



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供本科临床生殖医学、妇幼保健、计划生育等专业方向用

发育生物学

主 编 张远强

副主编 李质馨



人民卫生出版社

ISBN 978-7-115-08719-0

张远强(主编) 李质馨(副主编)

ISBN 978-7-115-08719-0

全国高等学校教材 第二版

供本科临床生殖医学、妇幼保健、计划生育等专业方向用

发育生物学

主 编 张远强

副主编 李质馨

编 委 (以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 王亚平 (重庆医科大学) | 苏炳银 (成都医学院) |
| 刘厚奇 (第二军医大学) | 林芸秀 (福建医科大学) |
| 安 靓 (南方医科大学) | 周 峻 (第四军医大学口腔医学院) |
| 宋天保 (西安交通大学医学院) | 姚忠祥 (第三军医大学) |
| 张远强 (第四军医大学) | 徐 健 (北京大学医学部) |
| 李质馨 (吉林医药学院) | 黄晓燕 (南京医科大学) |
| 陈荪红 (上海交通大学医学院) | 曾园山 (中山大学中山医学院) |



人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

发育生物学/张远强主编. —北京:人民卫生出版社,
2007.7

ISBN 978-7-117-08749-0

I. 发… II. 张… III. 发育生物学 IV. Q111 国全

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 072871 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

发育生物学

主 编: 张远强

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 保定市中画美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15

字 数: 337 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08749-0/R · 8750

定 价: 24.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

生殖医学是研究两性生殖健康的现代医学科学的重要分支,是近年来迅速发展起来的一门新兴的综合性学科,也是本世纪最具发展前景的学科之一。生殖医学内容涉及生殖生物学、生殖病理学、生殖免疫学、生殖药理学、生殖毒理学、生殖流行病学、生殖健康学和人口学等多个学科,是当今临床妇产科学、男科学、泌尿科学以及性病学等难以涵盖的新学科。生殖医学作为一门新兴边缘学科,不仅在临床诊断、治疗方面不断有新技术和新手段,在生殖基础理论研究及应用方面也有了新发现、新认识,为生殖理论增添了新内容,更为临床应用提供了理论依据。同时一些与生殖相关的研究发展迅速,突破性的成就层出不穷,如试管内受精、克隆技术、胚胎干细胞等,将为新世纪生殖医学事业的腾飞开创更美好的前景。

1994年世界卫生组织全球政策委员会正式通过了生殖健康的定义。妇幼保健、新生儿及保健、计划生育和防治性病是生殖健康的四大要素。目前,妊娠、分娩、避孕等健康问题,不安全性行为引发的非意愿妊娠,青少年性行为的提前和未婚性行为的增加,人工流产、不孕症以及生殖道感染和性传播疾病等,使生殖健康面临着前所未有的严重威胁。

据有关资料表明,各级生殖医学研究与教学机构、各类不孕不育门诊的研究人员、教师或医师,几乎没有接受过系统的生殖医学教育。这些都将可能成为制约生殖医学发展的因素。由于历史的原因,我国的生殖医学教育隐藏在计划生育教育之后,在很长的时间内没有走到台前。首先走到台前的是研究生教育,生殖医学本科教育起步晚,从近年来生殖医学发展以及社会需求量来看,生殖医学教育,尤其是本科教育正在迅速崛起。

目前,国内已有一些院校根据临床需求,开展了生殖医学专业的本科生教育,但缺乏具有权威性的系列教材。2005年底,全国高等医药教材建设研究会与卫生部教材办公室根据国内医学教育与临床医学发展的需要,组织专家充分论证后,决定组织编写并出版五年制临床医学生殖医学方向卫生部规划教材。2006年4月卫生部教材办公室在重庆召开了主编人会议,详细讨论并通过了10本教材的编写大纲与编写计划;从2006年开始编写该套系列教材,2007年用于教学,同时审定列为卫生部“十一五”规划教材。

在编写教材时,仍然坚持“三基”、“五性”和“三特定”的原则;适量增加英文词汇量;注意联系人文学科内容;强化学生的法律意识。通过教学实践与不断改进,力争将本套教材建设成为精品教材。本套教材即可作为临床医学(本科)生殖医学方向的专业教材,也可作为从事生殖医学研究和临床工作人员的参考书。

