

发育神经生物学

蔡文琴 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

发育神经生物学是神经科学的一个重要分支。本书参阅国际上已出版的相关专著,结合近年来发育神经生物学的进展,着重介绍了神经系统从发育到老化中的有关问题及其分子调控与研究方法。全书共 19 章,由多位专家教授共同编纂而成。

本书适用于从事神经科学的教研人员及研究生,也可供生命科学相关专业的学者及医学院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

发育神经生物学/蔡文琴主编. —北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-016833-X

I. 发… II. 蔡… III. 发育生物学:神经生理学 IV. Q42

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 007257 号

责任编辑:王 静 彭克里 席 慧 袁碧波/责任校对:李奕萱
责任印制:钱玉芬/封面设计:王浩

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>

天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 2 月第一次印刷 印张:42 1/2 插页:4

印数:1—2 000 字数:981 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

本书编写人员名单

(按章节顺序排序)

主 编 蔡文琴

副主编 李海标 周国民 曾园山

参加编写人员

- | | |
|-----|-----------------------------|
| 刘 毅 | 军事医学科学院基础医学研究所 (北京) |
| 葛学铭 | 军事医学科学院基础医学研究所 (北京) |
| 范 明 | 军事医学科学院基础医学研究所 (北京) |
| 姚忠祥 | 第三军医大学基础医学部组织学与胚胎学教研室 (重庆) |
| 蔡文琴 | 第三军医大学基础医学部神经生物学教研室 (重庆) |
| 杨 辉 | 第三军医大学第二附属医院神经外科 (重庆) |
| 柯越海 | 美国加州大学, 圣地亚哥 Burnam 研究所 |
| 冯根生 | 美国加州大学, 圣地亚哥 Burnam 研究所 |
| 范晓棠 | 第三军医大学基础医学部神经生物学教研室 (重庆) |
| 周国民 | 复旦大学上海医学院组织学与胚胎学教研室 (上海) |
| 李泽桂 | 第三军医大学基础医学部组织学与胚胎学教研室 (重庆) |
| 刘 昕 | 第三军医大学基础医学部分子遗传教研室 (重庆) |
| 吴希如 | 北京大学第一医院儿科 |
| 刘国法 | 美国西北大学医学院神经内科 (芝加哥) |
| 饶 毅 | 美国西北大学神经科学研究所 (芝加哥) |
| 李海标 | 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州) |
| 曾园山 | 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州) |
| 罗振革 | 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所 |
| 梅 林 | 美国乔治亚医学院神经病学系 |
| 杨 锋 | 美国国立健康研究院儿童发育研究所神经发育与可塑性实验室 |
| 鲁 白 | 美国国立健康研究院儿童发育研究所神经发育与可塑性实验室 |
| 陈活彝 | 香港中文大学解剖系 |
| 薛庆善 | 中山大学基础医学院分子生物学研究中心 (广州) |
| 杨 忠 | 第三军医大学基础医学部神经生物教研室 (重庆) |
| 袁碧波 | 第三军医大学基础医学部神经生物教研室 (重庆) |
| 黄连碧 | 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州) |
| 陈宁欣 | 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州) |
| 陈新安 | 香港中文大学解剖系 |

王 君 香港中文大学解剖系
苏国辉 香港大学医学院解剖系, 神经科学研究中心
陈应城 香港大学神经科学研究中心
蒋子栋 香港大学神经科学研究中心
黎振航 香港大学神经科学研究中心
鄢 俊 加拿大 Calgary 大学 F 医学院生理与生物物理学系
伍亚民 第三军医大学大坪医院野战外科研究所 (重庆)
赵士福 第三军医大学第二附属医院神经内科 (重庆)
邓志宽 第三军医大学第二附属医院神经内科 (重庆)
王建枝 华中科技大学同济医学院病理生理学系 (武汉)
谢富康 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州)
郭畹华 中山大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (广州)
陈 军 第四军医大学全军神经科学研究所疼痛研究中心 (西安)
胡志安 第三军医大学基础医学部神经生物教研室 (重庆)
阮怀珍 第三军医大学基础医学部神经生物教研室 (重庆)
熊 鹰 第三军医大学基础医学部生理教研室 (重庆)
王廷华 昆明医学院神经科学研究所, 四川大学华西医学中心 (昆明)
周嘉伟 中国科学院生物化学与细胞生物学研究所 (上海)
周丽华 中山大学基础医学院解剖学教研室 (广州)
李东培 中山大学基础医学院解剖学教研室 (广州)
姚志彬 中山大学基础医学院解剖学教研室 (广州)
田东萍 汕头大学医学院病理学教研室 (汕头)
顾晓松 南通大学医学院神经科学研究所 (南通)
徐慧君 南通大学医学院解剖学教研室 (南通)
金国华 南通大学医学院解剖学教研室 (南通)
章静波 北京协和医科大学基础医学研究所

鞠躬序

M. M. Cowan 在 1994 年为 Swanson 和 Swanson 翻译的 Cajal 的《神经系统组织学》的序言中有一段话：“我清楚地记得大约 10 年前 Francis Crick 对我说，经过 10 年关于神经系的阅读和思考，他最终认识到分子生物学和神经科学的主要差别在于人们对于‘recently’一词的用法。一位分子生物学家说最近有一新发现，或最近有一篇发表的论文，他通常是指前一两个月；而一位神经科学家说最近有某项发现或某篇论文，他指的是过去 10 年或 20 年内的事”。我在 50 年前也曾为新版经典《神经解剖学》一书中用“最近发现……”，而一查引用的文献发表在 20 年前而感到纳闷。Crick 的那段话是在约 20 年前讲的。现在分子生物学已经几乎融入到生命科学的每一个领域，分子神经科学（或生物学）已是神经科学中最重要的领域之一。在发育神经生物学的发展史中，有一段时期处于理论滞后阶段。神经生长因子的发现者 Rita Levi-Montalcini，在 1986 年获诺贝尔奖时所做的讲座中，在其 *Neurogenesis and its early experimental approach* 一节中引用了 P. B. Medwar 1967 年的一篇论文中的部分内容：“But something is wrong, or has been wrong. There is no theory of development in the sense in which Mendelism is a theory that accounts for the results of breeding experiments. There has therefore been little sense of progression of timeliness about embryological research. Of many papers delivered at embryological meetings, however good they may be in themselves...one too often feels that they might have been delivered five years beforehand without making anyone much the wiser, or deferred for five years without making anyone conscious of a great loss”。

发育神经生物学“最近”的迅速发展正是分子生物学融入发育神经生物学的结果。曾几何时，干细胞跨胚层的发育被认为是不可思议的，而今日没有人会因不断出现跨胚层发育的新证据而感到诧异。甚至最近发现的胎儿细胞可进入母体，组合在母体神经系统内，也并没有让人在惊讶之余觉得难以置信。除干细胞领域的发展之外，发育神经生物学的其他各方面的进展，诸如神经胶质细胞的作用、神经元迁移与突触生成的新概念、中枢神经系的再生及功能发育学等，都是读者们可以在本书中读到的内容。作为在神经科学领域内工作了半个世纪的工作者，眼看着中国神经科学的喜人发展，我感谢该书著者们所做的努力。这听起来像是“老大爷”级人物的口气。我不是“大爷”，并没有什么大成就，老则老矣，但科研野心不止。最近有人问我对“夕阳红”有什么感想，我的回答是：“夕阳红和我有什么关系？”为此我也感谢作者给了我一次学习的机会。



