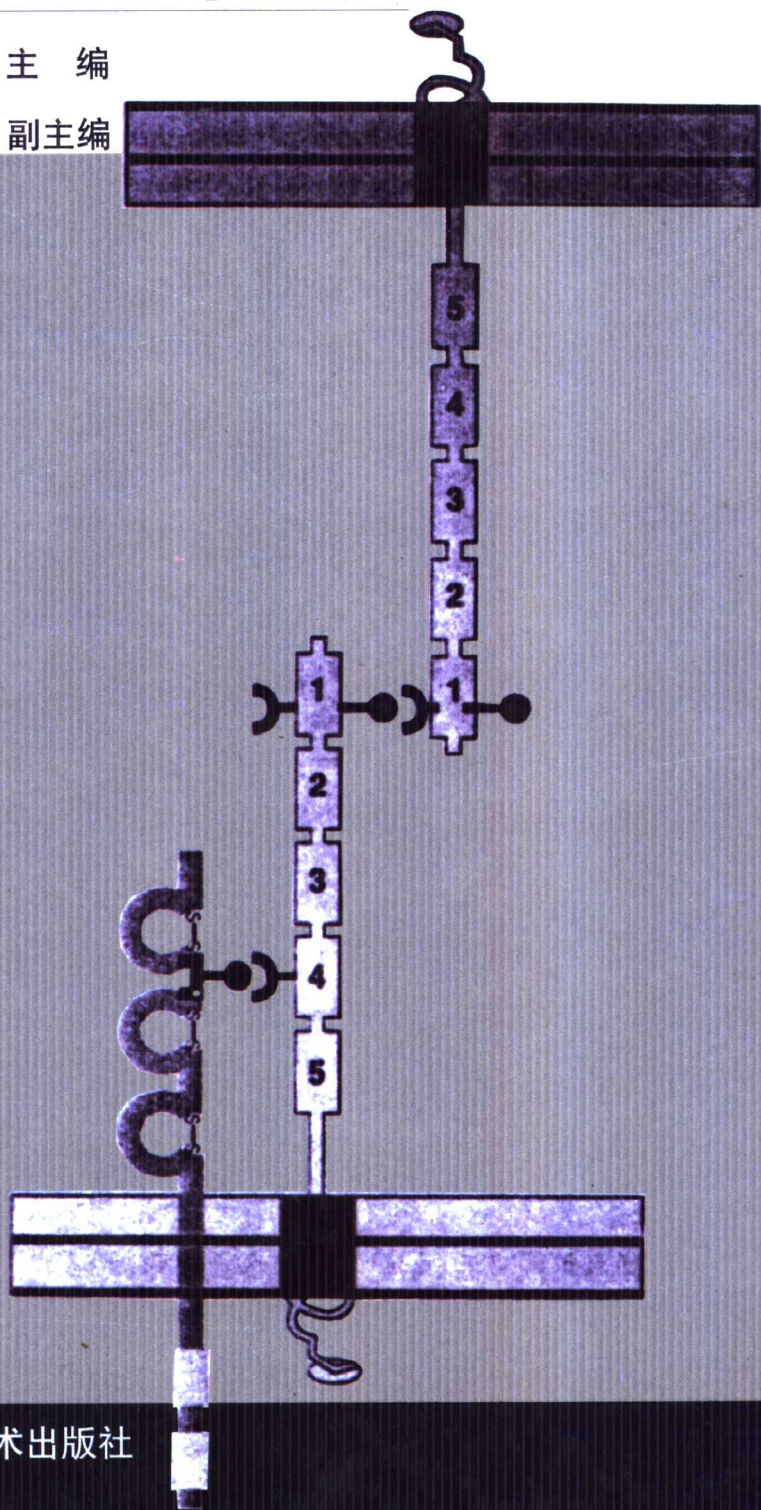


“十五”国家重点图书出版规划项目

# 神经发育 分子生物学

SHENJING  
FAYU  
FENZI  
SHENGWUXUE

陈宜张 主 编  
路长林  
何振成 副主编



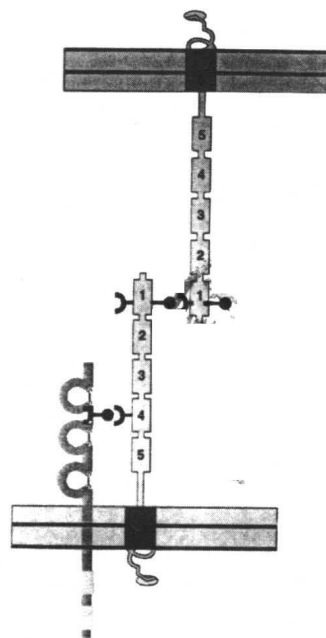
湖北科学技术出版社

“十五”国家重点图书出版规划项目

# 神经发育 分子生物学

SHENJING  
FAYU  
FENZI  
SHENGWUXUE

陈宜张 主 编  
路长林  
何振成 副主编



湖北科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经发育分子生物学 / 陈宜张, 路长林主编. — 武汉: 湖北科学技术出版社, 2002.10

ISBN 7-5352-2813-5

I. 神… II. ①陈…, ②路… III. 神经-发育-分子生物学-研究 IV. Q42

中国版本图书馆CIP数据核字 (2002) 第 004580 号

神经发育分子生物学

© 陈宜张 路长林 主 编

选题策划: 蔡荣春

责任编辑: 李荷君

版式设计: 朱 萍  
王小晴

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 86782508

地 址: 武汉市武昌黄陂路75号

邮编: 430077

印 刷: 武汉市科普教育印刷厂

邮编: 430035

督 印: 李 平

787mm×1092mm

16开

28.5印张

5插页

680千字

2003年4月第1版

2003年4月第1次印刷

印数: 0 001-2 000

ISBN 7-5352-2813-5/R·630

定价: 76.00元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

主 编 陈宜张 路长林

副主编 何振成

编 者 (以姓氏笔画为序)

由振东 孙学军 邱 俭 严 进 杨岐生

陈宜张 张 勇 何振成 张登海 侍 坚

徐 伟 路长林 董 艳



