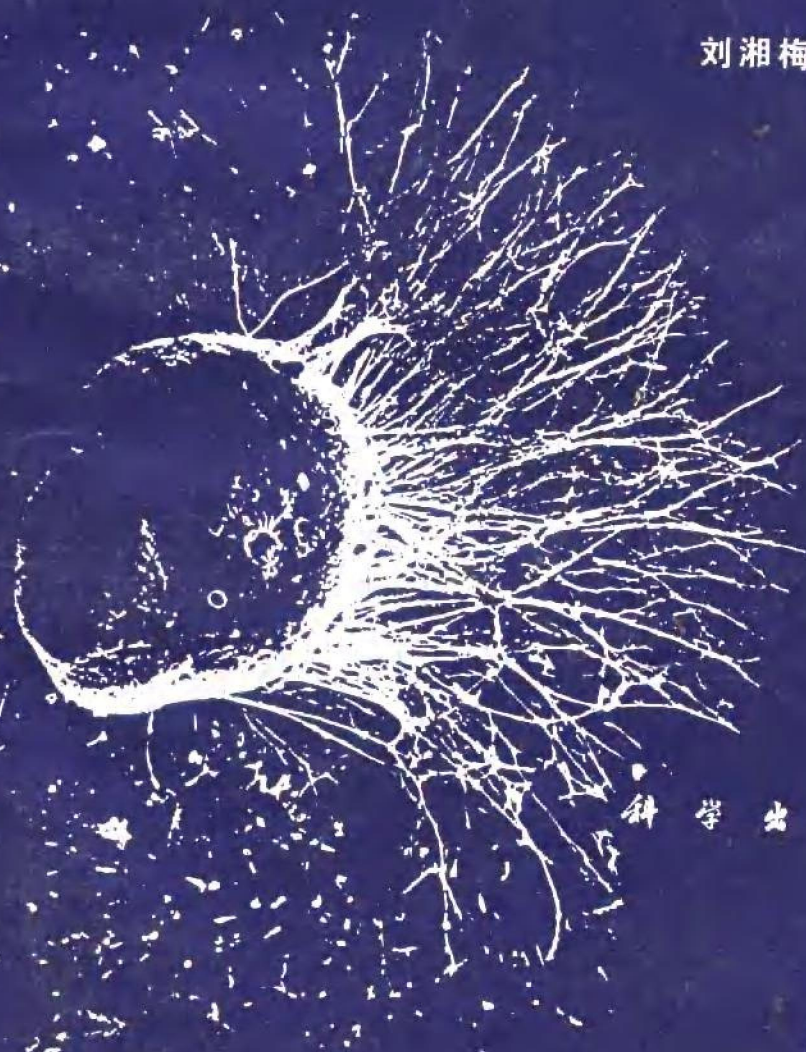


神经生长的生物学 与病理学

刘湘梅 著



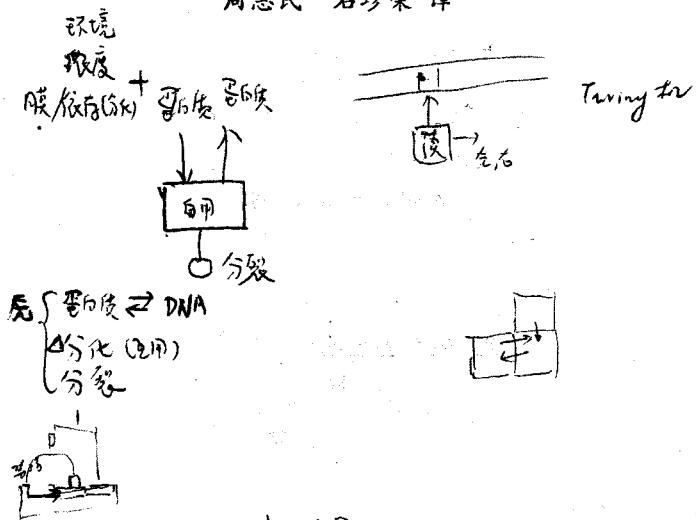
科学出版社

Ab. 1

神经生长的生物学与病理学

刘湘梅 著

周惠民 石珍荣 译



史起

科 学 出 版 社

1 9 8 5

内 容 简 介

神经系统的组织发生学、对损伤的反应及其再生是当今生物科学中的重要课题之一。它既有理论上的意义,又有实践上的意义。本书阐述神经系统各种联系的构成及其维持,并且讨论神经组织如何适应创伤及疾病,以及神经再生的情况。本书是在综述700多篇文献的基础上,以作者本人的研究工作阐述论证神经系统的统一情况及其对损伤的适应及修复。内容简洁明了,有独到见解。可供从事发生生物学、神经生物学、神经病理学工作者以及神经病学医师及其他临床医师参考。

