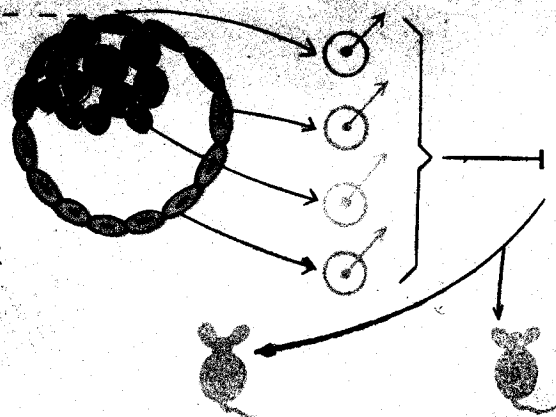


发育之谜

—发育生物学入门

〔日〕岡田節人 著



32

学出版社

動物の体はどのようにしてできるか
—発生生物学入門—
岡田節人著 岩波書店
1981年12月

发育之谜

复旦大学出版社出版
新华书店上海发行所发行
江苏如东印刷厂印刷

字数 97千字 开本 787×1092 1/32 印张 4
1986年5月第1版 1986年5月第1次印刷
印数:1—5,000

书号: 13253·030 定价: 0.85元

译者的话

近年来，科学杂志和报刊上关于“试管婴儿”、“克隆小鼠”之类的新闻报道，引起了人们的极大关注。为了理解这些前所未有的事态，需要有发育生物学方面的基本知识。现在，发育生物学以发育工程为前导，吸取了遗传工程、细胞工程的最新研究成果，迎来了新的发展时期。

本书作者岡田節人先生是日本著名发育生物学家，也是现任（第九届）国际发育生物学会会长。作者以通俗的语言，深入浅出地介绍了发育生物学中几个基本方面的研究历史和现状、一般理论及其实际意义，并且探讨了发育研究的发展趋势，这是一本富有启迪性的入门书。与作者的愿望一样，如果本书能普及有关科学知识，激起广大读者对这一科学领域的兴趣，那也是译者的荣幸了。

本书译稿承蒙刘祖洞教授校阅，译者谨表谢忱。由于译者水平有限，难免有误译、错译之处，希望读者批评指正。

谢厚祥

1984.11.

目 录

译者的话

前言	生物的发展、发育体系的特征	1
第一章	决定个体形态的法则——位置信息等等	6
一、	再生现象	6
二、	探索再生的规则	10
三、	造形“场”	16
四、	极坐标模型和最少插入的规则	24
第二章	细胞谱系——发育的程序设计	33
一、	发育过程中的细胞的历史	33
二、	哺乳类的发育研究——导向发育工程的道路	40
三、	由嵌合体小鼠作细胞谱系	48
四、	细胞世界的国境	58
第三章	相互作用——部分之间的协调	66
一、	神经网络发育的观察	66
二、	神经纤维的特性	71
三、	使用嵌合体动物	77
四、	细胞的配置和细胞的运动	82
五、	形成体及其他	87
第四章	各种各样的细胞——关于细胞的分化	92
一、	身体中的年幼细胞	92
二、	成为再生种子的细胞	101
三、	转换细胞	107
四、	探求细胞分化的机理	112
后记		122

前言 生物的发育、发育体系的特征

小蝌蚪是蛙的孩子 小蝌蚪是蛙的孩子。在水中戏游的小蝌蚪，其实并不属于鱼类，小蝌蚪在不知不觉中发育成一点也不象蝌蚪的青蛙，当人们第一次看到这一现象的时候，定然会惊叹不止的。进一步追溯小蝌蚪的前身，却是如黑点子那样的、直径只有几个毫米、什么构造都看不清的卵，这就更加使人惊异了。

我们日常接触到的一切生物，它们的生涯都是从卵开始，经历种种不寻常的变态，发育成个体，最终死亡。在这一过程中所发生的变化，无论在质的方面或量的方面，都是很惊人的。暂且不说量的方面，从质的方面讲，它们最初不过是近似于球形的东西，但最后却演变成一个具有俏丽外表的个体。再看看它的内部，就会见到心脏、肝脏等等具有独特形状和机能的器官。如果用显微镜观察，则会看到神经细胞、血球细胞等许许多多千差万别的细胞类型。其实，这些细胞都是受精卵这样一个细胞的子孙后代，从这个意义上讲，它们都是亲属。这一说法或许难以令人赞同。但是，在从卵发育到个体的过程中，确实在质的方面出现了许多变化。尤其使人惊奇的是这样的千变万化并不是杂乱无章的，而是极其正确的，总是在生物生涯的某一个规定时期，并且是在身体的某一规定场所出现的。