## 序

脑是这个地球上组织得最为完善的一个生物机构，尤其是人脑，据估计，它含有 $10^{11}$ 个神经元，神经元之间形成了大约 $10^{14}$ 个突触。神经元之外，还有数量远大于它的神经胶质细胞，它们营养、支持并调节着神经元。脑是一个异质的构造，其各部位——大脑、小脑、脑干、脊髓以及林林总总的外周神经，结构功能各异。想要了解脑是如何工作的，已经使人们感到力不从心；如果奢望要弄清这样复杂的一个系统是如何形成的，更显得有点想所非分，近乎是不太可能的了。

但是科学发展的历史告诉我们，不论有再大的困难，科学家总会给自己提出任务，分解它，然后企图解决它。同样，发育神经生物学家也勇敢地提出并试图解决脑是如何形成的这一问题。3/4个世纪以前，实验胚胎学家用巧妙的方法，为神经系统的发育揭示了许多极有意义的基本现象，但限于当时条件，未能深入到神经发育的本质。20世纪80年代至今，由于分子生物学及分子遗传学技术与理论的卷入，发育神经生物学发生了“惊天地、泣鬼神”的变化。今天，当我们面对 BMP, FGF, Noggin, Activin 等这一类分子，并被告知它们是如何诱导、影响着正常神经发育过程的时候，我们的确会感到某种震撼，出于喜悦，也是出于对大自然奥秘的仰慕之情。

要想洞察神经发育的奥秘，有两点是重要的，一是19世纪末直到20世纪40年代的实验胚胎学所提供的基本事实，这是基础，从中我们了解到神经发育的过程，发育过程中各部分之间是怎样在相互作用；另一点是近代分子生物学及分子遗传学研究怎样回答前述的基本现象与其中的相互作用的问题。

我们是一群有兴趣于发育神经生物学的爱好者，虽然个别人的工作对此有一点接触，但还不够深入；之所以编写这本书，主要是向国内神经科学的同道，介绍这方面的情况，特别是近10年来的新进展，以期引起大家对发育神经生物学的关注。本书有关早期实验胚胎学的资料，主要取材于1985年出版的由 Purves 和 Lichtman 编写的《神经发育原理》(Principles of Neural Development)。近期分子生物学和细胞生物学方面的资料，则主要取材于1997年出版的由 Cowan, Jessell 和 Zipursky 编写的《神经发育的分子及细胞学研究》(Molecular and Cellular Approaches to Neural Development)。各章作者当然还程度不等地引用了其他新的文献材料。

