

生物学研究概说

细胞发育

〔英〕D. R. 加罗特 著



科学出版社

· 生物学研究概说 ·

细 胞 发 育

〔英〕D. R. 加罗特 著

于建康 译

科 学 出 版 社

1 9 8 2

内 容 简 介

本书简明扼要地阐述了生物形态发生的模式和概念,着重以实例说明个体发生过程中细胞的运动和相互作用,并介绍了有关的基础知识和研究成果。可供发育生物学、细胞学、遗传学及普通生物学研究工作者和大专院校生物系师生参考。

D. R. Garrod

Outline Studies in Biology

Cellular Development

Chapman and Hall 1975

· 生物学研究概说 ·

细 胞 发 育

〔英〕D. R. 加罗特 著

于建康 译

责任编辑 姜梦兰

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982 年 5 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1982 年 5 月 第一次印刷 印张: 2 5/8

印数: 0001—7,100 字数: 57,000

统一书号: 13031·1891

本社书号: 2566·13—10

定 价: 0.45 元

目 录

第一章 引言	1
1.1 发育的几个方面	1
1.1.1 分化	1
1.1.2 模式形成	3
1.1.3 形态发生	3
1.2 模型系统	4
第二章 模式形成	5
2.1 问题的梗概	5
2.2 模式形成的一般情况及理论	6
2.2.1 极性	6
2.2.2 轴级度	7
2.2.3 顶端优势	7
第三章 模式形成的特殊例子	12
3.1 细胞状粘霉菌：由两部分构成的简单模式	12
3.2 水螅：一个阈梯度模型	14
3.3 肢体发育：外胚层和间质的相互作用	18
3.4 肢体再生：发育和再生的相似点	23
3.5 昆虫表皮：极性的研究	27
3.6 神经连接的形成：一个不同类型的问题	31
3.7 最初的胚胎诱导	34
第四章 细胞运动及其在形态发生中的控制	36
4.1 细胞运动的机理	36
4.1.1 细胞膜作为产生细胞运动动力的部位	37
4.1.2 趋触性：由界面力引起的细胞运动	38

4.1.3	细胞质内的结构成份产生的运动力	40
4.2	伪足活动的类型	41
4.3	控制细胞运动的因素	44
4.3.1	接触抑制	44
4.3.2	接触麻痹	47
4.3.3	接触导向	47
4.3.4	细胞的粘附作用	47
第五章	形态发生的特殊例子	52
5.1	卵裂	52
5.2	细胞状粘霉菌	55
5.3	海胆的原肠胚形成	59
5.4	两栖类发育中的内陷运动: 原肠胚形成和神经胚形成	64
第六章	细胞间通讯	69
6.1	细胞间的低电阻连接点	69
6.2	表面电位作为细胞间相互作用的传感器	70
6.3	趋化学性	71
参考文献		73

第一章 引言

1.1 发育的几个方面

如果你有幸看到多细胞有机体发育的电影，或更有幸看到活胚胎的发育过程，那么发育过程的奥妙和复杂性将会给你留下难忘的印象。当你用分析发育的观点来考虑它们的时候，这些明显的复杂性也决不会使你感到绝望。相反，它会激发你着手进行首要的分析步骤，即通过把这种复杂过程划分成几个可以进行深入研究的方面，使问题简单化。

根据时间顺序划分发育阶段是最简单的方法。即从受精开始，经过卵裂、囊胚和原肠直到器官形成。此种划分方式对于描述性研究特别有用。但其缺点是掩盖了不同发育期间的相似处。此外，我们设想读者在读此书前已具备了一些描述性胚胎学知识。因此，我们将采用机械划分方法。从某种意义上讲，此种方式是武断的和人为的，但它可能有助于更清楚的表明发育上的问题。

多细胞生物的发育可分成如下三个方面。

1.1.1 分化

分化指从一种普通的基型细胞向有特殊结构和功能的个别细胞进行演化的过程，这些基型细胞通常能以几种不同途径进行发育。例如，鸡胚肢芽间质细胞可以变成肌肉细胞或软骨细胞。分化在很大程度上是一种细胞内部过程，包括由基因的个别激活产生某些具有一定生物化学或细胞学特征的

细胞。这些基因的产物使一些细胞具有生化上或细胞学上可辨认的特征。例如，在骨骼肌中，特异性蛋白质(肌动蛋白和肌球蛋白)合成并按一定方式排列而产生典型的横纹(图 1.1a)。(分化是本丛书中另一册的讨论专题。书名：《细胞分化》，作者：J. M. Ashworth)