2006 年 5 月

前 言

进入新世纪以来，随着发育生物学以全新的面貌在生命科学领域中的突起，发育神经生物学也有了极大的发展。发育生物学中胚胎干细胞、神经干细胞与中枢神经系统的发育及神经损伤修复等的研究大大拓宽了发育神经生物学的研究范围，分子生物学的发展和渗入使对神经系统发育与再生的基因调控有了更深入的认识。许多新的资料有待于补充，一些旧的概念有待于更新。国际上有专业的发育神经生物学杂志，如 *Developmental Brain Res.*，*Developmental Neuroscience* 等和专门的发育神经生物学国际会议。事实上，在神经科学众多的书籍及杂志中，神经的发育及再生的研究始终是神经科学研究的主要内容之一。发育神经生物学之所以受到如此广泛的重视是与其学术价值及社会应用价值密切相关的。发育神经生物学的发展不仅为我们认识脑、开发脑和创造脑提供基础医学资料，而且为脑发育的保护、发育中脑损伤的预防、临床脑的损伤修复、神经的再生及神经退行性疾病的发病机制及治疗等提供新的思路。发育神经生物学所研究的中心问题正是与人民群众切身健康利益密切相关的问题。

本书编写的目的—是介绍发育神经生物学的国际最新进展，使读者能了解并追踪本领域的学术前沿，另一方面也是介绍我国从事发育神经生物学的科技工作者在本学科领域所取得的科研成果，使国内外相关学者了解我国在发育神经生物学这一领域的发展水平。因此，本书以神经的发育和再生为主线，对神经嵴、大脑、轴突与树突的发育等内容做了最新进展的介绍，根据学术发展状况对神经细胞编程性死亡和脑内移植等内容做了适量介绍；重点讲述以下几方面：胚胎干细胞、神经干细胞与中枢神经系统发育、修复的关系，神经胶质细胞起源、发育与功能的研究进展；发育脑中神经细胞的迁移，突触发育与可塑性，突触可塑性调控的细胞与分子机制，视觉与前庭、听觉系统的发育，可塑性与分子调控机制；中枢神经的再生，脑发育中的脑损伤，脑发育与营养、类固醇类物质的相关性以及痛觉、学习与记忆、睡眠的发育，此外还有发育神经生物学常用动物等，以填补国内在这方面的不足。

全书 19 章，100 余万字，由国内外近 20 所院校及研究所的专家教授共同编纂而成。负责撰写这些内容的作者都是个人和（或）实验室在国际和（或）国内从事这方面研究的专家，包括相当一批在本领域国际学术界崭露头角的中青年专家。本书的编写工作还荣幸地得到部分旅美与在港学者的参加，著名发育神经生物学家鲁白（美国国立健康研究院儿童发育研究所神经发育与可塑性实验室）、梅林（美国乔治亚医学院神经病学系）、饶毅（美国西北大学神经科学研究所）教授等支持和组织其实验室人员参加了本书编写，对本书的出版给予了极大的帮助。同时，本书还获得了 2006 年国家科学技术学术著作出版基金资助。

感谢第三军医大学各级领导及袁碧波博士等在本书编写过程中给予的支持和帮助。希望本书的出版能为我国发育神经生物学的人才培养和科研发展起到一点微薄的作用。

本书主要读者对象为从事神经科学的教研人员，也可供从事与生命科学相关的专业学者及医学院校师生参考。

由于主编学术水平的限制，在本书的统筹及内容审查上难免有错误或遗漏之处，敬请读者批评指正。

蔡文琴

2006年10月于重庆

目 录

鞠躬序	
前言	
第一章 机体发育过程中的基因表达及同源异型框	1
第一节 胚胎细胞分化	1
第二节 机体发育过程中的基因表达调控机制	5
第三节 果蝇胚胎发育中体节分化的基因表达	9
第四节 同源异型基因	14
第五节 同源框基因家族与神经系统发育	22
主要参考文献	31
第二章 干细胞与中枢神经系统发育	33
第一节 干细胞概述	33
第二节 神经干细胞	52
第三节 神经干细胞与中枢神经系统发育	61
第四节 脑脊髓损伤与神经干细胞移植	73
第五节 神经干细胞的信号转导	79
第六节 中枢神经系统的神经元生成	85
主要参考文献	90
第三章 中枢神经系统的发生、分化与发育异常	93
第一节 中枢神经系统的发生	93
第二节 脑发育过程中的程序性细胞死亡	120
第三节 神经系统发育中的基因表达调控通路	133
第四节 脑发育中的脑损伤	144
主要参考文献	159
第四章 中枢神经系统中的神经元迁移	162
第一节 脑中神经元迁移的模式	162
第二节 神经元迁移的调控	165
第三节 影响小鼠皮质分层的基因	171
第四节 影响神经元迁移的分子	172
第五节 人类神经元的迁移障碍	174
第六节 神经元迁移和新生神经元在行为和神经可塑性中的作用	178
主要参考文献	178

第五章 轴突的发育	180
第一节 细胞骨架.....	180
第二节 轴突运输.....	187
第三节 生长锥.....	190
主要参考文献.....	201
第六章 树突的发育	203
第一节 树突的生长发育.....	203
第二节 影响树突生长发育的一些因素.....	214
第三节 树突生长发育的相对稳定性.....	217
主要参考文献.....	219
第七章 突触的形成、发育及突触可塑性	220
第一节 突触发育的一般过程.....	220
第二节 突触的形成和发育.....	228
第三节 突触可塑性及其分子机制.....	250
主要参考文献.....	273
第八章 神经嵴及其衍生物	275
第一节 概论.....	275
第二节 神经嵴的发育过程.....	279
第三节 神经嵴发育的基本方式.....	287
第四节 神经嵴及其衍生物分化发育的调控因素.....	293
第五节 神经嵴细胞迁移的调节模式.....	295
第六节 神经嵴细胞分化的调控.....	296
第七节 脊髓感觉通路的胚胎发生及调控因素.....	297
主要参考文献.....	299
第九章 神经胶质细胞	304
第一节 神经胶质细胞的起源和分化.....	305
第二节 星形胶质细胞.....	311
第三节 少突胶质细胞.....	322
第四节 少突胶质细胞前体细胞.....	325
第五节 其他胶质细胞.....	326
主要参考文献.....	330
第十章 大脑新皮质的组织发生	332
第一节 大脑皮质发育概况.....	332
第二节 端脑脑室层神经祖细胞的发生规律.....	333
第三节 早期胚胎皮质板的发生.....	336
第四节 大脑新皮质板层的组织发生.....	339
第五节 大脑皮质传入神经纤维的发生.....	343

第六节 大脑皮质传出神经纤维的发生	345
第七节 大脑皮质功能单位的发育	347
第八节 视皮质神经回路的发生	351
主要参考文献	353
第十一章 视觉系统与前庭的发育及可塑性	355
第一节 视网膜节细胞的发育	355
第二节 视觉系统的发育	368
第三节 视神经的再生及可塑性	380
第四节 前庭系统的发育	391
第五节 听觉系统的发育	404
主要参考文献	415
第十二章 脑的老化及神经退行性疾病	428
第一节 脑的老化	428
第二节 神经退行性疾病	442
主要参考文献	466
第十三章 神经营养因子	467
第一节 神经营养素家族	467
第二节 睫状神经营养因子	477
第三节 胶质细胞源性神经营养因子	480
第四节 已知的生长因子和细胞因子	482
第五节 神经营养因子与神经变性疾病	488
主要参考文献	491
第十四章 感觉、认知、睡眠的发育与中枢神经系统可塑性	494
第一节 疼痛的发育神经生物学	494
第二节 睡眠的发育	505
第三节 学习、记忆的发育	512
第四节 脊髓的可塑性	525
主要参考文献	538
第十五章 中枢神经系统递质的发育	541
第一节 中脑多巴胺能神经元的发育	541
第二节 5-羟色胺能神经元的发育	550
第三节 以氨基酸为递质的神经元的发育	556
主要参考文献	558
第十六章 神经系统发育对激素与营养的依赖性及其他有关问题	560
第一节 神经系统发育对激素与营养的依赖性	560
第二节 一氧化氮与中枢神经系统发育	571
第三节 微量元素与中枢神经系统发育	584

