等动物发育中基因的功能。随后,对于非洲爪蟾、斑马鱼、小鼠等模式动物发育机制的研究在基因和蛋白质水平的分析全面展开,使发育生物学的研究进入一个高速发展的新时期;认识动物和人类发育的分子机制和阐明发育本质的时期。人们把探索生命的起源与进化奥秘的希望寄托于发育生物学的研究,许多学者和诺贝尔奖得主纷纷涌向这个研究领域,发育生物学已成为生命科学研究的前沿和主战场之一。

发育生物学的研究成为当代最活跃的生命科学研究领域之一,有两方面的主要原因:一方面是因为对动物发育过程分子水平的分析已经全面展开,近年来对植物发育分子机制的研究也已经开始;另一方面是由于发育生物学的研究产生了一个网络,将分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、胚胎学、生理学、解剖学、免疫学和进化学,甚至生态学等多门生命科学学科都整合在一起。发育生物学的形成和发展本身是多学科相互渗透的结果,它代表了现代生命科学的结晶。

目前,由于细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学的迅速发展,人们对真核细胞基因组的结构及基因表达的调控,基因产物核酸和蛋白质构建细胞结构和调节细胞功能的机制等均已有一定的了解,对于许多生物大分子的结构和功能已有所认识,这些成果又使细胞的结构和功能活动在分子水平上得到了更圆满的解释。同时应用各种分子遗传学和基因工程技术,对高等生物发育和遗传的分析取得了惊人的进展,特别是在动物克隆、人类基因组研究计划完成等一系列重大研究成果的带动下,基因—细胞—发育已成为生命科学研究的一条主线。对于发育的研究已成为理解其他生命科学的问题所必需。通过发育生物学的研究能够将多门学科整合,发育生物学的发展也将促进生命科学的发展。

发育生物学既是重要的生命科学基础理论,其成果又具有广阔的应用前景,对于解决人口、健康、农业生产的发展和生物资源的利用等问题都具有极其重要的意义。发育生物学的研究不仅涉及正常发育的机制,还涉及异常发育的机制,如对于肿瘤、艾滋病、畸型发生机制的研究是临床医学的基础。随着人类基因组研究计划的顺利进行,我们将能够更清楚地阐明人类正常发育和异常发育的分子机制,这也是攻克癌症和其他绝症的必要理论基础。关于受精和早期胚胎发育机制的研究,则是计划生育、优生优育工作的理论依据。克隆技术、胚胎切割、转基因动植物等生物技术的应用,对国民经济和农业现代化的可持续发展具有重要意义。

学习和掌握发育生物学的知识,需要将所学过的其他相关学科如分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、生理学、解剖学、免疫学、胚胎学及进化学等知识融会贯通,整合后形成完整的知识体系。同时需要关注发育生物学研究的新动态,了解其新进展,以弥补教科书的不足。学习发育生物学的知识也必须注意理论联系实际,解决科学研究和生产实践问题。

