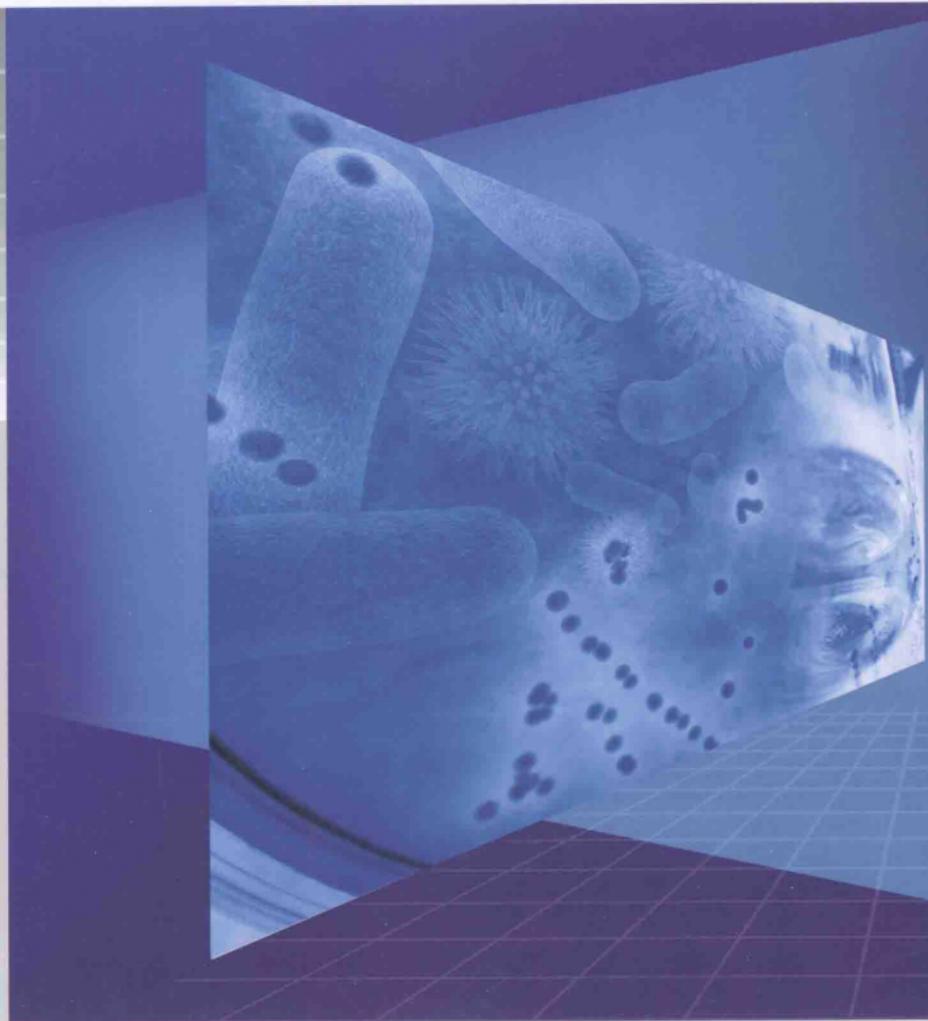


现代生物化学工程丛书

发育生物学基础

王善利/编著



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

现代生物化学工程丛书

发育生物学基础

王善利 编著

图书在版编目(CIP)数据

发育生物学基础/王善利编著.—上海:华东理工大学出版社,2014.2

ISBN 978 - 7 - 5628 - 3792 - 3

I. ①生… II. ①王… 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(2013)第 318306 号

现代生物化学工程丛书

发育生物学基础

编 著 / 王善利

责任编辑 / 焦婧茹

责任校对 / 金慧娟

封面设计 / 王晓迪 裴幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟新骅印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 20

字 数 / 507 千字

版 次 / 2014 年 2 月第 1 版

印 次 / 2014 年 2 月第 1 次

书 号 / ISBN 978 - 7 - 5628 - 3792 - 3

定 价 / 45.00 元

联系我们: 电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



前　　言

目前,发育生物学仍处在高速发展的形成过程,该学科的崛起始终伴随在生命科学的进展中并渗透到生命科学的所有分支。虽然相关资料纷繁,还尚未形成人们共识的属于其自身学科的结构体系。由于发育生物学主要研究多细胞生物的个体发育,而多细胞生物的个体发育最终是在漫长的生命衍化中形成的,因此本书试图将个体发育的论述放在多细胞生物衍化进程的背景中,沿着人类生命科学前进的历史走脉,从生物学思想萌芽到发育实验研究中的模式生物的建立,相继展开从其中一步步建立的发育生物学思想形成、基本知识、理论假说,以描述多细胞生物从生殖细胞的发生、受精及胚胎发育过程的基本规律、发育机理、细胞分化机制、基因调控等基本概念,勾勒易于学生理解的简洁且较完整的发育生物学基础理论的建构体系。