H. Mei Liu

BIOLOGY AND PATHOLOGY OF NERVE GROWTH

Academic Press, 1981

神经生长的生物学与病理学

刘湘梅 著

周惠民 石珍荣 译

责任编辑 施兰卿

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

*

1985年8月第一版 开本:850×1168 1/32

1985年8月第一次印刷 印张:10 3/8

印数:0001—5,100 字数:274,000

统一书号:14031·84

本社书号:4079·14

定价: 2.95 元

我 31 日 4 号。同庚。并行的与 5 号及 6 号不同。

總說明由原稿錄示 (查原稿. 註制訂)

院政大元 1100 2000 2000 2000

3. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 8

所自也

大南66-1-1

高等动物的神经系统极其复杂，因而有必要将神经科学分为许多分科。研究者容易受他们使用哪些工具或手段的影响，而建立起片面的观点。因此，在我们的面前有了大量的、但经常是零散的、有时是相互矛盾的资料。[对于我们理解如此之少的一种事物，我们从来还没有如此之多的资料]。我们忽视了神经系统虽然复杂，但它却是一个连续的整体，也忽视了神经细胞和非神经细胞之间有高度的相互依赖性和相互作用性。被遗传因素和环境因素所决定的神经组织的行为有它内在的道理，只有通过研究神经系统的最初形成直到其细胞的死亡，才能对这些有所理解。

在本书中,我立意要从事一项艰巨的任务,去涉及一般细胞之间的,尤其是神经元-胶质细胞之间的相互作用的生化基础。细胞在环境中是如何表现自己的?而环境又是如何反作用于细胞的?神经的生长和成熟的分子机制是什么?信息是如何接受和传送的?防护和修复的活动是通过哪种联系进行的?随着应用从胚胎学、组织培养、化学、组织学、再生等方面的研究中得到的资料,正在开始建立一个统一的关于神经生长、神经行为和神经构成的概念。我认为我们可以对于全部情景有个新的看法,因为重要的新的资料(虽然其中有些表面上看去似乎与神经科学并无联系)理应使人产生新的和深透的理解。

本书先简要讨论神经的胚胎发育。这对理解神经细胞和支持细胞经过分化所获得的特异化学标志是必不可少的先决条件。促

使细胞识别和细胞相互作用的细胞标志,是在神经系统形成之前,由细胞和分子发生的变化所精确决定了的。第二章和第三章讨论神经元的成熟过程,髓鞘形成以及它们与靶组织的整合过程。并且从形态学和生物化学的角度,探讨了决定神经与肌肉互相配合的诸因素的诱导和本质等有争议的问题。

本书的后半部分集中讨论对损伤的反应。在它之前,先讨论了低等动物再生的基本原理。多方面的科学证据表明,人类虽然在躯体和头脑上是独一无二的,但在生存的基本水平上,人类则距离自己的低等祖先并不太远。根据它们的“经济效果”、简单性和对生存的价值,已出现的这些特征发展成了比较高级的形式。我想说明神经科学的两个中心问题:即神经的构成(它由细胞间的相互作用所控制)和对损伤的反应(这对其生存是必需的)。这两个方面在细胞水平和分子水平上互相联系;它们在各种动植物之中是以同一种生物物理原则在起作用。

本书的主要目的是叙述一个在生物学上是统一和连续的事物。因此,重点在于全面的情况。对于那些单个因素谈论的深度,只以能理解全部过程为限,这样即可看出单个的因素在维持整体中是如何奇妙协同工作的。我有意避免电报式地引证参考资料,但对有关各主题的历史做了简短的回顾。

本书叙述的神经生长、再生和神经疾病的现象,与现今所知的并无很大不同。但是,读者会在许多地方看到我个人的见解,它可能与某些流行的和教学中的观点有根本的不同。这些观点是在试图揭示生物体内在的合理的连续性时产生的。Lewis Thomas 曾说:“每个重大的进展都是通过抛弃了教条而取得的。”这可能是对的。我希望这个新的尝试会成为神经科学领域中一个新的发展的开端。