在本套教材中,由于学科特点,有些内容在不同的教材中保留了必要的重复,但

重复的层次与重点各不相同。在使用过程中,各院校、各位授课教师可根据实际情况,对教学内容作适当调整。哪本书作为必修课或选修课,由各院校自行选择。

教材目录

教材名称	主 编	副主编
1. 《生殖生物学》	窦肇华	江一平
2. 《发育生物学》	张远强	李质馨
3. 《生殖系微生物与免疫学》	徐 晨	宋文刚
4. 《生殖病理学》	周作民	杨宁江
5. 《生殖药理学》	朱长虹	任 旷
6. 《临床生殖医学》	熊承良	王 冬
7. 《生殖健康学》	王应雄	王心如
8. 《性医学》	徐晓阳	黄勋彬
9. 《生殖工程学》	乔 杰	苏 萍
10. 《人口学》	许彦彬	唐贵忠

临床医学(本科)生殖医学专业方向卫生部

“十一五”规划教材评审委员会

主任委员 窦肇华

副主任委员 熊承良 周作民

委 员 (按姓氏拼音为序)

江一平 乔 杰 王应雄

徐 晨 许彦彬 张远强

办公室主任 李质馨

前 言

2005 年底,全国高等医药教材建设研究会与卫生部教材办公室根据国内医学教育与临床医学发展的需要,组织专家充分论证后,决定组织编写五年制临床医学生殖医学方向卫生部规划教材,《发育生物学》是该套系列教材之一。

发育生物学是在胚胎学的基础上,结合细胞生物学、遗传学和分子生物学等学科的发展而逐渐形成的一门新兴学科。其研究内容包括生殖细胞的发生、受精、胚胎发育、生长、衰老和死亡等过程及其机制,分析从受精一直到胚胎器官形成期间发育的基本过程,偏重于研究细胞决定及分化的分子机制、生殖细胞的发生、受精机制,以及形态发生过程中的基因调控和细胞间相互作用等问题,是当今胚胎学最重要的分支学科。从某种意义上说,发育生物学不仅是现代生命科学的重要基础学科,而且已成为与人类生活密切相关的应用科学,是整个生物学中发展最快、最令人着迷、令人兴奋领域之一。

本书根据编写大纲的要求,把握教材内容“必须、够用”的原则,讲述了发育生物学的基本理论、基本概念和研究进展,并有意识、有选择地对某些热点问题进行讨论,以激发学生的学习热情,开拓学生的思路和视野。全书共 15 章,第 1~9 章为总论部分,阐述了发育生物学的研究内容、模式生物、受精、胚胎干细胞和胚体形成的机制等问题;第 10~15 章为各论部分,重点阐述了神经、心血管、造血与免疫等系统及颅颌面部与口腔的发生,并从分子机制上解释这些发生过程的演变规律。

本书主要参考了 Scott F Gilbert 主编的 *Developmental Biology* (第 7 版), Müller W A 著、黄秀英等译的《发育生物学》,桂建芳和易梅生主编的《发育生物学》,李云龙和刘春巧主编的《动物发育生物学》,张红卫主编的《发育生物学》,刘厚奇等主编的《医学发育生物学》等书,书中插图也多选自上述各书。在此也向原书作者表示衷心的感谢!

为了使本版教材的插图风格趋于一致,我们对部分插图进行了重新绘制。部分插图由吉林医药学院腾振中老师绘制;在修稿、选图和电脑制图过程中,吉林医药学院组织胚胎学教研室的徐冶老师付出了大量劳动,在此向他们表示衷心的感谢!

本版教材为初次编写,尽管我们已倾尽全力,但由于作者水平、能力和学识有限,内容的取舍、编写肯定有不妥和疏漏之处,恳请使用本教材的教师和同学惠于评议、指正!