一个生物从受精卵开始演出了它的一生，这样一台精妙的戏剧，用生物学的语言就叫做发育（或称发生）。尽量正确地反映这个戏剧的情节，把它的演出准确地录下像来，再放映出来，特别是使用实验这种人工手段，对这个戏剧的演出进行干

预，研究在演出中所发生的量和质的变化原因，这一生物学领域，就叫做发育生物学（或称发生生物学）。

发育的剧本并不只限于从小蝌蚪发育成青蛙，或是从卵发育到个体这种显而易见的事态。在发育已经完成的生物个体内，也伴随着细胞的质和量的变化，或是在受到创伤、或是在细胞发生癌变之类的病变的时候，这一戏剧事实上也是经常不断地演出着。这些事态与从卵到个体的变化一样，也是发育生物学研究的对象。

发育的剧本还有一个独有的特色，在于它并不停止在表面上引人入胜的演出。在这出戏里，甚至有时连演员本身都无法演出的节目，却能由第二者、第三者来毫无差错地代演。这好比是在一个完美无缺的世界性大剧场里演出，演出所需要的各种道具一应俱全。而这些事态正是通过实验被弄清楚的。

修复和调整 $1+1=1??$ 二十世纪初，德国人特里希（H. Driesch）就已经了解到，如果把在完成了第一次分裂并形成两个细胞时的海胆受精卵放入除去了钙和镁的海水（即人工海水）中，这两个细胞就互相分离。若把这两个细胞作短期培养，则它们能各自发育成一只完整的、健美的幼生期海胆（图1）。按照海胆卵本来的发育进程，实验中的两个细胞理应各自构成海胆身体的一半。但是如果把这两个细胞分离，每一个细胞并不长成半只海胆，而是发育成完整的一只海胆。因此，在这里，结果不是 $1+1=2$ ，而是 $1+1=1$ ，或者 $1/2=1$ 。这就是上面所讲的，在生物的发育过程中，如果某些地方发生了故障，它是可以被修复的，戏剧仍能继续演出。即使只有一半材料，也能很快地被修复成全体。只不过这一修复过程并不象上面比喻中说的由第二者、第三者代演那样简单。

实际上，特里希在解释他的这个出色的实验结果时陷入了窘境。最后他归结为：发育中的生物体的一部分，经常持有一

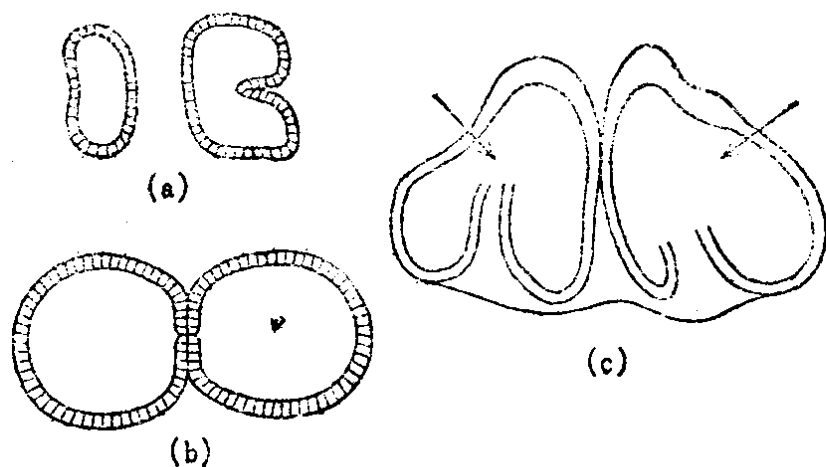


图1 在海胆卵的两细胞期，如果把两个细胞分开，将发育成为两个胚(a)。如果把两个胚重新部分连接(b)，仍可各自发育成一只健美完整的幼生海胆(箭头所示)。此图从特里希1983年发表的原图转画。