目 录

| | |
|------------------------|-----|
| 前言..... | iii |
| 第一章 胚胎发育..... | 1 |
| 一、胚胎早期 | 2 |
| 二、中枢神经系统的组织发生 | 12 |
| 三、周围神经系统的结构 | 34 |
| 第二章 神经生长的生物学..... | 54 |
| 一、髓鞘形成 | 54 |
| 二、神经-肌肉的相互作用 | 64 |
| 三、组织发生中的神经元死亡 | 79 |
| 四、神经生长因子 | 82 |
| 第三章 发育过程中的诱(向)神经性..... | 91 |
| 一、细胞膜的糖蛋白 | 92 |
| 二、细胞的识别和聚集 | 98 |
| 三、细胞识别和形态发生 | 102 |
| 四、神经的识别 | 104 |
| 五、诱神经性的概念 | 107 |
| 第四章 再生的基础..... | 139 |
| 一、无脊椎动物的再生 | 139 |
| 二、两栖类肢体的再生 | 142 |
| 三、伤口的愈合 | 149 |
| 四、再生细胞的来源 | 156 |
| 五、生物电场 | 160 |
| 第五章 外周神经对损伤的反应..... | 167 |
| 一、继发于创伤的神经退变 | 167 |
| 二、急性炎症 | 176 |
| 三、对吞噬细胞来源的争议 | 184 |
| 四、外周神经的再生 | 193 |

| | |
|------------------------|-----|
| 五、轴突反应 | 219 |
| 六、轴突运输 | 224 |
| 七、对毒性和代谢性障碍的反应 | 236 |
| 八、肥大性神经炎的现象 | 242 |
| 九、小结 | 244 |
| 第六章 中枢神经系统对损伤的反应 | 246 |
| 一、脑对损伤的反应 | 246 |
| 二、脊髓对损伤的反应 | 257 |
| 三、中枢神经系统的再生 | 261 |
| 四、再生时的诱神经性 | 269 |
| 参考文献 | 282 |
| 索引 | 315 |

① 轴突反应 - 轴突反应 轴突反应 轴突反应

② 轴突反应 轴突反应 轴突反应 轴突反应

第一章 胚胎发育

是什么力量使神经系统完成如此奇妙的工作？这种力量蕴藏在每个神经元的独特的性能中，蕴藏在数以百万的神经元之间以及它们与靶组织之间所形成的复杂而有序的联系之中。近年来，由于进行了深入的研究，我们才开始看见了不同种动物的神经系统在发育和结构布局上综错复杂的现象。

研究神经病理学及神经再生的科学工作者，往往对胚胎学不感兴趣，部分原因是由于胚胎学的复杂性。要知道某种细胞的胚胎起源对说明其日后某些行为很是重要，因而具有深远的意义。胚胎学与再生极其相似，因此，对神经再生有兴趣的科学工作者，必须对神经系统的细胞以及与其有关细胞的起源及发育过程有某些基本的了解。显然，要了解神经的发育病理学，必须具有神经胚胎学的知识。只就发育神经生物学来说，除非将一个机体的生活史做为整体，有个全面的观察，否则，诱导神经联系的因子，鞘细胞的起源以及它们与神经嵴的关系等等现今尚未解决的一些课题，将仍然会笼罩在神秘的气氛中。

由于高等动物的神经系统难以进行实验，所以大多数胚胎学的研究都在两栖类及鸟类中进行。在上个世纪中，积累了大量有关胚胎发育中形态发生进程的资料。实验胚胎学者利用精细的显微手术，将胚胎的许多部位分离或合并，做出了许多惊人的结果。这些先驱的实验工作者，对我们了解胚胎学进程的动态性质起了很大作用。

Harrison 发明的组织培养技术，为生物学者开创了一个新的境界。这种技术把复杂的神经系统简化到可以观察有限数量的活的、并在控制环境下的神经元这样的水平上。神经元的生长方式，它们和鞘细胞之间的关系，以及它们对生长及抑制的体液因素的反应等基本知识已得到解释。

组织培养技术尽管提供了极大的有利条件，但我们必须知道它也有局限性。主要的缺点是离体细胞和活体细胞的表现并不完全相同。组织培养中的神经元能够聚集和生长，对生长因子及抑制因子有反应，甚至能形成突触并且发生髓鞘化。然而，神经元在组织培养中所做不到的，就是形成一个有功能的脑和脊髓。在组织培养中缺少的成份就是那种神秘的力量，称做形成者，没有它，神经元就如同一个个散开的砖堆，而不是一座房子。通过胚胎学研究，见到形态发生的进程型式极为美妙恒定，我们间接地认识到存在着这种组织化的力量。但是使几代研究者迷茫的这种力量也还使我们迷惘。

在下面，我们要讨论最为必要的胚胎早期发展过程的基本事实，以及神经系统各种细胞成份的组织发生学的改变，以便能提出设想或探索对有矛盾的资料做出更为有理解的解说。比起细节及差别来，我们更重视综合已知发育步骤的各个方面。也要严格地讨论组织培养的应用与限制，以及过去应用的一些实验方法的一些缺点，希望这样能为我们后面的讨论提供必需的基础。