主要参考文献·····	594
第十七章 中枢神经的再生与脑内移植 ·····	596
第一节 中枢神经的再生·····	596
第二节 神经组织移植·····	611
主要参考文献·····	623
第十八章 神经系统发育与肿瘤 ·····	625
第一节 胚胎发育与肿瘤的相似性·····	625
第二节 肿瘤的病因及致癌机制·····	629
第三节 癌基因与肿瘤·····	630
第四节 神经系统与胚胎发生有关的肿瘤·····	636
主要参考文献·····	638
第十九章 发育与组织分化研究的实验技术 ·····	640
第一节 概述·····	640
第二节 胚胎组织的培养·····	641
第三节 胚胎异位移植技术·····	646
第四节 应用反义寡(脱氧)核苷酸结合全胚胎培养减少基因表达·····	651
主要参考文献·····	655

Contents

Chapter 1 Gene Expression and Homeobox During Development	1
Differentiation of embryonic cells	1
Regulatory mechanisms of gene expression during development	5
Gene expression during somite differentiation in <i>Drosophila</i> embryos	9
Hox genes	14
Homeobox gene family and the development of the nervous system	22
References	31
Chapter 2 Stem Cells and Development of the Central Nervous System	33
Introduction	33
Neural stem cells	52
Neural stem cells and the development of the central nervous system	61
Neural stem cells and the recovery from injuries of the brain and spinal cord	73
Signal transduction in neural stem cells	79
Neurogenesis in the central nervous system	85
References	90
Chapter 3 Formation, Differentiation and Abnormal Development of the Central Nervous System	93
Formation of the central nervous system	93
Apoptosis during brain development	120
Gene regulatory pathways during development of the central nervous system	133
Brain injuries during brain development	144
References	159
Chapter 4 Neuronal Migration in the Central Nervous System	162
Migratory patterns of neurons in the brain	162
Regulations of neuronal migration	165
Genes affecting cortical lamination in the mouse	171
Molecules affecting neuronal migration	172
Migratory defects of human neurons	174
Roles of neuronal migration and new-born neurons on the behavior and plasticity of neurons	178

References	178
Chapter 5 Axonal Development	180
Cytoskeleton	180
Axonal transport	187
Growth cones	190
References	201
Chapter 6 Dendritic Development	203
Growth of dendrites	203
Factors affecting dendritic development	214
Relative stability of dendritic growth	217
References	219
Chapter 7 Formation, Development and Plasticity of Synapses	220
Overview of the development of synapses	220
Formation and development of synapses	228
Plasticity of synapses and its molecular mechanism	250
References	273
Chapter 8 Neural Crest and Its Derivatives	275
Introduction	275
Development of the neural crest	279
Characteristics of the neural crest	287
Regulatory factors of the development and differentiation of the neural crest and its derivatives	293
Regulation of the migration of neural crest cells	295
Regulation of the differentiation of neural crest cells	296
Neurogenesis of the sensory pathway of the spinal cord and its regulatory factors	297
References	299
Chapter 9 Neuroglial Cells	304
The origin and differentiation of neuroglial cells	305
Astrocytes	311
Oligodendrocytes	322
Oligodendrocyte precursor cell	325
Other glial cells	326
References	330
Chapter 10 Histogenesis of the Cerebral Neocortex	332
Development of the cerebral cortex	332
Development of neural progenitors in the ventricular zone of the	

telencephalon	333
Formation of the cortical plate in the early embryo	336
Histogenesis of the cortical plate of the neocortex	339
Formation of afferent fibers in the cerebral cortex	343
Formation of efferent fibers in the cerebral cortex	345
Development of functional units in the cerebral cortex	347
Formation of neuronal circuitries in optic tectum	351
References	353
Chapter 11 Development and Plasticity of the Visual System and the Anterior Eye Chamber	355
Development of retinal ganglion cells	355
Development of the visual system	368
Regeneration and plasticity of the optic nerve	380
Development of the anterior eye chamber	391
Development and plasticity of the auditory system	404
References	415
Chapter 12 Aging of the Brain and Neurodegenerative Diseases	428
Aging of the brain	428
Neurodegenerative diseases	442
References	466
Chapter 13 Neurotrophic Factors	467
Family of neurotrophin	467
Ciliary neurotrophic factor	477
Glial cell line derived neurotrophic factor	480
Known growth factors and cytokines	482
Neurotrophic factors and neurodegenerative diseases	488
References	491
Chapter 14 Development of Sense, Cognition and Sleep and the Plasticity of the Central Nervous System	494
Developmental neurobiology of pain	494
Development of sleep	505
Development of learning and memory	512
Plasticity of the spinal cord	525
References	538
Chapter 15 Development of Neurotransmitters in the Central Nervous System	541
Development of dopaminergic neurons	541
Development of serotonergic neurons	550

Development of neurons using amino acids as their neurotransmitters	556
References	558
Chapter 16 Dependence of the Developing Nervous System on Hormones and Nutrition and Other Related issues	560
Dependence of the developing nervous system on hormones and nutrition	560
Nitric oxide and the development of the nervous system	571
Trace elements and the development of the nervous system	584
References	594
Chapter 17 Regeneration and Transplantation in the Central Nervous System	596
Regeneration in the central nervous system	596
Transplantation of neural tissues	611
References	623
Chapter 18 Development and Tumors of the Nervous System	625
Similarities between embryonic development and tumorigenesis	625
Causes of tumors and tumorigenesis	629
Oncogenes and tumors	630
Tumors of the nervous system related to the embryonic development	636
References	638
Chapter 19 Experimental techniques on development and tissue differentiation study	640
Introduction	640
Embryonic tissue culture	641
Growth of embryonic tissues at ectopic sites	646
Knockdown of gene expression by a combined method of siRNA injection and whole embryo culture	651
References	655

第一章 机体发育过程中的 基因表达及同源异型框

第一节 胚胎细胞分化

- 一、胚胎细胞分化概述
- 二、胚胎细胞分化潜能的决定
- 三、胞质位置信息与核质相互作用
- 四、细胞之间的相互作用

第二节 机体发育过程中的基因表达调控 机制

- 一、转录前水平的调节
- 二、转录活性的调节
- 三、转录后水平的调节
- 四、翻译及翻译后水平的调节

第三节 果蝇胚胎发育中体节分化的基因 表达

- 一、母体效应基因
- 二、分节基因
- 三、同源异型基因

第四节 同源异型基因

- 一、同源异型基因与同源框的发现
- 二、同源框基因的种类
- 三、同源异型基因的结构及调控模式
- 四、同源异型基因的表达
- 五、同源框基因表达蛋白的结构

第五节 同源框基因家族与神经系统发育

- 一、*HOX* 同源框基因与神经系统的格局化
- 二、*PAX* 家族同源框基因与神经系统发育
- 三、*LIM* 同源框基因与神经系统发育
- 四、*POU* 同源框基因与神经系统发育
- 五、其他同源框基因与神经系统发育