种想要形成全体的“努力”，这种努力不能完全归属于物质的本性。他把生物的这种性质取名为“生机”(entelechy)。在自然科学的历史中，生机是指生物中不能归属于物质性的一种性质。这是生机论的最后解释。特里希本人，作为一个实验生物学家，尽管他有一个良好的开端，可惜他中断了他的实验，很快地走上哲学家(当然不是唯物论，而是唯心论)的道路。

这种修复性(过去曾叫做调整能力)与发育现象在本质上是紧密相连不可分割的。与特里希在海胆上的实验十分相似的结果，在用蝾螈和老鼠进行的实验中也能得到。例如，在许多实验动物的幼胚上，如果把将来理应成为皮肤的细胞群，移植到将来发生神经的部位，这个细胞群明显地因地制宜，发育成了神经，而决不会在这个部位长出多余的皮肤。这类巧妙修复的事实是为人们所熟知的。

发育现象真是“生意盎然”的生物现象。这台演出中的戏剧性的变化，我们形容为“生机勃勃”是非常合适的。雏鸡破壳而出的情景，不论东方或西方，都把它看作生命力跃动的象征，这种情景正是发育的过程之一。而且，在发育这种现象中，

所谓调整能力或者灵活性在本质上与我们直观地称为生物的“可塑说”或者“临机应变的反应性”是一致的。因此确实应该说，发育生物学是生物学的一门核心科学。

特里希的研究，大体是在孟德尔定律再发现的同时期进行的。回顾一下此后发育研究的历史，正如特里希的生涯所象征的那样，历尽了迂迴曲折。与此相反，遗传学在这以后的发展，一直到现在基因结构解析的研究，真是一帆风顺。即使在今天，要把发育生物学以教科书的形式，用一个基本的原理统一起来概括全貌还是不可能的。尽管如此，发育的研究现在正处在一个可以期待的新的发展时期，其中有好几个理由，在这里仅对其中的一个作简单的叙述。

从蛙的发育到人的发育 发育的研究毕竟是从研究“小蝌蚪是蛙的孩子”这种事实开始的。正象这句话所象征的，对人类来说，起初，这只是求知的好奇性的对象，是在与人类的实际生活无关的情况下建立和进行研究。在广义上说，发育的研究也可以说是妇产科学和小儿科学那样的学问。但是，这些实践性科学却是在与小蝌蚪的研究之类的成果毫无联系的情况下发展的。这个事实是使人困惑的。

但是，与上述科学不能说完全无缘的事态终于开始出现了。其中之一，特别是短肢畸形儿的出生这种悲剧性事态的发生，使得人们对于人的胎儿的异常发育的关心普遍增强了。实际上，当思考这样问题的时候，发育生物学的基础知识就成为必要的了，发育生物学家也因此而承担起责任，这是不可否认的。

最初的发育研究，是用青蛙或海胆的卵进行的。在哺乳动物中，发育戏剧中最最重要的情节却是在母体内演出的，因此用哺乳动物进行研究是困难的。而且要克服这一困难也没有多少办法。但是，一进入七十年代，使用哺乳动物进行发育的研究

爆发性地开展起来，好几个新的技术被开发出来。在以后的章节中将会说到，其中有好几项研究，对于理解人类疾病的原因作出了很大的贡献，而且更一般地讲，这些研究也孕育着对我们所持有的关于人类本身的见解产生影响的可能性。

话题是稍为大了一些，但是我深深感到，在现在的时期，让广大的读者了解发育生物学的现状是十分必要的，这也就促使我执笔写了这本小册子。不过，正如前面已经说过的，要概括这门学科的全貌，要突出重点并作教科书式的提挈，不仅是非常困难的，而且对于读者，对于我都是枯燥无味的苦差使。放弃这种目标，从发育研究的现状中挑选出四个课题给以解说，使读者通过这些课题，能引起对这种原来不感兴趣的生物现象的关心，这就是我所希望的。

第一章 决定个体形态的法则

——位置信息等等

一、再生现象

填补失去的部分 如果你窥视一下清澄的溪流中的石块下面，就会找到一种黑褐色的、长1厘米左右的、叫做涡虫(图2左)的小动物。这种与人类生活似乎毫无关系的小动物，在动物学上却一直很受喜爱。这是因为即使把这种小动物切成碎片，它不但不死，反而能够从这些小片中各自长出漂亮的、与原来的涡虫一样的个体来。

