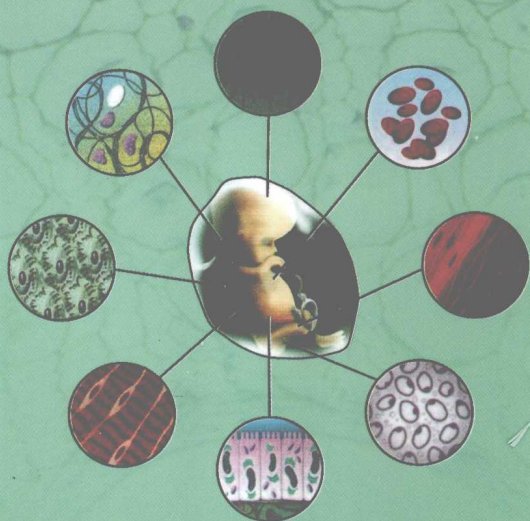


发育生物学

Developmental Biology

王方海 金立培 © 编著



中山大学出版社

发育生物学

Developmental Biology

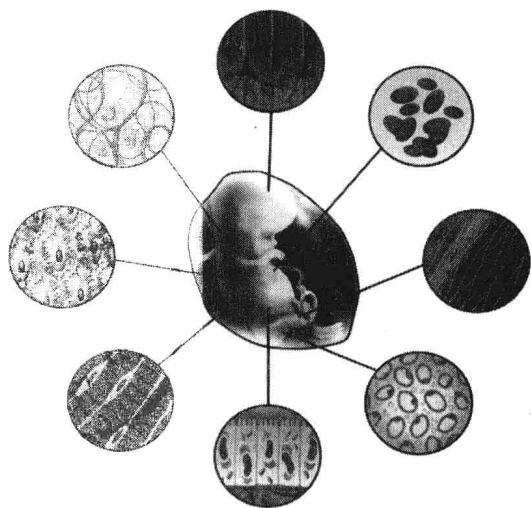
王作富 俞文海 主编

科学出版社

发育生物学

Developmental Biology

王方海 金立培 © 编著



中山大学出版社

· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

发育生物学/王方海, 金立培编著. —广州: 中山大学出版社, 2011. 11
ISBN 978-7-306-03952-1

I. ①发… II. ①王… ②金… 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 (2011) 第 151483 号

出版人: 祁 军

策划编辑: 张礼凤

责任编辑: 张礼凤

封面设计: 曾 斌

责任校对: 陈 霞

责任技编: 何雅涛

出版发行: 中山大学出版社

电 话: 编辑部 020-84111996, 84113349, 84110779, 84111997

发行部 020-84111998, 84111981, 84111160

地 址: 广州市新港西路 135 号

邮 编: 510275 传 真: 020-84036565

网 址: <http://www.zsup.com.cn> E-mail: zdcbs@mail.sysu.edu.cn

印 刷 者: 广州市新明光印刷有限公司

规 格: 787mm × 960mm 1/16 19 印张 375 千字

版次印次: 2011 年 11 月第 1 版 2011 年 11 月第 1 次印刷

印 数: 1~3000 册 定 价: 29.80 元

如发现本书因印装质量影响阅读, 请与出版社发行部联系调换

前 言

发育生物学是一门研究生物体从生殖细胞发生、受精、发育、生长到衰老、死亡规律的科学。发育生物学不仅是整合胚胎学、遗传学、细胞生物学、生物化学和分子生物学等知识的前沿科学，也是近年来世界上生命科学最活跃和最激动人心的研究领域，同时又是一门应用前景非常广泛的学科。有关生殖细胞发生、受精等过程的研究是动物人工繁殖、遗传育种、动物胚胎与生殖工程等生产应用技术发展的理论基础；有关细胞分化机理、干细胞应用、发育过程中各个环节的基因表达调控等研究，是解决人类面临的许多医学难题（如癌症的防治）以及组织与器官培养等新兴的医学产业工程发展的基础。