这本书大致依照如下顺序：神经系统的早期发育，神经元的决定及分化，神经元迁移，神经连接的形成及可塑性，以及神经营养素与神经细胞生长、凋亡。其中有的章节以描述早期实验胚胎学的成就为主，而有的章节则以描述后来分子遗传学的实验结果为主。我们



没有把两者完全“整合”在一起，一方面是由于我们的水平有限，整合还有些困难，另一方面是考虑到单独把实验胚胎学基本事实列出，也有其好处，特别是在目前国内尚缺乏发育神经生物学专著的情况下。这样读者可以从中领略到先驱者的奠基性贡献，他们的技巧、风格与智慧。

由于本书各位编者的共同努力，特别是中国科学院上海细胞生物学研究所的王亚辉教授曾非常仔细地校阅了本书的部分内容，浙江大学的杨岐生教授精心撰写了前两章，何振成、徐伟同志做了大量的缮校、编排工作，才使本书得以在较短时间内完成。对他们，我们谨致深深的谢意！

本书中的缺点、差错，欢迎读者批评指正。

陈宜张 路长林

1999.8.12



# 目 录

## 第一篇

### 早期神经系统发育

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 第一章 神经系统的早期发育 .....                 | (3)  |
| 第一节 脊椎动物神经发生前的胚胎早期发育 .....          | (3)  |
| 专栏 A 与发育有关的基因是什么 .....              | (4)  |
| 第二节 中枢神经系统的早期发育 .....               | (10) |
| 第二章 中枢神经系统早期发育的调控 .....             | (17) |
| 第一节 Spemann 两栖动物胚胎的经典实验 .....       | (17) |
| 专栏 A Hans Spemann (1869~1941) ..... | (17) |
| 专栏 B 诱导者: 来自其他细胞的影响 .....           | (20) |
| 第二节 Nieuwkoop 中心 .....              | (21) |
| 第三节 中胚层诱导的分子基础 .....                | (23) |
| 第四节 Spemann 组织者 .....               | (25) |
| 第五节 外胚层的神经诱导 .....                  | (34) |
| 专栏 C 庄孝德 (1913 ~ 1995) .....        | (34) |
| 第六节 神经板基本定型的机制 .....                | (38) |
| 第七节 神经管的基本定型 .....                  | (40) |
| 第八节 中枢神经系统的区域化 .....                | (45) |
| 第九节 前脑的基本定型 .....                   | (47) |

## 第二篇

### 神经元及神经胶质细胞的决定

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| 第三章 神经元表型的决定 .....          | (55) |
| 第一节 神经反应能力的获得 .....         | (55) |
| 第二节 神经谱系的特化 .....           | (61) |
| 第三节 几种动物模型确定神经表型的基因调控 ..... | (66) |
| 专栏 A 神经决定的实验研究 .....        | (86) |
| 第四章 各别神经元的成熟 .....          | (89) |



|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 第一节 神经元成熟的表现 .....      | (89)  |
| 第二节 各别神经元成熟的机制 .....    | (94)  |
| 第三节 小结 .....            | (104) |
| 第五章 胶质细胞的发育 .....       | (107) |
| 第一节 胶质细胞谱系 .....        | (107) |
| 第二节 雪旺细胞的发育 .....       | (111) |
| 第三节 少突胶质细胞的发育 .....     | (114) |
| 第四节 髓鞘的发育 .....         | (116) |
| 第五节 星形胶质细胞的发育 .....     | (121) |
| 第六节 小胶质细胞的发育 .....      | (124) |
| 第七节 神经元与胶质细胞的相互作用 ..... | (126) |

### 第三篇

## 神经元迁移

|                                                 |       |
|-------------------------------------------------|-------|
| 第六章 神经元的运动和迁移 .....                             | (143) |
| 第一节 细胞运动的机制 .....                               | (143) |
| 专栏 A Ross Granille Harrison (1870 ~ 1959) ..... | (146) |
| 专栏 B Johannes Friedrich karl Holtfreter .....   | (149) |
| 第二节 神经元迁移 .....                                 | (149) |
| 第三节 神经细胞生长锥的运动 .....                            | (154) |
| 第四节 生长锥中的信号转导 .....                             | (160) |
| 第五节 小结 .....                                    | (165) |
| 第七章 轴突的长出及其导向 .....                             | (169) |
| 第一节 轴突长出与定型的神经连接: 事实及理论 .....                   | (169) |
| 专栏 A 用辣根过氧化物酶标记细胞 .....                         | (172) |
| 专栏 B 再生过程中的轴突长出 .....                           | (175) |
| 专栏 C Paul Alfred Weiss (1898 ~ ) .....          | (180) |
| 专栏 D Roger Wolcott Sperry (1913 ~ ) .....       | (181) |
| 第二节 轴突导向及靶辨认的分子机制 .....                         | (185) |
| 第三节 轴突导向调制物的体内作用 .....                          | (203) |
| 第四节 几点概括 .....                                  | (220) |