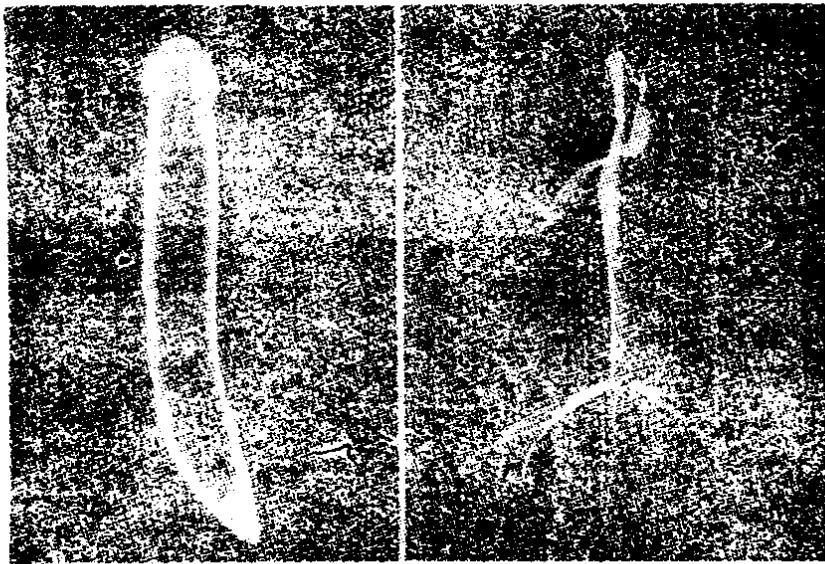


图2 涡虫(左)和水螅(右)。(由岸田嘉一和杉山勉提供)

生物体如果因某种原因受了伤或者失去了身体的某一部分，它能够治愈创伤，重新制造出失去了的部分，进行修复和填补。这种修复能力是生物体本来就具备的。没有这种能力，生物能否在地球上生存是很可怀疑的。

我们人类并不具备涡虫这样强的修复能力。但是小的创伤总是能够治愈的，这种程度的修复能力还是具备的，如果是失去了身体的一部分，那就不能再填补和修复了。我们把生物能够填补失去的部分的现象叫做再生。

如果说涡虫的再生能力还不算十分惊人，那么在植物中，只要把它一小段茎取下来插在土壤里，这小段茎就能够长出一株漂亮的植物来，这是谁都知道的事实。高等动物的再生能力非常低，所以，能够找到涡虫这样的动物，就使人感到这是生命力的惊人爆发，自古以来使观察者惊叹不已。不过，在动物中，这种很强的再生能力也并不是涡虫独有的。同样是水中的小动物水螅（图2右）也具有这种能力。更为高等的，在动物分类学上与人类同属脊椎动物的蝾螈和山椒鱼，也具有很强的再生能力。

近来，这些动物在自然界中也很难遇到了。在我国（指日本——译者注）栖生的蝾螈，一般腹部呈殷红色，特别显眼，取名为赤腹蝾螈。现在它多栖于古神社和寺院的水池中。我们偶然可以在这些地方见到它。即使把这种动物的脚和尾巴切断，它也能再生出与原来一样的部分来。更为高等的动物蜥蜴也能再生出失去的尾巴。实际上，在靠近蜥蜴的尾根，本来就存在容易折断的裂痕部，当蜥蜴的长尾巴的前端被夹住时，蜥蜴能够很利索地把裂痕前的尾巴扔掉而逃之夭夭。从这个例子看，再生这种修复现象，对于这一生物来说，是高度地适应生活的结果，对它的生存是具有重大意义的。

还需要说明的是，涡虫很强的再生能力还是一种无性生殖的手段。在某种环境中，涡虫把自己的身体自我分解，从分解下来的每一小片中再生出个体，由此来增加它的个体数目。

再生所用的材料 再生既然是填补原有部分的现象，那么，再生过程的本质就是重新建造被丢失的部分身体（在水螅、

涡虫和植物中，是从残留的部分重建身体的全部）。这种现象与从卵到建成生物个体现象属于同一范畴，是“发育”的重要现象。

我们当然不能停留在现象上。上面已经说过，发育这一体系的特征常常可以用更为清楚的语言“可塑性”来形容，对于再生也可以这样认为。但是，虽说再生了失去的部分，可是并不等于说，可以从无生出有来。无论如何，总要使用残留部分作材料，经过一定的量的增加、质的变化，进而把这些材料适当地组合安排，按照预定的格式，严格地毫无差错地进行再生，这里当然需要可塑的性质。