张远强

2007 年 7 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 发育生物学的研究内容	1
一、早期胚胎细胞决定和分化	1
二、细胞增殖分化与细胞微环境的关系	2
三、基因表达的时序、空间与分化的关系	2
四、器官的发生	2
五、细胞工程和组织工程	3
第二节 发育生物学的发展史	3
一、经典时期	3
二、复兴时期	3
三、近代发育生物学时期	4
四、现代发育生物学时期	4
第三节 发育生物学的研究方法	5
一、细胞谱系跟踪	5
二、基因敲除技术	5
三、转基因技术	6
四、差式筛选技术	6
五、原位标记技术	7
第四节 发育生物学在医学中的作用	8
第二章 模式生物	9
第一节 海胆	9
一、胚胎具有调整发育的能力	10
二、相互作用与梯度理论	11
第二节 水螅	12
一、现代实验生物学从水螅开始	12
二、近年来对水螅的研究	13
第三节 线虫	13
一、秀丽广杆线虫的分类和地位	13
二、线虫作为模式生物的优点	14

三、基因组大小及其基因组组成	15
第四节 爪蟾	15
一、爪蟾的分类地位及其作为模式生物的意义	15
二、爪蟾及两栖动物作为模式生物的优点	16
第五节 斑马鱼	16
一、斑马鱼作为模式生物的起因	16
二、斑马鱼作为模式生物的特点	17
第六节 果蝇	18
一、果蝇的两个重大贡献	18
二、果蝇的分类地位及其生命周期	18
三、果蝇作为模式生物的优点	18
第七节 小鼠	19
一、小鼠的基本特性及实验小鼠的发展	19
二、小鼠作为发育生物学研究模型的优点	20
第三章 受精	22
第一节 卵子和精子的成熟	22
一、精子的成熟	22
二、卵子的成熟	24
第二节 精子获能	25
一、精子获能的部位	26
二、获能精子的变化	26
第三节 精子顶体反应	27
一、受胶膜诱导的精子顶体反应	27
二、受透明带诱导的精子顶体反应	27
第四节 精子与卵子的细胞膜融合	29
第五节 卵子的激活	30
一、多精受精的阻止	30
二、减数分裂的恢复及雌、雄原核的形成	32
三、雌、雄原核的融合或联合	33
第六节 卵裂及其类型	33
第四章 胚胎干细胞	35
第一节 胚胎干细胞的特性	35
一、来源	35
二、自我更新	35
三、多潜能性	36
第二节 人类胚胎干细胞、胚胎生殖细胞和胚胎癌细胞	36
一、人类胚胎干细胞的来源	37

二、人类胚胎生殖细胞的来源	38
三、人类胚胎癌细胞的来源	38
四、人类胚胎干细胞与人类胚胎生殖细胞的比较	38
五、人类胚胎干细胞与人类胚胎癌细胞的比较	38
第三节 胚胎干细胞的分离和体外增殖	39
一、基本程序	39
二、不同因子对小鼠胚胎干细胞和人类胚胎干细胞的作用	40
三、人类胚胎干细胞的无饲养细胞培养系统	40
四、人类胚胎干细胞培养条件的改良和优选	40
第四节 胚胎干细胞的鉴定	41
一、检测方法	41
二、界定标准	41
第五节 保持小鼠胚胎干细胞的未分化状态	42
一、LIF 和 STAT3 的激活	42
二、Oct-4 在未分化的多潜能细胞中的表达	42
第六节 胚胎干细胞的定向分化	44
第七节 胚胎干细胞与成体干细胞	45
一、成体干细胞的分布	45
二、成体干细胞的鉴定	46
三、成体干细胞的分化	46
四、成体干细胞的关键问题	47
五、胚胎干细胞与成体干细胞的比较	47
第八节 人类干细胞应用的可能性	48
一、基础研究	48
二、检测新药	48
三、细胞基础疗法	48
第五章 胚体形成的细胞学基础	50
第一节 细胞对位置信息的识别	50
一、位置信息的起源	50
二、位置信息分子的性质	51
三、细胞对位置信息的获取及其作用模式形成的过程	52
第二节 胚体形成中细胞间的信息传递	54
一、邻近细胞间信息的交换	54
二、胚胎诱导	55
第三节 环境因素对细胞发育的决定作用	57
一、环境因素与正常发育	57
二、环境因素与异常发育	58
第四节 分化细胞的亲和性变化	59