主要参考文献

高等生物体都是由同一来源的细胞——受精卵发育而成的。受精卵通过细胞不断分裂增加细胞数目，其中一部分细胞通过改变其胞内表达的基因，合成特异的蛋白质，产生各种不同类型的细胞，最终发育成为一个完整成熟的个体。这种细胞之间产生稳定差异的过程叫做细胞分化，细胞分化是多细胞有机体发育的基础与核心。影响细胞分化的因素有很多，包括细胞分裂的不对称性及细胞间的相互作用等，但细胞分化其关键在于特异蛋白质的合成，所以无论哪种因素最终都要启动或抑制某种特定基因的表达，因此细胞分化的实质在于基因的选择性表达。细胞分化贯穿于高等动物个体发育的全过程，其中以胚胎发生期最为明显。

第一节 胚胎细胞分化

一、胚胎细胞分化概述

多细胞生物体发育从受精卵开始。受精卵的分裂称为卵裂，其速度很快，分裂后的子细胞连续分裂，但卵裂球仍和受精卵一样大小。果蝇的卵裂情况比较特殊，它不是细胞分裂而是核分裂，在同一细胞质中可达上千个细胞核，然后在每个核外形成细胞膜使

之细胞化。两栖类动物的早期卵裂球在 2~16 细胞时为实心结构,称为桑椹胚,在 16 细胞时,桑椹胚逐渐出现缝隙,成为中空的球形结构,称为囊胚。缝隙扩大称为囊胚腔,围绕囊胚腔的细胞形成上皮层。这时细胞分为两类:一类为内细胞团,将来发育成为胚胎本身;另一类为内细胞团的上皮滋养层,将来发育成胚胎外组织。

囊胚形成后,胚胎进入原肠形成期。许多动物胚胎发育的共同特征是原肠期形成内、中、外 3 个胚层,称为原生胚层,分别代表 3 种不同的组织类型。这时,早期胚胎的各种器官预定区开始显现出来,其中外胚层发育成表皮、神经组织、眼晶状体等;中胚层发育成真皮、骨骼、肌肉、心血管、血细胞和结缔组织等;内胚层发育成为肺及消化器官等。

二、胚胎细胞分化潜能的决定

(一) 细胞决定

细胞分化具有严格的方向性,细胞在发生可识别的形态特征变化之前,分化的方向就已经由细胞内部的变化及周围微环境的影响确定了未来发育的命运。细胞预先做出了发育的选择并向着特定的方向分化,这叫做细胞决定 (cell determination)。决定先于分化,并制约着分化的方向,而且决定之后,分化的方向一般不会中途改变。在生物发育的早期阶段,即从受精卵开始分裂到囊胚形成,这时的胚胎细胞具有发育成各种不同细胞类型的潜能,这种细胞称为全能性细胞。随着发育进程的演进,细胞发育的潜能渐趋局限化。首先局限为只能发育成本胚层的组织器官,然后各器官预定区逐渐出现,此时细胞仍具有演变成多种表型的能力,这种细胞称为多能细胞,最后细胞向专能稳定型分化。这种由全能型转变为多能最后定向为专能的趋势,是细胞分化过程中的一个普遍规律。

(二) 细胞决定的稳定性与遗传性

一旦细胞决定后,细胞沿着决定方向分化成特定细胞类型的能力便具有稳定性和遗传性。例如,果蝇的成虫盘是幼虫体内未分化状态的细胞团,其在幼虫体内所处的位置已经做了细胞决定,若将成虫盘转移到成体果蝇腹腔内,可以一直保持未分化状态并不断繁殖。经过多次移植,持续数年,繁殖上千代,再取出成虫盘移植到幼虫体内,幼虫变态时,移植物仍能发育成相应的成体结构。这说明成虫盘的细胞决定具有高度的遗传稳定性。

(三) 转决定

一般胚胎细胞一旦决定,沿着特定类型进行分化的方向是稳定的,但在果蝇中发现某种突变体或培养的成虫盘细胞中有时会出现不按已决定的分化类型发育,而生长出不是相应的成体结构,这种现象叫转决定 (transdetermination)。转决定是对细胞决定的

否定，即改变了特定细胞分化的方向。转决定表现为从一种遗传状态转变为另一种遗传状态，是遗传突变的结果。转决定一旦发生，从一个细胞突变产生的细胞克隆，在其后发生的转决定组织中，既有突变细胞也有正常细胞，转决定的细胞可以恢复到决定的原始状态，较多的是变成其他类型的结构。当突变体表现为机体的某一部分结构转变为其他部分的结构时，称为同源异型突变，相应的这种突变体称为同源异型突变体。

（四）镶嵌型与调节型发育模式

根据细胞决定的时间，胚胎细胞分化可以分为两种类型：镶嵌型和调节型。如果胚胎细胞发育取决于它们在受精卵中所处的位置，每个细胞自主分化而不受周围细胞的影响，以这种分化占优势的胚胎细胞将进入镶嵌型发育模式。在发育的稍后阶段，细胞之间相互作用，细胞发育取决于它们在胚胎中所处的位置，以这种细胞分化占优势的胚胎细胞将进入调节型发育模式。镶嵌型与调节型两种胚胎发育模式是相对而言的。首先，在不同生物之间，一些生物的胚胎细胞分化以镶嵌型占优势，而另一些生物则以调节型占优势。其次，对于任何特定生物，胚胎发育过程中上述两种机制均起作用。

三、胞质位置信息与核质相互作用

（一）胞质位置信息

受精卵的每一次分裂，都伴随着细胞内物质的重新分布，包括基因组的细胞核内物质均匀地分布到子细胞中，因此子细胞中的遗传物质是等能的。但受精卵的胞质物质有一定区域分布，卵裂的不同胞质组分在子细胞中的分配也有差异。从宏观上看，两栖类卵在形态上是球形对称的，而胞质成分则是不对称的，卵裂后富含卵黄的植物极细胞将发育成消化道，而动物极的细胞发育成许多其他组织。同时，由于受精时精子由卵细胞的一侧进入，在精子进入位置的对面，由精子带入卵细胞的中心粒所调节的细胞骨架重新组装分布。某些两栖类动物的卵在受精后有一个不对称区域称为灰色半月体，卵细胞正好切割在灰色半月体的中央，分裂后的两个卵裂球将来形成身体的左右侧。从微观上看，复杂的胞质内含物有一定的区域分布，不同的胞质内含物在受精卵中的特殊位置和卵裂时细胞物质对子细胞的不同分配称为细胞质定域。

（二）核质相互作用

细胞核与细胞质彼此相互依赖协同作用，以履行细胞的生理功能，二者缺一不可。细胞质通过氧化磷酸化和无氧酵解为细胞提供大部分所需要的能量，胞质中的核糖核蛋白体还是蛋白质的合成场所。细胞核提供特异的 mRNA、rRNA 及 tRNA 的合成模板，在细胞分化中起最关键的作用。细胞核与细胞质相互依存，一方面细胞质对核内基因的表达起调节作用，另一方面核内的基因又控制着细胞质的代谢活动。