另一方面，再生能力（或叫做生物的修复能力）也可以说是生物本来就有的，这是要恢复原来由遗传决定的个体的完整性的一种现象。一般地说，对同一种生物，越处在发育的年幼时期，其再生能力越强。前面说到过的刚分裂不久的海胆或蝶螈的细胞，其中每一个都能形成一个个体，这实际上也可以说是再生的极端例子。在本书最后将要说到，从单个植物细胞长成完整的植株，这些实验事实上也是再生的研究。把分裂成两个细胞的蝶螈卵细胞分开、培育，以及从已经发育（从狭义上讲完成了发育）的蝶螈上切去脚引起再生，这两种情况，从表面上看是那样的不同，但是这两者都是发育，都是由于这一体系的可塑性特征而达到“完整”的。

这本书的目的在于阐述生物发育，从再生这一现象开始进行描述是有充分理由的。不过，光是不加变动地观察生物原来的形状，是很难认识生物具有再生这样一种出色的潜在能力的。对生物体从外界加以人工的处理（实验），才能使生物体显现出我们能够认识的这种能力。

在生物学的历史中，最先报告再生现象的是法国人特伦布莱（A. Trembley），他用水媳进行研究，题目是“一

种淡水产水螅的研究记录”，并在1774年出版。这项研究也是有关生物发育所进行的最初实验，它比以卵为材料、用实验方法研究发育的最初尝试要早一百年以上，成为发育研究的象征。1927年，当时在德国马堡大学任动物学、比较解剖学教授的科谢尔特(E. Korshelt)以“再生和移植”为题发表了三大卷评述。其中第一卷是关于再生的，全书超过八百页，所引用的论文数竟有一千二百篇以上。从这里可以明白，在观察再生这种现象中，自古以来的观察者是怎样地感触生命力的蓬勃，从而引起其研究兴趣的。

再生是形态的复制吗？ 再生是失去部分的复制现象。顾名思义，在原则上复制就是重新建造无论在大小和形态结构上都与原来分毫不差的部分。但是，也有例外的现象发生。说是例外，并不是杂乱无章的现象；如果它带有一定规律性的，那么它就与发生正确复制的场合一样，也有其研究的价值。例如，切断龙虾的眼柄（这种动物的眼睛突出在外，有活动的柄长在头部，称作眼柄），除去眼睛，以后再生出来的不是眼睛而是触角（而且也不是触角以外的其他器官）。如果切去螳螂的触角，则会再生出肢来（不是眼，也不是翅膀等）。象这样，再生出来的器官与原来的不一样（只限于别的某种器官），这种现象叫做异型再生。异型再生是由孟德尔定律的再发现者之一，有名的巴特森(W. Bateson)于1849年记载下来的。

即使是异型再生，也不是杂乱无章地发生的。因此，这一事实使人们充分地预感到再生这一种生物的形态重建是极其稳定的，而且可能存在着一个对一切生物都普遍适用的“再生规则”。如果是存在着这样一个规则的话，那么，这规则可能就是生物“造形”的重要基础吧！下面，我想从这一再生问题出发，说明人们是怎样尝试着探索一个能够通过推理使学科发展的普遍原理——建造“活体形状”的法则。有如遗传学中的孟

德尔定律一样。再生确实是那样的丰富多采，虽然说是科学对象，有时还得运用生动的笔触作为艺术对象来描绘呢。

二、探索再生的规则

头和尾 涡虫也好，水螅也好，蚯蚓也好，如果把这些再生能力强的动物切去头部或者尾端部，它们都能完全地正确地复制出失去了的部分。如果把它们头部和尾部都切去，从残留的中间部分能再生出失去的头部和尾部，而且原来是头部的方向再生出头部，原来是尾部的方向再生出尾来。现在，把切

