



面向21世纪课程教材  
Textbook Series for 21st Century

# 发育生物学 第2版

*Developmental Biology*

主 编 张红卫

副主编 王子仁 张士瑾



高等教育出版社  
Higher Education Press



面向21世纪课程教材  
Textbook Series for 21st Century

# 发育生物学 第2版

*Developmental Biology*

主 编 张红卫  
副主编 王子仁 张士瑾

编 者 (按姓氏拼音排序)  
陈永喆 丛笑倩 毛炳宇  
施渭康 王子仁 张红卫  
张士瑾 左嘉客



高等教育出版社  
Higher Education Press

## 内容简介

本书系编者参阅了大量的文献资料和国内外相关教材,同时结合编者多年来从事发育生物学研究和教学的经验和体会编写而成。全书正文部分分为4篇22章,全面系统地介绍了发育生物学的基础知识和基本理论,同时还介绍了发育生物学的最新研究进展。

本书可作为高等学校生命科学院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、医学及水产学科等相关专业研究生有关课程教学的主要参考书和自学用书。

### 封面图片说明:

斑马鱼(*Danio rerio*)是一种理想的发育生物学模式动物,图示在各种组织与器官中特异表达荧光蛋白报道基因(*GFP*, *RFP*)的转基因斑马鱼。

图片由北京大学林硕教授和张博教授提供。

## 图书在版编目(CIP)数据

发育生物学/张红卫主编. —2版. —北京:高等教育出版社,2006.7

ISBN 7-04-019217-9

I. 发... II. 张... III. 发育生物学-高等学校-教材  
IV. Q111

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第059409号

策划编辑 李莉 责任编辑 张晓晶 封面设计 张楠 责任绘图 朱静  
版式设计 马静如 责任校对 俞声佳 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 100011  
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司  
印 刷 北京明月印务有限责任公司

开 本 889×1194 1/16  
印 张 32.5  
字 数 960 000

购书热线 010-58581118  
免费咨询 800-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>  
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2001年8月第1版  
2006年7月第2版  
印 次 2006年7月第1次印刷  
定 价 38.00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 19217-00

## 郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

## 第2版前言

发育生物学是一门新兴的生命科学,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,发育生物学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,于2001年编写了前一版教材。现在,为了适应本学科的高速发展和教学的需要,我们在广泛听取任课教师和同行意见的基础上进行了修订。在本书第2版修订过程中,我们更加注意了知识更新。同时,为了有利于教学和知识结构的系统性,我们还注意了发育生物学与其他生命科学二级学科基础知识的衔接,以及发育生物学与胚胎学知识的衔接。

为了使教材的结构更加合理和更有利于教学,我们对第2版教材的知识体系进行了适当调整,正文部分由第1版的6部分:动物个体发育模式、细胞命运特化和胚轴形成、器官形成、细胞分化的分子机制、发育生物学新热点和植物发育,调整为第2版的4篇:发育生物学基本原理、动物胚胎的早期发育、动物胚胎的晚期发育和发育生物学的新研究领域,共22章。

第2版增加了一些新章节。在绪论部分增加了两节,介绍发育生物学模式生物和发育生物学研究技术。在第一篇发育生物学基本原理部分,第二、三章介绍第1版中第四篇的全部内容,第四章发育中的信号传导是新增加的一章。在第二篇动物胚胎的早期发育中,第九章胚胎细胞相互作用——胚胎诱导由原来第七章的部分内容和第九章内容重新编写而成;第十一章脊椎动物胚轴形成部分,第二、三和第四节为新增加的内容;第十二章脊椎动物中枢神经系统和体节形成机制是新增加的一章。在第四篇发育生物学的新研究领域中增加了第十九章干细胞;第二十一章发育机制的进化增加了两侧对称性与前-后轴的形成,基因与基因组倍增等有关内容;第二十二章植物的生长发育系第1版中第六篇两章合并重新编写而成。此外,在其他各章中也增加许多新知识。同时,我们也压缩和删去了第1版中重复的内容,对保留部分的文字进行了修订。