一、细胞的亲和性	59
二、细胞黏附分子的作用	59
第五节 细胞决定的分子基础	60
一、同源框基因概述	60
二、A-P 型同源框基因—— <i>Hox</i> 基因	61
三、非 A-P 型同源框基因	62
第六章 早期胚胎的形态和分子变化	63
第一节 受精卵的极性和胚轴的关系	63
一、卵母细胞的极性	63
二、受精卵的极性	64
三、胚胎体轴的确立	64
第二节 三胚层的形成	65
一、原肠胚与原肠形成	65
二、原肠形成的开始和二胚层胚盘的形成	66
三、神经胚和三胚层胚盘的形成	67
第三节 胚胎发育中的不对称性	67
第四节 器官原基的发生及意义	69
第五节 早期胚胎发育的分子基础	71
一、基因通过调控蛋白的生成来调控细胞行为	71
二、胚胎发生早期的基因表达	72
三、早期卵裂中的蛋白表达	72
四、胚胎诱导、Nieuwkoop 中心和 Spemann 组织者	73
五、黏附分子对细胞聚集的影响	75
六、中胚层诱导因子	75
七、细胞与细胞外基质的相互作用	76
八、微丝和微管的作用	77
第七章 胚胎发育与细胞的增殖和分化	79
第一节 早期的细胞分裂	79
一、卵裂	79
二、桑椹胚的形成	84
三、胚泡形成	84
四、异常卵裂与胚胎发育	85
第二节 细胞分化的决定	85
第三节 细胞分化的影响因素	87
第四节 细胞增殖和分化的时序性与机体形态	89
一、胚胎发育中的分化	89
二、转分化	92

第五节 细胞分化与肿瘤	92
第八章 胚胎发育与程序性细胞死亡	94
第一节 程序性细胞死亡的发现和提出	94
第二节 程序性细胞死亡的特征	95
第三节 胚胎发育中的程序性细胞死亡	97
第四节 程序性细胞死亡的调节机制	99
一、程序性细胞死亡的信号传导途径	100
二、哺乳动物中程序性细胞死亡相关调节基因家族	103
第五节 胚胎发育中程序性细胞死亡的生物学意义	105
第九章 生殖细胞与性别决定	108
第一节 生殖细胞的发生	108
一、生殖细胞发生的一般过程	108
二、精子发生	110
三、卵子发生	114
第二节 性别决定	118
一、染色体性别决定	118
二、性别决定基因	119
三、哺乳动物次要性别决定	125
第十章 颅颌面部与口腔的发育	127
第一节 头颅面部的发育	127
一、头颅面部的形成	127
二、面突发育的基因调控	128
第二节 神经嵴细胞与外胚间充质细胞的发育	130
一、神经嵴的发育、迁移和分化	130
二、神经嵴细胞分化迁移的影响因素	130
三、上皮-间充质的信号传递	132
第三节 腭的发育及腭裂的形成机制	133
一、腭的发育	133
二、腭裂形成过程	133
三、基因突变在腭裂发生中的作用	135
四、致畸原受体及生长因子与腭裂形成的关系	135
第四节 牙胚发生与牙的发育	137
一、牙胚的发生	137
二、牙胚发生的分子机制	137

三、牙发育与生长因子的关系·····	139
第十一章 神经系统的发育·····	142
第一节 神经组织的形成·····	142
一、神经管和神经嵴的发生·····	142
二、神经元和神经胶质细胞的分化·····	142
第二节 中枢神经系统的发生·····	145
一、脊髓的发生·····	145
二、脑的发生·····	146
第三节 周围神经系统的发生·····	154
一、神经节的发生·····	155
二、周围神经的发生·····	155
第四节 神经系统发育中的基因调控·····	156
第五节 神经系统主要的先天性畸形·····	157
第十二章 心血管系统的发育·····	159
第一节 心的发生·····	159
一、心的形态发生·····	159
二、心肌纤维的分化·····	161
三、心发育的分子机制·····	162
第二节 血管的发生·····	165
一、早期血管的发生·····	165
二、血管的改建·····	165
三、成血管细胞与内皮祖细胞·····	166
四、血管平滑肌纤维的分化·····	168
五、血管发生与血管生成的分子调节·····	169
第十三章 造血与免疫系统的发育·····	171
第一节 造血系统的发育·····	171
一、胚外中胚层与造血·····	171
二、造血器官的形成与更替·····	172
三、造血干细胞与造血祖细胞·····	173
四、造血微环境与造血调控因子·····	175
五、血细胞发生的调控·····	176
第二节 免疫系统的发育·····	178
一、免疫细胞的发育·····	178
二、免疫器官的形成·····	180
三、免疫力的建立·····	181