### 第四篇

## 突触形成

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 第八章 突触形成 .....      | (227) |
| 第一节 神经肌肉突触的形成 ..... | (227) |



|      |                                            |       |
|------|--------------------------------------------|-------|
| 专栏 A | 什么是突触 .....                                | (229) |
| 专栏 B | Santiago Ramon Y Cajal (1852 ~ 1934) ..... | (233) |
| 专栏 C | 错误匹配的突触前与突触后成分间的突触形成 .....                 | (237) |
| 第二节  | 选择性突触连接 .....                              | (238) |
| 专栏 D | John Newport Langley (1852 ~ 1925) .....   | (241) |
| 第三节  | 突触形成的分子机制 .....                            | (246) |
| 专栏 E | 中枢神经系统突触的形成 .....                          | (264) |
| 第四节  | 突触重排的机制 .....                              | (266) |

## 第五篇

### 神经营养素及其受体

|      |                                      |       |
|------|--------------------------------------|-------|
| 第九章  | 神经元与靶细胞间的相互作用 .....                  | (277) |
| 第一节  | 靶细胞对神经元逆行性神营养效应 .....                | (277) |
| 专栏 A | Rita Levi-Montalcini (1909 ~ ) ..... | (278) |
| 专栏 B | 小鼠肉瘤如何分泌 NGF .....                   | (280) |
| 专栏 C | 家族性自主神经功能异常: 营养功能的紊乱 .....           | (284) |
| 第二节  | 神经元对靶细胞的长时程作用 .....                  | (295) |
| 专栏 D | “坐骨神经素”: 神营养因子明证或警世故事 .....          | (305) |
| 专栏 E | 神经支配对甲壳纲动物爪形态的作用 .....               | (307) |
| 专栏 F | 差异干涉对比 (Nomarski) 显微术 .....          | (310) |
| 第十章  | 神营养因子及其受体在神经发育和功能中的作用 .....          | (313) |
| 第一节  | 神营养因子 .....                          | (313) |
| 第二节  | 神营养因子受体及信号转导 .....                   | (315) |
| 第三节  | 神营养因子对神经元存活的效应 .....                 | (320) |
| 第四节  | 神营养因子对神经元分化的效应 .....                 | (327) |
| 第五节  | 神营养因子对轴突发生及靶神经支配的效应 .....            | (330) |
| 第六节  | 神营养因子对前体神经元群的效应 .....                | (331) |
| 第七节  | 神经元对神营养因子的依赖性 .....                  | (334) |
| 第八节  | 神营养素自分泌与旁分泌的作用 .....                 | (336) |
| 第九节  | 神营养因子对成年神经系统的作用及适应性变化 .....          | (337) |
| 第十节  | 小结 .....                             | (339) |

## 第六篇

### 神经元的死亡

|      |                           |       |
|------|---------------------------|-------|
| 第十一章 | 神经系统发育过程中的细胞死亡 .....      | (343) |
| 第一节  | 神经发育过程中细胞死亡观察、争论及假说 ..... | (343) |



|     |                         |       |
|-----|-------------------------|-------|
| 第二节 | 神经发育过程中细胞死亡的典型例子 .....  | (347) |
| 第三节 | 神经发育过程中细胞死亡的生物学意义 ..... | (355) |
| 第四节 | 影响发育中神经细胞死亡的因素 .....    | (358) |
| 第五节 | 神经细胞死亡的细胞内调控分子研究 .....  | (361) |
| 第六节 | 问题和展望 .....             | (367) |