发育生物学一直是中山大学生命科学学院本科教学的专业基础课程，得到领导的高度重视，并从一期“985”中投入了部分经费给予支持，编写的发育生物学讲义已试用多年，且每年都吸收学生的意见和根据最新研究进展，进行适当的补充和修改，使得该讲义渐趋系统、完整，既介绍了发育生物学的基本概念、基本原理及其研究的基本方法，又力争全面反映现代发育生物学最新理论与成就，并展示发育工程在农业、畜牧养殖业、制药业、医疗保健业等领域的广泛应用实例，把理论与实践有机地结合起来，激发学生的学习兴趣。现将该讲义进一步修改整理，形成比较系统的发育生物学教材。全书共分绪论，配子发生及发育前的准备，受精、卵裂和胚胎发育，早期发育的遗传控制，图式形成与胚胎诱导，细胞凋亡与发育，细胞分化，性别决定与分化，变态与多型形象，滞育，发育异常与癌，以及衰老共12章，可供生命科学、医学、农学以及其他相关专业的高等院校师生和科研技术人员作为教材或参考书。

本教材编写过程中参考并引用了国内外大量的文献资料；在资料收集和整理过程中得到多位老师和同学的帮助；此外，本书还先后得到了中山大学教务处和生命科学学院的支持，以及中山大学“985”三期拔尖创新人才培养本科生教育项目和中山大学“国家理科基础科学研究和教学人才培养基地（生物学）”经费的资助，在此，一并致以由衷的感谢！由于本书内容涉及范围较广，有些知识点和内容难免存在缺陷或谬误，敬请各位读者批评指正，以便编者在修订本书时更正。

目 录

第1章 绪 论	(1)
1.1 什么是发育生物学	(1)
1.2 发育生物学的发展简史	(1)
1.2.1 先成论与渐成论	(3)
1.2.2 冯·贝尔定律	(5)
1.2.3 生物发生律	(6)
1.2.4 发育的遗传基础	(6)
1.3 发育生物学的现状和发展趋势	(8)
1.3.1 发育生物学的发展机遇	(9)
1.3.2 从分析式思维逐步向整体式思维过渡	(9)
1.3.3 发育工程的美好前景	(11)
主要参考文献	(13)
第2章 配子发生及发育前的准备	(15)
2.1 配子发生	(15)
2.1.1 原始生殖细胞的起源与决定	(15)
2.1.2 雌雄配子的发生过程	(26)
2.2 发育前的准备	(28)
2.2.1 灯刷染色体与 RNA 转录	(28)
2.2.2 核仁扩增与 rRNAs 储备	(30)
2.2.3 滋养细胞与母体效应基因的活动	(32)
2.3 亲缘印迹	(32)
2.3.1 亲缘印迹的发现	(33)
2.3.2 发育需要两个不同的基因组版本	(35)
2.3.3 亲缘印迹的机理	(35)
主要参考文献	(36)
第3章 受精、卵裂和胚胎发育	(39)
3.1 受精	(39)

3.1.1	精子获能	(39)
3.1.2	顶体反应与授精	(41)
3.1.3	阻止多精授精及异种精子入卵的机制	(42)
3.1.4	卵的激活	(44)
3.2	卵裂与囊胚形成	(47)
3.2.1	卵裂时的细胞周期	(47)
3.2.2	卵裂类型	(49)
3.2.3	囊胚形成	(49)
3.3	胚层分化	(53)
3.3.1	两栖类胚胎体轴的决定	(53)
3.3.2	原肠胚的形成	(54)
3.3.3	神经胚的形成	(55)
3.3.4	三个胚层的分化	(57)
3.3.5	胚细胞的发育潜能	(59)
3.3.6	定域图的绘制	(60)
3.4	器官形成及其调控	(60)
3.4.1	肾的发生	(60)
3.4.2	乳腺的发生	(62)
3.4.3	眼的发生	(63)
	主要参考文献	(65)
第4章	早期发育的遗传控制	(68)
4.1	母体效应	(68)
4.1.1	短暂的母体效应	(68)
4.1.2	持久的母体效应	(69)
4.2	果蝇的胚胎发育与遗传控制	(70)
4.2.1	果蝇的卵子发生和胚胎发育	(70)
4.2.2	母体效应基因与体轴的决定	(74)
4.2.3	分节基因与体节的形成	(79)
4.2.4	基因互作与图式形成	(83)
4.3	同源异形基因与发育途径的选择	(85)
4.3.1	同源异形基因突变	(85)
4.3.2	同源异形基因的作用	(86)
4.3.3	同源异形基因的调控	(86)