全书分为七(篇)部分,共 25 章。第一(篇)部分(第 1 章—第 4 章)主要阐述人类关于世界的理性认知中,一个个科学巨人的思想火花传递,汇成人类生命科学形成的历史走脉,展示由多个生命学科铸就的发育生物学学说的思想轨迹。第二(篇)部分(第 5 章~第 6 章),通过介绍几种经典的发育生物学模式生物及实验研究,相继引导出生物进化背景中关于多细胞生物胚胎发育的一些基本概念、规律、理论假说。第三(篇)部分(第 7 章~第 9 章),从配子发生、受精卵、细胞分化、胚体形成,对多细胞生物的胚胎发育进行系统概述。第四(篇)部分(第 10 章~第 14 章),通过信号分子、位置信息、胚胎诱导,阐述在多细胞生物模式建立过程中多细胞间的信号交流。第五(篇)部分(第 15 章~第 17 章),通过从分子水平揭示细胞分化的机制,阐述胚胎发育中的基因调控网络系统。第六(篇)部分(第 18 章~第 20 章),通过了解细胞运动、细胞迁移在神经系统发育过程中的作用机制,描述胚胎发育的形态发生过程。第七(篇)部分(第 21 章~第 25 章),通过了解激素作用机制、变态机制、性别决定、生物凋亡,描述在个体发育过程中若干重要的发育事件及研究。

本书的编写试图走出单纯的知识讲授,而以发育生物学理论思想形成为载体,传承人类渴望探解未知的趣旨与思想激情,激发学生深潜于自身生命之中的探索热情,并能由此渐渐扩展自己的学识视域,开启自身知识建构的自主过程。

由于编者水平有限,不妥或错误之处恳请读者批评指正。

编者

2013 年 9 月于上海

内容提要

全书分为七(篇)部分,共 25 章。第一(篇)部分(第 1 章~第 4 章)主要阐述人类关于世界的理性认知中,一个个科学巨人的思想火花传递,汇成人类生命科学形成的历史脉络,展示由多个生命学科铸就的发育生物学学说的思想轨迹。第二(篇)部分(第 5 章~第 6 章),通过介绍几种经典的发育生物学模式生物及实验研究,相继引导出生物进化背景中关于多细胞生物胚胎发育的一些基本概念、规律、理论假说。第三(篇)部分(第 7 章~第 9 章),从配子发生、受精卵、细胞分化、胚体形成,对多细胞生物的胚胎发育进行系统概述。第四(篇)部分(第 10 章~第 14 章),通过信号分子、位置信息、胚胎诱导,阐述在多细胞生物模式建立过程中多细胞间的信号交流。第五(篇)部分(第 15 章~第 17 章),通过从分子水平揭示细胞分化的机制,阐述胚胎发育中的基因调控网络系统。第六(篇)部分(第 18 章~第 20 章),通过了解细胞运动、细胞迁移在神经系统发育过程中的作用机制,描述胚胎发育的形态发生过程。第七(篇)部分(第 21 章~第 25 章),通过了解激素作用机制、变态机制、性别决定、生物凋亡,描述在个体发育过程中若干重要的发育事件及研究。

本书适合于生命科学等专业或相关专业的本科生、研究生等的教学用书,也可供上述专业的科研人员参考。

目 录

CONTENTS

第1篇 发育生物学的思想形成——生命的询问

第1章 古老的哲思	3
第2章 生命科学的萌芽	11
2.1 生命医学	11
2.2 生物学	12
第3章 近代生命科学的兴起	16
3.1 解剖学——人体的结构	16
3.2 生命化学	16
3.3 生理学——血液循环	18
3.4 胚胎学	20
3.5 生物发生学	21
第4章 发育生物学形成	27
4.1 实验胚胎学	27
4.2 实验胚胎学的进展	32
4.3 现代遗传学	35
4.4 发育生物学——实验的、定量分析的综合模式	36

第2篇 多细胞组成的有机生命体

第5章 个体发育的基本概念	44
5.1 卵细胞	44
5.2 卵裂	45
5.3 原肠期	46
5.4 能自主的有机体	47
5.5 发育过程的发生事件	48
第6章 模式生物	49
6.1 复合管水母——“单细胞集群”的生物模式	49
6.2 盘基网柄菌——多细胞的社会性分化假说	51
6.3 水螅——集群细胞(细胞类型和数量)的增殖协调系统	55

6.4 海胆——胚胎细胞间的能级梯度	57
6.5 线虫——胚胎细胞的恒定社会谱系	61
6.6 果蝇——胚胎发育模式的构建基因	65
6.7 海鞘——卵质隔离与细胞定型	71
6.8 爪蟾——胚胎细胞间的相互诱导	76
6.9 斑马鱼	89
6.10 鸡、鹌鹑(鸟类)	92
6.11 小鼠	96
6.12 人类	102