由于神经系统中的非神经细胞的命名不一致会引起混乱，所以下面列出本书所用的一些名称的定义。

胶质细胞：神经系统中支持细胞的总称；中枢神经的胶质细胞包括星形细胞、少突胶质细胞及小胶质细胞，周围神经的胶质细胞包括神经鞘细胞、神经内膜及神经束膜纤维母细胞。

卫星细胞：在中枢神经系统及周围神经节中，围绕着神经元核周体的细胞。

神经鞘 (neurolemma) 细胞：围绕周围神经轴突并形成髓鞘的细胞；也称为雪旺细胞或鞘 (sheath) 细胞。

一、胚胎早期

(一) 卵

受精时，卵显得似乎很简单。细胞浆含有一般的细胞器，并且

随种属而异含有不同量的卵黄。除了形体大以外,无论从形态上还是化学组成上,卵都难以和其它细胞区分,然而这种细胞却具有形成体内各种组织的潜力,因而称为“全能性”。它和“多能性”不同,多能性的细胞能产生许多种细胞,但不是所有的各种细胞。

⑦ 即使在受精之前,卵内已出现了重要的发育性改变。在蛙卵中,胞浆的成份有一个移动的时期,从而胞浆内的物质分布得不均匀,就称这个卵已发生了极化。动物极含有高浓度的 RNA 及糖元,而植物极含有高浓度的卵黄物质。根据色素的型式,在肉眼下可区分出卵的两极;在每一种动物,卵有其特征性的色素型式。在蛙卵中,动物极色深,植物极色淡。海胆的卵,在赤道之下对着植物极的区域,环绕以浅色带 (Chen, 1967; Ebert 及 Sussex, 1970; Graham 及 Wareing, 1976)。卵有区域性区分,说明了为什么经过几次分裂,来自两极的卵球或子细胞在性质上就有了差异。

可以从外来因素中找到使卵建立极性的机制。我们知道墨角藻 (*Fucus*) 卵的极性可受一侧性照光及介质中 pH 值的影响;卵向酸性侧生长,并向背光侧生长(见 162 页)。如果将许多卵放在一起,它们就在面向其它卵的那一侧生长(图 1)。显然墨角藻卵产的一种可扩散的化学物质,使胞浆发生流动并且建立极性。鸟类