四、免疫异常与发育·····	184
第十四章 泌尿与生殖系统的发育·····	185
第一节 泌尿系统的发育·····	185
一、肾的早期演变·····	185
二、后肾的发育·····	186
三、肾小体的发生和形成·····	189
四、肾发生的调控·····	191
第二节 生殖系统的发育·····	193
一、生殖腺的发育·····	193
二、生殖管道的发育·····	196
三、外生殖器的发育·····	198
第十五章 消化系统与呼吸系统的发育·····	200
第一节 消化系统的发育·····	200
一、原始咽的发生及其演变·····	200
二、舌的发生·····	201
三、食管和胃的发生·····	201
四、肠的发生·····	203
五、肝和胆囊的发生·····	205
六、胰的发生·····	207
第二节 呼吸系统的发育·····	208
一、喉、气管和肺的器官发生·····	208
二、喉、气管和肺的组织发生·····	209
参考文献·····	211
中英文名词对照·····	212

第一章

绪 论

发育 (development) 是一个有机体从其生命开始到成熟的变化过程, 即生命体以遗传信息为指令, 循序自我组装、自我复制、自我调控, 完成有机体生命周期的过程。受精卵是胚胎发育的起点, 是新生命的开始。受精卵通过细胞增殖、分化及形态发生, 逐渐演变成为具有特定形态的胎儿。在这一过程中核内基因在特定的时间开启和关闭, 指导着细胞定时、定向地在形态和功能上发生分化, 从而担负起各自的职责, 共同构成多细胞、复杂结构的有机体。细胞在发育过程中世代相传, 按照相同的时间和空间顺序构建世代相同的形态结构, 也按照不同的时间顺序替换衰老的细胞和修复损伤的细胞。发育的两项主要功能是使细胞多样化和使细胞变化次序程序化, 保证生命从上一代传向下一代, 世世代代繁衍不息。

第一节 发育生物学的研究内容

发育生物学 (developmental biology) 是 21 世纪的前沿学科, 也是整个生物学中发展最快的学科, 其研究范围也在不断地扩展和深化, 从胚胎发生、生长、成熟至衰老、死亡的生命过程中所发生的变化和规律, 到基因及基因产物对细胞增殖、分化和凋亡的调节, 进而阐明机体形态和功能变化的机制。发育生物学是分子胚胎学、实验胚胎学、细胞生物学、化学胚胎学、分子遗传学和畸形学等学科相互渗透而发展建立起来的一门交叉学科, 是当今胚胎学最重要的分支学科。发育生物学的研究将回答生命科学中许多关键性的基本问题: 配子怎样发生、精子和卵子怎样相互作用形成合子、胚胎怎样由一个单细胞发育为成体形态多样的细胞类型、器官如何形成系统、不同发育阶段基因如何表达与调控进而构建新的个体等等。发育生物学的最大特征是通过以一种生物模型 (模式) 规律和现象的研究, 以加深对其他生物的认识。从某种意义上说, 发育生物学不仅是现代生命科学的重要基础学科, 而且已成为与人类生活密切相关的应用科学, 是整个生物学中发展最快、最令人着迷、令人兴奋的领域之一。

一、早期胚胎细胞决定和分化

细胞分化的决定是指细胞在出现特有的形态结构、生理功能和生化特性前所发生的细胞分化方向的内在变化过程。目前认为, 细胞决定受细胞内形态形成的决定子所

控制, 这些决定子存在于细胞质中, 随着细胞的分裂, 决定子被分配到不同的细胞中, 因此决定了细胞的分化方向。细胞分化是胚胎细胞发育为具有特定结构、特定形态和专一功能细胞的过程, 是含有相同基因组的细胞不同基因表达的结果, 包括化学分化、形态分化和功能分化。研究证实, 一般化学分化先于形态分化, 而形态分化先于功能分化。基因表达的调控是细胞分化的关键, 如细胞分化过程中不同基因表达受发育控制基因 (development control gene) 的调控。同时, 发育基因的启动子分析是研究胚胎发育基因功能的有效手段, 它包括基因特异调控序列、启动子 (promoter) 和增强子元件 (enhancer element) 的鉴别。胚胎发育基因转录活性的变化是细胞增殖分化的必要条件。