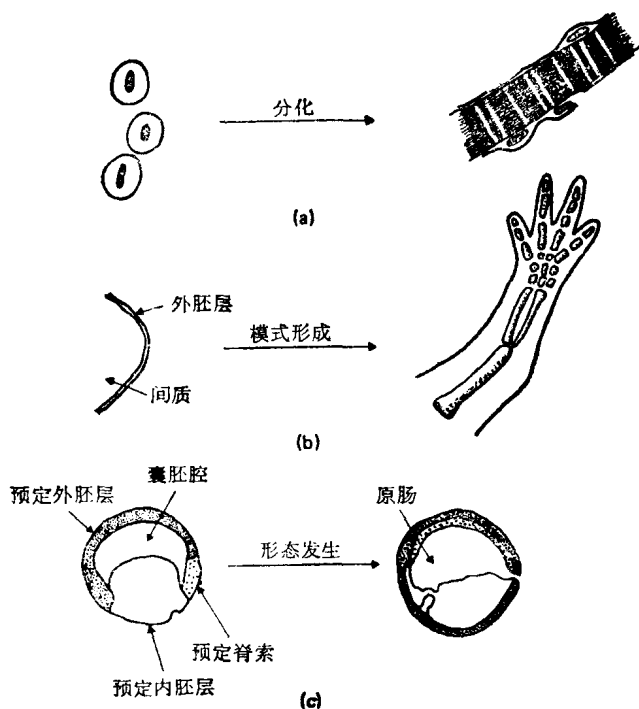


图 1.1 (a) 分化：从未分化的间质细胞变成肌纤维。(b) 模式形成：从肢芽产生的按特定模式排列的骨骼成分的前肢。(c) 形态发生：两栖类的早期和晚期原肠胚的纵切面。示胚层排列的变化情形。

分子生物学方面的最新进展已极大地促进了对发育中的分化和生物化学方面的研究。但是如果相信，用生物化学方

法研究胚胎将会全面地理解发育,那肯定是错误的。因为通常生化研究对相当基本的方面,例如细胞的相互作用,弄不明白。我们划分的发育的另外两个最主要的方面,就是关于细胞相互作用的一些问题。它们是本书的主题。

1.1.2 模式形成

模式形成是指分化的空间组织问题。在研讨模式形成时,我们不用推理的方式来讨论其复杂的机理问题,比如说,个别细胞根据什么机理可以变成肌肉细胞或软骨细胞。但要讨论肌肉和软骨相互间在正确的空间关系和比例关系上所进行的发育。脊椎动物的肢体从一个小小的肢芽开始发育。这种小芽是一团未分化的间质细胞,外覆一单层外胚层细胞。由此芽产生一结构,其中肌肉、软骨、神经、血管和皮肤都以十分精确的模式排列(图 1.1b)。人们不禁要问,此种模式是如何达到的呢?

1.1.3 形态发生

形态发生是产生有机体形状及其组织排列的机械过程,其中包括细胞的协调一致运动。这种细胞运动,有时候是以单个细胞方式,有时候则是以成群的方式进行。在绝大部分生物中,原肠胚形成过程是细胞协调一致运动的最典型例子。在两栖类发育过程中,通过细胞分裂(卵裂)产生囊胚(一个中空的细胞球)。囊胚的表面上有三个胚层。即外胚层、中胚层和内胚层(图 1.1c)。在原肠胚形成期间,中胚层和内胚层向内侧移动,而外胚层则扩展开来,把中、内两个胚层覆盖起来。显然,在原肠形成过程中,胚胎组织的重新排列在空间和时间上的配合肯定是十分协调的。问题是这种细胞运动究竟是怎样发生的,它们又是如何达到协调一致的。

1.2 模型系统

虽然此书定名为细胞发育,但严格地讲,用在解释模式形成和形态发生中的大量例证,并非取自胚胎学。其原因是,我们目前的理解水平使我们感到,胚胎学问题的初步答案可以在胚胎以外的领域中找到。因此,研究水螅的再生基本上就有两个理由(见第三章)。其一是为了对水螅的再生获得更好的了解。其二是,通过研究水螅的再生,有可能搞清楚发育和再生二者所共同的模式形成问题。

