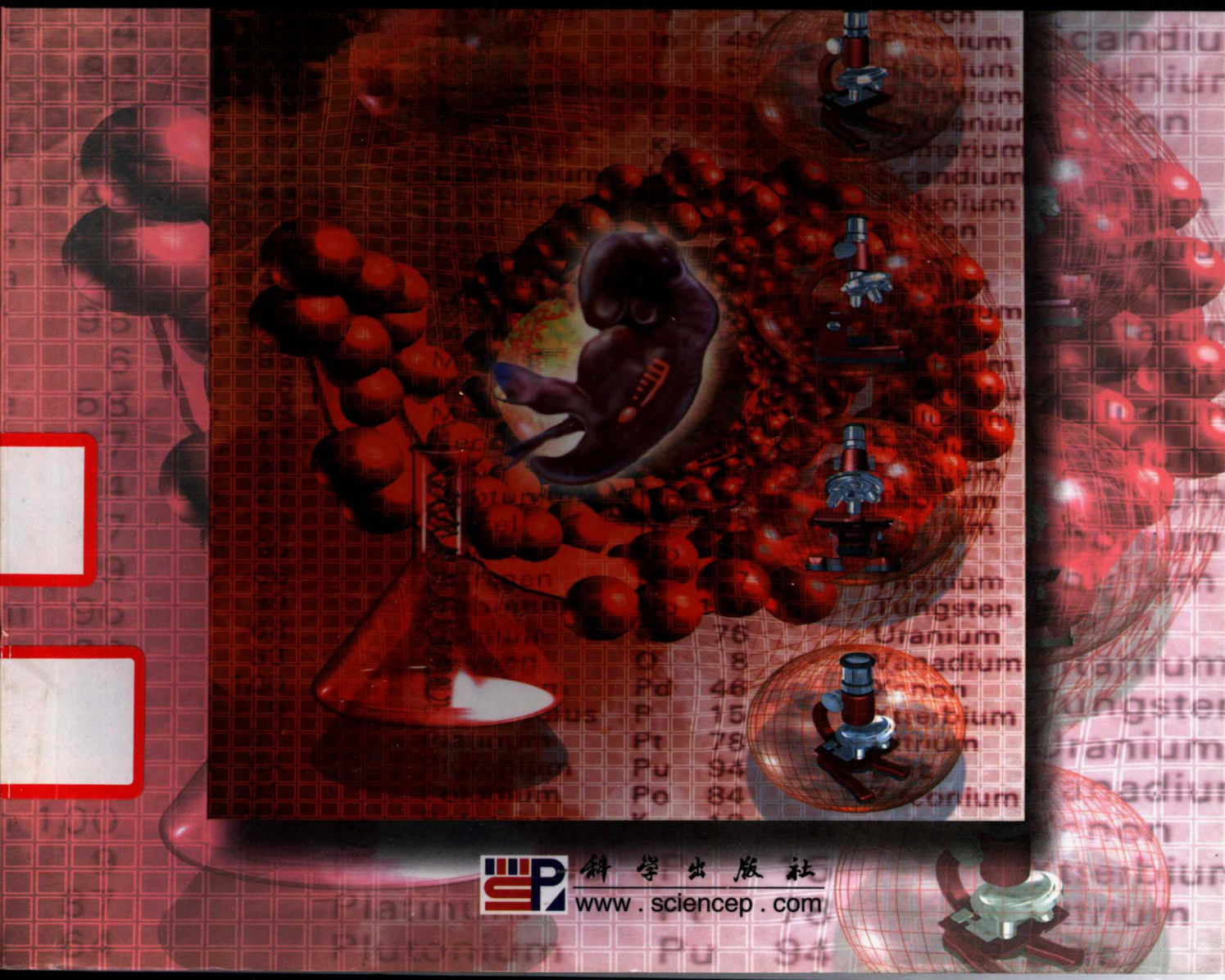


高等医学院校研究生教材

YIXUE
FAYU
SHENGWUXUE

医学发育生物学

刘厚奇 张远强 周国民 主编



 科学出版社
www.sciencepress.com

高等医学院校研究生教材

医学发育生物学

刘厚奇 张远强 周国民 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

医学发育生物学是发育生物学与分子生物学密切结合并不断应用于医学领域而形成的新兴学科。本书以发育生物学的观点和方法阐明人体各类组织、器官、系统形成过程中的结构特点及其功能的建立、完善、衰减及修复,为医学科研工作者和临床医师解决人体发育研究和发育相关疾病诊治中的理论和技术问题提供帮助。