二、细胞增殖分化与细胞微环境的关系

在个体胚胎发育过程中, 细胞增殖分化除了受基因等遗传因素影响外, 环境因素的作用也是十分重要的。在激素、细胞因子、细胞外基质以及毗邻细胞等的作用下, 胚体内发生一系列分子水平、亚细胞水平、细胞水平、组织水平和器官水平的变化。这种经过长期进化而建立的定点、定时、定向并有序的变化, 是胚体正常发育所必需的。这种环境因素与细胞内的基因配合, 使发育成熟的个体器官具有正常形态、正常构造、正常分布、正常功能, 并能与外界生存条件相适应。然而, 在胚体发生和发展过程中, 外界病原体的入侵会干预细胞正常的增殖分化, 导致胚体畸形的发生。所以, 研究正常或异常微环境对胚体发育的影响, 对于保障胚胎在母体内的健康发育和胎儿出生后的健康生长很有必要。

三、基因表达的时序、空间与分化的关系

目前对胚胎发育的基因表达与细胞分化的研究尚处于起步阶段, 但取得了较大的进展。人们已经认识到在发育分化过程中, 细胞增殖、分化及形态发生与演变, 最终发育成为具有特定形态的胎儿, 这都是基因表达的结果。基因表达的特点是: ①按严格时间和空间顺序启动或关闭; ②基因表达有其特异性, 即不同细胞所表达的基因种类不同, 如肾细胞和脑细胞虽然都从受精卵发育而来, 含有相同的基因, 但这两种细胞中的基因表达却差别很大; ③基因表达可出现交叉性, 即同一基因家族的基因可在不同组织细胞内表达; ④组织与细胞功能状态不同时, 基因的表达状态也呈现不同, 但其表达状态与组织、细胞分化及形态发生过程基本一致。

四、器官的发生

器官是如何发育的? 任何个体器官发育有其特定的规律, 这体现在发生的先后次序、发展过程中的形态变化和分子机制, 以及结构与功能的关联上。同时, 器官发育与疾病、器官损伤与修复以及器官手术后形态和功能的恢复, 也是发育生物学研究的要点。值得注意的是, 器官形成中形态的变化是基于功能的需求。例如, 胎儿手、足发生初期的形态为鸭蹼状, 随着功能的建立, 手指和足趾间的组织细胞发生凋亡, 并逐渐形成分开的五指 (趾); 肝部分切除一段时间后, 剩余肝的组织增生至正常大小的肝而终止分裂, 这里面除了肝细胞基因激活和形态生成素 (morphogen) 的浓度等

因素影响外,重要的还是机体对肝功能的需求所致。

五、细胞工程和组织工程

细胞工程 (cell engineering) 是用人工方法对细胞成分进行加减和更替而获得所需的功能细胞。生殖细胞工程是通过显微注射等人工授精方法获得受精卵。无性繁殖技术是指将体细胞的细胞核移植到去核卵细胞内,通过细胞培养、胚胎移植等技术培育新个体,该技术已取得突破性进展。1997年先后在国内外繁殖出无性繁殖的猴、羊和小鼠等,1998年2月无性繁殖的良种奶牛在美国出生,通过研究也证实了哺乳类细胞核的全能性。另外,近来生物学研究中使用的基因敲除技术和干细胞驯化技术都属于细胞工程的研究范畴。

组织工程 (tissue engineering) 技术是应用工程学与生命科学的原理和方法,研究哺乳动物正常组织或病理组织结构和功能的关系,开发对器官和组织功能有保存、维持和提高作用的生物学替代物的科学,包括多能干细胞扩增和分化诱导,以及定向干细胞的分离和培养;天然或人工合成细胞外基质;具有组织器官形态结构和功能、可移植的聚合物结构。组织工程的研究方法是,将体外培养的活细胞种植到具有一定解剖学形态的支架或模板上,待细胞成活后一起移植到动物体内,随着细胞的增殖,模板或支架逐渐被分解,新生组织则在功能与形态上近似于正常组织,从而用于组织的修复和置换。

第二节 发育生物学的发展史

一、经典时期

亚里士多德 (Macedonian Aristotle, 公元前 384~322 年) 可谓发育生物学和胚胎学的鼻祖,他写了世界上第一本动物学教科书以及有关生殖和发育方面的论文。对于有机体是如何产生的提出了四种可能:①自发地产生于腐败物,因为当时认为苍蝇和爬虫可能来自腐败物质;②出芽产生;③雌雄同体;④两性生殖。在他看来,卵子 是卵生动物的繁殖工具;而哺乳动物、人及其他一些胎生动物没有卵,雌性向后代提供均匀物质,雄性提供精液,精液才是后代形体形成的起因。