第二个理由引出了“模型系统”的概念。当发育生物学家为尝试解释那些发育中带根本性的问题而着手设计实验时,他对研究材料的选择,在某种程度上可能取决于此种材料对他的特殊问题的研究是否适宜。他可以把这种有机体作为一个“模型系统”,并希望他的实验结果具有普遍的实用价值。不过,归根结底,从“模型系统”推论到发育的一般规律,最终仍必须通过实验进行验证。

第二章 模式形成

2.1 问题的梗概

这里与我们有关的是细胞分化的空间组织问题。一般说,成体是从一单个细胞(即卵子)发育来的。发育包括结构上复杂性的急剧增加。成体生物是由数百万个不同类型细胞构成的。虽然自然界中绝没有两个成体生物是完全一样的,但它们之间的相似程度却是很明显的。由细胞构成的所有组织都具有正确的比例,彼此间都具有同样的空间关系。

例如,当你考察人臂的正常发育时,你会发现,它总是与肩相连,决不会长在腹部或头的后面。它总是由上臂、下臂、手腕和手四部分构成,而且它始终按这种次序排列。臂的外面是皮肤,然后是肌肉,骨骼位于中间。当然还有复杂的神经结构、血管和其它组织。骨骼决不会长在外面,皮肤也从不会长在中间。这些基本事实是如此明显,以致不值一提。但成体的许多组成部分和组织,究竟是怎样达到如此精确的排列的发育过程,却不那么明显。因此,对于模式形成的认识,仍是发育生物学中的一个中心问题。

然而,这个问题并不限于发育。许多成体都有再生它所失去部分的能力。如果一只蝶螈失掉一条腿,它就能再生出一条来。如果一条蚯蚓失去了尾部,它也能长出一个新的来。通常再生部分与失去部分完全一样,而且与身体的遗留部分也完全相称。因此,如果一只蝶螈失掉了一个指头,它就能再生一个。如果把它的前肢在肘部切断,它就会再生出一个前

肢、腕和前脚。再生部分不多不少，与失去的部分完全相当。这样的准确性又是如何达到的呢？

再生和发育的模式形成是有区别的。前者的构造是从头产生的，而后者是强令早已存在的胚胎构造产生进一步更复杂的组织。此外，再生作用还分为两类。一是形态重组再生，指身体中早已存在的结构的重新组织，而不添加新的内容；另一类是切面再生，它既包括生长和增添新的物质，又包括模式分化。不过就我们目前的理解水平认为，在所涉及到的这些过程中，可能存在明显的相似之处。所以我们把它们放在一起加以考虑更为妥当。

2.2 模式形成的一般情况及理论

长期以来人们就认识到，在活的有机体中有下列三个对细胞的模式调节具有重要意义的特征。

2.2.1 极性

当一个器官或有机体再生时，其原来的轴性通常保持不

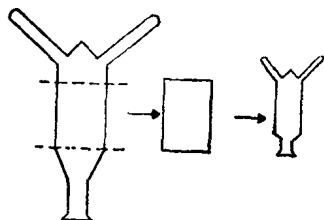


图 2.1 从水螅肠区切下的一块（只要不是太小）可按照它原来的极性进行再生。最初，再生水螅比原来的小，因为水螅的再生不包括生长，它是形态重组再生的一个例子。

变。例如，从水螅的肠部切下一小块组织，它便在其远心端再生远端构造（垂唇和触手），在其近心端再生近心端构造（柄和基盘）（图 2.1）。再生物的轴性组织与原来动物的是同样的。因此，再生是具有极性的。此外，极性是被切去小片的一种特征，它的表达不决定于远心端或近心端结构的存

在与否。

在最早期的发育阶段，极性也是一个重要的因子。常常当卵子还处于卵巢内的卵母细胞阶段时，未来有机体的一个或几个轴性可能就已决定了。

2.2.2 轴级度

早期的一些实验表明，具有再生能力的有机体的某些特征沿着它的纵轴呈梯度分布。如果沿横向把扁虫切成同样大小的许多块，那么最前面的那些小块再生头的几率比较大，越往后越小。有人报道过，在再生速度、代谢活性和对毒性化学药物的敏感性方面，也存在着前后梯度。在胚胎中也发现有代谢活性梯度。例如，海胆胚胎的动植物极梯度^[68]。

2.2.3 顶端优势

在再生过程中，顶端部分（例如水螅的垂唇或扁虫的头）首先形成。它一旦形成，便对其余部分的再生过程产生两个重要影响。其一是，它组织再生部分的特性。其二是，抑制顶端结构的再次形成。