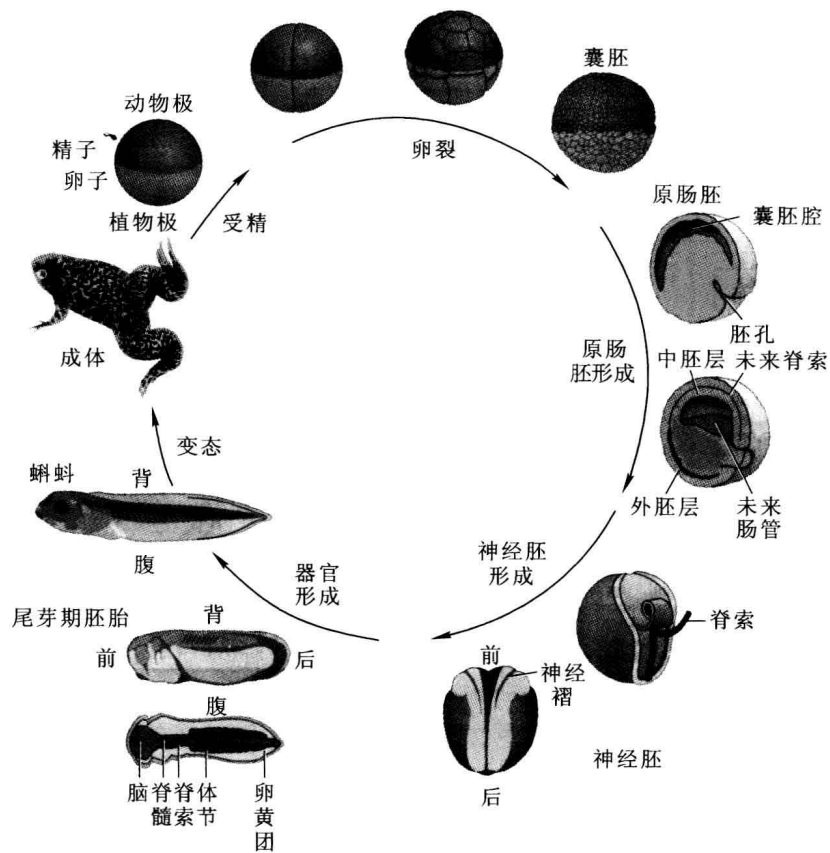
第二节 动物发育的主要特征和基本规律

发育的特征是具有严格的时间和空间的次序性,这种次序性由发育的遗传程序控制。发育是有机体的各种细胞协同作用的结果,也是一系列基因和信号转导通路网络性控制的结果。在发育的过程中涉及多种生命现象,如细胞分裂、细胞分化、细胞迁移、细胞凋亡、生长、衰老和死亡等。

多细胞有机体的发育有两个主要的功能:产生细胞的多样性并使各种细胞在本世代有机体中有严格的时间和空间的次序性,保证世代的交替和生命的连续。前一个功能涉及有机体全部细胞的产生和组织成为结构。从一个单细胞受精卵通过细胞分裂和分化产生肌细胞、皮肤细胞、神经细胞及血细胞等所有的细胞表型,这些细胞差异性产生的过程称为分化(differentiation)。不同表型的细胞构成组织、器官,建立结构的过程叫做形态发生(morphogenesis)。生长(growth)则指生物个体大小的增加。有机体通过生长发育成为成熟个体,再经过衰老(aging),最后死亡。发育的第二个主要功能是通过繁殖(reproduction)产生新一代的个体,

使世代连续。

新个体的生命开始于两性配子 (gamete)——精子 (sperm) 和卵子 (oocyte) 的融合, 其融合过程称为受精 (fertilization)。通过受精激活发育的程序, 受精卵开始胚胎发育 (embryogenesis)。从一个单细胞受精卵发育成为多细胞有机体需要经过非常复杂的过程。在整个动物王国中, 由于各种动物的形态不同, 其卵子也有不同的类型, 胚胎发育的模式是多种多样的。不同器官、系统形态发生的图式也各不相同。但大多数动物都要经过受精、卵裂 (cleavage)、原肠胚形成 (gastrulation)、神经胚形成 (neurulation) 和器官形成 (organogenesis) 等几个主要的胚胎发育阶段才能发育成为幼体, 再通过生长发育为成体。有些动物的个体发育还必须经历变态 (metamorphosis), 如两栖类必须经历尾部退化、四肢生长和呼吸系统改变等才能发育成为成体 (绪图 . 1)。