4.4	同源异形基因与进化	(87)
4.4.1	同源异形基因与物种形成	(87)
4.4.2	同源异形基因复合体的相似性	(88)
4.4.3	同源异形框结构的保守性	(89)
4.4.4	同源异形基因的排位与时空表达的一致性	(90)
4.5	脊椎动物早期发育的遗传控制	(90)
4.5.1	脊椎动物前-后轴和背-腹轴的分化	(91)
4.5.2	脊椎动物左-右轴的分化	(93)
4.5.3	同源异形基因对哺乳动物体节分化的影响	(93)
	主要参考文献	(95)
第5章	图式形成与胚胎诱导	(98)
5.1	图式形成	(98)
5.1.1	成形成素与位置信息	(98)
5.1.2	位置信息的起源	(100)
5.1.3	相邻细胞之间的相互作用	(103)
5.1.4	肢体的形成模式	(105)
5.1.5	位置记忆	(107)
5.2	胚胎诱导的机制	(108)
5.2.1	Spemann 组织者与 Nieuwkoop 中心	(109)
5.2.2	诱导信号的发送与接受	(114)
5.2.3	胚胎诱导是一级联式反应过程	(117)
	主要参考文献	(118)
第6章	细胞凋亡与发育	(120)
6.1	细胞凋亡与细胞坏死	(120)
6.2	细胞凋亡的形态学特征	(121)
6.3	细胞凋亡的生物化学特征	(122)
6.4	细胞凋亡的检测方法	(123)
6.4.1	形态学方法检测细胞凋亡	(123)
6.4.2	生物化学方法检测细胞凋亡	(123)
6.5	细胞凋亡的生物学意义	(126)
6.5.1	细胞凋亡在机体生长发育过程中的作用	(126)
6.5.2	细胞凋亡在机体防御反应过程中的作用	(127)

6.5.3 细胞凋亡在医学中的作用	(127)
6.6 细胞凋亡的发生机理	(128)
6.6.1 参与细胞凋亡的主要基因及其作用机制	(128)
6.6.2 细胞凋亡的信号传导途径	(137)
主要参考文献	(141)
第7章 细胞分化	(145)
7.1 细胞分化的基本概念	(145)
7.2 细胞特化的方式及其特征	(146)
7.2.1 自主特化	(146)
7.2.2 条件特化	(147)
7.2.3 合胞特化	(147)
7.3 影响细胞分化的因素	(148)
7.3.1 细胞质对细胞分化的诱导	(148)
7.3.2 基因的差别表达	(148)
7.3.3 细胞间相互作用对细胞分化的影响	(150)
7.3.4 信号分子对细胞分化的影响	(150)
7.3.5 位置信息对细胞分化的影响	(152)
7.4 细胞分化的分子生物学机制	(152)
7.4.1 细胞分化与基因组变化	(152)
7.4.2 细胞分化的实质是基因在时空上的选择性表达	(153)
7.5 肌细胞的决定和分化	(156)
7.6 分化细胞基因组的可逆性和全能性	(157)
7.6.1 再生与去分化	(157)
7.6.2 细胞分化的可逆性	(158)
7.6.3 分化细胞基因组的全能性	(159)
7.7 干细胞研究进展	(160)
7.7.1 干细胞的特点及分类	(160)
7.7.2 干细胞的研究现状	(161)
7.7.3 干细胞的临床应用	(163)
主要参考文献	(165)
第8章 性别决定与分化	(168)
8.1 性别决定的多样性	(168)