第2版除了原来的编者:上海计划生育研究所左嘉容研究员(复旦大学和山东大学兼职教授)、兰州大学王子仁教授、青岛海洋大学张士瑾教授、山东大学陈永喆教授和本人之外,还特邀中国科学院上海生命科学研究院生化与细胞生物研究所施渭康和丛笑倩研究员、山东大学流动岗位教授和校友、中国科学院昆明动物研究所发育生物学马普青年科学家小组毛炳宇研究员参与编写了新增部分内容。

本书编者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*(第3~6版)、Wolpert L的*Principles of Development*、Twyman R M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太快,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。

中国科学院细胞生物研究所丁小燕教授在肩负繁重的科研任务的同时,曾对本书第1版的初稿进行认真审阅,提出过许多宝贵的意见。高等教育出版社王莉、张晚晶等同志为本书的出版付出了辛勤的劳动。在此一并表示衷心感谢。

张红卫  
2005年11月

# 第1版前言

发育生物学是一门新兴的生命科学,主要研究多细胞生物发育的机制。近十年来发育生物学的研究取得了突飞猛进的发展,发育生物学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,我们编写了这本教材。

本书将发育生物学的基础理论和基础知识分为6个方面来进行讨论,这6个方面包括动物个体发育模式,细胞命运特化和胚轴形成,器官形成,细胞分化的分子机制,发育生物学新热点以及植物发育。全书共23章,其中绪论、第一章、第八章、第十五~十九章由山东大学张红卫编写,第二章、第三章由上海计划生育研究所左嘉客编写,第四~七章、第二十章和第二十一章由青岛海洋大学张士瑾编写,第九~十四章由兰州大学王子仁编写,第二十二章、第二十三章由山东大学陈永喆编写。另外,孔维华、毛炳宇、张燕君、陈德云、梁恺龙、颜贵军等同志也为该书的编写付出了劳动。特别是中国科学院细胞生物学研究所丁小燕教授在肩负繁重科研任务的同时,对本书的初稿进行了认真审阅,提出了许多宝贵的意见。高等教育出版社的孙素青、王莉同志为本书的出版付出了辛勤的劳动。在此一并表示衷心感谢。

为了内容的衔接和便于学习者使用,编者力求深入浅出,既讲述了胚胎发育形态学的知识,又介绍了发育分子机制研究的最新进展。但由于发育生物学研究进展太快,编写困难较大,编写时间也较仓促,受学术水平所限,书中欠妥之处和错误在所难免,诚恳希望同行和读者提出批评和建议,以便修改再版。

主编

2001年1月

# 目 录

绪论 .....	1	第三节 发育生物学的发展简史 .....	5
第一节 发育生物学的研究对象、任务及其 与其他学科的关系 .....	1	第四节 发育生物学模式生物 .....	7
第二节 动物发育的主要特征和基本规律 .....	2	第五节 发育生物学研究技术 .....	14
<b>第一篇 发育生物学基本原理</b>			
<b>第一章 细胞命运的决定</b> .....	29	<b>第三章 细胞分化的分子机制——转录后的     调控</b> .....	81
第一节 细胞命运通过形态发生决定子自主特化 .....	29	第一节 RNA加工水平的调控 .....	81
第二节 细胞命运通过相互作用渐进特化 .....	41	第二节 翻译和翻译后的调控 .....	89
<b>第二章 细胞分化的分子机制——转录和     转录前的调控</b> .....	54	<b>第四章 发育中的信号传导</b> .....	103
第一节 基因组相同和基因差异表达 .....	55	第一节 参与早期胚胎发育的信号调节途径 .....	103
第二节 染色质水平基因活性的调控 .....	61	第二节 信号活性的调控与相互关联 .....	110
第三节 转录水平的调控 .....	64		
<b>第二篇 动物胚胎的早期发育</b>			
<b>第五章 受精的机制</b> .....	117	第三节 内胚层 .....	190
第一节 卵母细胞成熟 .....	117	<b>第九章 胚胎细胞相互作用——胚胎诱导</b> .....	193
第二节 精子获能 .....	118	第一节 初级胚胎诱导 .....	193
第三节 精卵识别的分子基础 .....	120	第二节 反应组织 .....	203
第四节 配子遗传物质的融合 .....	125	第三节 异源诱导者 .....	205
第五节 卵的激活 .....	126	第四节 次级诱导和三级诱导 .....	205
<b>第六章 卵裂</b> .....	129	第五节 邻近组织的相互作用 .....	206
第一节 胚胎的卵裂方式 .....	129	第六节 单细胞水平的诱导作用 .....	215
第二节 卵裂的机制 .....	139	<b>第十章 果蝇胚轴形成</b> .....	221
<b>第七章 原肠作用——胚胎细胞重组</b> .....	144	第一节 果蝇胚胎的极性 .....	221
第一节 海胆 .....	144	第二节 果蝇前-后轴形成 .....	222
第二节 文昌鱼 .....	148	第三节 果蝇背-腹轴形成 .....	226
第三节 鱼类 .....	150	<b>第十一章 脊椎动物胚轴形成</b> .....	236
第四节 两栖类 .....	152	第一节 两栖类胚轴形成 .....	236
第五节 鸟类 .....	158	第二节 鱼类胚轴形成 .....	242
第六节 哺乳类 .....	163	第三节 鸟类胚轴形成 .....	244
<b>第八章 神经胚和三胚层分化</b> .....	169	第四节 哺乳动物胚轴形成 .....	247
第一节 神经胚形成 .....	169	<b>第十二章 脊椎动物中枢神经系统和体节     形成机制</b> .....	252
第二节 中胚层 .....	177		