四、细胞之间的相互作用

胞质位置信息与核质相互作用主要是细胞内因对分化的影响。随着胚胎细胞的增加，细胞之间相互的作用及细胞外的一些物质对胚胎分化的影响渐趋重要。细胞间的相互作用主要表现为分化诱导作用和分化抑制作用。

(一) 细胞外物质的介导作用

细胞外物质的介导作用主要有近距离和远距离两种，起近距离介导作用的主要是细胞外基质与黏合分子，起远距离介导作用的主要是激素与细胞因子。细胞外基质主要是指胞外的多糖复合物，这些物质在器官发生时合成并终生存在。细胞黏合因子在细胞识别、聚集与迁移中起重要作用，主要的细胞黏合因子（CaM）包括钙导黏合素、免疫球蛋白超家族 CaM 和多糖 CaM 这 3 种。其中研究较多的是神经细胞黏合分子（N-CaM）和肝细胞黏合分子（L-CaM）。在胚胎发育晚期，细胞也可以受到激素的调节。激素产生后通过血液循环将特定信息运送到不同部位从而影响细胞的分化。细胞因子与神经干细胞的增殖、分化密切相关。参与神经干细胞诱导分化的细胞因子有白细胞介素类，如 IL-1、IL-7、IL-9 及 IL-11 等。另外，在多能造血干细胞向成熟免疫细胞的分化过程中也必须要有细胞因子的参与。

(二) 分化诱导

分化诱导又称为胚胎诱导，是指通过胚胎中邻近细胞的相互作用，各胚层之间能够相互促进细胞分化与器官发生。在 3 个胚层中，中胚层首先独立分化。这一启动过程对相邻胚层有很强的分化诱导作用，促进内胚层、外胚层各自朝着相应的组织器官分化。中胚层（脊索）诱导外胚层决定向神经分化和区域特化，脊索继续诱导神经板细胞形成，此为初级诱导；神经板卷成神经管后，其前端进一步膨大形成原脑，原脑两侧突出的视杯诱导其上方的外胚层形成晶状体，此为次级诱导；晶状体进一步诱导其表面的外胚层形成角膜，此为三级诱导。通过进行性的细胞相互作用，胚胎完成一系列的分化而发育成完整的个体。分化诱导是调整型发育模式的细胞相互作用的基础。

(三) 分化抑制

分化诱导是胚胎发育过程中细胞之间的正性相互作用，这一过程必须有负反馈调节才能使胚胎发育有节制的进行。完成分化的细胞可以产生称为抑素的化学物质。抑素可以抑制邻近的细胞进行同类分化，这种作用称为分化抑制。把正在发育的蛙胚置于含有成体蛙心组织的培养液中培养，蛙胚将不能发育成正常的心脏。成体蛙心组织对蛙胚心脏发育的抑制作用便是分化抑制。分化抑制是负性分化诱导作用。分化诱导与分化抑制共同作用，从而完成胚胎的正常发育程序。

第二节 机体发育过程中的基因表达调控机制

一、转录前水平的调节

从一个受精卵发育到完整的个体需要经过许多特定程序的步骤，在此过程中分化的细胞经过分裂后仍然维持其分化的状态，表现出细胞具有某种“记忆”的能力。细胞的这种“记忆”能力来源于其胞内 DNA 和染色质的一些永久性的变化，通过这些变化来影响基因表达的过程都属于转录前水平的调节。

(一) 基因丢失

某些原生动物、昆虫及甲壳动物细胞分化过程中存在部分染色体丢失的现象，如马蛔虫的一个变种，当个体发育到一定阶段时在将要分化为体细胞的那些细胞中，染色体破裂为碎片，有的含有着丝粒，在细胞分裂中保留；有的不具有着丝粒，而在分裂中丢失。而在将形成生殖细胞的那些细胞中则不发生染色体的断裂和丢失现象。基因丢失最为典型例子的是哺乳动物的红细胞，在其形成过程中整个细胞核都丢掉了。

(二) 基因重排

基因重排是基因选择性表达的一种调控方式。重排可以使表达的基因发生切换，由表达一种基因转为表达另一种基因。在研究 B 淋巴细胞分化过程中发现，编码抗体分子的基因有重排现象，重排的结果是重链和 Kappa 轻链都有数百个 V 基因片段，可由 V 与 C 基因片段的排列组合形成多种 DNA 序列，从而产生具有高度异质性的抗体分子，以适应错综复杂的免疫反应的需要。哺乳动物能产生上百种抗体，并不意味着细胞内具有相应数量的基因，除重链和轻链的随机组合以外，免疫球蛋白的多样性主要来源于基因的重排。

(三) 基因扩增

基因扩增是指细胞内某些特定基因的拷贝数专一性地大量增加的现象。某些脊椎动物和昆虫的卵母细胞，为储备大量核糖体以供受精卵受精后发育的需要，通常都要专一性的增加编码核糖体 RNA 的基因 (rDNA)。在研究非洲爪蟾卵母细胞成熟过程中，发现产生 18S 与 28S rRNA 的 rDNA 选择性复制，使成熟卵母细胞的 rDNA 拷贝多达 2×10^6 ，与仅有 900 个 rDNA 拷贝的二倍体细胞相比，基因扩增了上千倍，从而使核糖体的量高达 10^{12} ，而随着卵母细胞的不断成熟，多余的 rDNA 将会被逐渐的降解掉。昆虫在需要大量合成和分泌卵壳蛋白时，其基因也先行专一的扩增。此外，在肿瘤细胞中常可以检查出有癌基因的扩增，癌基因的扩增将导致其表达产物的增加，使细胞持续分裂而致癌。

(四) 染色体 DNA 的修饰和异染色质化

染色体 DNA 甲基化是后天基因沉默的一种主要决定性因素，它能够引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性以及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变，从而控制着基因的表达。在这个复杂的过程中，DNA 甲基转移酶催化 S-腺苷-L-甲硫氨酸的一个甲基转移并加到胞嘧啶的 5 位碳上。研究表明，基因的甲基化程度与基因表达成反向平行关系，即转录活跃的是低甲基化或不甲基化的基因，而不表达的基因则是高度甲基化。

呈浓缩状态的染色质称为异染色质，是非活性转录区。真核生物可以通过异染色质化而关闭某些基因的表达。例如，雌性哺乳动物细胞有两个 X 染色体，其中一个高度异染色质化而永久性的失去活性。一般来讲，低等动物发育过程中细胞的决定和分化常通过基因组水平的加工改造来实现，高等动物对于分化后不再需要的基因则采取异染色质化的方法来永久性地加以关闭。

二、转录活性的调节

真核生物的基因调节主要表现在对基因转录活性的控制上，转录水平的调控是各级调控中最重要的一步。基因的转录活性与基因组 DNA 和染色质的空间结构状态密切相关。真核细胞的活化可分为两步：首先，由某些调节因子识别基因的特异部位并改变染色质结构，使其疏松化；然后，由激活蛋白或阻遏蛋白或其他调节物进一步影响基因的活性。