## 第七篇

### 行为的发育

|       |                                                                    |       |
|-------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| 第十二章  | 突触的维持与修饰 .....                                                     | (373) |
| 第一节   | 突触性连接的修饰 .....                                                     | (373) |
| 第二节   | 突触效能的修饰 .....                                                      | (381) |
| 专栏 A  | Bernard Katz .....                                                 | (382) |
| 专栏 B  | 冯德培 (1907 ~ 1995) .....                                            | (384) |
| 专栏 C  | 感知被扭曲的代偿反应 .....                                                   | (393) |
| 第十三章  | 行为发育 .....                                                         | (397) |
| 第一节   | 行为的先天特征 .....                                                      | (397) |
| 第二节   | 经历对行为发育的影响 .....                                                   | (400) |
| 专栏 A  | Konrad Zacharias Lorenz (1903 ~ ) .....                            | (402) |
| 第三节   | 视觉系统中先天联系的改善 .....                                                 | (408) |
| 专栏 B  | David Hunter Hubel (1926 ~ ) 和 Torsten Nils Wiesel (1924 ~ ) ..... | (408) |
| 第四节   | 结论 .....                                                           | (414) |
| 缩略语索引 | .....                                                              | (417) |
| 中文索引  | .....                                                              | (421) |
| 英文索引  | .....                                                              | (435) |
| 基因索引  | .....                                                              | (441) |
| 蛋白索引  | .....                                                              | (445) |

# 第一篇

## 早期神经系统发育







## 第一章

# 神经系统的早期发育

神经系统发育的研究已有上百年历史，主要以少数动物作为研究对象。当前在果蝇、非洲爪蟾以及小鼠等少数生物中，神经早期发育的研究获得了迅速的进展。尽管生物的形态有很大差异，但早期神经发生和分化的机制有很大的保守性。了解这些动物模型的知识，有助于人们对哺乳动物、人类神经发育机制的认识。本章主要涉及脊椎动物中枢神经系统（CNS）的早期发育，从宏观角度概述胚胎早期发育为神经发生所作的准备，重点围绕神经管形成前后所发生的形态结构变化进行描述。

### 第一节 脊椎动物神经发生前的胚胎早期发育

胚胎发育是个复杂的过程，卵子受精后经历了卵裂、囊胚期和原肠形成，通过初级诱导、次级诱导甚至三级诱导，造成细胞的分化。基因组基因显示出差异表达，不同位置的细胞有不同的发育命运。胚胎的发育和分化由两种因素决定其命运：①遗传因素，即细胞谱系起着重要作用，这称为自主发育；②环境因素，大多数胚胎细胞的发育命运由它的“邻居细胞”所决定，每个细胞都从相似的发育潜能出发，但受到不同邻近细胞的影响，决定发育的不同命运。这种方式称为受调控发育。脊椎动物胚胎发育的种种复杂过程都是在遗传和环境的相互作用下完成的。神经形成是胚胎发育的结果，是胚胎发育的一个组成部分。

#### 一、受精卵最早发生的事件

脊椎动物的卵细胞具有动植物轴的极性。两栖类卵细胞在赤道上方是精子进入点。受精是发育的最初阶段。合子具有新的遗传潜在能力。由于受精子诱导和重力影响，受精后的第一个细胞周期中，受精卵发生皮层旋转，皮层附近的细胞质相对于内部发生移动，逆时针旋转  $30^\circ$ ，使细胞质的内层与皮层之间发生物质重排和重新分配。精子进入点相对的背方失去色素，形成灰新月区，产生新的极性，即形成背腹轴的极性。卵细胞在背腹方向有不同的细胞质组分。一些膜结合的细胞器、蛋白质或酶分子，在受精后的皮层旋转时按一定方向移动一定距离，植物极细胞质的母系物质移到赤道处，向背部方向移动甚至进入动物极。这种移动是一种激活作用，使受精卵植物极背部一侧的某些母系蛋白因子被激活。结果，增加了水平方向上背腹轴向的极性。动植物极性和背腹极性的建立是受精卵进一步分化的基础。



## 二、胚胎的卵裂

### (一) 受精卵呈现极性

精子进入卵内引起细胞质重排,并背方化(或背部化),建立背腹轴,开始呈现两侧对称。在精子入卵的对面侧出现灰新月区,是未来胚孔背唇的标记。第一次卵裂如通过对称面,卵细胞质均等地分入到两个卵裂细胞中。这时候如用细丝将两裂球结扎,把两个细胞分离开,则每个卵裂球都可发育成完整胚胎。如第一次分裂面与卵对称面垂直,两卵裂球结扎分离,则只有含背部灰新月区的裂球可发育成完整的胚胎。而另一裂球只能形成“腹面细胞团”。显然,灰新月区是胚胎中轴极性的形成、正常发育所必要的。