本书可供医学专业研究生、医学科技工作者和临床医师参考,也可供从事发育学研究的人员借鉴。

图书在版编目(CIP)数据

医学发育生物学/刘厚奇等主编. —北京:科学出版社,2004.3

高等医学院校研究生教材

ISBN 7-03-013027-8

I. 医... II. 刘... III. 医学:发育生物学-研究生-教材 IV. R329.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 015938 号

责任编辑:张 臻/责任校对:连秉亮

责任印制:刘 学/封面设计:一 明

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京理工排版校对有限公司照排

上海交大印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

★

2004 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2004 年 4 月第一次印刷 印张:26 1/2

印数:1—2 500 字数:630 000

定价:42.00 元

前 言

《医学发育生物学》的编写基于两个缘由：一是许多临床工作人员经常问我们一些组织和器官的发生及生理变化等问题，我们便查了一些资料为他们解答并给他们作了一点相关知识介绍，由此而形成了一批讲稿；二是根据学校的要求，我们于1999年给研究生开设了医学发育生物学课程并编写了相应的内部教材。由于发育生物学发展很快，每年的教学内容都要添加新的章节，编写一本正式教材刻不容缓。去年，张远强教授、周国民教授和我一起开会时说起此事，一致认为有必要尽快编写一本关于医学发育生物学内容的教科书，供医学院校教学和科研用。于是，我们组织了十几名相关专家和学者收集资料并编写此书。

医学发育生物学是研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性以及对自身和其他细胞形态和功能的影响，并分析发育相关疾病的成因和寻找预防和治疗的途径和方法。所以，我们关注的对象是人，有别于发育生物学关注的低等动物和植物。研究疾病和健康必须要有发展和变化的观点。譬如，个体的病原易感性和癌变潜在性是以机体组织和器官的发育正常与否十分相关，我们分析其发育的状态和调整其生理状态是“治本”而非“治标”，并且是“治本”的关键。因此，医学发育生物学与基础医学和临床医学关系非常密切，作为医学工作者都需要了解人体器官和组织的生命来源和发展规律。医学发育生物学建立在传统的发育生物学理论和观点基础上，结合当今先进的分子生物学和细胞生物学技术，分析人体发生、发展和成熟及衰老的生理特点，了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系，为临床诊断和治疗提供理论依据。

《医学发育生物学》分总论和各论两篇，共17章。总论的10章阐述了医学发育生物学的研究内容、模式生物和胚体形成的机制(细胞增殖、分化和凋亡)，并介绍了常用的相关研究技术。各论7章则重点阐述了神经、循环、血液、免疫等系统及颅颌面部与口腔的发生，并从分子机制上解释这些发生过程的演变规律，同时分析了胚胎发育与肿瘤和先天畸形的内在联系。

本书的编写力求内容新颖、准确，文字流畅、易懂，各位参编者的编写十分认真。在此，对他们表示衷心的感谢。第二军医大学发育生物学研究中心的陆海瑛、汤淑萍两位老师作了大量的秘书工作，在此也表示谢意。

由于我们的知识和能力有限，本书难免存在缺点和错误，敬请各位老师和专家批评指正。

刘厚奇

2004年元宵节于上海

目 录

前言

第一篇 总 论

第一章 概论	3
第一节 医学发育生物学的研究内容与方法	3
第二节 医学发育生物学的发展史	7
第三节 医学发育生物学与其他医学学科的关系	8
第二章 医学发育生物学的模式生物	10
第一节 海胆	10
第二节 水螅	15
第三节 线虫	18
第四节 爪蟾	21
第五节 斑马鱼	23
第六节 果蝇	25
第七节 小鼠	26
第三章 受精:新生命的起点	30
第一节 卵子和精子的成熟	30
第二节 精子获能	35
第三节 卵子受精的环境	37
第四节 顶体的使命	38
第五节 卵裂	40
第四章 胚体形成的细胞学基础	42
第一节 位置信息与发育模式形成	42
第二节 胚体形成中细胞间的信息传递	49
第三节 环境因素对细胞发育的决定作用	54
第四节 胚体形成中细胞决定的分子基础	57
第五章 胚体形态发生的机制	67
第一节 胚胎发育的基本阶段和共性事件	67
第二节 受精卵的极性与胚轴的关系	69
第三节 三胚层的形成	76
第四节 胚胎发育中的左右发育不对称性	83
第六章 胚胎发育的分子机制	90
第一节 胚胎早期发育的分子基础	90