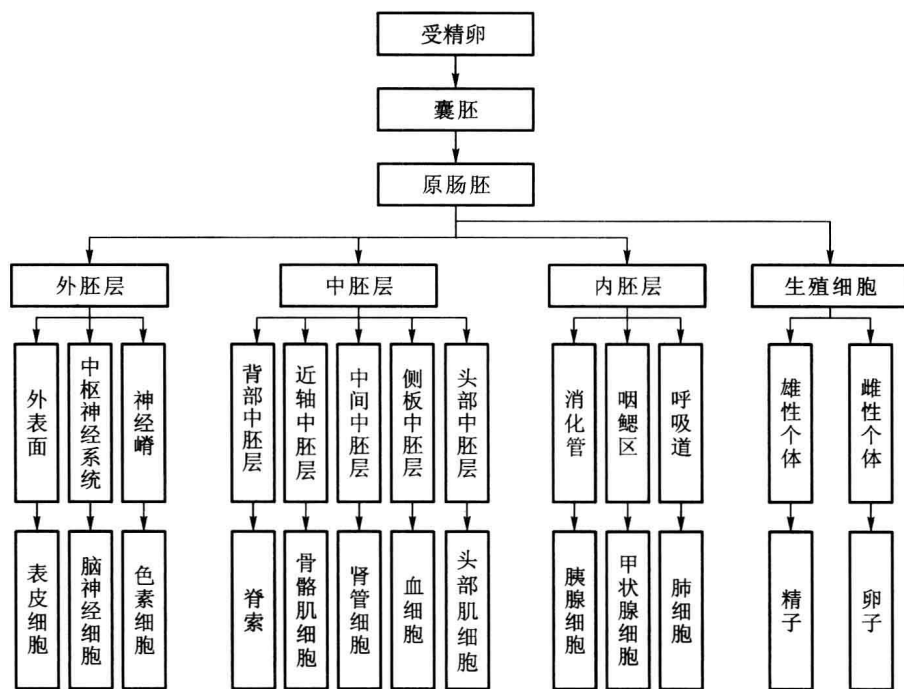


绪图 . 1 爪蟾 (*Xenopus laevis*) 个体发育的主要阶段和生活史 (仿 Wolpert *et al.*, 1998)

个体发育从卵子和精子结合、受精开始, 经卵裂、原肠胚形成、神经胚形成、器官形成和变态, 发育成为成体, 由成体产生的两性配子受精, 经受精开始另一世代的发育

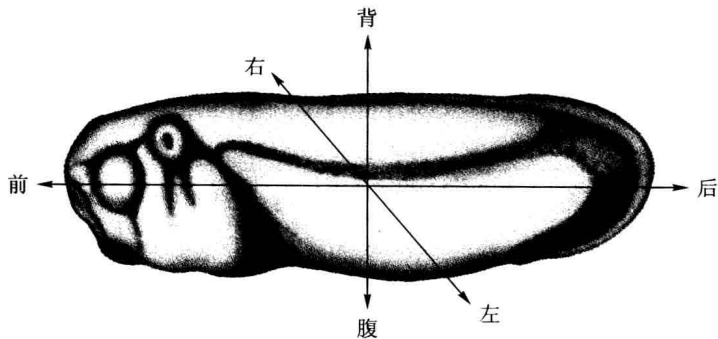
受精后, 受精卵立即开始一系列迅速的有丝分裂, 分裂成许多小细胞即分裂球 (blastomeres), 这个过程称为卵裂。卵裂不同于其他细胞分裂, 在每次卵裂前后胚胎的体积并不发生变化, 其细胞周期只包括 DNA 复制期和细胞分裂期而没有细胞生长期, 因此通过卵裂产生大量的小分裂球。一般情况下, 这些细胞各具有一套完全相同的胚胎基因组 (genome) 拷贝, 但是只在细胞群体中生存。到卵裂后期, 由这些分裂球聚集成圆球形囊泡状的胚胎, 称为囊胚 (blastula)。到囊胚后期, 有丝分裂的频率明显降低, 以后胚胎进入原肠胚期。在这个时期胚胎产生一系列广泛的、戏剧性的细胞运动, 细胞之间的位置信息发生改变。这一系列使细胞位置发生重排的、广泛的细胞运动过程称为原肠胚形成 (gastrulation)。通过原肠胚形成, 胚胎细胞分化成

为 3 个胚层 (germ layer): 位于胚胎外层的细胞称为外胚层 (ectoderm), 位于胚胎内层的细胞称为内胚层 (endoderm), 位于内胚层和外胚层之间的细胞称为中胚层 (mesoderm)。这 3 个胚层的细胞逐渐获得不同的发育潜能, 分化产生不同类型的细胞并建立各种组织和结构。外胚层细胞主要分化形成表皮和神经系统, 内胚层细胞主要分化形成消化管上皮和消化腺 (如肝、胰等), 由中胚层细胞产生心脏、肾、性腺、结缔组织及血细胞等 (绪图 . 2)。胚胎在 3 个胚层建立之后即开始进入神经胚形成阶段, 形成脑和脊髓的原基 (anlage)——神经管 (neural tube)。神经管是在一系列细胞相互作用下由胚胎背中部的细胞形成, 这也是脊椎动物器官形成的前奏。随后, 各种器官原基相继形成, 多数器官由一种以上的胚层细胞构成。在器官形成的过程中, 有些细胞, 例如血细胞、色素细胞和生殖细胞等必须经历长距离的迁移才能到达最后的位置。