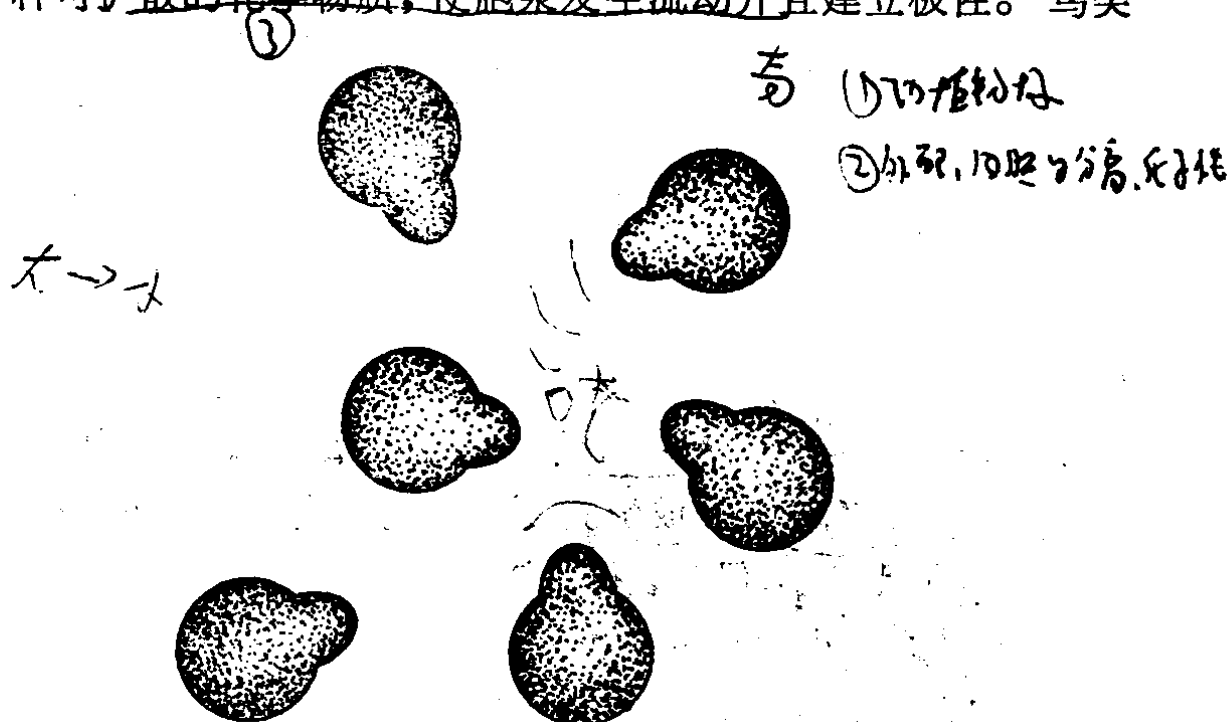


图 1 一群海藻墨角藻卵互相相对着萌发——群组效应 (group effect)。

及哺乳类的卵受输卵管保护故不接触日光及海水。可以设想, 输卵管被覆的粘膜分泌的化学物质中含有影响极性改变的种种因素。

(二)早期分裂

在一开始, 卵分成一些不可见的区域, 每个区注定要形成某一种特化的组织。早期胚胎学者利用海胆及两栖类的卵有独特的色素型式来区别卵的极性。此外, 曾用活体染料来标记卵的特殊区域, 这样就可以在以后的各期中, 追踪胚胎细胞的结局及最终的部署。

① 在海胆卵受精时, 精子进入有色素的动物极。第一次分裂是沿着动植物轴 (图 2)。因此, 分裂球或子细胞在质上及量上都是相等的。第二次分裂仍按第一次分裂的面; 四个分裂球的核及胞浆的成份均相同。如果在这一阶段将这些细胞分开, 每一个细胞都能发育成一个小的但是完整的胚胎 (Bodemer, 1968; Ebert 及 Sussex, 1970)。

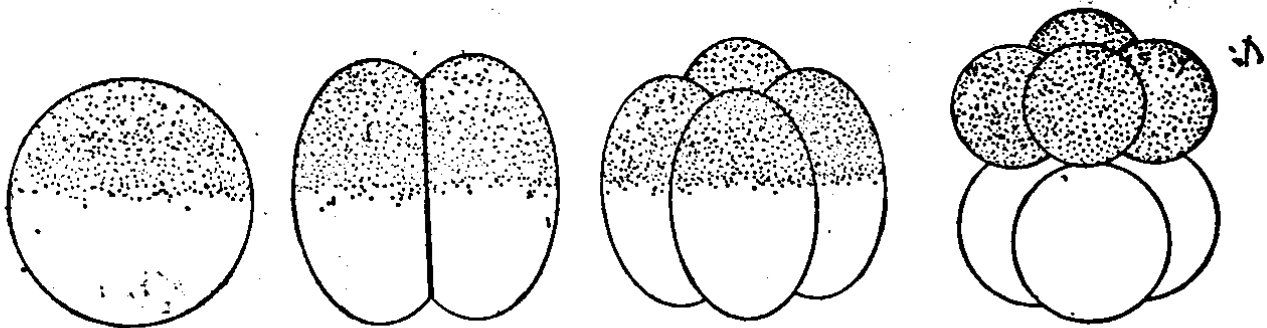


图 2 蛙卵早期的分裂。第一次和第二次的分裂是垂直的, 贯穿动物、植物轴。第三次分裂是水平的, 形成了 8 个细胞, 4 个在动物极, 4 个在植物极。

② 第三次分裂的方向与前两次的垂直, 因而就在动物极及植物极各有四个细胞。动物极继承胞浆的色素部分, 而植物极含有较多的卵黄及其它未知的成份。两个极的细胞的表现也不相同; 动物极的细胞比较小, 但分裂得比植物极的细胞快。

受精后 16 小时左右, 胚成为球形, 称为“囊胚”, 其中部出现一个腔, 称为“囊胚腔”。在囊胚期之末, 出现强烈的细胞活动, 而导致广泛的细胞移动并形成原肠胚。

(三) 原肠胚形成

① 用活体染料人为地标记卵特殊的胞浆部位，就可能追踪这些特殊部位发育的结局。在两栖类的囊胚中，在赤道下方，朝向植物极出现一个色暗的裂隙，其周围的细胞变得很活跃。② 通过集中及折皱，位于囊胚表面的细胞就移向胚胎的内里，而原来位于赤道之下的细胞就到达胚胎的里面，成为原肠（或原始的肠）的被衬（图3）。

原始间充质细胞（间叶细胞）是从海胆卵的植物极形成的。这些细胞移动得很活跃，并与囊胚的内壁分离，通过阿米巴运动，沿着囊胚腔内面的被衬到达外胚叶下面。间充质细胞就夹在外胚层及新形成的内胚层之间，后来形成体节及骨骼。位于胚孔背唇的细胞内陷，到达外胚层中线之下的一个部位，成为脊索，其两侧有中胚层细胞。同时，动物极外胚层的细胞扩展包绕了胚胎的整个表面。