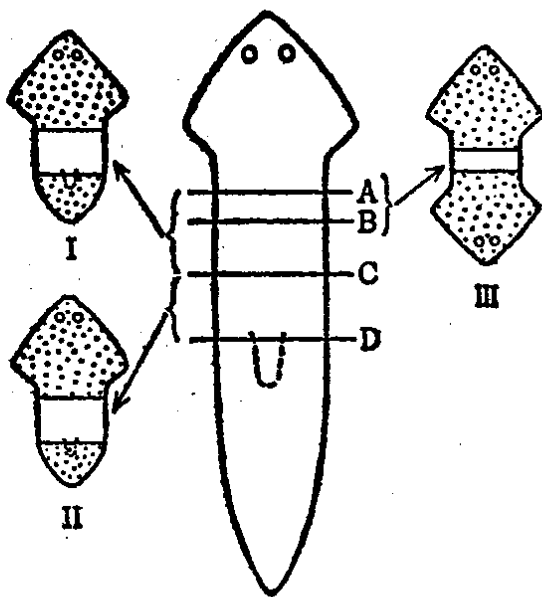


图3 涡虫在A、C处或C、D处切断，断片各自再生出完整的涡虫身体。但是在A、B处切断，断片两端都再生出头部。再生的部分以黑点表示。（摘自岡田節人“生物I”）

断的部位试作种种变换，看看结果如何。图3C的部位，比A、B更靠近尾。把涡虫象图示I那样切断，从C侧再生的是尾。但是图示II那样切断，从C侧再生出来的却是头。这一系列的现象，如同把磁石切成两段所看到的情况一样，生物是具有头极和尾极的极性的，似乎由于这种极性的存在，决定着再生出来的将是什么。

但是，如果把涡虫切得更细，来观察极薄断片的再生，往往发现不能保持原来那种磁石的极性。也就是从原来的尾部方向长出了头(III)，或者原来头部方向再生出尾，出现了两端形成两个头或者形成两个尾的畸形。

诸如此类的实验事实，除涡虫外，在其他再生能力强的动物的再生实验中也常常看到。为了说明这些现象，美国蔡尔德

(C. M. Child, 芝加哥大学动物学教授, 出任过日本东北大学理学部第一任生物学教授) 提出了所谓的“代谢梯度学说”, 那是在1910年。这一学说假定: 动物体(例如涡虫)沿其身体的长轴, 有一种指标(这决不是某种特别的分子的浓度, 根据蔡尔德自己的表达, 这是一种叫做代谢活性的极其综合性的指标)具有量的(或者活性值的)差异, 以头部为最高, 向着尾部而渐次减少。换句话说, 是假定存在着一种梯度。正是这种梯度的存在是使再生正确地进行的基本条件。

梯度的设想 不管在什么部位切断涡虫, 在残存断片中依然存在着原来的梯度, 从活性较高的一方再生出头, 较低的一方再生出尾。再生出头或者再生出尾, 并不是说存在着一种能够使之再生出头或者尾的特殊物质, 而是基于一种用代谢活性这一词表现的极为一般的指标的相对值之差。残存断片的长度太短时, 两端的梯度值相差不充分(图3Ⅲ的情形), 这样一来, 某一端是形成头好呢, 还是形成尾好? 恰如处在云雾之中, 于是就造成了畸形。

在这以后, 蔡尔德并不把梯度学说停留在解释再生这种个别现象上, 他认为这一学说可以适用于从卵到个体的整个发育过程。1941年发表了他的著作“发育中的模型问题”, 集这种努力之大成。当时(现在情况也多少相似)关于个体发育的更为通俗的想法, 是认为各种器官的发育中存在着肢诱导物质或口诱导物质等等, 并以这些物质作用的总和来理解发育。因此, 蔡尔德的梯度学说的引伸并没有很大的影响。但是在1940年左右, 与蔡尔德的思想完全无关, 瑞典的研究者用海胆胚进行的研究出色地提示了在卵内存在着两个梯度, 唯有它们才是使个体得以发育的首要的基本条件。这些研究直至今日仍有不朽的价值(它的卓越的实验设计技巧), 在本书中先略为一说。

此后不久, 生物化学技术在生物学许多课题的研究中开始

发挥极大的威力。可是，它与建立在梯度学说之上的发育理论关系不大。从生物化学的角度出发往往会问：“梯度物质的本质是什么？”而从梯度学说的立场出发只好反复回答：“不，这并不是某些特殊物质的浓度差，它只可理解为一种权且称之为代谢活性的种种生理反应结果的综合的梯度”。于是，梯度设想的魅力，对于现在的发育研究者（他们或多或少具有按生化技术来理解发育的意向）已经缺乏吸引力了。