轴级度和顶端优势的发现，是形态发生领域概念构成中的一个方面。Huxley 和 Beer^[69]把这一领域定义为“一个地区，在此整个区域内，某种力量以协调一致的方式发生作用，导致在该区域内建立平衡”。该定义的目的是想把镶嵌系统和区域系统区分开来。在镶嵌系统中，除掉其中一部分后对该系统的遗留部分不发生影响。而在非镶嵌系统中，除掉一部分后便对整个区域产生影响。它可能导致发生适当的调整作用，即重新形成一个完整的区域。这种区域性概念已产生了一些混乱和争论。Waddington^[136]对此曾作过讨论。有关模式形成和建立上述概念的一些早期工作的细节，读者可以查阅 Huxley

和 De Beer^[69] 及 Child^[26] 的著作。

经过一段从生物化学和分子生物学角度对发育过程的研究之后,最近人们对模式形成问题的兴趣又重新被激发起来。人们对过去的那些老的概念产生了新的想法,并补充了一些新的概念。特别值得指出的是 Wolpert^[147,148] 所阐述的“部位信息”概念。这一概念可能为观察模式形成问题提供了新的构思。它认为,细胞在一区域内可能就某些参照点来指定其特殊位置。然后每个细胞的基因组可能对“部位信息”作出反应,从而促使适当类型的分子分化。在这种方式中,由于基因的个别激活和特殊蛋白质的合成,在细胞内发生的一种过程——分化——在空间上可能被指令产生有机体的全部细胞模式。

虽然在下一章中我们将列举大量有关模式形成的例子,但现在就来考虑一个表明有机体的细胞基因组与其部位相互作用的例子,将是很有用的。大多数有尾两栖类蝌蚪眼睛的后下方,都有一外胚层构造,人们管它叫平衡器(图 2.2)。虽然平

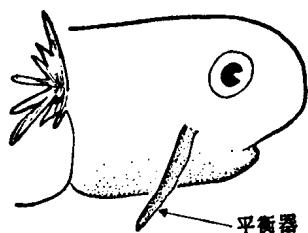


图 2.2 有尾两栖类的头部,
示平衡器部位。

衡器是在此部位形成,但如果从该胚胎的其它部分取一块外胚层,并把它移植到同样部位,它也能形成平衡器。因此我们说,胚胎的其它部分的外胚层也具有形成平衡器的能力。如果从一个品种把一块预定形成平衡器的组织,移植到另一通

常不产生平衡器品种的胚胎的同样部位,它将分化产生平衡器。如果作反向实验,即取正常情况下不产生平衡器胚胎的眼睛后下方的一块组织,并把它移植到另外一种可以产生平衡器胚胎的同样部位,结果此蝌蚪不产生平衡器。这些实验^[82](见[131])表明,即使在不同种有机体之间,外胚层也能与其部

位发生反应,但反应的性质决定于所取外胚层品种的基因组。

Wolpert 用法国国旗的例子阐述他的部位信息概念。倘若有一排特定细胞,其中每个细胞都能分化成蓝、白或红色细胞,但它们是怎样形成一面自左至右,具有相等面积的蓝、白、红三色的法国国旗的呢? Wolpert 认为,如果每个细胞的位置对该排细胞的末端来说都已确定,就会出现上述情况。例如,这一排细胞的末端可使一扩散物质维持在不同的水平上,从而该物质沿细胞排列线出现一种梯度。如果这些细胞在不同的梯度水平上,也就是在不同浓度的梯度物质上,以不同类型的分化发生反应,结果就可以形成上述模式。在这种图解说明中,具有高水平扩散物质的地方,细胞将形成蓝色(图 2.3a),

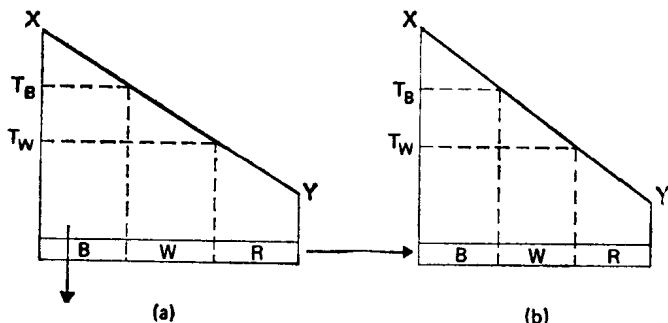


图 2.3 法国国旗模型。(a) 模式的产生。成排细胞相对的两端分别保持扩散物质在不同水平上(X 和 Y),从而建立了一种梯度。细胞分化成蓝、白、红三色决定于它对这种扩散物质的反应阈值。如果其水平超过 T_B ,它们就变成蓝色,如果在 T_B 和 T_W 之间,它们就成为白色,小于 T_W 就变成红色。(b) 调整。如在图 a 的箭头处作一切面,该切面就重新建立起扩散物质的水平(X)。梯度就变陡。但因为细胞具有同样的反应阈值,所以它们仍能形成一面合乎比例的法国国旗,但它比原来的要小一些。(根据 Wolpert^[148])