第二节	细胞分化的基因调控机制·····	108
第三节	发育时序的分子机制·····	110
第四节	早期发育过程中形态变化与发育周期的关系·····	113
第七章	胚胎发育与细胞的增殖和分化·····	116
第一节	早期的细胞分裂·····	116
第二节	细胞分化的决定和细胞分化·····	128
第三节	细胞分化的影响因素·····	132
第四节	细胞增殖和分化的时序性与机体形态·····	140
第八章	胚胎发育与程序性细胞死亡·····	145
第一节	程序性细胞死亡的发现与提出·····	145
第二节	程序性细胞死亡的特征·····	146
第三节	胚胎发育中的程序性细胞死亡·····	147
第四节	程序性细胞死亡的机制·····	152
第九章	性别决定与性别控制的研究·····	161
第一节	生殖细胞的发生·····	161
第二节	生殖腺的发生·····	176
第三节	性别决定·····	182
第十章	医学发育生物学的相关技术·····	195
第一节	谱系跟踪·····	195
第二节	诱变与基因敲除技术·····	203
第三节	转基因技术·····	208
第四节	差示筛选技术·····	214
第五节	原位标记技术·····	217

第二篇 各 论

第十一章	神经系统的发育·····	227
第一节	中枢神经系统的发生·····	227
第二节	神经元的起源和分化·····	235
第三节	神经胶质细胞的起源和分化·····	242
第四节	神经系统发育中的基因调控·····	246
第十二章	心血管系统的发育·····	253
第一节	原始心血管系统的建立·····	253
第二节	心脏的发生·····	254
第三节	心血管系统发育的分子基础·····	262
第四节	血管内皮细胞·····	266
第五节	血管平滑肌细胞·····	267
第十三章	造血系统的发育·····	269
第一节	造血与胚外中胚层·····	269

第二节	造血器官的演变	271
第三节	造血干细胞	274
第四节	造血微环境与细胞因子	278
第五节	血细胞成熟与细胞内信号传导	280
第十四章	免疫系统的发育	287
第一节	淋巴细胞的形成	287
第二节	免疫器官的发生	298
第十五章	颅颌面部与口腔的发育	303
第一节	颅颌面部的发育	303
第二节	神经嵴细胞与外胚间充质细胞的发育	308
第三节	腭的发育及腭裂的形成机理	315
第四节	牙胚发生与牙齿发育	319
第十六章	胚胎发育与肿瘤的发生	334
第一节	肿瘤细胞增殖的调控异常	334
第二节	肿瘤细胞分化的调控异常	345
第三节	胚胎植入与肿瘤细胞的侵袭转移	352
第四节	发育异常与肿瘤	355
第十七章	先天畸形	365
第一节	先天畸形的发生概况和分类	366
第二节	先天畸形的发生原因	372
第三节	发育不良与畸形	380
第四节	致畸机制的研究	387
索引		399

第一篇

总 论

原书空白页

第一章

概 论

第一节 医学发育生物学的研究内容与方法

一、医学发育生物学概述

胚胎是新生命的开始,受精卵又是胚胎发育的起点。受精卵通过细胞增殖、分化及形态发生,逐渐演变成为具有特定形态的胎儿而从母体降生。人体内的各种细胞只能在细胞群体内生存,并不像单细胞原生生物一样具有自主性。在多细胞有机体中,由于细胞核内基因(gene)在特定时间的开启和关闭,指导细胞定时和定向地在形态和功能上发生分化,从而担负起各自的责任,共同构成多细胞、多结构的组织和器官。

在此过程中,细胞世代代相传,按照相同的时间和空间顺序构建世代相同的结构和形态,也按照不同的时间顺序替换衰老的细胞和修复损伤的细胞。实际上,发育(development)就是机体以遗传信息为基础进行自我构建和自我组织。

医学发育生物学就是研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,分析与发育相关疾病的成因并寻找预防 and 治疗的途径和方法。

二、医学发育学的研究内容

发育生物学(developmental biology)是由于细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等生命科学的发展并与胚胎学相互渗透而形成的一门学科。它主要以细胞生物学、生物化学和分子生物学技术为基础,以胚胎的形成、发展、成熟以及机体的成长、衰老为主线,探讨基因及产物对细胞增殖、分化和凋亡的调节,阐明机体形态和功能变化的机制。