第一节 脊椎动物中枢神经系统的图式形成 .....	252	第二节 脊椎动物体节形成的机制 .....	258
---------------------------	-----	-----------------------	-----

### 第三篇 动物胚胎的晚期发育

<b>第十三章 神经系统发育</b> .....	265	第一节 昆虫的变态 .....	347
第一节 神经系统的组织发生 .....	265	第二节 两栖类的变态 .....	357
第二节 神经连接的形成 .....	279	第三节 在乳腺发育中多种激素的相互作用 .....	365
<b>第十四章 附肢的发育和再生</b> .....	294	<b>第十七章 性腺发育和性别决定</b> .....	370
第一节 脊椎动物附肢的发育 .....	294	第一节 哺乳动物性腺的发育 .....	370
第二节 有尾两栖类附肢的再生 .....	313	第二节 哺乳动物的性别决定 .....	372
<b>第十五章 眼的发育</b> .....	325	第三节 果蝇的性别决定 .....	379
第一节 眼的早期形态发生概述 .....	325	第四节 雌雄同体 .....	384
第二节 视泡发育的机制 .....	326	第五节 环境决定性别 .....	386
第三节 晶状体发育的机制 .....	332	<b>第十八章 生殖细胞发生</b> .....	390
第四节 晶状体的再生和转分化 .....	340	第一节 生殖细胞的起源与分化 .....	390
第五节 角膜的发育 .....	342	第二节 精子发生 .....	395
<b>第十六章 变态——激素调节发育和细胞分化</b> ..	347	第三节 卵子发生 .....	399

### 第四篇 发育生物学的新研究领域

<b>第十九章 干细胞</b> .....	411	第四节 两侧对称性与前-后轴的形成 .....	453
第一节 干细胞概述 .....	411	第五节 同源发育途径 .....	455
第二节 胚胎干细胞 .....	413	第六节 模块论:通过发育产生进化的先决条件 .....	457
第三节 成体干细胞 .....	421	第七节 发育关联性 .....	460
第四节 干细胞在再生医学中的应用 .....	426	第八节 发育约束 .....	461
<b>第二十章 动物发育的环境调控</b> .....	430	<b>第二十二章 植物的生长发育</b> .....	465
第一节 环境对正常发育的调控 .....	430	第一节 植物发育生物学概论 .....	465
第二节 环境对正常发育的干扰 .....	440	第二节 植物的早期发育 .....	467
<b>第二十一章 发育机制的进化</b> .....	446	第三节 植物的分生组织及营养生长 .....	472
第一节 达尔文的发育和进化观 .....	446	第四节 植物的生殖生长 .....	476
第二节 胚胎的起源——生命从单细胞到多细胞的演化 .....	447	第五节 植物的双受精 .....	480
第三节 新门类的形成 .....	449		