在原肠胚的末期，三个胚层已经形成，每层均来自卵的特定部位。动物极形成外胚层，大部分中胚层来自植物极，而内胚层则是在赤道下的部位通过向内折皱形成的。

鸡和哺乳类的胚胎发育，甚至在开始的阶段就和两栖类的不同。对鸡胚的研究比对哺乳类的要透彻得多；但是，因为最初的分裂和原肠胚期的开始是发生在鸡的输卵管内，由于技术上的限制，所以关于鸡胚的资料也不完全。在鸡胚，动物极和植物极之间看不出明确的分界，但发育的胚胎的轴总是和卵的轴相垂直，由此可以看做极性的标志。

在分裂的早期，鸡胚中细胞分裂的面不规则，也不对称。形成称为“胚盘”的一个小团，漂浮在卵黄上面。当卵排出时，胚盘已有几层厚，并分成两个区域，上（外）胚层（epiblast）及下（内）胚层（hypoblast）。孵育数小时后，在胚盘的后端出现一个纵向的变厚区——原条。原条的前端有一个凹陷，称为 Hensen 氏结。通过这里，细胞集中并向卵的内部移动。原来位于胚盘后半的细胞通

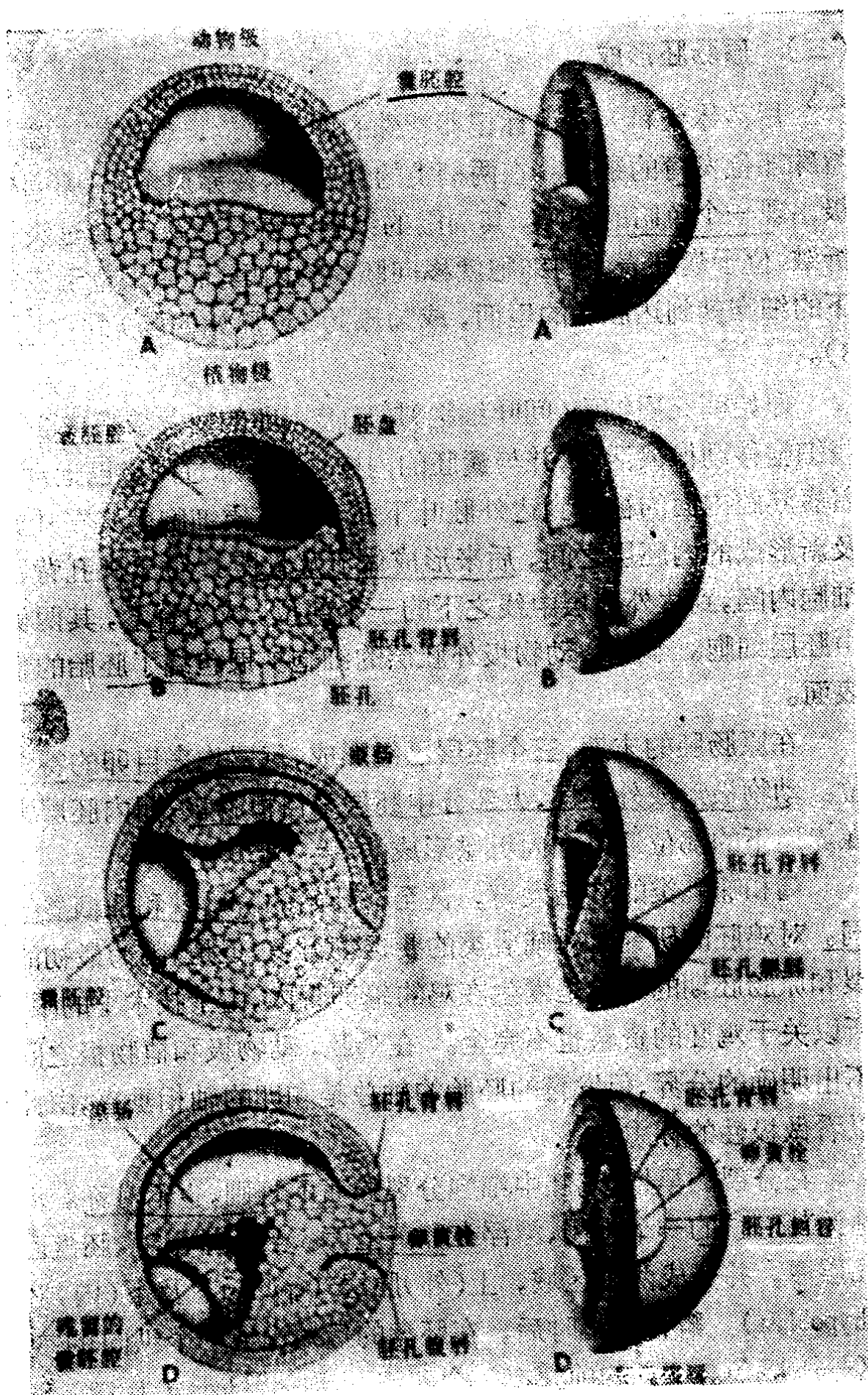


图3 蛙胚4期的组合图。(A)晚期囊胚。(B)早期原肠胚。(C)中期原肠胚。(D)晚期原肠胚。(自 Balinsky, 1970)