绪图 . 2 受精卵经发育分化形成 3 个胚层和多种细胞示意图

胚胎细胞形成不同组织、器官和构成有序空间结构的过程称为图式形成 (pattern formation)。最初的图式形成涉及多细胞生物躯体模式 (body plan) 的建立, 后者主要包括胚轴 (embryonic axes) 形成、体节形成 (segmentation)、肢芽 (limb bud) 和器官原基 (organ anlage) 形成等事件。胚轴主要指从胚胎前端到后端之间的前 - 后轴 (antero-posterior axis) 和背侧到腹侧之间的背 - 腹轴 (dorso-ventral axis)。所有多细胞有机体至少具有一种主要的胚轴。两侧对称的动物还具有中侧轴 (mediolateral axis) 或左 - 右轴 (left-right axis)。由于这些胚轴之间互相垂直 (绪图 . 3), 可作为形态描述的坐标。动物胚轴的形成与受精卵内 RNA 和蛋白质的不均匀分布密切相关, 并且涉及一系列早期发育的事件。卵裂将不同的信息分配给不同的分裂球, 在原肠胚形成中胚胎细胞迁移, 含不同信息的细胞间发生相互作用并形成 3 个胚层。随着神经管发生, 中胚层细胞分化, 胚胎的背 - 腹轴形成; 神经管分化, 从原脑 (archicerebrum) 的分节开始整个躯体分节, 进而胚胎前 - 后轴形成; 沿前 - 后轴进行体节分化, 3 个胚层细胞进一步分化并构建不同组织和器官原基; 躯体模式逐渐建立。动物发育中图式形成的调控机制比较复杂, 不同的有机体和同一有机体的不同发育阶段都存在细胞水平和分子水平的差异。上述发育过程是在一系列分子的多层次、网络性调控下进行的。



绪图 3 爪蟾尾芽期胚胎的胚轴(自 Wolpert *et al.*, 1998)

示前-后轴、背-腹轴和中侧轴,轴间互相垂直

从受精卵发育成为有机体,实际上是从一个全能细胞通过一系列的细胞分化产生有机体全部细胞表型的过程。发育必须经历细胞分化(cell differentiation),通过细胞分化产生细胞形态结构、生化组分和功能的差异性。细胞分化的结果是形成一定的细胞表型,如血细胞、肌细胞、皮肤细胞,等等。细胞分化是逐渐变化的过程,一般从开始分化到形成终末细胞(或完全分化的细胞)之间要经过多次有丝分裂。人类从受精卵通过细胞分化至少产生 250 种以上的细胞。生殖细胞(germ cell)与体细胞(somatic cell)的分化是动物发育中第一次最典型的细胞分化。在卵裂中拥有特殊卵质成分——生殖质(germ plasm)的分裂球,可以分化产生具有生殖功能的配子(gamete)的前体即生殖细胞。其他不包含生殖质的细胞可分化产生整个有机体的其他细胞,但不能产生生殖细胞,我们称它们为体细胞。生殖细胞以后迁移到性腺中进一步分化成为配子,这个过程叫做配子发生(gametogenesis)。成体动物的配子经历释放和受精再形成新个体,使种族延续。

发育中绝大多数细胞的核基因组是保持恒定的,即使在已分化的许多细胞中也包含着完整的基因组。但是,在胚胎发育中细胞分化的潜能逐渐被限定,逐渐地只能发育成为一定范围表型的细胞。由于生物有机体对不同细胞的需求不同,为了控制各种细胞的数目和使各种器官按一定的比例发育,有机体必须对细胞分裂进行精确的调控和发生一部分细胞凋亡(cell apoptosis)。在成体动物中,发育和分化并未停止,伴随发育的进程,成体细胞衰老、死亡,最终引起个体发育的终止即死亡。

第三节 发育生物学的发展简史

发育生物学是随着细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等学科的发展和与胚胎学的相互渗透,在胚胎学的基础上发展和形成的一门新兴的生命科学学科。讨论发育生物学的发展简史,有必要回顾胚胎学理论的发展。许多胚胎学的理论建立于数百年以前,有的理论甚至是几千年以前建立的。我们回顾这些理论建立的历史,有利于理解现在所进行的发育生物学研究内容。