### (二) 卵裂阶段从受精卵第一个细胞周期开始

卵裂是受精卵发育的开始。一系列有丝分裂把受精卵的细胞质分配到许多较小的细胞内。卵裂阶段的细胞称为卵裂球。最早期胚胎内,卵裂球的蛋白质、酶等生物活性物质来自母系,合子基因组没有转录活性,不起作用。直到通过中囊胚转换(MBT)启动了非同步的有丝分裂,才启动了合子基因组的转录。非洲爪蟾经过12次卵裂,通过MBT,合子基因才开始转录。卵裂期胚胎中,细胞质并不增加体积,而是分配到体积越来越小的细胞中。细胞质与核的体积比越来越小,这是某些核基因被激活的关键因素。卵裂是一个很好协调的过程。一般来说,细胞分裂除了受到固有的遗传影响之外,卵黄能抑制卵裂的进行。卵黄少的合子采取完全卵裂方式,如两栖类、哺乳类等。卵黄多的合子为局部卵裂,只有一部分细胞质进行分裂。

### 专栏A 与发育有关的基因是什么

发育中最令人迷惑的问题之一是个体的发育事件怎样与遗传指令联系起来。表面上看,这个问题很直截了当。基因首先是信息贮存库的发现自然导致这样的看法,即发育事件以一定相当严格方式基于遗传的指令而发生。接下来,发育生物学家的基本任务是去发现哪些基因或哪部分基因控制了发育。可是,实际情况不可能那样简单。

Stent提出了一个引起人们争论的用遗传学方法分析发育的优点与弱点:Stent邀请我们考虑宇航员C. Sagan提出的情况,地球上的人把猫基因组的完整DNA序列传递给遥远的超文明。Stent提出的议论,对所有对发育感兴趣的人来说都是重要的。Stent争辩说,为了做一只猫,外星人也需要知道基因组操作的环境。脱离了生物学和地球上的进化,猫基因的信息相对是毫无意义的。例如,外星人需要知道蛋白质的氨基酸和构象。因为,这些信息不在基因中,外星人不可能得到这些信息。

Stent讨论了一个更加世俗的问题是通过分析神经突变来了解神经元的发育。一个例子是白化病。白化动物的缺陷很明显在遗传水平:白化动物在体温条件下



不能催化酪氨酸转化为黑色素，这是因为酪氨酸酶缺陷。这个缺陷伴随有神经发育异常，这在猫非常清楚地描述过。在暹罗猫（具一种白化病），视网膜轴突的交叉在视交叉处是异常的，来自双侧的有些视纤维到达脑的错误的一边。这个发现提出了一个谜。酪氨酸酶的缺陷与轴突的错误路线有何关系？Stent 提出了几种可能的联系，但强调不同的解释不包含遗传信息，而是基于被遗传指令发动的细胞的相互作用。

Stent 还提出了一个一般性问题，“考虑到基因的原发作用——相距遥远，绝大多数遗传外算法不可能指认属于任何一个基因。”（Stent, 1977, p143）

### （三）卵裂的细胞周期

体细胞周期可分为四个阶段：M, G<sub>1</sub>, S 和 G<sub>2</sub> 期。然而爪蟾及果蝇的早期卵裂中，囊胚细胞缺少 G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期。爪蟾的早期卵裂都以同步方式进行两个阶段的分裂，即从 S 到 M，从 M 到 S。经 12 次卵裂后，G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期才进入细胞周期。果蝇在第 14 次卵裂时才开始有 G<sub>2</sub> 期，第 17 次卵裂时才有 G<sub>1</sub> 期。

早期卵裂中控制两阶段的因子位于细胞质内。细胞周期和细胞分裂是由称为促成熟因子或促丝裂因子（MPF）控制的。MPF 是爪蟾囊胚细胞中调节两个阶段细胞周期的因子。MPF 活性在 M 期最高，S 期呈非活性状态。DNA 复制和有丝分裂是由 MPF 活性的获得或失去来驱动。卵裂球细胞培养在有蛋白质合成抑制物培养液中，在没有蛋白质合成的情况下，就陷入在 S 期。当微量注入 MPF，细胞才进入 M 期，核膜破裂，染色质浓缩成染色体。1h 后，MPF 降解，染色体重新进入 S 期，进行 DNA 复制。