医学发育生物学研究的主要对象是人体。一方面,医学发育生物学研究从受精卵到成熟胎儿以及人体从小到大、从新生到衰老过程中的形态和功能的变化。例如,一个受精卵如何通过一系列的细胞生长、分裂、增殖和分化生成具有形态各异和分工明确的不同细胞?这些细胞如何通过相互影响和协同作用构成不同组织和器官以及整个机体?机体组织器官损伤修复和机能补偿以及机体衰老的细胞和分子基础是什么?这些都是医学发育生物学研究的重要任务。另一方面,医学发育生物学还探讨影响人体发育的各种因素以及异常发育与疾病的关系。人们常说的“病因”有两种:一种是致病的遗传因素,如染色体

易位和缺失、基因突变和重组等 DNA 遗传物质的改变；另一种是致病的环境因素，如生物、物理、化学因子对机体细胞结构和功能的影响。然而，与异常发育相关的疾病则是在机体发育过程中各类不良影响因素作用于增殖分化阶段的细胞，使细胞内基因转录和蛋白表达在时相和剂量上产生偏差，导致机体器官和组织形态和功能的异常（如先天性心脏病、畸胎瘤等）或潜在隐患（如成瘤能力）。所以，研究医学发育生物学在疾病研究上综合了遗传和环境两方面的因素，更能切合实际地了解疾病的病因。

医学发育生物学的研究内容除了人体胚胎的形成、变化和发展等形态学观察外，主要侧重于早期胚胎细胞的决定和分化、细胞的凋亡和衰老的分子机制与结构和功能变化关系的分析探讨。

1. 早期胚胎细胞分化决定与基因调控研究

细胞分化的决定是指细胞在出现特有形态结构、生理功能和生化特性前所发生的细胞分化方向的内在变化过程。目前的研究表明，细胞决定受细胞内形态形成的决定子所控制，这些决定子存在于细胞质中，随着细胞的分裂决定子被分配到不同的细胞中，决定了细胞的分化方向。细胞分化是胚胎细胞发育为具有特定结构、特定形态和专一功能细胞的过程，是含有相同基因库的细胞不同基因表达的结果，包括化学分化、形态分化和功能分化。研究证实，一般化学分化先于形态结构分化，而形态分化先于功能分化。基因表达的调控是细胞分化的关键。如细胞分化过程中不同基因表达受发育控制基因（development control gene）调控，*Hox*、*pax* 和 *pou* 三大发育控制基因家族控制着神经系统发育。同时，发育控制基因的启动子分析是研究胚胎发育基因功能的有效手段，包括基因特异调控序列、启动子（promoter）和增强子元件（enhancer element）的鉴别。胚胎发育基因转录活性的变化是细胞增殖分化的必要条件。

2. 发育中细胞增殖分化与细胞微环境的关系研究

在早期胚胎发育过程中，影响细胞增殖分化的因素除了基因等遗传因素外，环境因素也是十分重要的。在激素、细胞因子、细胞外基质以及毗邻细胞等的作用下，胚体内发生一系列的分子水平、亚细胞水平、细胞水平、组织水平和器官水平的变化。这种经过长期进化而形成的定点、定时、定向并有序的变化为胚体正常发育所必需。这种环境因素与细胞内的基因配合，使发育成熟的人体器官具有正常的外型、构造、分布、功能，并能适应于外界生存条件。然而，在胚体发生和发展过程中，病原体（如流感病毒、EB 病毒等）的侵入会干预细胞正常的增殖分化，胚体出现畸形。像病毒一类的生物致畸因子引起起始性变异通常发生在分子水平和亚细胞水平，如基因突变或缺失、染色体畸变、基因表达异常、有丝分裂异常、酶促反应障碍等。所以，我们研究正常或异常微环境对胚体发育的影响，对于保障胚胎在母体内健康发育和胎儿出生后健康生长很有必要。