第3篇 生命发育的基本程式

第7章 配子的发生	113
7.1 原始生殖细胞	113
7.2 原始生殖细胞的分化——卵子和精子	114
7.3 卵子	115
7.4 精子	120
7.5 从卵和精子中获得的特征性甲基化修饰模式	121
7.6 种系遗传	121
第8章 生命的起始	122
8.1 精子的顶体反应	124
8.2 卵膜上的物种特异性受体	124
8.3 识别受体的失活	125
8.4 母本线粒体的遗传	125
8.5 卵子的激活	125
*8.6 PI信号传导系统	127
第9章 胚胎发育	129
9.1 卵裂	129
9.2 卵裂的精确调控	129
9.3 卵裂的方式	131
9.4 胚胎细胞谱系	131
9.5 特定的时空次序	132
9.6 原肠形成	132
9.7 外胚层——神经胚形成	134
9.8 中胚层	139
9.9 内胚层	150
9.10 能自主的有机体	151

第4篇 生物模式的建立——细胞间信号交换

第10章 信号分子	155
10.1 形态发生决定子	155

10.2 胞质定域	155
第 11 章 细胞分化模式的渐进形成	157
11.1 位置信息	157
11.2 位置信息(信号)的起源	158
11.3 胚胎的胚轴形成	158
11.4 细胞的分化	159
11.5 胚胎细胞的渐进分化模式	162
第 12 章 胚胎诱导——细胞分化的调控方式	163
12.1 初级胚胎诱导	163
12.2 二级诱导和三级诱导	166
12.3 反应组织	167
12.4 诱导因子的鉴别	169
第 13 章 诱导区域特异差异的产生	172
13.1 同一信号分子在不同区域的不同作用	173
13.2 信号分子的浓度梯度作用	174
13.3 诱导作用中的形态发生场——诱导因子的比例混合区域	174
第 14 章 生物模式形成	176
* 14.1 形态发生场模型	176
14.2 肢发育的模式形成	178
14.3 水螅与昆虫模式中的位置信息与位置记忆	185
14.4 周期性模式的建立	187

第 5 篇 细胞分化的基因调控

第 15 章 胚胎发育的基因调控系统	191
15.1 果蝇胚胎的极性	191
15.2 躯体坐标的建立——母体效应基因	192
15.3 影响身体分节的合子基因——分节基因	196
第 16 章 胚胎细胞的基因调控程式	203
16.1 选择者基因——主导基因	203
16.2 基因的表达模式	205
16.3 基因的作用网络	207
第 17 章 细胞的分化	208
17.1 基因组等同	209
17.2 体细胞核潜能的发育全能性	210
17.3 基因组失去等同	212
17.4 基因缄默	216
17.5 细胞遗传	220
17.6 终末分化	221
17.7 程序化细胞死亡	221

第6篇 形态发生——细胞运动

第 18 章	细胞运动形成	227
18.1	细胞内运动	229
18.2	细胞的变形	230
18.3	位移运动	230
18.4	阿米巴运动	231
18.5	细胞运动的调控	232
18.6	细胞的黏着	233
18.7	鞭毛、纤毛摆动	235
第 19 章	细胞的迁移——重组合	236
19.1	原生殖细胞的大规模迁移	236
19.2	血细胞的迁移	237
19.3	神经嵴细胞的迁移	238
第 20 章	神经系统发生	243
20.1	神经系统	243
20.2	神经管和神经嵴的发生和早期分化	243
20.3	中枢神经系统	245
20.4	外周神经系统	249
20.5	外胚层板	251
20.6	神经嵴细胞的迁移命运的决定	251
20.7	中枢神经系统构建过程中的细胞迁移	253
20.8	神经连接的自组过程	253

第7篇 发育阶段的若干重要事件

第 21 章	激素	263
21.1	信号传播——细胞通信和细胞间的相互作用	263
21.2	信号分子	266
21.3	信号扩散传导方式	268
21.4	依赖于细胞接触的信号传导方式	268
21.5	激素	269
21.6	激素对早期发育的影响	270
21.7	激素系统的生理结构等级	271
21.8	激素的作用机制	273
第 22 章	变态	275
22.1	昆虫的变态	275
22.2	两栖类的变态	276
22.3	昆虫与两栖类变态的激素调控	277
22.4	变态的环境因素	281
第 23 章	动物的性别决定	283

23.1 哺乳动物性腺的发育	283
23.2 哺乳动物性别的决定	285
23.3 哺乳动物性别决定的 Y 染色体基因	287
23.4 果蝇的性别决定	289
23.5 动物其他性别决定方式	290
第 24 章 再生和更新	293
24.1 再生的几种重要形式	293
24.2 再生的机制	294
24.3 脊椎动物的修复再生和转分化	296
24.4 再生与干细胞	301
第 25 章 生与死	304
25.1 生命永存的基础	304
25.2 分子、细胞及机体衰老的原因	304
25.3 生存年限与“老年基因”	306
25.4 生物遗传的某种自杀程序	306
25.5 死亡的生物学意义	308

哲学在辨识事物与逻辑，科学在寻找事实与度量……

第1篇

发育生物学的思想形成 ——生命的询问

在莽莽苍苍的大地上,大千气象自出现生命而开始彰显意义。

然而,生命究竟生存了多久?当天地间衍化出了海洋湖泊、丛山峻岭,其间出现了人类古老的身影究竟在多少渺远的时光?