8.1.1	性别的染色体决定	(168)
8.1.2	其他类型的性别决定	(169)
8.2	雌雄同体和雌雄嵌合体	(172)
8.2.1	雌雄同体	(172)
8.2.2	雌雄嵌合体	(173)
8.3	果蝇的性指数与性别决定	(174)
8.3.1	性指数	(174)
8.3.2	性别决定与分化中的基因互相作用	(175)
8.4	哺乳动物的性别决定及性别发育畸形	(179)
8.4.1	性别的初级决定	(179)
8.4.2	性别的次级决定	(180)
8.4.3	性腺的发育	(181)
8.4.4	性别决定与分化的遗传基础	(183)
8.4.5	性别发育畸形	(188)
	主要参考文献	(189)
第9章	变态与多型形象	(192)
9.1	动物变态的基本特征	(192)
9.2	昆虫的变态	(192)
9.2.1	昆虫变态的形态学特征	(192)
9.2.2	变态时的代谢特点	(193)
9.2.3	成虫盘的发育	(193)
9.2.4	激素对蜕皮和变态过程的控制	(196)
9.3	两栖动物的变态	(200)
9.4	节肢动物的多型现象	(201)
9.4.1	蝗虫多型现象的神经内分泌调控	(203)
	主要参考文献	(209)
第10章	滞育	(214)
10.1	滞育的基本概念	(214)
10.2	环境因子和滞育的关系	(215)
10.3	昆虫滞育的基本类型及其激素调控方式	(215)
10.3.1	卵滞育	(216)
10.3.2	幼虫滞育	(218)

10.3.3	蛹滞育	(221)
10.3.4	成虫滞育	(226)
主要参考文献		(229)
第11章 发育异常与癌		(233)
11.1	癌的类型	(233)
11.2	癌细胞的主要特征	(233)
11.3	癌的起因	(235)
11.3.1	环境致癌因素	(235)
11.3.2	病毒因素	(237)
11.3.3	其他有关因素	(239)
11.4	癌基因与抑癌基因	(240)
11.4.1	癌基因	(240)
11.4.2	抑癌基因	(250)
11.5	致癌的可能机制	(256)
11.5.1	细胞癌变多阶段假说	(256)
11.5.2	原癌基因的激活	(257)
11.5.3	DNA 甲基化异常对肿瘤发生的影响	(257)
11.5.4	端粒酶、ALT 和肿瘤发生	(259)
11.5.5	核糖体与肿瘤发生	(260)
11.5.6	基因组“巨变”与肿瘤发生	(261)
主要参考文献		(261)
第12章 衰老		(263)
12.1	衰老的基本特征	(264)
12.1.1	在分子水平上	(264)
12.1.2	在细胞水平上	(265)
12.1.3	在组织、器官水平上	(265)
12.1.4	在整体水平上	(266)
12.2	机体与细胞的寿限	(266)
12.2.1	动物寿命	(266)
12.2.2	细胞的寿命	(267)
12.3	影响人类寿命的各种因素	(268)
12.3.1	遗传因素	(268)

12.3.2	后天因素	(268)
12.4	衰老的机制	(270)
12.4.1	遗传程序学说	(271)
12.4.2	差误灾难学说	(272)
12.4.3	交联学说	(272)
12.4.4	自由基学说	(273)
12.4.5	端粒学说	(274)
12.4.6	免疫学说	(275)
12.4.7	DNA 甲基化与衰老关系的学说	(276)
12.4.8	线粒体衰老学说	(277)
12.4.9	脂褐素累积学说	(279)
12.4.10	神经内分泌功能减退学说	(279)
12.5	延缓衰老的措施或方法	(279)
12.5.1	体育运动	(280)
12.5.2	合理饮食	(281)
12.5.3	中草药	(282)
12.5.4	抗氧化剂	(283)
12.5.5	抗交联剂	(284)
12.5.6	免疫调节剂	(285)
12.5.7	膜稳定剂	(285)
12.6	去衰老技术	(285)
12.6.1	移植疗法	(286)
12.6.2	自身器官干细胞分离培养技术	(286)
	主要参考文献	(288)

第1章 绪 论

1.1 什么是发育生物学

发育 (development) 是生命活动的共同属性。从单细胞生物到多细胞生物, 从原核生物到真核生物, 任何生物体都有一个发生、发展、终结的有序变化过程, 其体制、结构和功能亦随之经历由简单到复杂然后衰退的变化。图 1-1 是几种具有代表性的模式动物的发育概况。有始有终、善始善终是发育; 有生有死, 有选择地生、有选择地死, 生死与共亦是发育。研究生物体在整个生命周期中发生及演化机理的科学就是发育生物学 (developmental biology), 它是由胚胎学、细胞生物学、遗传学、生物化学和分子生物学等相互渗透发展而成的一门新兴学科。