(一) 染色质的活化

凡是活跃转录的基因全部位于常染色质中，处于异染色质中的基因则不表达。转录发生前，染色质常会在特定的区域被解旋或松弛，这些变化包括核小体结构的消除或改变，DNA 本身局部变构或解链如双螺旋的局部解旋或松弛等。这些变化将导致结构基因暴露，促进转录因子与启动区 DNA 的结合，从而导致基因转录。染色质活跃转录区中对 DNA 酶特别敏感的序列称为超敏感位点 (hypersensitive site)，位于转录基因 5' 端一侧 1000bp 内，长 100~200bp，个别基因的超敏感位点也存在于 3' 端或基因内。超敏感位点相当于一些已知调节蛋白的结合位点，它的存在使的具有转录活性的染色质对核酶降解的敏感性大大增加。在转录非常活跃的区域，缺少或完全没有核小体，同时，转录活性区的 C_pG 序列中的胞嘧啶也很少发生甲基化。染色质的疏松状态与核小体的松散或缺失有关，影响核小体变化的原因包括核小体组蛋白的乙酰基化和磷酸化等。组蛋白 H3 和 H4 是蛋白酶修饰的主要位点，它们的赖氨酸残基被乙酰化有类似解旋酶的作用，能降低整个核小体对 DNA 的亲合力，使染色质活化。当基因不再转录的时候，核小体的乙酰化被组蛋白脱乙酰化酶降解，基因又趋于沉默，染色质恢复无转录活性的状态。组蛋白 H1 对核小体的装配密切相关，它可以确定核小体的方向，并对 30nm 的螺线管起维持稳定的作用，H1 的磷酸化必然会导致其对 DNA 亲和力的下降，造成染

色质疏松，直接影响蛋白质的活性。

(二) 顺式作用元件

顺式作用元件 (*cis-acting element*) 是与结构基因串联的特定 DNA 序列，包括启动子、增强子、沉默子、加尾及终止信号等。

真核细胞的启动子由一些分散的保守序列所组成，包括 TATA 框、上游控制元件 CAAT 框和 GC 框等。TATA 框决定转录起始的位点，CAAT 框和 GC 框决定 RNA 聚合酶转录基因的效率。启动子是 RNA 聚合酶进行精确而有效的转录所必需的元件，位于基因转录起始位点的上游，只能近距离（一般在 100bp 内）起作用，具有方向性。

增强子是一类能促进基因转录，增加转录效率的顺式作用元件。它的特点是所在位置不固定，可以位于基因的上游、下游或内部；可以远距离的发生作用；没有基因的特异性，对各种基因均有作用，但是具有组织或细胞的特异性。增强子跨度一般为 100~200bp，由一个或多个具有特征性的独立的 DNA 序列组成。

还有一些顺式作用元件的作用方式与增强子相似，但是起抑制转录的作用，称为沉默子或衰减子。沉默子与相应的反式作用因子结合后可以使正调控系统失去作用。

加尾及终止信号是指一段保守的 AATAA 序列，位于 polyA 尾位点的上游 10~20bp 处，如果没有这段序列，基因会连续转录下去而不会不终止。

(三) 反式作用因子

反式作用因子 (*trans-acting factor*) 是一类细胞核内的蛋白质因子，通过与顺式作用元件和 RNA 聚合酶的相互作用而调节转录活性。一个完整的反式作用因子包括两种结构域：DNA 结合结构域和转录活化结构域。反式作用因子通过 DNA 结合结构域与 DNA 特定序列结合，通过转录活化结构域发挥转录活化功能。DNA 结合结构域大小多在 100 个氨基酸以下，大体可以分为螺旋-转角-螺旋、锌指结构、亮氨酸拉链和螺旋-环-螺旋这 4 种形式。关于反式转录因子的作用机制目前有成环假说、扭曲假说、滑动假说和 Oozing 假说等几种。

三、转录后水平的调节

试验研究发现，细胞核与细胞质中的 RNA 数量、结构及种类都有所不同，在活跃生长的细胞与静止的细胞之间，其 RNA 的情况也存在差异。这表明遗传信息在转录后还有多种多样的选择性，转录后调控在决定细胞表型多样化方面也是非常关键的。转录后水平的调控是指基因转录后对转录产物进行一系列的修饰和加工过程，主要包括：5' 端“加帽”和 3' 端“加尾”、mRNA 的选择性剪接、RNA 的编辑及 RNA 的运输控制等。

(一) 5'端“加帽”和 3'端“加尾”

真核生物 mRNA 在转录后要在 5'端形成一个特殊的结构：7-甲基鸟苷三磷酸 (m^7GpppN)，即加帽反应。5'端的帽子结构与蛋白质合成效率之间的关系非常密切。帽子结构是前体 mRNA 的稳定因素，没有帽子结构的转录产物将很快被核酸酶降解。帽子结构还可以为蛋白质合成提供识别标志，可以促进蛋白质合成起始复合物的生成，提高翻译强度。

与核糖体结合的大多数真核生物 mRNA 在 3'端都含有一段多聚腺苷酸尾，即 polyA 尾，这也是在转录之后加上去的。polyA 尾的功能是保持 mRNA 的稳定性，延长 mRNA 的寿命。细胞可以对不同 mRNA 的 polyA 选择性地加长或剪短、去除。那些被剪短或去除 polyA 尾的 mRNA 将很快被降解，而那些加长 polyA 尾的 mRNA 则可以保持稳定，可以进行多次翻译。

(二) mRNA 的选择性剪接

转录生成的前体 mRNA 需要经过内含子的切除和外显子的拼接，这个过程称为剪接 (splicing)。内含子和外显子是个相对的概念，某些 mRNA 序列对于某个基因来说是外显子，但对于另外一个基因可能就是内含子。在不同的剪接方式中，一个或多个外显子可以在成熟的 mRNA 中保留，也可以选择性地除去其中的一个或几个；内含子同样也是如此。这就是所谓的选择性剪接 (alternative splicing)。由于选择性剪接的多样性，一个基因可以在转录后通过剪接形成多个 mRNA，由此可以翻译成多个蛋白质。

(三) RNA 的编辑

RNA 编辑 (RNA editing) 是一种较为独特的遗传信息加工方式，即转录后的 mRNA 在编码区发生插入、删除或转换的现象，是在 RNA 分子上出现的一种修饰现象。RNA 编辑改变了 DNA 模板来源的遗传信息，可以编码出氨基酸序列不同的多种蛋白质。RNA 编辑不同于 mRNA 的剪接。剪接是切除内含子后得到成熟的 mRNA，其编码信息均可在原始基因中找到，而 RNA 编辑后得到的成熟 mRNA，它的编码信息的改变则不出现在原始的基因中。

(四) RNA 的运输控制

成熟的 mRNA 并不是全部进入细胞质。 3H -尿嘧啶标记实验证明，大约只有 20% 的 mRNA 进入细胞质，留在核内的 mRNA 约在 1h 内降解成小片段。RNA 通过核膜的运输是一个主动运输的过程，大多数 RNA 只有经过加帽、加尾、剪接后才能被运输。RNA 运送的位置也具有特异性，有的运到内质网，有的被运至细胞质中。这些都说明 RNA 的出核是受到控制的，但是具体的调控机制目前还不清楚。

四、翻译及翻译后水平的调节

(一) 翻译水平的调节

翻译水平的基因表达调节主要是控制 mRNA 的稳定性和有选择地进行翻译。一般来讲,一种特定的蛋白质合成的速度与细胞质内编码它的 mRNA 水平呈正比。真核细胞中的一些“持家基因”(house-keeping gene)和高等生物的一些高度分化的 mRNA 极其稳定,有的寿命可以达到几天。mRNA 5'端的帽子结构和 3'端的 polyA 尾都有利于 mRNA 分子的稳定,而且对翻译的效率也有调控作用。