索引 .....	487
----------	-----



# 绪 论

## 第一节 发育生物学的研究对象、任务及其与其他学科的关系

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、胚胎发育、生长到衰老和死亡,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), 而是 20 世纪 50 年代以后, 由于分子生物学、细胞生物学、遗传学及生物化学等其他生命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的生命科学。

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, 我们称这个过程为个体发育。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)。由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细胞发生。而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、畸形等。

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)。一个单细胞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主要任务。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。发育的特征是严格的次序性, 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, 发育生物学的主要任务是研究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。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。目前, 对于模式生物发育机制的研究在基因和蛋白质水平的分析已全面展开, 发育生物学的研究已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。

发育生物学的研究能够成为当代最活跃的生命科学研究领域之一, 有两个方面的主要原因: 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, 对植物发育分子机制的研究也已经开始; 另一方面是由于

发育生物学的研究制造了一个网络,将分子生物学、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,甚至生态学等多种生命科学都整合在一起。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即将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任何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种生命学科整合起来,发育生物学的发展也将促进多种生命科学的发展。

发育生物学既是重要的基础生命科学理论,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,对于肿瘤、艾滋病、畸形发生机制的研究是临床医学的基础。由于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、优育工作的理论根据。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。

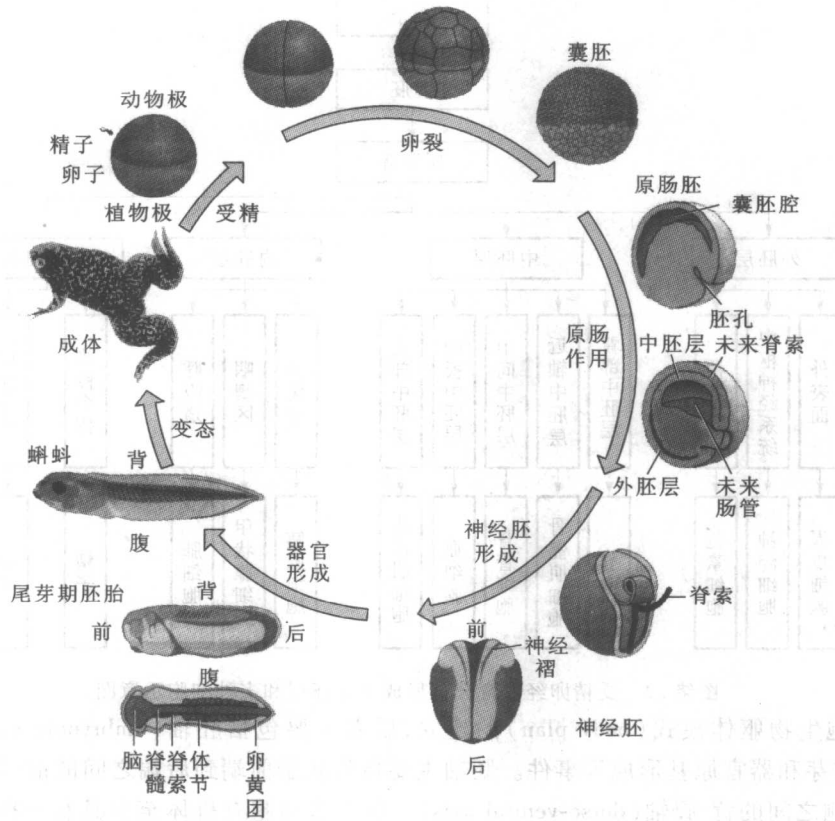
学习和掌握发育生物学的知识,必须将所学过的其他相关生命科学,如分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、生理学、解剖学、免疫学、胚胎学及进化学等的知识融会贯通,整合起来形成完整的知识体系。同时必须关注发育生物学研究的动态,了解其新进展,以弥补教科书的不足。学习发育生物学的知识也必须注意理论联系实际,解决科学研究和生产实践问题。

## 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、表皮细胞、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,建立结构的过程称为形态发生(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(death)。发育的第二个主要功能是通过繁殖(reproduction)产生新一代的个体,使世代延续。