二、复兴时期

胚胎学的复兴始于 16 世纪,这一时期人们认识了精子与卵子的作用。这一时期也是动物解剖学和胚胎发育形态学的发展阶段。由于学者的争鸣和有效工作,使生物学研究在许多领域有了长足进步。Volcher Coitr (1514~1576) 详尽研究和观察了鸡胚发育,提出卵子从卵巢形成的见解,他的经典研究对后来鸟类胚胎研究有很大推动作用,被视为动物胚胎学之父。Vesaliu 等对卵巢和睾丸作了解剖观察,William Harvey (1578~1657) 发现了脊椎动物的血液循环,特别是对羊和鹿的血液循环做了观察和描述,还提出昆虫发育中变态 (metamorphosis) 是普遍现象。

三、近代发育生物学时期

从 1860 年以来,随着实验胚胎学、细胞生物学和遗传学时代的开始,胚胎学研究有了大量重要的发现。发育遗传学的第一个先锋就是魏斯曼 (August Weismann, 1834~1914),他预见基因的重要性,提出了染色体的自我复制决定子假说,后来在 19 世纪 70 年代已被 Walter Flemming 和 Eduard Strasburger 证实,前者发现了细胞的有丝分裂,后者根据染色体的行为将有丝分裂分为前期、中期、后期和末期。20 世纪初, Hans Driesch (1867~1941) 研究了海胆卵,标志着现代实验生物学的开端。他把受精卵卵裂形成的两个姊妹细胞 (卵裂球) 分离开来,分离的细胞可产生完整的海胆幼虫。他认为一个细胞将来的命运是由它在整体中的位置所决定的,每一单独的基本发育过程不仅仅有其本身的特异性,而且有其整体中的位点特异性,这就是他的位置信息学说。另外, Wilhelm Roux (1850~1924) 用青蛙卵所作的研究和 Thomas Hunt Moran (1866~1945, 于 1933 年第一个获得诺贝尔奖的生物学家) 建立的遗传学领先模式生物——果蝇 (*Drosophila*), 以及 Hans Spemann (1869~1941, 1935 年诺贝尔奖获得者) 用外科手术方法分离两栖动物的胚胎,对胚胎不同部分之间相互诱导性的研究,均对发育生物学的研究产生了重要而深远的影响。

四、现代发育生物学时期

1953 年 Watson 和 Crick 继摩尔根染色体学说之后,提出染色体中的 DNA 是非常长的双螺旋分子。现代遗传学进一步证明, DNA 分子上碱基的排列顺序,带有有机体合成蛋白质的密码,并把能指导某一蛋白质合成的 DNA 片段称为基因 (gene)。这些发现把发育生物学带入分子水平时代。直到 1956 年 Tjio 和 Lewan 才确定人细胞有 46 条染色体。随后 Moore (1966) 发现 Down 综合征、Turner 综合征患者细胞染色体数目异常,证明先天性疾病是由于基因的缺失和变化引起人体发育不良所造成的。在我国自 20 世纪 50 年代以来,胚胎学家和细胞生物学家就已开始了有关发育生物学问题的研究。1961 年,胚胎学家朱洗教授成功地进行了单性生殖研究,培育出世界上第一只无父的母蟾蜍并产卵传种,成为当时世界的创举。1973 年,著名细胞生物学家童第周教授等从鲫鱼中提取出核酸物质,经纯化注入到金鱼的受精卵中,结果使部分金鱼的后代由双鳍变为单鳍;实验证明,不同种属的细胞质成分也能影响基因表达活性,同时也说明,异种属的遗传物质在不同细胞质成分的作用下,其基因也具有表达的活性。20 世纪 80 年代以来,我国的胚胎学研究取得了长足的进步,尤其在生殖工程和计划生育工作中,取得了许多成果。1988 年我国首批“试管婴儿”先后在北京、湖南等地诞生。中国科学院发育生物学研究所为专门从事发育生物学研究的机构,我国的转基因鱼、转基因鼠和转基因羊等都曾在那里诞生。

为探索生物体发育这既古老又神秘的课题,许多学者采用最新的研究方法,如电镜技术、放射性核素示踪法、分子杂交技术、基因导入和基因敲除等手段,对发育生物学中的许多核心问题进行了广泛研究。分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化