一、后成论与先成论

早在公元前,Aristotle(公元前 384—前 322 年)对于动物胚胎的不同部分和成体动物各种结构形成的原因就提出了自己的观点。他认为只有两种可能:一种可能是卵子或精子中本来具有微小的结构,在发育过程中逐渐长大形成胚胎和成体的结构;另一种可能是卵子或精子中本来并不具有这些结构,而是在发育过程中逐渐形成。在观察鸡、星鲛和一些无脊椎动物胚胎发育的基础上,他首先提出了胚胎是由简单到复杂逐渐发

育形成的。这个理论后来被称为后成论(theory of epigenesis)。在当时,这个理论的影响很大。但到了公元17世纪后期和18世纪,以精源学说和卵源学说为代表的先成论(theory of preformation)占统治地位。精源学说认为胚胎预先存在于精子中,卵源学说则认为卵子中本来就存在微小的胚胎雏形。这两种学说的共同点在于都认为胚胎是成体的雏形,是配子中本来固有的结构,胚胎发育仅仅是原有结构的增大。这两种学说还认为卵子中含有所有后代的微小胚胎,一个世代包含下一个世代,使种族得以延续。1759年德国科学家Wolff的 *Theoria Generationis* 和 *Formatione Intestinorum* 两本著作的发表,再一次提出了后成论的观点。Wolff根据自己对鸡胚发育的仔细观察,认为卵子中本来并不存在胚胎结构,胚胎与成体也并不相同,胚胎发育是逐渐变化的过程。后成论的观点直到19世纪才为人们所接受。

二、细胞理论对胚胎发育和遗传概念的影响

关于生殖细胞的特性和重要意义是随着细胞生物学的发展人们才逐渐认识到的。1839年德国著名植物学家Schleiden和生理学家Schwann指出,所有生物有机体都由细胞构成,细胞是生命的基本单位;通过细胞的有丝分裂产生其他细胞。因此,发育也必然是逐渐变化的过程。在胚胎发育中,通过受精卵的分裂产生许多新细胞,同时产生新的细胞类型。到19世纪40年代,对于卵子的特性开始有所认识,人们认识到卵子也是一个细胞,是一个特殊的细胞。Weismann进一步提出,后代所具有的双亲遗传特性来自于生殖细胞——精子和卵子,来自于两性配子所携带的遗传特性。之后,对于海胆等的研究进一步显示,在受精初期受精卵中包含两个细胞核,其中一个来源于卵子,另一个来源于精子,在受精过程中两个细胞核融合。到19世纪后期,人们通过一系列研究认识到,合子细胞核的染色体中各有一半分别来源于两个亲代,而合子的遗传信息在卵裂过程中平均分配到子细胞中去,这就为遗传特性的传递提供了物质基础。细胞核的重要作用和染色体在遗传中重要作用的发现,证明了孟德尔遗传定律的正确性。人们通过对染色体数目的比较发现,体细胞的染色体数保持不变,但是在配子形成过程中,二倍体(diploid)的前体细胞经过减数分裂形成单倍体(haploid)的配子,两性单倍体配子通过受精形成二倍体的合子,再由合子产生胚胎。这些发现揭开了生物学发展史的新篇章。