也许,我们可以把目光投向人类悠久的文明,能否逆着它最初形成的荒落影踪去寻觅某些历史记载或证据所显示出的更早时期之前人类已经出现的形迹?

我们的日常生活经验告诉我们,我们永远只能从已知去推寻未知。而我们亲历的和遭遇的所有人类文明记载的经验,都会带着我们去追寻许许多多在人类的远古萦绕,并一直激动在今日的那些对自然、万物、生命的询思……

自然悠悠变迁,万物生生衍化。伴随着体质与智力仍在不断地发生演变、进化着的人类先民们,在经历了世世代代的绵延更替,从初始的混沌里才渐渐浮现意识。散漫游走间,茫茫视野中对周围环境与目标的觉察开始渐渐清晰。当觉察在意识里渐渐聚焦,形成印象与经验,人类的知觉、认知与思维也就在这些自然岁月的印象与生活的日常经验里逐渐清醒、活跃、敏锐起来……

出于生存的需要,人类先民们对其周围自然环境具有的兴趣日益浓厚。与此同时,他们对于自然事物的洞察力也日益敏锐,开始能对周围的事物进行某种相当细致的分类与顺序安排,例如按生和熟、湿与干来进行分类等。对先民们来说,能否区分菠菜与毒漆树植物是非常重要的。而这种可以食用和不可食用的区别,是在经过一定程度的阅历和很多次的试验之后加以认知的。先民们从经验中开始懂得,一系列的制备程序能使事物从一个类别转化为另一类别,如木薯既可做成食物,也可制成毒品。木薯中含有一种亚麻昔,经过其本身所含的亚麻昔酶水解后,可以析出游离的氢氰酸而导致中毒,故木薯中含氢氰酸。木薯需要去毒,即通过浸水、切片干燥、剥皮蒸煮、研磨等才能制成淀粉等。

同样,史前的先民们在日常生活中对于生命及相关事物的认知,对生存至关重要,如医术、农业、畜牧业等,但很少留下记录。在日常生活中发明使用的石器、陶器、武器、玻璃和金属等器物身上所留下的遗迹则留下了当时人类对于自然的认识。先民们在日常生活方面的这些积累,成为人类文化的最初成果。

对于人类的生存和发展来说,人类文化的最初形成最终总是依赖于那些对生命的认知上的。火的发明、言语和抽象思维的形成,伴随着宗教和巫术的产生。人类的先民们在群居中开始具有了社会心理。在与周围的外界环境中的自然力进行的生存周旋中,人类逐渐学会驯养动、植物,形成了以农业生产为生的定居生存状态,并随之形成了一种渐趋稳定的生活方式。

随着一种稳定的生活方式的出现,新的思维模式也出现了,人类出现了新的眼光。先民们怀有的对死者的尊敬和恐惧使得他们开始精心地安排死亡仪式,其中包括尸体在处理中可能被焚化、被埋葬,或者取出某些器官后进行的保存处理。先民们在照顾生老病死或伤者的护理过程中,积累了生命、生理方面的信息,诸如呼吸、心跳、脉搏、血压、体温等,也了解了有关人体致命部位和其他一些部位的解剖知识。

这些对于生命及相关事物的认识,随着人们日常生活经验的丰富积累而渐渐丰富着,并伴随着人类科学意识的渐渐形成而孕育为一门关于生命的学说。

古老的哲思

我是谁？

人类自诞生以来就一直仰面天地，吞吐着千百世纪的沧桑，注视着莽莽苍苍……这是什么？是怎样的？为什么？所有迷惑困扰着从混沌状态中初醒的人类。

民间传说、神话、占星术、占卜术，是远古的人类开始对自己，对周边的族人、山涧、水流、野林、飞禽、走兽、天、地，以及这些事物之间关系的觉察、认识、理解的描述，也是人类对于依存其间的自身生命的诉求。

先民们在迷迷蒙蒙间寻识着自己，寻识着自然事物，寻识着事物变化的一系列的原因与结果。人类从日常生活技艺的经验积累中，开始慢慢剥离其间渗入的神秘传言，开始依据观察到的周围事物的现象去寻找原因与结果。学识开始在渐渐增长，日常经验在发生衍化，并渐渐地衍化成文明。

……早在五千多年前，人类文明沿着黄河、印度河、尼罗河、底格里斯河—幼发拉底河流域已经开始繁荣起来了。在人类文明发展中，古希腊文明的影响极其深远。公元前 2000 年前后，位于地中海东部的岛屿区域被希腊人侵占并定居下来后，形成了许多独立城邦。岛屿之间的联系主要通过航海、贸易和神话、语言进行。各地在政治、经济等诸方面都保持着独立。公元前 800—公元前 100 年间，古希腊中许多城邦之间的物质贸易开始频繁并欣欣繁荣，古希腊人广泛进行着航海、贸易等交往活动。出于航海、贸易交往的实际需要，他们思索事物时也往往是顺应自然常情。对于天地的自然变化，他们喜欢用日常生活的经验加以理解说明，以工匠操作的技艺过程来类比思考，而不是沉溺在神秘臆想中。