3. 基因表达的时序和空间分布与细胞分化的关系研究

目前对胚胎发育的基因表达与细胞分化研究处于起步阶段，但取得了较大的成绩。人们已认识到在发育分化过程中，细胞增殖、分化及形态发生与演变，最终发育成为具有

特定形态的胎儿,都是基因表达的结果。基因表达有四个特点:①按严格的时间和空间顺序启动或关闭;②具有其特异性,即不同细胞所表达的基因种类不同,如肾脏细胞和脑细胞虽然都从受精卵发育而来,含有相同的基因,但这两种细胞中的基因表达却差别很大;③可出现交叉性,即同一基因家族基因的成员可在不同组织细胞内表达;④组织细胞不同功能状态时基因呈不同表达状态,但其表达状态与组织细胞分化及形态发生过程基本一致。

4. 器官发生和发展研究

人体的器官发育都有各自特定的规律,体现在发生的先后次序、发展过程中的形态变化和分子机制以及结构与功能的关联上。同时,器官发育与疾病、器官损伤与修复以及器官手术(如肝、胃部分切除等)后形态和功能的恢复也是医学发育生物学的要点。值得注意的是,器官形成中形态的变化是基于功能的要求。譬如,胎儿手脚发生初期的形态为鸭蹼状,随着功能的建立,手指和脚趾间的组织发生程序性死亡并逐渐形成分开的五指(趾)。又如,肝部分切除一段时间后,剩余的肝组织会增殖至正常大小的肝脏而终止分裂,这除了受肝细胞基因激活和形态发生素(morphogen)的浓度等因素影响外,重要的还是机体对肝脏功能的要求所致。

5. 细胞和组织工程研究

细胞工程(cell engineering)是按人们的意愿用细胞生物学和分子生物学手段改变细胞性状,以获得所需功能细胞的技术。生殖细胞工程是通过显微注射等人工授精方法获得受精卵。无性繁殖技术是指将体细胞的胞核移植到去核卵细胞内,通过细胞培养、胚胎移植等技术培育新个体。该技术已取得突破性进展,1997年国内外先后繁殖出无性繁殖的猴、羊和小鼠等,1998年2月无性繁殖的良种奶牛在美国出生。另外,现在研究中普遍使用的基因敲除技术和干细胞驯化技术都是细胞工程的研究范畴。

组织工程(tissue engineering)是应用工程学及生命科学原理和方法,研究哺乳动物正常组织或病理组织结构和功能的关系,开发对器官和组织功能有保存、维持、提高作用的生物学替代物的科学。其内容包括:多能干细胞的扩增和分化诱导,以及定向干细胞分离和培养;天然或人工合成细胞外基质;具有组织器官结构形态和功能,可移植的聚合物结构。组织工程的研究方法是将体外培养的活细胞先种植到具有一定解剖学形态的支架或模板上,待细胞成活后一起移植到动物体内,随着细胞的增殖,模板或支架逐渐被分解,新生组织则在功能与形态上近似于正常组织,利于组织的修复和置换。

三、医学发育生物学的研究方法

医学发育生物学的研究方法涉及基础与临床医学以及细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等生命科学多个领域。在此仅介绍几种常用的研究发育机理的手段和方法。

1. 细胞谱系(cell line)的跟踪

细胞由导入报告基因(通过逆转录病毒、DNA注射或电脉冲转移等)来标记。此报告

基因在有丝分裂时可忠实地复制,从而不致在细胞分裂过程中被稀释。细菌的 *Lac Z* 基因就是很好的报告基因,与一种真核启动区相连接,注射后即能在受体细胞中表达。 β -半乳糖苷酶基因的转录和转译可通过 β -半乳糖苷酶催化产生的 X-Gal 溶液而查出。

现在常用的报告基因是来自发光生物体的基因,即荧光素酶(natural luciferase)基因和绿荧光蛋白质(green fluorescent protein, GFP)基因。天然的荧光素酶由萤火虫等许多发光生物的共生菌产生。荧光素酶催化一种被称作“荧光素”的底物使之发光。将荧光素与 ATP 加入可渗透的细胞或细胞提取物中时,由光电倍增管测出的闪光即表示有荧光素酶存在于表达该基因的受体细胞中。绿荧光蛋白质与水母及其他腔肠动物绿色的生物发光有关。GFP 含有一种修饰过的氨基酸(Leu-Tyr-Gly)所组成的载色中心。当 GFP 基因表达时,GFP 中的载色中心即自发形成。在活细胞中,用普通的荧光显微镜以标准的波长(紫外光)就很容易地测出该基因的产物。甚至还可以将 GFP 基因与另外一种基因连接在一起构成融合基因,再将这种融合基因置于一常用的启动区控制之下。由这种融合基因所编码的多功能的相应蛋白质的表达可通过 GFP 这部分产生的强荧光反映出来。