三、发育的嵌合型和调整型

胚胎是由一个单细胞的合子经过一系列的分裂和分化产生。自从人们认识到这一点之后,就开始探索单细胞合子如何通过分化,产生有机体所有形态和功能不同的细胞。早在19世纪80年代,Weismann就提出了关于细胞、染色体和基因与胚胎发育关系的理论。他认为,合子的细胞核含有大量特殊的信息物质——决定子(determinants),在卵裂的过程中这些决定子被平均分配到子细胞中去控制子细胞的发育命运。细胞的命运实际上是由卵裂时所获得的合子核信息早已预定的。这一类型的发育我们称为嵌合型发育(mosaic development)。在嵌合型发育的卵子中遗传信息是分散存在的。Weismann理论的核心强调早期卵裂必须是不对称分裂。由于合子成分的不均匀分布,其卵裂的结果产生的子细胞彼此之间是完全不同的。胚胎学家Roux(1887)的实验结果也支持Weismann的理论。Roux用烧热的解剖针破坏两细胞时期蛙胚的一个分裂球,结果存活的另一个分裂球只能发育成为半个胚胎。由此他认为蛙的胚胎发育存在嵌合型发育机制,细胞的特征和命运是在卵裂的过程中决定的。但是Driesch(1891)用海胆为实验材料重复Roux的实验却得到了完全不同的结果。他在海胆两细胞时期将两个分裂球分开,得到了两个发育正常的、个体较小的海胆幼体。Driesch的实验结果第一次证明发育过程中存在调整型发育(regulative development)机制。胚胎为保证正常的发育,可以产生胚胎细胞位置的移动和重排。

四、诱导的发现

尽管 Driesch(1876—1941)提出的调整型发育机制已经涉及细胞之间的相互作用,但是一直到诱导(induction)现象发现之后,人们才真正认识到,细胞之间的相互作用是胚胎发育最重要的核心问题。诱导是指一类组织与另一类组织的相互作用,前者称为诱导者(inductor),后者称为反应组织,诱导者可指令邻近反应组织的发育。1924年 Spemann 和助手 Mangold 进行了著名的胚孔背唇移植实验。这个实验将蝾螈(*Triturus cristatus*)原肠胚早期的胚孔背唇组织移植到另一同期受体胚胎的胚孔侧唇表面,随着受体胚胎发育的进程,大部分移植组织也内陷进入胚胎内,他们发现到原肠胚后期受体胚胎包含另一个次生胚。由于胚孔背唇组织具有调控和组织一个几乎完整的胚胎产生的特殊能力,故称为组织者(organizer)。从此,发育中的诱导和细胞之间相互作用的重要性才得到充分的重视。由于这项重大发现,Spemann(1868—1941)在1935年获得诺贝尔生理学或医学奖。

五、遗传学与胚胎学的结合

1900年是一个转折点。Correns、Vriesch 和 Tschermak 分别报道了育种实验的结果,重新肯定了 Mendel 早在1865年提出的遗传规律。Boveri(1902)对海胆的研究发现,正常的胚胎发育决定于正常的染色体组型,染色体在正常发育中具有重要作用。之后的研究进一步提出基因型(genotype)与表型(phenotype)的概念。基因型是有机体从双亲获得的遗传信息所赋有的特性。有机体在不同发育时期表现出来的形态、结构、生化等特征称为表型。由基因型控制发育,同时有机体的表型又受到环境因子与基因型的共同影响。例如,孪生兄弟尽管具有相同的基因型,但是随着年龄的增长,由于生活中所接触环境因子的差异,他们的表型也存在一定的差异。所以,发育实际上可以看做是基因型与表型的结合。既然发育受遗传信息的控制,那么在发育过程中合子从双亲获得的遗传信息是如何表达的,一个单细胞的合子又是如何发育成为具有功能的有机体的。要回答这些难题,就需要将遗传学与胚胎学的研究结合起来。随着基因编码蛋白质的发现,不少问题迎刃而解。科学家们开始认识到细胞的性质是由细胞中所包含的蛋白质决定的,而这些蛋白质由基因编码,由此基因在发育中的基本作用被揭示。基因通过其编码产物——蛋白质的变化控制发育分化中细胞的性质和习性。也就是说,遗传和发育是个体发生过程的两方面,两者的关系十分密切。对于发育性状的研究,既可以从遗传现象出现的角度进行探索,又可以从发育过程进行分析。发育受遗传程序的控制,遗传特性通过发育展现出来。所以,没有遗传就没有发育,没有发育也就无所谓遗传。当今发育生物学与遗传学在分子水平上是融会贯通的。