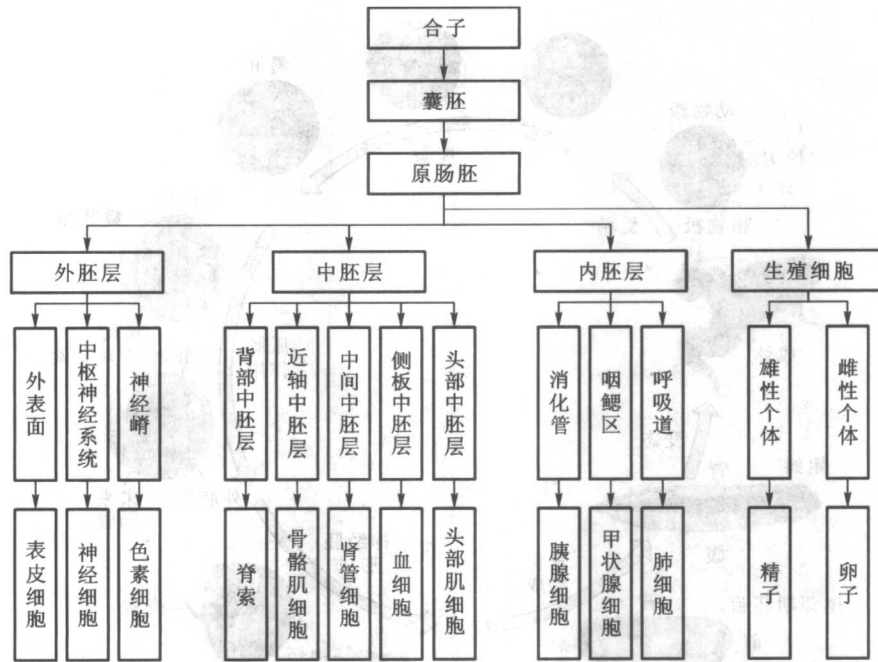
新个体的生命开始于两性配子(gamete)——精子(sperm)和卵母细胞(oocyte)的融合,其融合过程称为受精(fertilization)。通过受精激活发育的程序,受精卵开始胚胎发育(embryogenesis)。从一个单细胞受精卵发育成为多细胞有机体必须经过非常复杂的过程。在整个动物王国中,由于各种动物的形态不同,其卵子也有不同的类型,胚胎发育的模式是多种多样的。不同器官、系统形态发生的图式也各不相同。但大多数动物都要经过受精、卵裂(cleavage)、原肠胚形成(gastrulation)、神经胚形成(neurulation)和器官形成(organogenesis)等几个主要的胚胎发育阶段才能发育成为幼体,再通过生长发育为成体。在动物界中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(图绪·1)。



图绪. 1 爪蟾 (*Xenopus laevis*) 个体发育的主要阶段和生活史  
 个体发育从卵子和精子结合、受精开始, 经卵裂、原肠作用、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  
 (仿 Wolpert *et al.*, 1998)

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。卵裂不同于其他的细胞分裂, 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, 由这些分裂球聚集构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。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、肾、性腺、结缔组织及血细胞等 (图绪. 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, 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。

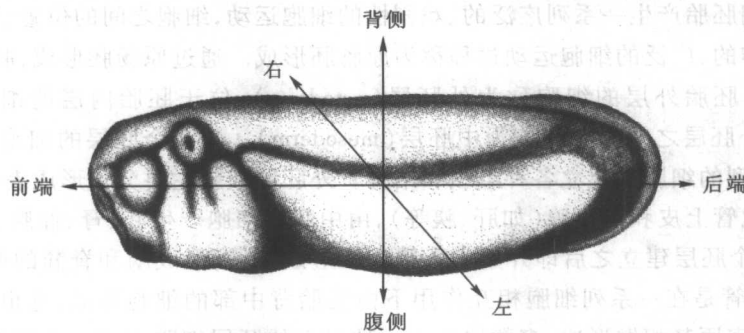
胚胎细胞形成不同组织、器官和构成有序空间结构的过程称为图式形成 (pattern formation)。最初的图



图绪.2 受精卵发育分化形成3个胚层和多种细胞示意图

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)、肢芽和器官原基形成等事件。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 (图绪.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。