但是，生物学的历史确是捉弄人的。别说生物化学，就连分子生物学，当这一学科登上舞台，有如狂飙那样夸耀了它的成功之后，称之为继承梯度学说精神的想法又登场了。按照这种设想，探索动物“造形”规则的研究从七十年代后半期又开始活跃地开展起来。真想问问蔡尔德，他在九泉之下究竟是怎样来看待这种现状的呢？

按照位置信息的说明 水螅也是一种具有很强再生能力的动物。具有触手和长臂那样突起的一方是头，相反端则是足，可想而知存在着头尾的极性（图4）。如果把水螅身体在不同

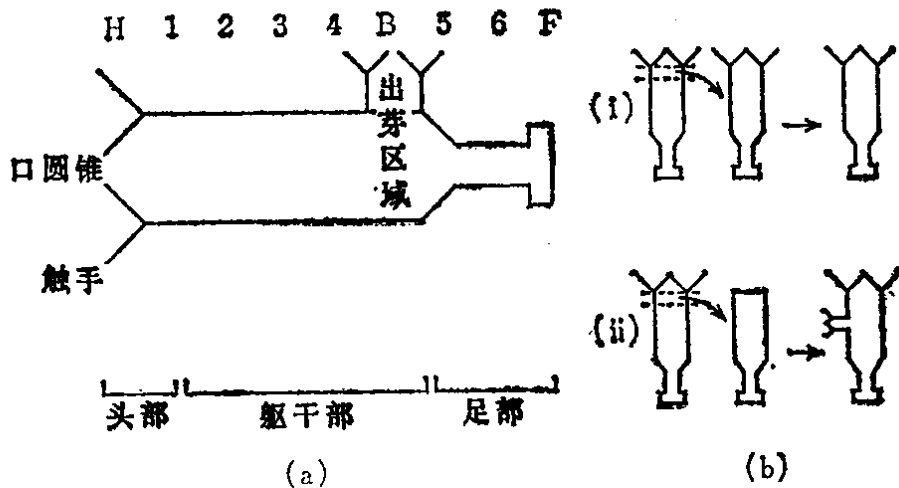


图4 (a)表示水螅的体制。(b)把紧靠头部的区域1切下移植到身体的3~4区域，(i)未能形成头部，(ii)能够形成头部。(根据沃尔帕特等1971年之图作) 部位切断，如在涡虫一例中所述说的那样，切断片在某一长度以上时，就能正确地在原来是头的方向再生头，在尾的方向

再生尾。也许沿着从头到尾的轴，有一个代谢活性的梯度存在，蔡尔德正是这样解释的。

蔡尔德的时代以来过了很久，进入七十年代，关于水螅再生的研究又一次“再生”，重新开始了积极的研究（不过，涡虫的研究并没有“再生”）。英国沃尔帕特(L. Wolpert)提出更具体化的代谢活性梯度的假说。他假定有一种能抑制头部重新形成的特殊物质在扩散着，这种物质的浓度随着接近尾部而渐次降低。

水螅是以出芽方式进行无性生殖的，先在身体的某一部分形成芽样的突起，然后芽离开母体形成新的个体。产生芽突的区域是有界限的（出芽区域：图4(a)的B所示），近头部处不会形成芽突。在出芽时，芽突首先形成头。这种事实无论怎样都暗示着从原先个体的头部开始，产生了一种能抑制头部形成的物质，并沿着尾部方向形成一个浓度梯度。也就是说，这种假想的头抑制物质的浓度低到一定程度以下时，即在离开头部的某一区域，才可能长出芽来。

为了确定这个事实，沃尔帕特等人进行了如图4所示的实验。他们把水螅靠近头部的区域〔图4(a)的1〕环切，把切下来的断片移植到躯干部3~4处一侧，结果不能形成头〔图4(b)的(i)〕，但是如果把断片移植到远离头部的6的区域，从移植片中就会长出新的头来。的确，在接受移植的个体中，头部形成抑制物质的浓度在6的区域比3~4处低得多，这是不是就是在6的区域能够再生头的理由呢？这种设想有更好的实验证据，这就是把区域1的断片移植到3~4处（光这样做不会再生出新的头来），然后，把接受移植的水螅的头部刷一下切去，这样一来，在被移植的断片上就长出新的头来〔图4(b)(ii)〕。这大概是因为除去原来的头部后，抑制物质在3~4区域达不到足以阻止移植片形成头部的那种高浓度吧。根据诸如此类的实验证