自然哲学的奠基人泰勒斯(Thales, 约公元前 640—公元前 546 年)是人类有史以来最早留名的数学家、天文学家和哲学家。在当时只有神话的古希腊，他最早询问“自然的万物的根源究竟是什么？”面对苍茫的漫漫神秘，他试图开始以民间常识来解答。从民间经验以求索的这一问，惊醒了人类自初世以来一直迷惘着大地和星空的目光。

泰勒斯早年是一个商人，曾游历过不少东方国家，在埃及曾跟当地祭师学习，利用日影来测量金字塔的高度，知道了埃及土地丈量的方法和规则等，并把从古巴比伦带回的几何学知识投入新的实际应用中去。他利用相似三角形的原理，设计出一种测定海上舰船间距离的新方法。在美索不达米亚(底格里斯河—幼发拉底河流域的古文明)旅行时，他学习腓尼基人的天文学，了解到腓尼基人与希伯来人区域(地中海东岸现今的黎巴嫩和叙利亚沿海，希伯来人与腓尼基人在公元前 14~公元前 15 世纪时定居于地中海滨建立的许多城邦)的英赫·希敦斯基(希伯来人)探讨万物组成的原始思想。据说他也曾利用那里的天文学文献，预言过公元前 585 年的日蚀。这样，他将古代东方的日常知识吸纳进希腊，并把当时人们认为的神秘而可怕的自然界现象转变成了一种试图进行预测的事情。他认为人们可以不必求援于超自然的力量也能够来解释当时已经知道的大多数的自然现象。通过日常观察经验已知，陆地上有河，大陆周围是海洋，地井把地下水提供给人们，天上也降下大量的水，而动植物经腐败最后也都会化

成水。于是他指出世界万物都起源于水,水是宇宙的本源,地球是漂浮在水上的圆盘,而天空则是由稀薄的水汽形成的盖子。他认为,宇宙中存在着两种力或两个过程:凝聚和扩张。通过加热,水不断地膨胀变为空气,水(注:不洁净的、含杂质的)也能不断地凝缩而合为一体变为尘土。他由此提出,世界万物都起源于水,世界是由水、土和气雾组成的。

泰勒斯的学生阿那克西曼德(Anaximander,公元前611—公元前547年)由于受到当时铁器铸造技术的影响,在老师的经验理论上再增加火。但他认为组成世界的水、土、气雾和火并不是万物的本原,例如水可以解释事物的湿性,但却不能解释火的热性。泰勒斯认为水是万物之源,但是他并没有解释为什么水会变成万物,水和其他的物质相比有什么特殊的地方。阿那克西曼德认为水的存在也需要被解释,他进一步思索提出,宇宙中还存在着某种原初物质,并不具有它所形成的水、土、气、火四种元素及其他各种东西的那些具体的、独特的性质。他将这种不确定的原初物质称作“无限”。他认为一切事物都有开端,而“无限”没有开端。万物诞生之源亦为其结束之因。世界从它产生,又复归于它。他认为世界便是由这一种被称为“无限”的不可察觉的物质形成的,这个不可察觉的物质阶段就是处于分离成诸如热和冷、干与湿等对立的性质之前的(因而它也是世界一切现象的最初的统一)。只有当受到冷与热的作用时,这种原始的材料也就形成了组成世界的那四种元素。认为无论是冷或热,都不会永远胜过对方,如同人类的善与恶,在它们之间存在着平衡。阿那克西曼德是第一个用“无限”这个名词来抽象描述的。“无限”不是指某种具体的物质性元素,而是指没有界限、没有限制、没有规定的东西。换句话说,他的“无限”这个概念是对作为本原的某种物质性东西的抽象性说明,指一切存在物的始基和元素。称它作“无限”,原因是如果它不是无限的,它就会在创生万物的过程中消耗殆尽,同时,正是由于作为本原的东西本身没有规定性,它才有可能成为一切有具体特性的事物的来源和基础。显然“无限”比水更具有般性和普遍性,更易于解释事物的无限多样性。这是阿那克西曼德的一大贡献,他在一定程度上开启了哲学用抽象概念进行思考的先河。他不愿意规定那无限的质料的性质,这表明同他前人思索具体的、感官所知觉的实体相比,他倾向于更抽象的理性思维形式。他还提出了一种关于万物是怎样从本原中产生出来的问题,提出宇宙中存在着某种不确定的原始的力,这种动力导致旋涡的形成。急剧旋转着的旋涡导致元素按照密度大小的不同而分层。因为土是最重的元素,它就趋向于留在宇宙的中心而成为大地。水盖住大地,它的外面包裹着一层雾气。火是最轻的元素,形成宇宙外部的太阳和月亮。由于宇宙中存在的旋涡的活动,使作为本原的“无限”处于永恒的运动中,是这种永恒的运动造成了从这个“无限”体中分离出对立物,如热和冷、干和湿等。他还认为,地球是一个自由浮动的圆柱体,人类只是处于圆柱体的一端表面上。他比达尔文早23个世纪表示,包括人类在内,所有的陆地动物都是从类似鱼的祖先衍化而来的。他认为最早的生命形态是在原始的温暖与潮湿的互动下自发产生的,第一批生物在类似树皮的外壳保护下,栖息于海底。陆地出现后,有些生物面临必须适应新环境的问题。人类跟其他所有的陆地动物一样,也是自水中生物衍化而来的,只有一点不同:由于婴儿出生时非常无助,因此他推测,他们在有能力于陆地生存前,必然是由其他种类的海洋生物养育的。