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



图绪.3 爪蟾尾芽期胚胎的胚轴

示前-后轴、背-腹轴和中侧轴,轴间互相垂直

(自 Wolpert et al., 1998)

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、表皮细胞等。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配子的前体即生殖细胞。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,这个过程称为配子发生(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控制并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

发育生物学是由于细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等其他生命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。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。我们现在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—公元前 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;另一个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的。在观察鸡、星鲨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 Wollf 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。Wollf 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,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双亲的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。细胞核的重要性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的。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(regulatory 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诱导产生了另一个次生胚。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。由于这项重大的发现,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,发育实际上可以看作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,需要将遗传学和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个方面,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研究,又可以从发育过程进行研究。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,但发育生物学是个新兴的学科,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分子的双螺旋模型以后,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,进行发育机制的研究,在许多学者的共同努力下,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,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的突破。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。

## 第四节 发育生物学模式生物

现代发育生物学研究主要集中于几种模式生物,包括果蝇、线虫、非洲爪蟾、斑马鱼、鸡和小鼠等。我们对于发育的分子机制的认识也主要来源于对这些模式生物的研究。作为模式动物,上述物种各有其优缺点,但都具备一些共同特征:①取材方便。在实验室条件下,这些动物常年可产卵,随时可获得胚胎材料,饲养管理简单,维持费用低。②胚胎具有较强的可操作性。胚胎一般较大,相关实验技术如显微注射等比较完善。③可进行遗传学研究。上述物种中果蝇、线虫和斑马鱼均可用于大规模遗传突变研究,小鼠的基因敲除技术已相当完善,非洲爪蟾的转基因技术较有优势。本章将简要介绍一下目前常用的几种模式动物的发育过程及其特点。此外,棘皮动物海胆(sea urchin)和尾索动物海鞘(ascidian)也都是较为常用的模式动物,文昌鱼是研究动物进化的模式生物。近年来,水螅(hydra)和涡虫(planarian worm)常被用于再生机制的研究,关于植物发育的模式物种拟南芥请参阅植物发育一章中的介绍。

### 一、脊椎动物模式生物

#### (一) 两栖类:非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)

两栖类动物是早期胚胎学研究的经典动物模型。在20世纪早期,常用的动物是蝶螈和蜥蜴,而到50年

代以后,非洲爪蟾逐渐成为主要两栖类动物模型。非洲爪蟾的优势在于取卵方便。在实验室条件下,非洲爪蟾可常年产卵,不受季节限制。只需要注射激素,雌性第2天就可产卵,而且产卵量大。卵可通过人工授精获得受精卵。非洲爪蟾卵子和胚胎个体较大,直径可达1.4 mm,很方便进行实验胚胎学研究,如显微注射、胚胎切割和移植等。同时,其早期胚胎发育很快,在24℃下受精后2天左右就可以孵化为可自由游动的幼虫。非洲爪蟾的研究为我们认识脊椎动物的发育机制做出了重要贡献。

非洲爪蟾的生命周期如图绪.1所示。非洲爪蟾的成熟卵子具有明确的动物极和植物极之分。动物极含有大量色素颗粒而卵黄较少,植物极则含有丰富的卵黄而色素颗粒较少。受精时精子于动物半球的任意位点入卵。受精作用引起皮质运动(cortical rotation),质膜下的皮质胞质相对于内部的胞质部分旋转了约30°。在这一过程中原来位于植物半球的背部决定因子被转运至精子入卵处的对侧,即未来胚胎的背侧。爪蟾胚胎经过卵裂、囊胚(3.5 h)、原肠胚(11 h)、神经胚(18 h)及尾芽期(25 h)等阶段孵化成为幼虫(66 h)。其详细的发育过程在后面的章节中另有介绍。蝌蚪在5天左右后肢开始发育并逐渐进入变态期,到2个月时完成变态。幼体要生长1~2年才能达到性成熟。