六、分子生物学与发育生物学的结合

关于发育的研究虽然已有很长的历史,但发育生物学是门新兴学科,是20世纪50年代后才开始逐渐形成的。自从 Watson 和 Crick(1953)根据 X 衍射和化学分析提出的 DNA 分子双螺旋模型以后,DNA 作为遗传物质的基础对于人们已不再是个抽象的概念。特别是60年代 Nirenberg 对 DNA 遗传密码的破译, Jacob 和 Monod(1960)提出并证明蛋白质合成调控机制的操纵子学说等研究成果,使分子生物学迅速发展。分子生物学与遗传学的结合,使遗传学的一系列难题得到了解答。人们逐渐认识到遗传信息主要是编码在细胞核内基因组 DNA 的一级序列,发育受遗传的控制。为回答发育的遗传程序是以何种方式编码在基因组 DNA 上,编码在 DNA 上的遗传信息又如何控制生物体的发育等问题,人们开始采用分子生物学方法和各种新兴的生物学技术来进行发育机制的研究。在许多学者的共同努力下,发现动物早期胚胎发育是在一系列基因及其产物多层次、网络性的调控下进行的。其中,美国科学家 Lewis 和 Wieschaus,以及德国科学家 Vol-

hard 对于果蝇的研究成果尤为突出,获得 1995 年诺贝尔生理学或医学奖。目前对于果蝇和线虫发育的分子控制机制已基本阐明。在深入了解果蝇和线虫发育机制的基础上,利用发育调控基因在进化上的保守性和多种发育生物学及发育遗传学技术,开展对脊椎动物发育分子机制的深入研究,对于斑马鱼、非洲爪蟾、小鼠、鸡和文昌鱼等模式动物的研究已取得一系列重大突破。由于发育生物学的迅速发展,发育生物学已成为当代生命科学研究的前沿和热点领域之一。发育生物学与其他生命科学学科的结合,对于医学和农业的发展正在发挥着越来越重要的作用。



参考文献

1. Amsterdam A. Insertional mutagenesis in zebrafish. *Dev Dyn*,2003 ,228 :523 – 534
2. Cecconi F, Meyer B I. Gene trap: a way to identify novel genes and unravel their biological function. *FEBS Lett*,2000 ,480 :63 – 71
3. Corey D R and Abrams J M. Morpholino antisense oligonucleotides: tools for investigating vertebrate development. *Genome Biology*,2001 ,2 (5) :reviews 1015. 1 – 1015. 3
4. Dykxhoorn D M, Novina C D, Sharp P A. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2003 ,4 :457 – 467
5. Gilbert S F. *Developmental Biology*. 6th ed. Sunderland; Sinauer Associates, Inc. ,2000
6. Gilbert S F. *Developmental Biology*. 8th ed. Sunderland; Sinauer Associates, Inc. ,2006
7. Oates A C, Bruce A E, Ho R K. Too much interference: injection of double-stranded RNA has nonspecific effects in the zebrafish embryo. *Dev Biol*,2000 ,224 :20 – 28
8. Lawrence P. *The Making of a Fly: The Genetics of Animal Design*. Oxford; Blackwell Science Ltd. ,1992
9. Robinson J P. *The principles of confocal microscopy: components of the microscope*. 2000. <http://www.cyto.purdue.edu/flow-cyt/educate/confocal/524Lec4/>
10. Sive H L, Grainger R M, Harland R M. *Early development of Xenopus laevis, a laboratory manual*. Woodbury, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998
11. Slack J. *Essential Developmental Biology*. Oxford; Blackwell Science Ltd. ,2001
12. St Johnston D. The art and design of genetic screens; *Drosophila melanogaster*. *Nat Rev Genet*,2002 ,3 :176 – 88
13. Sugimoto A. High-throughput RNAi in *Caenorhabditis elegans*: genome-wide screens and functional genomics. *Differentiation*, 2004 ,72 :81 – 91
14. Twyman R M. *Instant Notes in Developmental Biology*. New York; BIOS Scientific Publishers Limited, 2001
15. Wolpert L, *et al*. *Principles of Development*. London; Current Biology Ltd. Oxford, 1998
16. Wolpert L, Beddington R, Jessell T, *et al*. *Principles of Development*. 2nd ed. Oxford; Oxford University Press, 2002



相关网络资源

Developmental Biology Tutorial: The Virtual Embryo

http://www.ualgary.ca/UofC/eduweb/virtualembryo/db_tutorial.html

第一篇

发育生物学基础



- 第一章 细胞命运的决定
- 第二章 细胞分化的分子机制
- 第三章 发育中的信号转导与网络调控
- 第四章 发育生物学模式生物
- 第五章 发育生物学研究技术