### （四）两栖类胚胎的卵裂

两栖类动物代表着脊椎动物发育的原始形式。大多数两栖类胚胎呈辐射状完全卵裂，迅速分裂产生卵裂球。第一二次卵裂从动物极向植物极发展，相互垂直。第三次卵裂在水平方向，裂沟靠近动物极，生成 4 个较小的动物极卵裂细胞。动物极是迅速分裂的小囊胚细胞区域；而植物极是缓慢分裂的大囊胚细胞。因此，随着卵裂的进行，动物半球由许多小囊胚细胞挤在一起，而植物半球含有少量大囊胚细胞。

有 16 ~ 64 个细胞的胚胎常称为桑椹胚。128 个细胞时明显出现胚腔，此时胚胎称为囊胚。囊胚两极之间的赤道处形成缘带。两栖类的囊胚腔有两个功能，到原肠期空腔能允许细胞在其中移动，并阻止胚腔下方的细胞同上方的细胞接触、互相作用。Nieuwkoop 用蝾螈囊胚作实验，把囊胚腔上方的动物极放置到来自下方富含卵黄的植物极细胞的边上，结果动物极细胞变成了中胚层，而不是形成外胚层。植物极细胞能影响它邻近细胞分化成中胚层组织。囊胚腔可以阻止内、外胚层的接触。

### （五）哺乳动物胚胎的卵裂

以小鼠为实验模型的哺乳动物的卵裂有几个特点：①细胞分裂缓慢，历时数天；②卵



裂呈旋转型全裂，卵裂球在胚胎中排列成独特的几何构象，细胞间有独特的定向；③早期的细胞分裂就呈不同步；④中囊胚转换来得早，小鼠在第2次卵裂时就从母系控制转向合子控制。也有人认为，哺乳动物胚胎没有中囊胚转换的经历。8个细胞期的卵裂球仍具有全能性。16个细胞的桑椹胚开始出现胚腔，进入囊胚泡。与其他动物相比较，哺乳动物卵裂期的囊胚细胞之间形成紧密的细胞团。囊胚泡期发生了第一个不可逆事件，即少数内部细胞被外层细胞包围。外层细胞形成滋养细胞，发育后形成胚盘等组织，而不形成胚胎结构。内部细胞产生胚胎（称为胚细胞）和卵黄囊。滋养细胞和内部细胞团是哺乳动物发育中最早的分化。细胞间的致密化为发育的最初分化创造了一种环境。在8个细胞时，细胞还没有生化和形态的差别，但各细胞相互作用进行膜层极化。致密化是由于细胞表面结构变化，造成具有不同潜能的内部细胞和外层细胞，恰好在外面的形成滋养细胞，在内部的就生成胚胎。向哪一命运发展依赖于致密化后细胞处在内部还是外层的位置决定的。内部细胞团的产生是早期发育的关键过程。所以，细胞在正确时间处在正确位置是至关重要的决定因素。

### （六）背腹极性的特化

受精卵的内层细胞质与皮层作相对旋转运动造成了背腹极性。如用紫外线 UV 阻止、破坏极性，胚胎就不能形成背腹结构。如果在皮层旋转之前把受精卵切成两半，两部分将都能发育成背部前端结构。如果在旋转后切成两半，则一半将发育成背部中胚层结构，另一半为腹部细胞团，无任何背部中胚层和神经结构。如果在旋转之前去除受精卵的植物极细胞质，将不形成背轴。显然，细胞质旋转把背部激活因子从植物极迁移到了将来的背方。

在32个细胞阶段，背部决定因子位于最背端的D1裂球内。如果把爪蟾32个细胞中单个植物极裂球与同龄的用荧光标记的动物帽组合在一起，动物帽将被D1裂球诱导成背方中胚层，而其他植物极裂球一般都使动物帽产生腹方中胚层和中间中胚层。所以背部的植物极能够把动物帽细胞诱导成背方中胚层。

应该提出，爪蟾和其他脊椎动物的前后轴向形成是在背腹轴向形成之后。一旦胚胎建立起背方结构，中胚层的内陷移动将建立起前后轴向。首先通过胚孔背唇迁移的中胚层将产生前端结构，而腹部缘带的中胚层将形成后端结构，通过细胞迁移，形成胚胎的前后轴向。