过原条内陷,在胚胎的内部向两侧扩展,形成内胚层及中胚层。因此,鸡胚的原条相当于两栖类卵的胚孔,因为它形成细胞由胚胎表面向胚胎内部迁移的道路。细胞从上胚层大量地向胚胎的内部迁移,一直持续到孵育的第二天,这时开始了原始的神经系统的形成。

(四) 神经的形成

神经系统的形成要靠原肠胚期的完善结束。如果原肠胚期受到阻碍,神经系统就不能发育。

主要通过 Spemann (1938) 的首创工作,我们知道了在两栖类诱导神经组织的重要部位是胚孔的背唇。这个部位的细胞向胚胎内部移动形成脊索及中胚层,并且被命名为脊索中胚层。Spemann 曾证明,把一部分这种组织,移植到体壁其它部位的外胚层下面时,它能诱导形成一个新的头部。Saxén (1961) 证实神经的诱导与可弥散的物质有关,在没有直接接触的情况下也能起诱导作用。用一个有孔的滤器使胚孔背唇的一部分组织与外胚层隔开,仍然能诱导形成神经系统。同样,脊索中胚层在其中生长的条件培养基,能在试管中诱导神经细胞及色素细胞的形成 (Saxén, 1961; Saxén 和 Toivonen, 1962)。

在鸟类及哺乳类,神经系统是由脊索所诱导,是从原条的前端发生的。在鸡胚孵育 16 小时后,神经系统是一个卵圆形变厚区,称为神经板。由于还不清楚的某些原因,微管在胞浆内有了一种排列,使神经板内细胞的形状有所改变;神经板的边缘逐渐高起,并在中线处融合起来,形成了神经管。神经管的闭合发生在第二天;在第一颈部体节与未来的脑交界处开始闭合,并向前后两侧进行。在胚胎形成 14 个体节时,神经管除了前后两端称为神经孔的部位外,均已闭合。

孵育 48 小时,鸡胚就有了 48 个体节,能看到心跳,脑部呈囊样外观,并分成几个部分。

(五) 可塑性及定型性

有许多实验证实了在发育进行之中，胚胎细胞的多能性逐渐受到限制。通过对两栖类卵的研究，对胚胎定型的时间表提供了重要的资料。当将卵纵行分开，或在两个细胞阶段分开时，每个细胞都能发育成完整的胚胎。如果将卵水平分开，使动物极及植物极分离，每半都能受精；动物半能发育到囊胚期，但不能形成内胚层及中胚层。而植物半能形成一个具有内胚层被覆的消化道、骨骼及中胚层组织的不完全的幼体。这种实验说明胚胎在四个细胞期之前，或细胞仍含有动物的及植物的两部分之前，还保留着全能性。

许多化学物质可以改变卵的动物极和植物极的形态发生潜能。最熟知的例子是锂和硫氰化钾的作用。在正常情况下只产生外胚层组织的囊胚的动物极，如果在含有氯化锂的海水中培养，它就能被诱导形成肠、骨骼及内胚层；这一过程叫做植物化。相反，植物部分经硫氰化钾处理后能“动物化”（Chen, 1967）。这些现象已被许多研究者所证实，但还不清楚其真正的机制。

鸡的早期原肠胚的发育潜能似乎比两栖类的大。纵切或横切鸡的早期原肠胚，每一部分都能形成完整的胚胎，从一个胚盘能发育多到5个胚胎。这些实验资料表示“组织者”的影响在鸡胚内扩展的范围较大（Lillie, 1940; Spemann, 1938）。

在囊胚期，细胞仍保留有很大的可塑性。在这一时期，如果将外胚层细胞移植到其它部位，它可以发育成许多类型的组织。将未来应该成为眼睛的部位，移植到身体其它部位，它会根据周围不同的新环境而发育成表皮、神经组织、鳃和听泡。同样，将未来的神经组织移植到新的部位时，可以成为表皮、眼及其它外胚层组织。

在囊胚期之后，胚胎细胞的可塑性逐渐丧失，所以形成了三个胚叶时，认为细胞已有了限制。如果把将来成为眼睛的组织移植到一个新的部位，它只能形成眼睛，而将来成为脑组织的只能发育