虽然*X. laevis*作为动物模型有许多优点,但也存在着重要缺陷,即很难进行遗传学研究。这主要是由于其生命周期过长,同时,*X. laevis*是异源四倍体,多数基因都存在4个拷贝,很难进行遗传突变实验。近年来,另一个*X. laevis*的近缘品种——*Xenopus tropicalis*开始进入人们的视野。与*X. laevis*相比,*X. tropicalis*个体较小,世代周期短(约4个月),是二倍体品种,因而比较适于进行遗传学实验。它同时也具备*X. laevis*所具有的实验胚胎学研究优势,如激素诱导产卵,产卵量大等。*X. tropicalis*的卵直径0.6~0.7 mm,足以进行显微操作实验。在*X. laevis*中建立的实验方法均可直接应用于*X. tropicalis*中。目前*X. tropicalis*的基因组测序已接近完成。*X. tropicalis*有望成为重要的发育遗传学研究模型。

## (二) 鱼类:斑马鱼(*Danio rerio*)

早在20世纪60年代,美国Oregon大学Streisinger G就开始了斑马鱼的研究。90年代,由Nüsslein-Volhard C和Driever W分别领导的实验室开展了斑马鱼的大规模突变筛选,得到了大约4 000个突变品系。此次筛选成为斑马鱼研究领域的里程碑。此后斑马鱼的研究得到了迅速发展。

斑马鱼作为发育生物学模式生物有两个明显的优势,一是世代周期短(约3个月),二是胚胎透明,易于观察。同时斑马鱼饲养管理较为简单,容易进行杂交实验。斑马鱼是目前唯一可以进行大规模遗传突变筛选的脊椎动物。现在,斑马鱼的基因组测序已接近完成,相关的遗传学和形态学研究技术也比较完善,斑马鱼已成为目前最好的脊椎动物发育遗传学研究体系之一。

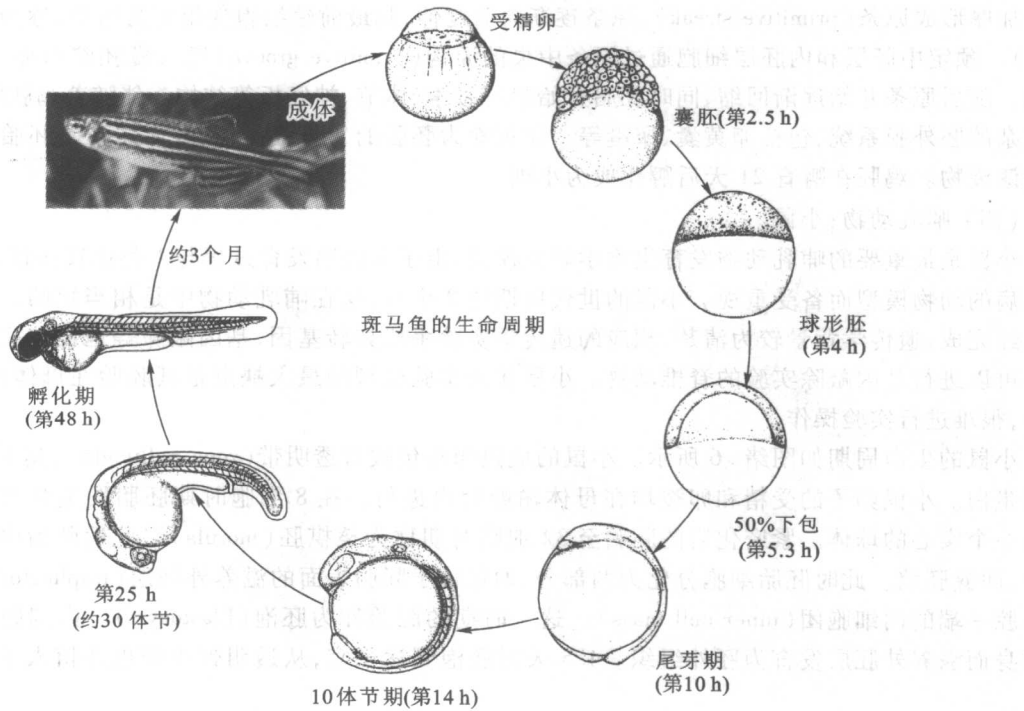
斑马鱼的生命周期如图绪.4所示。斑马鱼的卵属于端黄卵,胚盘位于卵黄之上。早期的卵裂为盘状不完全卵裂,囊胚期胚胎形成一个细胞球位于卵黄上,而囊胚腔并不明显。位于囊胚边缘的细胞与卵黄并不完全分隔。到囊胚期,这些细胞与卵黄细胞融合,形成一个合胞体层,称为卵黄合胞体层(yolk syncytial layer, YSL)。到囊胚晚期阶段,卵黄合胞体层与胚盘开始向下包被,称为下包(epiboly)。到原肠作用结束时,卵黄细胞被完全包被在胚胎内部。其原肠作用的过程请参见相关章节。原肠作用后,体节、神经管和其他器官原基开始出现。斑马鱼胚胎在受精后48 h左右开始孵化为自由游动的斑马鱼幼体。