在中等水平处形成白色,在低水平地方形成红色。如果在一切面上能使此种扩散物质重新恢复到原来的浓度水平(即在切除末端时所保持的水平),那么也可能发生按比例的调整作

用。(图 2.3b)

部位信息概念和法国国旗模型的确阐述了一种特定模式机理所必须达到的目标。这种模型以改良的方式应用那些老的概念,即轴级度、极性(即梯度沿特定方向倾斜,并且两端不同)和顶端优势(端点建立梯度水平)等。其中新的概念是,上述这些因子综合起来可能给细胞什么类型的信息,使每个细胞认识自己在整个系统中的位置,并依此位置进行分化。

事实上,通过扩散物质的轴性浓度梯度来确定部位信息,显然是一种最简单的方式。这种梯度可通过多种途径建立起来。例如,这种物质可在该系统的一端产生,而在另一端消失。Wolpert 认识到,形态发生区域的长度一般不超过 50 个细胞(即小于 2 毫米)。他认为指示位置所需要的时间可能在数小时以内。根据物质的扩散性和膜的通透性等所作的假设,Crick^[31]已用实验证明,在此段时间内建立起几毫米长的梯度,原则上是可能的。

指示部位的另一种令人感兴趣的可能性并不依赖于梯度。这就是 Goodwin 和 Cohen^[54]提出的相位移动模型。他们认为,两个波状生化活性传播之间的时相角度差(它从显性区域的规定节律细胞开始,逐个细胞传播开来),也可能决定部位信息的部位。这和通过雷声和闪光之间的时间间隔测定雷雨的距离的道理是相似的。

Wolpert, Goodwin 和 Cohen 用他们各自的观点,对各种模式形成的例子作了解释。我们将继续考虑一些特殊的模式形成例子,以便表明探讨这些问题的实验途径。对其中某些例子的实验结果,我们将不作很多解释,而对另外一些例子,我们将根据实验结果加以发挥,作比较详细的解释。对那些未曾作出解释的例子,读者自己可以尝试进行解释。对已作出解释的那些例子,可以尝试对它们进行评价。如果读者能就

未经实验解答的每一个系统提出问题，那也是很有意义的训练。为了对模式形成机理获得最大程度的认识，读者应该选择些什么问题呢？当然这是个相当困难的问题。不过，倘若失败也不必沮丧。

第三章 模式形成的特殊例子

3.1 细胞状粘霉菌：由两部分构成的简单模式

已知粘霉菌(盘基网柄菌 *Dictyostelium discoideum*)具有最简单的细胞型模式。这种模式在子实体形成过程中出现。子实体由孢子和孢子囊柄两种类型细胞构成。子实体的大小有很大差异,但其孢子和孢子囊柄细胞却总是以同样的比例形成。在野生型中,它们的比例约为 2:1。并总是保持此比值不变^[18]。子实体是从一种变形虫状细胞(即伪变形体)的蛞蝓状移动物质形成的。虽然伪变形体似乎呈均质状态,但通过许多技术方法(例如,免疫学、组织化学、超微结构和行为等)可以表明,模式形成通常产生于伪变形体移动期间(见[18])。伪变形体前部的细胞可以演化成前孢子囊柄细胞,后部的细胞可演化成前孢子细胞。但移动阶段对模式形成并非是必要的,因为子实体可以从生命周期的早期圆形细胞凝聚体直接形成^[47]。(图 3.1)

Raper^[97] 用正在移动着的伪变形体所作的实验表明了如下两点:第一,此种模式具有调整能力;第二,伪变形体的前后端存在差异。如果把伪变形体横向分成大小相等的四块,位于后部的那两块,便停止移动,在几小时内它就形成子实体(图 3.2)。这种新形成的子实体具有正常比例的孢子囊柄和孢子。也就是说,这种模式已得到了调整。伪变形体的顶端部分,可以被指令立刻开始形成子实体,或令其继续移动。在前一种情况下,它形成异常的子实体,这种异常实体的绝大部