任何物种的个体形态结构都打上了该物种特有的烙印, 一代一代重复出现, 形成该物种特定的空间结构模式。这一演变程序便是图式形成 (pattern formation), 是各类分化细胞按照相同的时间和空间顺序进行有序排列, 构建世代相同的形态结构模式的过程。这一过程本身暗示发育有其遗传基础, 受遗传控制, 是遗传属性的表达和展现。从现代遗传学的观点来看, 发育是基因按特定时空顺序进行选择表达的结果, 是基因型与内外环境相互作用逐步转化为表型的过程。那么, 是否可以说, 生物基因组中包含了构建整个机体的设计蓝图呢? 事实并非如此简单, 基因组并非成体的概括和图样, 譬如单个人脑中就有 $10^{18} \sim 10^{24}$ 个突触连接, 这样详细的图样远远超出了基因组的记忆能力。由此可见, 生物体最终的图式形成非常复杂, 基因组的 DNA 信息含量太低, 不足以储存如此详尽的建筑图样。生物体的发育为何建立在如此少的信息基础上, 在当今的发育生物学中还是一个不解之谜。

1.2 发育生物学的发展简史

根据文字记载, 对于生物发生的思辨一直可以追溯到公元前。古希腊 Hippocrates (公元前 460—前 377) 猜想生物体将身体各部分所产生的微量物质凝聚在一起传递给后代, 然后凝聚物分散开来重新塑造后代身体的各部分, 使

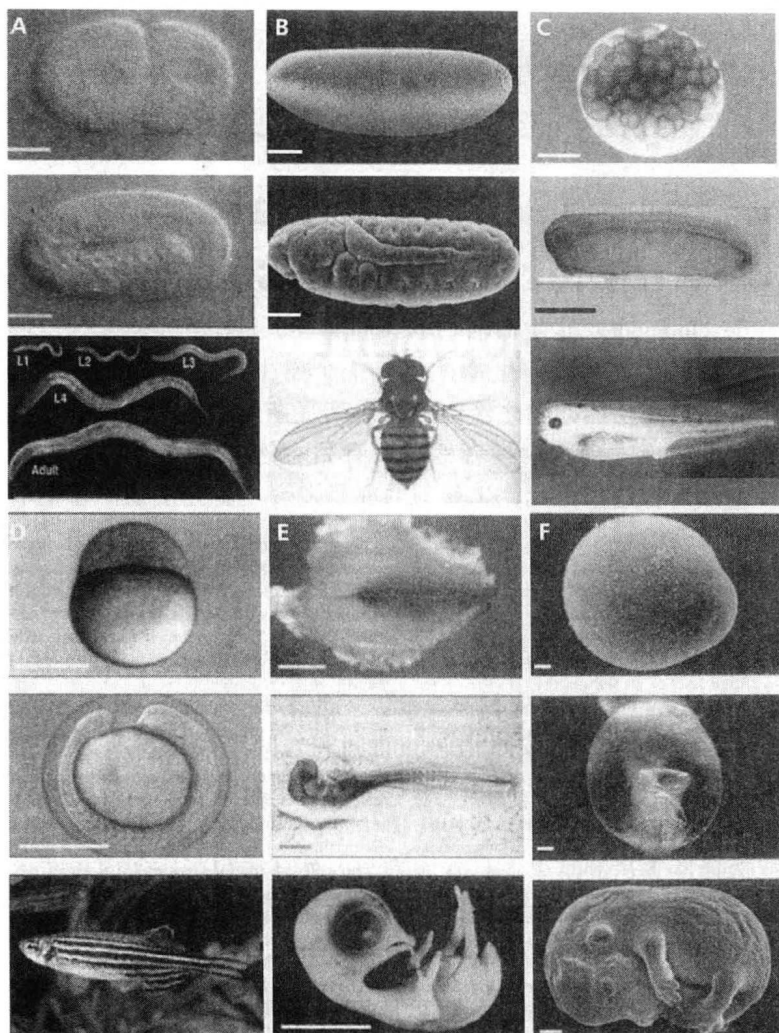


图 1-1 几种模式动物的发育

A. 线虫; B. 果蝇; C. 爪蟾; D. 斑马鱼; E. 鸡; F. 小鼠。

(引自 Wolpert, 1998)