基因表达的时空图式可通过两种水平观察到:①mRNA 水平,通过标记的反义 RNA 作原位杂交显示;②翻译蛋白质的水平,用抗体作免疫染色显示。融合基因也是显示表达图式的有用工具。先将所感兴趣的基因连同其启动区克隆,以便能在受体中得到组织特异的表达。在导入受体细胞前,要先将所克隆到的基因与报告基因(如 *Lac Z* 或 GFP 基因)融合起来,以使有功能的 β -半乳糖苷酶或绿荧光蛋白质与所表达的基因产物结合在一起。然后往受体细胞(如受精卵细胞)导入这种构件。如果该基因带有同源异型框,其基因产物及连在一起的报告基因产物就可在细胞核内看到。GFP 部分所产生的荧光或借助 *Lac Z* 酶而显出的蓝颜色则表示有融合蛋白质存在。

2. 诱变与基因敲除小鼠

要对特定基因的功能和意义作追踪蹊迹,有效的手段是设法将该基因完全地剔除(即功能丧失的突变),或者通过引入一计划好的突变以精巧的方式影响它的功能。在某些模式生物中引入转座子(如果蝇某些品系的 P 元件),或者通过导入侧翼接上取自转座子或逆转录病毒介导插入的序列的外源基因,很容易产生随机突变(插入诱变)。但这种方法无法按设想改变某一特定的靶基因,受影响的还可能有的别的基因。如果导入的 DNA 序列与所涉基因有同源的部分且带有所要的突变,定点诱变可能得以实现。两个同源染色体中通常只有一个带有该种突变,经过多次重复和筛选,便可获得两个等位基因均有同样突变的小鼠。

培养的胚胎干(ES)细胞,通过定点诱变使特定的基因失活,可用来产生标准的“基因敲除小鼠”。然后将这种 ES 细胞注射到小鼠胚胎中,则有可能发育成小鼠的各种类型细胞(包括生殖细胞)。将这种动物进行配种,其生殖细胞(卵子与精子)是来源于该 ES 细胞的动物,则将会把该突变基因传到其后代。经过常规的回交则可获得纯合型突变。

3. 转基因动物

人们为查明某个基因的功能及其与遗传性疾病的关系而设计了这类实验。大多数探

索性研究可以用小鼠来进行,方法类似于引入突变。借助与逆转录病毒的生物感染或诸如显微注射的物理方法,可以将某一工程基因构件装进小鼠的 ES 细胞中。这种构件往往含有介导插入的序列和另外一个对某种抗生素提供抗性的基因,以有助于对转染成功的 ES 细胞进行鉴定。随后,将筛选出的 ES 细胞引入胚泡中。若此类细胞参与生殖细胞的形成,转基因的卵子或精子就可加利用,通过子代的自交则会获得异合型或纯合型转基因的动物。人们对转基因小鼠的发育状况进行观察和分析,找到此基因的表型(phenotype)变化,最终可以确定功能基因在人体发育中的真实意义。

4. 差式筛选技术

“发育有关”的基因就是参与发育控制的基因,或者是其产物(mRNA 或蛋白质)可用作推进细胞分化的特异性标记。差式筛选技术(differential screening techniques)的原理是从分离不同发育阶段的或身体各部分的 mRNA 开始,在相应提取物中绝大多数的转录物是相同的,无须作进一步的分析,所感兴趣的是少数有转录差异的 mRNA。利用这些 mRNA 或其中的片段,可以查明为发育阶段或身体部分独特的基因,以待进一步的研究。甚至物种独特的基因也可查明。但是差异表达的基因的生物学意义单从基因本身是不能明了的,须采取定点诱变或定点过量表达等方法了解这些基因的功能。

第二节 医学发育生物学的发展史

一、发育生物学发展中几个重要事件

亚里士多德(Macedonian Aristotle, 公元前 384~322)是第一个系统地从事发育学研究的人。他不仅是一个博学的哲学家,还是一个热忧的自然主义者。对于有机体是如何产生的,他提出了四种可能:①自发地产生于腐败物,因为当时人们认为苍蝇和爬虫可能来自腐败物质;②出芽产生;③雌雄同体;④两性生殖。在他看来,卵子是卵生动物的繁殖工具,哺乳动物、人及一些其他的胎生动物没有卵,而是雌性向后代提供均匀物质,雄性提供精液,精液才是后代形体形成的起因。