阿那克西米尼(Anaximenes,公元前588—公元前524年)是阿那克西曼德的学生。他认为老师宣称的原初物质是不明确的。宇宙的本原不是“无限”,而是具有定质的一种物质“气”。当“气”处于最均匀的状态时,我们看不到它。但是通过冷、热、潮湿(气的不均匀)等的运动,我们(通过它所形成的特殊事物)就能看到它。就像阿那克西曼德提出的“无限”处于持续的旋转运动中一样,“气”的运动有稀散和凝聚两种。稀释时,气变成火。凝聚时,气依次变成风、云、

水、土和石头。“气”通过稀释和凝聚的运动产生万物，万物也可转化为气。变化是由运动引起的，而运动是永恒的。阿那克西米尼指出，事物之所以成为它们现在的样子，取决于组成这些东西的气在多大程度(量)上的凝聚和扩张。

毕达哥拉斯(Pythagoras,公元前580—公元前500年)出生在米利都附近的萨摩斯岛(爱奥尼亚群岛的主要岛屿)，其父亲是一个富商，九岁时被送到父亲的家乡提尔，学习东方宗教文化，后受教于萨摩斯的诗人克莱菲洛斯门下学习诗歌和音乐，古希腊的诗歌是在乐器伴奏下吟唱的，学习诗歌除了要学习音乐，还要随着韵律和吟唱起舞。公元前551年他来到米利都等地，成为泰勒斯、阿那克西曼德和菲尔库德斯的学生。30岁时，因宣扬阿那克西曼德的物理学原理来解释自然现象引起当地反感，被迫离家。他前往埃及，进入神庙学习。从公元前535年到公元前525年在埃及十年中，毕达哥拉斯对当地语言、历史、数学、神话和宗教有了透彻了解。同时，他通过宣传和讲学也把希腊的神话和哲学介绍给埃及，赢得当地祭司阶层的尊敬和信任。直到波斯人入侵埃及，被俘虏到巴比伦生活了五年，研习了波斯人的拜火教、古巴比伦星相学和数字神话思想。离乡19年后他重回家乡，开始了“数就是神”的研究与神秘讲学生涯，创建了一个充满宗教色彩的学术社团。

毕达哥拉斯出于从小对音乐的体验与理解，认为宇宙的真实结构中包含音乐，并在音乐研究中通过用音乐中三条弦发出某一个乐音(当它在第五度音和第八度音时，这三条弦的长度之比为6:4:3)证明了数和物理现象间的联系。他发现了音阶之间的距离可以表现为一种比率关系，这种比率可以用从1到4中的任意整数来表示，这使他产生了宇宙的终极本质是“数”的信念。“数学”一词来源于古希腊语 Mathema，意思是“可以学到的知识”，到了毕达哥拉斯这里，这个词就成了“数学”的意思，是“自然数的学问”。毕达哥拉斯断定，数乃神的语言，万物皆数。他坚信导师菲尔库德斯的“轮回转世说”，“首先，灵魂是个不朽的东西，它可以转变成别种生物；其次，凡是存在的事物，都要在某种循环里再生，没有什么东西是绝对新的；一切生来具有生命的东西都应该认为是亲属”。他认为世界中的事物只是匆匆过客，随时都会进入消亡轮回，唯有数和神是永恒的。他将自然数区分为奇数、偶数、素数、完全数、平方数、三角数和五角数等。他指出，数是宇宙事物形成的一个本源，数量和形状决定一切自然物体的形式，数不但有量的多寡，而且也具有几何形状。因此，数是自然物体的形式和形象，成为一切事物的本源。因为有了数“1”，才有几何学上的点，有了“2”才有线(两点成一线)，有了“3”才有面，有了“4”才有了立体。而具体事物是立体的，因此依据数字“4”他主张是火、气、水、土这4种元素构成万物。他曾证明球形是最完美的几何体，认为大地是球形的，提出了太阳、月亮和行星做均匀圆运动的思想。他指出， $1+2+3+4=10$ ，故“10”是最完美的数，所以天上运动的发光体必然也有十个。这十个天体到宇宙中央之间的距离，同音节之间的音程具有同样的比例关系，以保证星球的“和谐”，从而奏出天体的音乐。