(二) 翻译后水平的调节

从核糖体释放的多肽链还需要进行氨基酸的修饰和肽链的正确折叠与装配。翻译之后的加工过程主要包括:除去起始的甲硫氨酸残基或随后的几个残基;切除信号序列;形成分子内二硫键以固定折叠构象;肽链断裂或切除部分肽段;某些氨基酸的修饰,如甲基化、乙酰化、磷酸化等;加上糖基、脂类分子或配基等结构。肽链正确的折叠和装配则与催化相应蛋白质折叠的酶及分子伴侣密切相关。经过翻译后的加工与折叠,多肽链最终形成具有生物活性的成熟蛋白质。

综上所述,多细胞的复杂有机体由一个受精卵开始,在个体发育的过程中逐步的分化产生各种组织和细胞类型,而分化是不同基因选择性表达的结果。某种生物体的各种细胞类群总是按照一定的“计划”不断地进行严格的调控,关闭某些基因,开启另一些基因;合成某些蛋白质,不合成或者降解某些蛋白质,使得个体发育得以顺利进行,最终形成成熟的个体。

第三节 果蝇胚胎发育中体节分化的基因表达

受精卵发育为新个体是受一系列基因调控的,这些基因在发育过程中,按照时间、空间顺序启动和关闭,互相协调,对胚胎细胞的生长和分化进行调节。根据对果蝇、家蚕等实验动物的研究,发现在卵细胞中,首先表达的是母体效应基因,这些基因在滋养细胞中转录,然后被输入卵细胞,如 *bcd*、*nos* 等。这些基因产物在胚形成时,沿前后轴形成一个浓度梯度,决定了胚的前后位置和头尾区域。这些母体基因的产物是一种 DNA 结合蛋白,它激活分节基因的转录。分节基因分为 3 类,间隙基因 (gap gene)、配对基因 (pair-rule gene) 和体节极性基因 (segment polarity gene)。这 3 组基因也是等级关系,间隙基因控制配对基因,配对基因控制体节极性基因。间隙基因的产物将胚胎分为相当于 3 个体节的区域。间隙基因产物在它们各自的表达区内形成浓度梯度,这些梯度提供位置信息给配对基因。配对基因的功能是把将间隙基因分成的区域进一步划分为体节,是胚胎分节的前奏。体节极性基因被配对基因激活,分别在每个体节的前、后部细胞中表达,以形成和维持体节结构。体节极性基因又激活同源异型基因,它决定

每一体节的性质与形态特征，即选择体节向某个方向发育、分化。整个激活过程如图 1-1所示。同源异型基因的突变将会导致发育的异常，如在本来该长触角的地方长出腿来，在该形成平衡棒的部位长出第二对翅，如图 1-2 和图 1-3 所示。

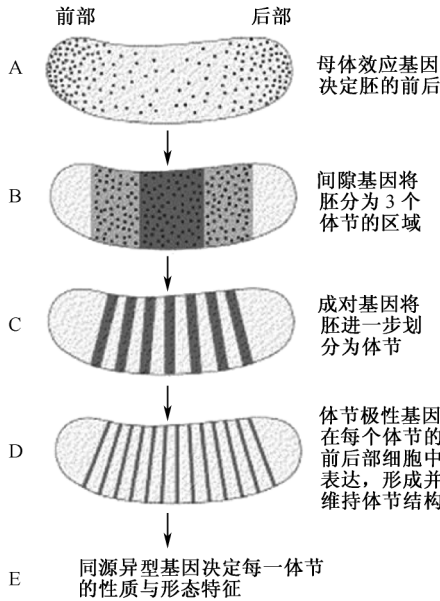


图 1-1 体节分化基因的激活过程

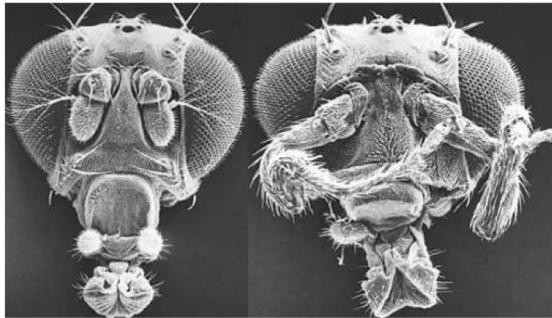


图 1-2 本来该长触角的地方长出腿来 (引自 Albert 2000)



图 1-3 本该形成平衡棒的部位长出第二对翅

一、母体效应基因

一个细胞在胚胎所处的位置，对其分化有决定性的影响，这是一种位置效应。胚胎发育过程中，不同种类的细胞皆源自同一个受精卵。它们的基因组（genome）皆相同，但基因的表现则互异。在发育起始，细胞间的差异有些是由于卵裂前细胞质里的物质分布不均匀所造成的，这些物质由母体效应基因所控制。母体效应基因（maternal-effect gene）产生一些基因调控蛋白，这些蛋白质在卵及初期胚胎中呈阶梯式的不均匀分布，这将导致不同位置的细胞接受到不同的发育信息，并进而影响其后的发育进程。果蝇和线虫的发育基因绝大部分可以在其他动物身上找到，相对应的基因也有相对应的发育功能。这说明动物发育的基本机制是保守的，并不因为外表体型演化而有所改变。母体效应基因分为3组：前部组、后部组与末端组。它们的基因型、表现型及结构和功能如表1-1。

表 1-1 影响果蝇胚胎发育前后部极性的母体基因的结构与功能

基因型	表型	结构与功能
前部组		
<i>bcd</i>	头胸缺失，由反转尾节代替	前部分节决定子含同源结构域
<i>bxu</i>	缺失前部头结构	固定 <i>bcd</i> mRNA
<i>swa</i>	同上	同上
后部组		
<i>tud</i>	无腹部 无极细胞	
<i>tsk</i>	无腹部 无极细胞 卵形成缺陷	
<i>vas</i>	无腹部 无极细胞 细胞化形成缺陷	
<i>val</i>	无腹部 无极细胞 头部形成缺陷	
<i>stau</i>	无腹部 无极细胞 头部形成缺陷	
<i>nos</i>	无腹部	后部形态发生素
<i>pum</i>	无腹部	将前部信息转移至腹部
<i>bic</i>	无腹部	<i>nos</i> 蛋白的可能结合位点
末端组		
<i>tor</i>	无末端	可能的形态发生素
<i>trk</i>	无末端	
<i>tsl</i>	无末端	
<i>fs</i> (1) <i>N</i>	无末端 卵菱陷	
<i>fs</i> (1) <i>ph</i>	无末端 卵菱陷	

二、分节基因

分节基因的功能是沿着胚胎前后轴将胚胎成分节的重复系列。分节基因突变将导致胚胎缺失一定的体节或体节的一部分。这些缺失提示 3 种类型的分节基因的存在，即间隙基因、配对基因和体节极性基因。3 类基因之间是等级关系，间隙基因控制配对基因，配对基因控制体节极性基因。3 类基因所对应的基因位点如表 1-2 所示。

表 1-2 分节基因所对应的基因位点

基因类型	基因位点		
Gap 基因	krupped (<i>kr</i>)	knirps (<i>kni</i>)	hunch (<i>hb</i>)
	giant (<i>gt</i>)	tailless (<i>tl</i>)	huckebein (<i>hkb</i>)
配对基因 (初级)	hairy (<i>h</i>)	runt (<i>run</i>)	even-skipped (<i>eve</i>)
配对基因 (次级)	fushitarazu (<i>ftz</i>)	odd-paired (<i>opa</i>)	odd-skipped (<i>sdd</i>)
	sloppy-paired (<i>slp</i>)	paired (<i>prd</i>)	
分节极性基因	engrailed (<i>en</i>)	wingless (<i>wg</i>)	cubitus interruptus (<i>ci</i>)
	fused (<i>fu</i>)		
	hedgehog (<i>hh</i>)	armadillo (<i>arm</i>)	patched (<i>ptc</i>)