自 1860 年以来,有了大量的重要发现,实验胚胎学、细胞生物学、遗传学的时代开始到来。发育遗传学的第一个先锋就是魏斯曼(August Weismann, 1834~1914)。他预见到了基因的重要性,提出了染色体的自我复制决定子的假说,并在 19 世纪 70 年代被 Walter Flemming 和 Eduard Strasburger 证实,前者发现了细胞的有丝分裂(mitosis),后者根据染色体的行为将有丝分裂分为前期、中期、后期和末期。20 世纪初,Hans Driesch (1867~1941)研究了海胆卵,标志着现代实验生物学的开端。他把受精卵分裂形成的两个姊妹细胞(分裂球)分离开来,分离的细胞可产生完整的海胆幼虫。他认为,一个细胞将来的命运是由它在整体中的位置所决定的功能,每一单独的基本发育过程不仅仅有其本身的特异性,而且有其整体中的位点特异性。这就是他的位置信息学说。另外,

Wilhelm Roux (1850~1924)用青蛙卵所作的研究和 Thomas Hunt Moran (1866~1945,于1933年第一个获得诺贝尔奖的生物学家)建立的遗传学领先模式生物——果蝇(*Drosophila*),以及 Hans Spemann (1869~1941,1935年诺贝尔奖获得者)用外科手术方法分离两栖动物胚胎及胚胎不同部分之间相互诱导性研究,对发育生物学的研究产生重要的影响。

二、医学发育生物学的发展

1953年 Watson 和 Crick 继摩尔根(Morgan)染色体学说以后,提出染色体中 DNA 的双螺旋结构。现代遗传学进一步证明,DNA 分子上碱基的排列顺序带有有机体合成蛋白质的密码,并把能指导某一蛋白合成的 DNA 片段称之为基因。这些发现把发育生物学带入分子水平时代。直到 1956 年,Tjio 和 Lewan 才确定人胚胎细胞有 46 条染色体。随后 Moore 发现 Down 综合征、Turner 综合征患者的细胞染色体数目异常,证明先天性疾病是由于基因的缺失和变化引起人体发育不良所造成的。

由于人们对人体胚胎发育的不断认识以及分子遗传学、分子生物学、生物化学不断用于胚胎发育的分子机制研究,使得人类产生了认识自身和完善自身的愿望。从此,医学便与发育生物学的联系日益密切。通过研究人们意识到,除了遗传病和胎儿畸形外,许多临床常见病(如免疫性疾病、肿瘤、内分泌疾病和心血管疾病等)的病因分析都要运用发育生物学的理论、观点和方法,以便了解人类疾病的实质以及发现诊断和治疗疾病的有效办法。

第三节 医学发育生物学与其他医学学科的关系

医学发育生物学是一门十分活跃的学科。它的产生有赖于其他学科的发展,与许多医学基础学科和临床学科关系密切。

人体胚胎学是研究生殖细胞发生和胚胎发育过程、发育规律及胚胎与母体的关系,大多涉及胚体组织形态的变化。近年来,胚胎发生过程的研究所涉及的问题则多为细胞分化、细胞与细胞间和组织与组织间的相互诱导、相互影响及基因调控,同发育生物学密不可分。所以,医学发育生物学是以人体胚胎学为基础的。

早期发育生物学就是建立在卵细胞的观察和研究上的,后来的细胞分化和分裂研究也是建立在细胞生物学的研究基础上的。因此,很多发育生物学家同时也是细胞生物学家。如 Holtfeter J, Hamburger V 和 Paul Weiss 等研究细胞特性时是细胞生物学家,探讨细胞间相互诱变作用时便是发育生物学家了。

医学发育生物学不仅研究人体正常发育的机制,还探讨人体的异常发育变化。对于肿瘤、艾滋病、畸形发生的机理研究,临床医学和发育生物学同样受到关注。由于人类基因组研究计划的顺利完成,人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疑难疾病的必要理论基础。关于受精和早期胚胎发育机制的

研究是计划生育、优生优育工作的理论基础。

医学发育生物学与生物化学、分子生物学、医学遗传学等医学基础学科和儿科学、生殖工程学、肿瘤科学、优生优育等临床学科有密切联系。这就要求将分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、生理学、解剖学、胚胎学、免疫学等相关生物学科的知识融会贯通,整合起来形成完整的知识体系。只有这样,我们才能在医学发育生物学研究中所作为。