## (三) 鸟类:鸡

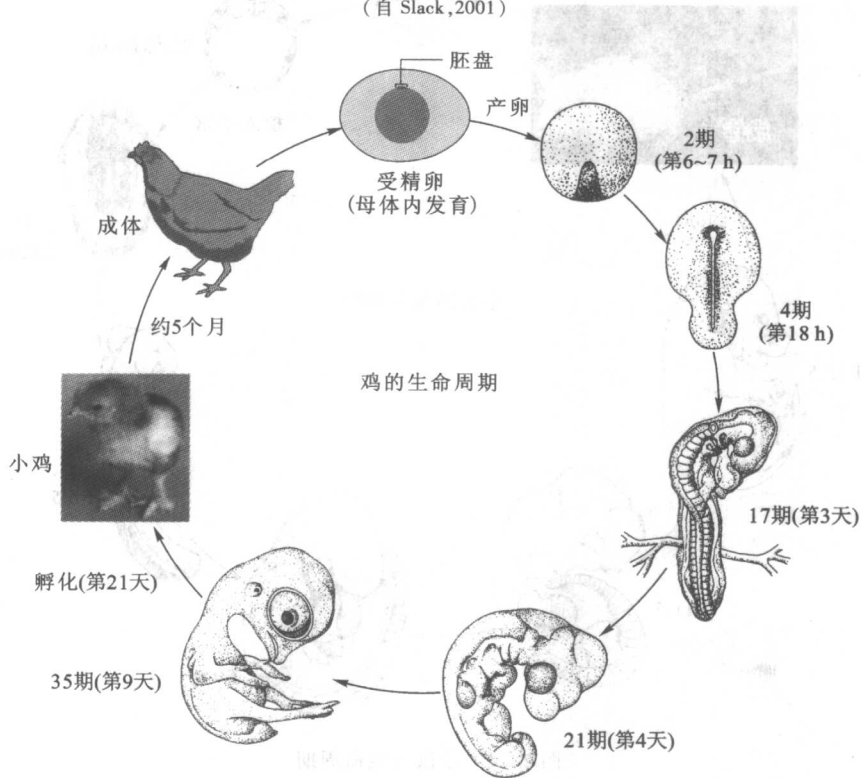
鸡胚作为胚胎学研究对象具有悠久的历史。与爪蟾和斑马鱼相比,鸡的胚胎发育过程与哺乳动物更为接近。由于鸡胚在体外发育,相对于哺乳动物更容易进行实验研究,相应的研究手段已比较成熟,如电转化、病毒感染等。鸡胚是研究肢、体节等器官发育机制的重要模型。鸡的基因组测序也已完成。

鸡的生命周期如图绪.5所示。鸡的卵子在输卵管内完成受精,之后在排卵过程中逐渐包被上卵清、壳膜和蛋壳。受精卵的细胞质和细胞核位于卵黄上方直径2~3 mm的狭小区域。受精卵经卵裂形成胚盘,胚盘中央逐渐与卵黄分离,形成胚下腔。随后一部分细胞迁移至胚下腔内卵黄上方,形成下胚层(hypoblast),而位于表面的胚层称为上胚层(epiblast),两者之间为囊胚腔。上胚层后部细胞向中间迁移,使中央





图绪 . 4 斑马鱼 (*Danio rerio*) 的生命周期  
(自 Slack, 2001)



图绪 . 5 鸡的生命周期  
鸡胚的发育时期按 Hamburger & Hamilton (1951) 的方法划分  
(自 Slack, 2001)