毕达哥拉斯提出，“数”在物之先，是“万物的本质”，是“存在由之构成的原则”，而整个宇宙是数及其比例关系的“和谐体系”，他相信神用“数”创造了宇宙万物，故通过对“数”的研究就能更了解宇宙的奥秘也就能更接近神。

当时，个人的宗教得自天人感通，神学则得自数学。这两者都可以在毕达哥拉斯的身上找到。毕达哥拉斯始终认为自己真正理解了“数”，“我来这里就只是为了‘观察’和‘理解’这里的一切，而‘观察’和‘理解’就是哲学。”数学与神学的结合开始于毕达哥拉斯，它代表了希腊的、中世纪的，直至近代的宗教哲学的特征：一种宗教(神秘性的)与推理(严谨性的)的密切交织，一种道德的追求与对于不具时间性的事物之逻辑的崇拜的密切交织。这是从毕达哥拉斯开始

的，并使得欧洲的理智化了的神学与亚洲的更为直截了当的神秘主义区别开来。毕达哥拉斯告诫，有一个只能显示于理智而不能显示于感官的永恒世界。这个世界是只能借以“数”之杖来丈量的演绎思维里来辨识而感验到的。

数学，是人们信仰永恒与严格的主要根源，也是信仰着有一个“超感的、可知的世界”的主要根源。毕达哥拉斯用几何学来讨论严格的“圆”，但是没有一个可感觉的对象是绝对的圆形。这就提示了一种观点，即有了“可理喻的东西”与“可感知的东西”的区别，可理喻的东西是完美的、永恒的，而可感知的东西则是有缺陷的。并且，一切严格的推理只能应用于与可感觉的对象相对立的理想对象；很自然地被再进一步论证说，思想要比感官更高贵而思想的对象要比感官知觉的对象更真实。

毕达哥拉斯将之前的“世界本原”的询问推进到一个更高的层次，他不再将某种具体的感性事物（无论是“水”还是“气”）当作本原，他放弃了对自然的、“物质性”的实在的追求，而将超越（抽象于）具体感性事物的思维当作实体本身看作是真实的本原（毕达哥拉斯关于时间与永恒的关系的神秘主义，也是被纯粹数学所巩固起来的；因为数学的对象，例如数，如其是真实的，必然是永恒的而不在时间之内。这种永恒的对象就可被想象成为上帝的思想。因此，与启示宗教相对立的理性主义宗教，自从毕达哥拉斯之后，一直是完全被数学和数学方法所支配着）。

赫拉克利特(Heraclitus, 约公元前 530 年—公元前 470 年)出生在伊奥尼亚地区的爱菲斯城邦的王族家庭里，原应该继承王位，但是他将王位让给了他的兄弟而隐居起来。他吸收了阿那克西曼德的宇宙本原是一种无定质的“无限”与阿那克西米尼认为的宇宙本原是一种具定质的“气”之实质，并受到毕达哥拉斯的学说的影响。他借用毕达哥拉斯“和谐”的概念，认为在宇宙运动变化的背后有某种程度的和谐。他提出万物的本原是在水、土、气、火等诸元素中最没有形体的“火”。不管烹煮食物，烘制陶器，还是冶炼金属，都能发现火既是一种会变化的元素，又是一种引起变化的过程。因此，火是一切事物的共同元素。“任何事物都是等价地与火交换，万物变成火，火复成万物，正如货物换成黄金，黄金换成货物一样”。而尤其在这些转化与变化的背后是存在着某种程度的“和谐”与“秩序”。“这个有秩序的宇宙对万物都是相同的，它既不是神也不是人所创造的，它在过去、现在和将来永远是一团永恒的活火，按一定尺度燃烧，一定尺度熄灭。”火既是运动的，又能使别的事物运动，由此而“万物皆动”。“一切事物皆存在于变化过程之中，任何事物都不是静止不变的。存在着的事物就好比是河中的水流一样，任何人都不可能两次踏进相同的河水之中”。赫拉克利特认为，万物永在运动，而万物的这种无论是火的燃烧熄灭、万物的生成转化运动，都是按照一定的“逻各斯(Logos, 理学、尺度、大小、分寸、比例)”进行的。他告诫说：“不听从我而听从逻各斯，就会一致同意说，一切是一。这就是智慧。”这是赫拉克利特最早将“逻各斯”概念引入哲学，他将“逻各斯”与“一团永恒的活火”的“活”意来隐喻对应变化内在存在的一种指向。他认为，世界受运动支配，只有运动(万物争斗)才使世间的一切都有秩序存在。秩序，就是他说的逻各斯，世间的事物，因为拥有逻各斯，所以才会有有序安排。“一切是一”，逻各斯是世间万物变化的一种微妙尺度和准则，这就是一种隐秘的智慧。