成神经组织。神经胚期建立起来之后,细胞的未来就已经被决定;如果在这一时期切下一块肢芽,它就会自我分化成为一个肢体,含有骨、软骨及皮肤。就我所知,还没有一个实验表明在原肠胚期之后,神经组织还能被诱导形成其它胚叶所属的组织。

- A ? [早在原肠胚期,属于同一胚叶的细胞之间就出现选择性粘着。如果将两栖类的胚胎细胞分散开来,再让它们重新组合,这些细胞能按组织来源而分出类来。在形态发生期间,在正常情况下发生联系的细胞,在实验情况下也彼此接受] (Holtfreter 及 Hamburger, 1955)。Holtfreter 的经典工作证明,将分散的外胚层细胞和中胚层细胞混合时,中胚层细胞就聚成一团,外面有成层的外胚层包绕。① 中胚层细胞和内胚层细胞混合后也出现同样的现象。但是,如果将外胚层及内胚层细胞放在一起,这两种细胞就各自聚集,但这两群细胞则分开,而不发生粘着。② 这些观察有力地证明在发育的很早期,组织的特化就已经开始。而细胞与细胞之间选择性的粘着,可能有助于组织组成及形态发生 (Gustafson 和 Wolpert, 1967)。

目前许多实验资料都证明,在胚胎的早期细胞表面组成部份就已存在差别。McClay 及 Marchase (1979) 提出一种分离海胆幼体外胚层与内胚层的方法,并且制造了抗外胚层的抗体。用免疫细胞学的方法,能根据细胞表面抗原来区分外胚层和内胚层;基底膜在与外胚层分开之后,还含有外胚层的抗原。这些资料表明,化学的改变所诱导的选择性的细胞粘着是分化最初的征象,是它为以后的细胞移动、相互作用及形态发生准备好了条件。

(六) 胚胎的诱导

分化是一个发育过程,在这个时期,细胞从原始非功能性状态演化成有独特形态的,并能产生特有物质的细胞。分化状态是通过遗传物质与细胞外环境间的合作,经过一段时间逐步完成的。因为蛋白质的合成是以 DNA 提供核信息为开端的一系列复杂的步骤为起始,以产物最后在胞浆上的核蛋白体处组成而终止,所以我们应该简略地知道核和外界环境是在哪个水平上相互作用,以

及染色体如何受细胞外因素的影响。

当细胞分裂时,每个子细胞都接受了全套的染色体,它含有遗传信息,有使它合成体内任何细胞产物的编码。然而,在一个正常细胞内,只有基因组的一小部分有功能,而大部分被认为是受到了抑制或灭活。因此,分化过程可能更多的是抑制步骤而不是活化活动。

还不清楚抑制细胞核的因素或机制,但是细胞核按照来自胞浆的提示而行动则已确定无疑。前面已经提到,受精卵的核等份分裂,子细胞的核完全相同,但胞浆成份则分配不均等,因此使每个核包绕在不同的胞浆之中。此外,大量有关核移植的研究支持核的活动是受限于胞浆的观点[请参阅 Gurdon (1974) 的专著]。有一个直接的证据是,用仙台病毒把鸡红血球的核植入大鼠的肌母细胞内,能指使它合成鸡的肌球蛋白;这样,那个细胞核被它的新主人完全重新安排程序 (Guinness, 1973)。几组研究工作者 (Gurdon 及 Woodland, 1968) 已证实在核活动期间,胞浆成份实际进入细胞核内。用显微注射的方法,将提纯的和放射标记的几种蛋白注入一个细胞中,就能追踪它们的移动。业已证明核膜对大于 6 万道尔顿的分子具有很强的屏障作用, Gurdon 及 Woodland (1968) 证明,注入胞浆内的组蛋白能高度集中在核内。关于核浆相互作用的性质还有不清楚之处;还不知道它是发生在转录之时还是在转录之后[请参阅 Gurdon (1974), Graham 及 Wareing (1976), Chen (1967), Ebert 及 Sussex (1970) 等杰出的综述]。

在探讨胚胎诱导这个题目上,我们知道这种诱导需要有关的细胞之间发生密切联系。在发育阶段的小鼠唾液腺中,分支处腺上皮的表面聚集了粘多糖。如果用透明质酸酶及胶原酶将上皮与间叶组织分开,上皮细胞就聚集成团并停止生长 (Grobstein, 1956; Saxén, 1961)。很明显,间叶组织及其产物是肾小管、胰腺及唾液腺上皮生长分化所必不可少的。诱导不总是需要细胞有物理上的接触,但是细胞必须离得较近,可以借分子的弥散来交往。譬如,当上皮与间叶成分被带孔滤器所隔开时,诱导和分化仍能正常进