## 三、原肠形成

原肠形成从灰新月区的中心开始，直到背方外胚层开始形成神经板为止。原肠形成期间发生了许多事件：①合子型RNA转录的开启，丰富了遗传信息，在分子水平上朦胧地出现个体特征，发育已成为不可逆，不同位置的细胞在遗传的 and 环境的因素控制下，沿着各自的途径走下去；②在形态上，原肠胚变成三胚层，各胚层采取不同的机理分别向不同的组织分化、发育；③在分子水平上，按一定的时空特性产生不同的诱导信号，通过胚层之间、细胞之间的信号传导和调控，造成不同的应答，结果细胞进行特化。

### （一）原肠形成的一般方式

原肠形成是胚胎发育中细胞移动最旺盛的阶段。在两栖类胚胎中，缘带背方的胚孔细



胞开始内陷, 拉动周围的灰新月区成环状。细胞在这过程中经历了强烈的重排。脊椎动物原肠形成通常是几类迁移方式的结合: ①外包, 外胚层作为一个单元移动, 把胚胎深层围起来; ②内陷, 一个区域的细胞向内折陷; ③内卷, 外层内陷后细胞沿着仍在外面的外层内侧, 向内迁移、扩展; ④内移, 指个别细胞脱离表层原来位置, 内移到胚胎内部; ⑤层裂, 细胞层分裂成二三个几乎平行的原肠细胞层。

许多细胞的位置原来是在卵裂过程中建立起来的, 在原肠形成期间, 这些细胞有了新的位置和新的近邻, 形成内胚层、中胚层和外胚层。通过内陷和外包, 内胚层和中胚层在内, 外胚层在外, 建立起多层结构。原肠的顶部成为中胚层, 剩余的原肠扩展成内胚层。外壁为外胚层。这些都是细胞黏附性变化的结果。细胞相互作用和依赖性涉及整个胚胎, 差不多有一半的囊胚外壁从表面移到内部, 某一部分细胞迁移同另一部分同时发生的移动过程必须紧密协调。它们将分别向不同的预定组织和器官发展分化。尽管各种动物原肠形成的形式有很大变化, 但机制都十分相似。各个胚层将逐渐开始形成各器官的原基。

不过还有很多问题值得探索: 如原肠形成中迁移的单位是什么, 是一片组织还是细胞? 胚层内发生的伸展和折叠是什么力的作用? 细胞形态变化与表面特性改变有何关系? 目前还很难理解原肠形成时发生如此有规律的程序性的细胞迁移。

## (二) 两栖类原肠形成中细胞的迁移

两栖类的原肠形成是研究得较深入的领域, 近 10 年来又有很多新的发展。可是, 不同物种之间原肠形成的细节又有很大差异, 使研究面临更多困难。

原肠形成的诱发因子似乎是由于动、植物极细胞的相互作用, 激活了植物极细胞内某些组分。一系列经典的移植实验证明, 原肠形成的起始因子是在背部植物极深层细胞质内。早在 64 个细胞的囊胚中, 背部植物极的细胞具有形成胚孔的能力。囊胚细胞由于位于胚胎内层或表层而有不同的发育命运。外胚层和内胚层来自于胚胎的表层细胞, 中胚层组织(如脊索)的前体是位于胚胎赤道区表面之下的深层细胞。已经知道, 早期的灰新月区是正常的胚胎发育所必要的。蛙的原肠形成是从灰新月区的中心开始。那么, 它如何起作用呢? 在正常发育中的功能是什么? 从灰新月区的赤道下方开始, 预定内胚层细胞开头发生剧烈改变。它们变成瓶状细胞时, 触发缘带进行内陷形成胚孔。胚孔背唇以某种方式内陷, 开始了原肠形成的阶段。原肠胚期间整个胚胎的发育有赖于细胞重排和相互作用。所以, 灰新月区的重要性在于它能够启动原肠形成和在原肠期发生的关键性发育变化。

随着胚孔的形成, 下一阶段是缘带细胞的内卷。动物极细胞进行外包, 在胚孔会聚, 使动、植物极细胞在赤道缘带区域相遇。当移动着的缘带细胞到达胚孔时就转向胚胎内, 沿着胚胎外层的内表面移动。这样, 构成胚孔背唇的细胞在不断地改变。实验胚胎学研究的“预定命运图谱”显示, 最先内陷形成原肠前沿的瓶状细胞, 后来成为原肠的咽部细胞。当它们成为胚胎内一部分时, 胚孔背唇又由将要卷入胚胎成为头部中胚层前体的细胞构成。再后通过胚孔背唇卷入的细胞将形成脊索。脊索是一种暂时性的中胚层“骨架”, 对 CNS 的分化是必要的(图 1-1)。