(刘厚奇)

参 考 文 献

- 蔡文琴,李海标. 1998. 发育神经生物学. 北京:科学出版社
- 桂建方,易梅生. 2002. 发育生物学. 北京:科学出版社
- 黄秀英,劳为得,郑瑞珍等译. 1998. 发育生物学. 北京:高等教育出版社
- 张红卫. 2001. 发育生物学. 北京:高等教育出版社
- Anderson KV, Ingham PW. 2003. The transformation of the model organism: a decade of developmental genetics. *Nat Genet*, 33 Suppl:285~293
- Brand T. 2003. Heart development: molecular insights into cardiac specification and early morphogenesis. *Dev Biol*, Jun, 1,258(1):1~19
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. 2003. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution. *Nat Genet*, 33 Suppl:266~275
- Cleaver O, Melton DA. 2003. Endothelial signaling during development. *Nat Med*, 9(6):661~668
- Keller R, Davidson LA, Shook DR. 2003. How we are shaped: The biomechanics of gastrulation. *Differentiation*, 71(3):171~205
- Steidl U, Kronenwett R, Martin S, Haas R. 2003. Molecular biology of hematopoietic stem cells. *Vitam Horm*, 66: 1~28

第二章

医学发育生物学的模式生物

多细胞生物在胚胎期复杂的发育变化和调控一直是困扰研究生物个体发育的科学家们的难题之一。对于人类来说,情况就更是如此。胚胎生长的本质是一个细胞不断分裂、迁移并在空间上发生巨大形态变化的过程,越是形态复杂的生物,其发育中细胞间关系的变化也就越剧烈。此外,虽然所有细胞都来自于同一个受精卵,但从发育的较早时候开始,它们就走上了不同的分化道路。成体中每个细胞都有一段自己独特的历史,总括起来就构成了个体生命。对复杂生物发育的解读是一个细节纷繁、难以入手的事情。

早在 20 世纪初期人们就发现,如果把关注的焦点集中在相对简单的生物上,则发育的难题可以得到部分解答。因为这些生物的细胞数量少,分布相对单一,变化也较易观察。由于进化的原因,细胞生命在发育的基本模式方面具有相当大的同一性。因此,利用位于生物复杂性阶梯较低级位置上的物种来研究发育共同规律是可能的。当从不同发育特点的生物中发现共同形态形成和变化特征时,发育的普遍原理也就得以建立。因为对这些生物的研究具有帮助我们理解生命世界一般规律的意义,所以它们被称为“模式生物”。在发育生物学的形成和发展过程中,许多划时代的突破往往与一些模式生物相关。特别是 90 年代分子发育生物学兴起后,模式生物显得更为重要。本章将着重介绍现今仍广泛用于发育生物学研究的几种典型模式生物的生物特性及其被用做研究模型的原由。

第一节 海 胆

海胆(sea urchin)是海洋中一类比较常见的棘皮动物(无脊椎动物),其外壳上生有许多可动的棘,形似刺猬,也有人称之为“海刺猬”。全世界现存的海胆种类大约有 850 种。海胆在海洋中的分布范围比较广泛,自寒带至热带,由潮间带直至水深 5 000 m 以下的深海海底,无论是岩礁、砂砾海底的石上礁间,还是泥沙海底的泥沙层中,几乎都可以发现它们的踪迹。

海胆是第一个被用作发育生物学模式生物的动物,它的胚胎对早期发育生物学的发展有举足轻重的作用。海胆不仅有美丽透明的胚胎,更因为能激发许多有关生殖的想法,而成为研究极早期发育的很好材料。图 2-1 是海胆由卵裂至形成长腕幼虫的发育图谱。海胆囊胚由 1 000 个左右单层细胞构成。这些细胞的细胞质分别来自受精卵不同的区域,所以细胞表现出不同的大小和特征,因而它们的发育命运各不相同。预定的中胚层位于植物极的中央,与它相邻的为预定内胚层区,其余部分均为预定外胚层。在囊胚细胞的外表面附着一层胞外透明层,而内表面附有细胞外基质。早在 1875 年,奥斯卡·赫特维格(Oscer Hertwig, 1849~1922)就开始以海胆为材料研究受精过程中细胞核的作用。