后代具有与亲代相似的形态特征。因此，Hippocrates 是泛生论 (pangenesis) 的先驱。中国古代早有白石化羊、腐草化萤、腐肉生蛆的传说，古希腊的 Aristotle (公元前 384—前 322) 亦认为苍蝇和爬虫可能自发产生于腐败之物，说明人类早就对生物的发生产生了浓厚的兴趣和揣测。今天，更常见的莫过于幼儿往往令父母感到尴尬的发问：“我是如何来到这个世上的？”由此可见，古

往今来，人类对发育现象的探索精神长盛不衰，体现了人类好奇、求知、观察与思考的共同禀性，无数学者为此付出了毕生的精力，走过了漫长而又曲折的道路。

在探索生物发育奥秘的发展史中，有几个学派对学术界产生过广泛的影响，下面分别予以简单介绍。

1.2.1 先成论与渐成论

先成论 (theory of preformation) 者认为，生物成年个体的形体都以雏形的方式预先存在于卵子 (卵源论者) 或精子 (精源论者) 之内，发育只不过是这些雏形个体各部分的伸展长大。Malpighi (1628—1694) 和 Swammerdam (1637—1680) 是卵源论的代表者，Vallisneri (1661—1730) 甚至宣称，夏娃的卵巢内共有 2 亿个雏形人，一个套一个，直到这些雏形人用完即是世界末日。Leewenhoek (1632—1723) 等则是精源论的代表者，他主张微型生物或雏形人 (homunculi) 预先存在于精子内 (图 1-2)，大的套小的，小的套更小的，认为生殖和发育只不过是套在最外面的那一个雏形体的长大而已。卵源论者与精源论者曾展开一场旷日持久的论战，他们各持己见，但谁也拿不出任何证据来说服对方。当 Spallanzani (1729—1799) 用实验证明精卵结合 (受精) 是产生一个新个体的前提和基础时，精源论和卵源论的学派之争才算收场。



图 1-2 精子内
假想的雏形人
(引自 Hartsoeker, 1694)

Aristotle 通过对鸡胚发育的观察发现，小鸡形体是逐步形成的，因而主张发育是一个渐成的过程，从而开创了渐成论 (theory of epigenesis) 的先河。然而，他将发育的内因和动力归结为“灵魂”，带有浓厚的唯心主义色彩。此外，由于他认为某些生物可以从腐败物中自发产生，因此他同时又是一个自然发生论 (spontaneous generation) 者。在主张渐成论的人中，有的还假想早期胚胎内没有任何结构，是由血液和胚种 (seed) 组成的一个混沌世界，通过发育最早形成血管，然后逐渐出现其他组织器官，进而发展成为一个完整的人体 (图 1-3)。这与中国古代关于“万物生于有，有生于无”的看法很相似，其意不是无中生有，而是有形生于无形。尽管这些解释是唯物的、自然的，但没有实验观察作为依据，因而带有浓厚的神秘色彩。

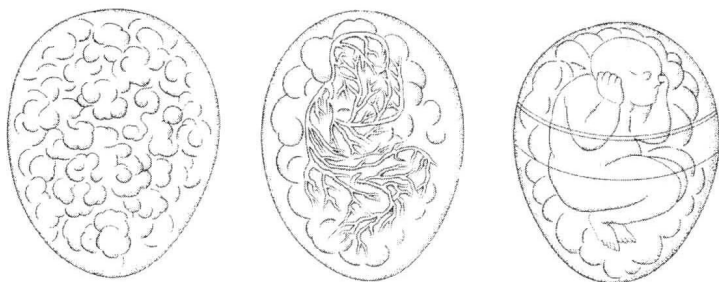


图 1-3 假想的人体发育
(引自 Rueff, 1554)

Wolff (1738—1794) 借助显微镜对鸡胚的发育进行了仔细观察，发现新的形态结构发生于匀质卵黄物质，而且某些器官如胚盘上的血管、肠等是从无到有，从简单到复杂逐步形成的 (图 1-4)，从而为渐成论奠定了实验基础。至于发育的动因，Wolff 比 Aristotle 并未前进一步，他仍然求助于非物质的生命特有的活力 (vitalism)，即 Aristotle 曾经所说的“灵魂”。