恩培多克勒(约公元前 500—公元前 430 年)，受到了先期这些哲学思想的影响，进一步认为真实的事物不可能来自虚无的东西，某些原初的统一体不可能随后产生出许多的不同体。世界上绝没有人们所假设的那种原初统一体，而是存在着四种永恒存在的、各自区别的元素物质：土、气、火、水。他认为一切事物都由这些物质的不同组合和排列构成。当这些元素在力的

作用下分裂并以新的排列重新组合时,物质就发生了质的变化,将这四种永存的元素以不同比例混合就产生出了各种新事物。创造和毁灭的出现仅仅是事物的基本组成适当的混合和分离的若干变化。这就好比人类的“悲欢离合”,造成这四种元素的运动及改变它们的局部组成变化的力则是宇宙中存在的爱和恨这两股力量。爱与恨的斗争力量是与土、气、火、水同属一级的原始原质,它们被爱结合起来,又被斗争分离开来。宇宙就在创造和毁灭两个阶段之间摆动。他认为,世界上的一切变化是受“机遇”和“必然”支配的。恩培多克勒认为对于寻求真理的哲学家来说,如果他能细心地、有选择性地把各个感官应用于适当的地方的话,那么感官就能成为有效的向导。感官的感知是由于体内的元素识别了体外物体上的相同元素而引起的。同类识别同类。因为体内的元素中有了土,我们看见土;因为体内的元素中有了水,我们看见水。因为体内的元素中有了火,我们看见了烧毁着的火。所有的事物——动物、植物、大陆和海洋,甚至石头、青铜和铁都发射出一种叫做“流射物”的东西。如果这种流射物的大小适当,它就能进入感觉器官的孔,让它与知觉过程必不可少的元素相通,而每种感觉的通道是不同的。因此,一个感官不可能判别另一种感官的对象,因为有些感官的通道是这样宽大,其他许多感官通道又是如此狭窄,以至于有些东西可以畅通无阻地进入,而另外一些却根本无法进入。他用这个理论来解释意识和思想,人不是唯一只有思想的事物,因为“一切事物都有思想”(这里,恩培多克勒第一个在进行宇宙本源的哲学思考与辨识中引入了“思想”之说)。同时,恩培多克勒根据自己的理论,最先描述了生物进化的几个不同阶段。早期的地球没有它现在所具有的若干能力,在那时,产生了各种各样的生物。但早期产生的生物是不完善的,它们是在偶然的情况下,粗糙地形成的。在这个早期阶段,存在着许多“没有头颈的脸,没有肩胛到处游荡的手臂,还有独立的眼睛在四处流浪,寻找着前额”。到第二阶段,这些孤独无伴、游荡徘徊、寻找着联合的肢体趋于结合。但是因为这种结合是杂乱偶然的,所以产生了许多怪物。“有的是两面都有脸和乳房的怪物,有的是具有人脸的牛的子孙”,或者甚至是“人的子孙却有牛头,有的怪物部分是雄性,部分是雌性,再配合了一些不育的个体”。这样一来,在这些极其多样的生物中,有许多生物或者由于畸形残废,或者由于和更强的种类的生物的斗争中被淘汰,或者是缺乏生殖系统部分,它们都不能繁衍自己的后代。在第三阶段,即使结合过程只发生在一些偶然的机会里,但在某些时候,还是产生了一些完全自然的类型。那些结合得很好的生物生存下来了,而其他的生物则灭亡了,或“正在灭亡之中”。所谓“完全自然的类型”,这种类型仍然处于既不属于雄性,也不属于雌性的阶段,它是第三个阶段的特点。由于继续斗争变化,性别最终变得截然不同并相互分离了,这样就进入了下一阶段。在第四阶段,新的生物不再直接从土中或者水中产生,而是通过生殖产生了。这种生殖的方式既包括有性繁殖,也包括生殖这个词的原初含义中所包括的一切方法。所有幸存下来的物种都具有某种特殊的能力、勇气或者速度,成功地保护自己并繁衍后代(这样一幅进化图显然适应于达尔文“适者生存”的观点)。而我们现在所生活的世界正处在这个进化过程的第四阶段。在描述这个阶段时,恩培多克勒对多种科学作了许多评论。这些科学的每一个方面在今天都成了一个复杂的专门领域,例如植物学、生物学和胚胎学。在希腊的自然哲学家中,他似乎是第一个以严密的态度讨论植物学的。他认为植物是最先出现的生物,但如同早期的“完全自然的类型”一样,植物中尚没有性的分化。在植物中,火和土并没有像在动物中那样分离开来,因为植物仍然还有根生植在土壤中。一切生物在这个阶段都是元素的混合物,但是各种元素的比例不同。生物根据体内的混合的元素来寻找它们在自然界的位置。树木由于在它们体内有较多的土元素,因此仍然扎根在土壤中;鱼体内则明显地含有较多的水;而鸟的体内含有更多的气和火这两种元素。在植物