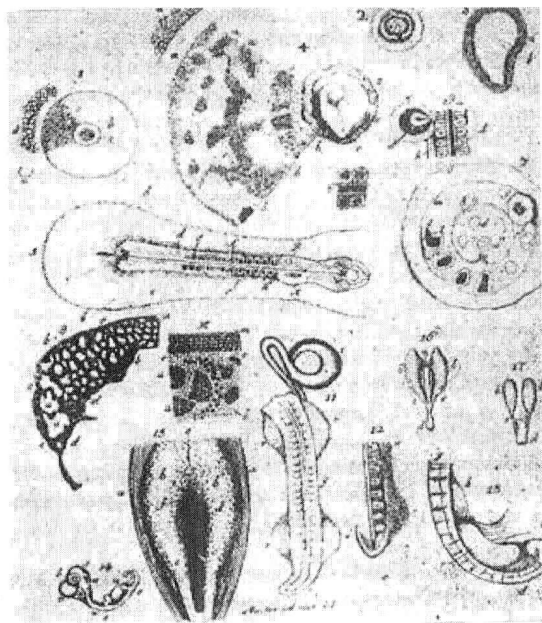


图 1-4 Wolff 对鸡胚不同发育阶段的观察描述
(引自 Wolff, 1759)

1.2.2 冯·贝尔定律

冯·贝尔 (Von Baer, 1792—1876) 也是渐成论者, 他为近代胚胎学的产生作出了巨大贡献, 被誉为比较胚胎学之父。他对多种脊椎动物的胚胎发育进行了长期的比较研究, 发现它们的胚胎发育早期具有相同或相近的最高分类单元的种系特征性结构 (图 1-5), 如脊索、体节、脊椎等结构, 无论鱼类、两栖类、爬行类、鸟类和哺乳类都在胚胎发育早期优先发生, 概莫能外。随着胚胎发育的继续进行, 发育途径开始发生分歧, 逐步出现较低分类单元的种系特征性结构, 只是到了发育晚期才各自分化出具有种属特征的结构来, 如鳍、四肢、翼、羽毛、毛发、乳腺等。因此, 他得出结论: 所有脊椎动物只有在通过一个非常相近的胚胎期之后, 才发生了发育途径的分歧。这就是著名的冯·贝尔定律 (Von Baer law)。

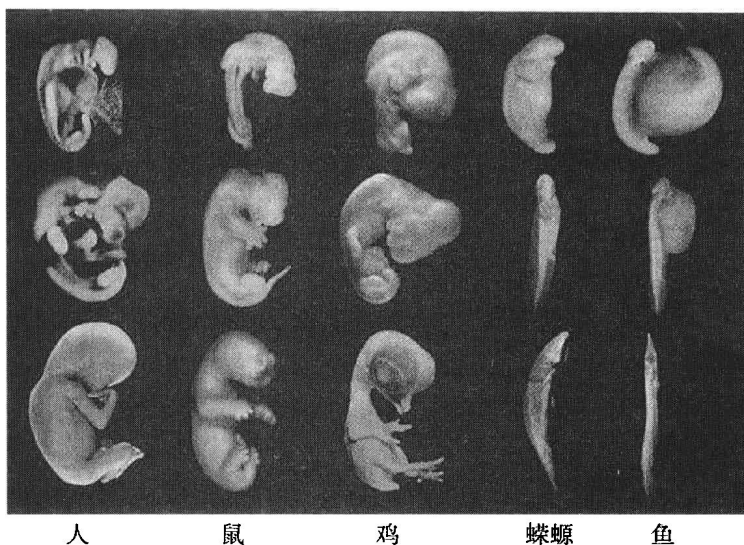


图 1-5 几种脊椎动物胚胎发育阶段的相似性及其差异

注: 不同脊椎动物胚胎发育过程中所出现的相似性和差异, 随着进一步发育其相似性越来越少而差异不断扩大。

(引自 Gilbert, 2000)

对于冯·贝尔这一经典性的结论, 生物学界仍有不同的看法, 譬如卵裂的形式多种多样, 从囊胚到原肠胚的发育在不同分类单元的脊椎动物中存在显著的差异, 即使在哺乳动物中也不尽相同。由此可见, 在脊椎动物胚胎发育的初期已存在明显的发育途径的分歧, 这些分歧只有与不同门类动物卵子的结构特点