间隙基因 (如 *kr*、*kni* 等) 的基因产物将胚胎分为相当于 3 个体节的区域。如 *kr* 基因主要在位于果蝇胚胎中心的副节 4~6 区表达，这些基因的缺失导致胚胎相应区域的缺陷。副节指的是由中胚层的增厚区与外胚层所分割的胚胎区域。这些沟将胚胎分成 14 个区域。这些区域常与分节基因的活性结构域相吻合。间隙基因产物在它们各自的表达区内形成浓度梯度，这些梯度提供位置信息给配对基因。配对基因的功能是把将间隙基因分成的区域进一步划分为体节，是胚胎分节的前奏。配对基因的突变 (如 *ftz*) 常引起每隔一个体节的缺失。体节极性基因 (如 *en*、*wg* 等) 被配对基因激活，分别在每个体节的前、后部细胞中表达，以形成和维持体节结构。这一组基因的突变导致每个体节的部分缺失，由体节另一部分的镜像结构所取代，如 *en* 基因的功能是保持分节之间的前后交界，它的突变体表现相邻体节之间互相融合。3 类分节基因的功能与突变产生的表型改变如图 1-4 所示。

三、同源异型基因

3 类分节基因的调节呈现等级控制模式，如图 1-5 所示。这一级联反应由母体效应基因启动，它控制 Gap 基因的活化。Gap 基因相互作用以控制它们自身的转录，并以集团作用控制配对基因的活化。配对基因相互作用以产生重复体节的分割。配对基因与 Gap 基因也作用于同源异型基因，后者决定每个体节的结构。在囊胚期末，每个体节原基呈现 Gap 基因、配对基因与同源异型基因产物的各具特点的有序集群。

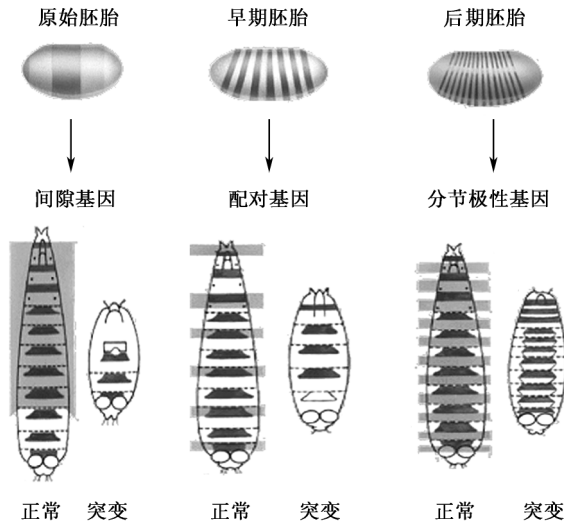


图 1-4 3类分节基因的功能与突变产生的表型改变

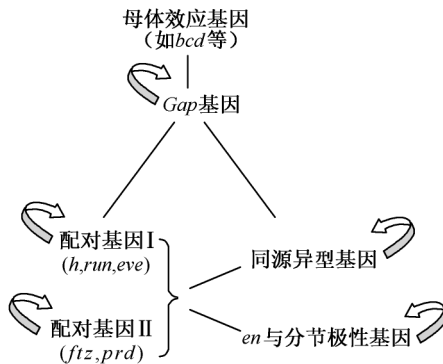


图 1-5 发育基因调节的等级控制模式

同源异型基因是动物形态蓝图的设计师，在发育过程中控制身体各部分形成的位置。如果同源异型基因发生突变，会使得动物某一部位的器官变成其他部位的器官，这叫做同源异型。比如，让某个同源异型基因发生突变，能使果蝇在该长眼睛的地方长出翅膀，或者在该长触角的地方长出了脚（图 1-2 和图 1-3）。同源异型基因在所有的脊椎动物和绝大部分无脊椎动物中都存在，调控的机制也相似，这表明它可能是最古老的基因之一，在最早的动物祖先中就已存在。海绵只有 1 个同源异型基因，节肢动物有 8 个，哺乳动物则有 4 组共 38 个同源异型基因。在小鼠和果蝇的同源异型基因中，有 6 个相似。同源异型基因的突变一开始时在胚胎早期引起的变化不大，但随着组织、器官的分化定型，突变的影响逐步被放大，导致身体结构发生重大的改变。

第四节 同源异型基因

一、同源异型基因与同源框的发现

1983年,在瑞士Gehring实验室绘制*Antp*基因外显子图谱的过程中,首次检测到果蝇*Antp*的cDNA克隆和染色体上距*Antp*基因左侧30kb部位有一弱的交叉信号,并发现该信号是*ftz*基因转录单位的一部分。在此之后,人们在*Ubx*基因中也发现了相同的DNA片段。利用这一片段作为探针,在许多已知的基因,如同源异型基因、分节基因和母体效应基因等均检测到这个共同的DNA片段。比较*Antp*、*ftz*、*Ubx*基因外显子3'端的DNA序列,发现它们均具有一个长约180bp的DNA序列,命名为同源框序列。这3个同源框序列之间的同源性高达75%~79%。同源框序列位于最远端外显子的5'前接点附近,并有一个共同的可读框。由DNA序列推出的其相应蛋白质序列表明,它们在蛋白质水平上的保守程度更高达75%~87%,从而提示,同源框编码的高度保守的蛋白质结构域是受进化压力选择的。这种蛋白质结构域被称为同源结构域,而对于同一个基因簇,同源结构域是相同的,但位于该结构域两侧的DNA序列,则在同一基因簇个体间的同源性迅速降低到随机水平。同源框的另一个显著特点是其表达蛋白质中的碱性氨基酸残基高达30%,从而有利于该蛋白质与DNA的结合。

在其后的研究中,人们在具有同源异型突变的甲虫、环节动物的蠕虫等无脊椎动物以及脊椎动物爪蟾早期胚胎的mRNA中均发现了同源框编码的序列,后来在小鼠与人的基因组中也找到了相似的DNA保守序列。进而,科学家们将含有这段同源框DNA序列的基因统称为同源框基因(homeobox gene, Hox),而由同源框基因编码的蛋白质则称为同源结构域蛋白(homeodomain protein)。目前认为,同源结构域蛋白是一类主要的转录调节因子,作为反式作用因子调节细胞的发育和分化,通过调控其他基因和基因产物在包括神经发育的多种发育过程中起着重要的调控作用。

二、同源框基因的种类

迄今为止,人们已发现了300多个同源框基因,它们广泛分布于从酵母到人类的各种真核生物中。根据对不同种属的同源框基因序列的比较分析,可将它们分别归属于不同的同源结构域蛋白家族。根据同源框基因同源结构域以外的特征保守序列,还可对其进行进一步分类,分为*Antp*家族、HOX家族、PAX家族、LIM家族、POU家族、CUT家族、EN家族、ZF家族、NK/NKx家族、SIX/SO家族等(图1-6);此外,根据同源框编码的60个氨基酸序列分析比较,亦可得到非常相似的分类结果,表明同一种同源域蛋白质家族的同源结构域序列比不同家族的更相似。

三、同源异型基因的结构及调控模式

果蝇的3号染色体包含大部分的同源异型基因(图1-7),主要分成2个区域。第一

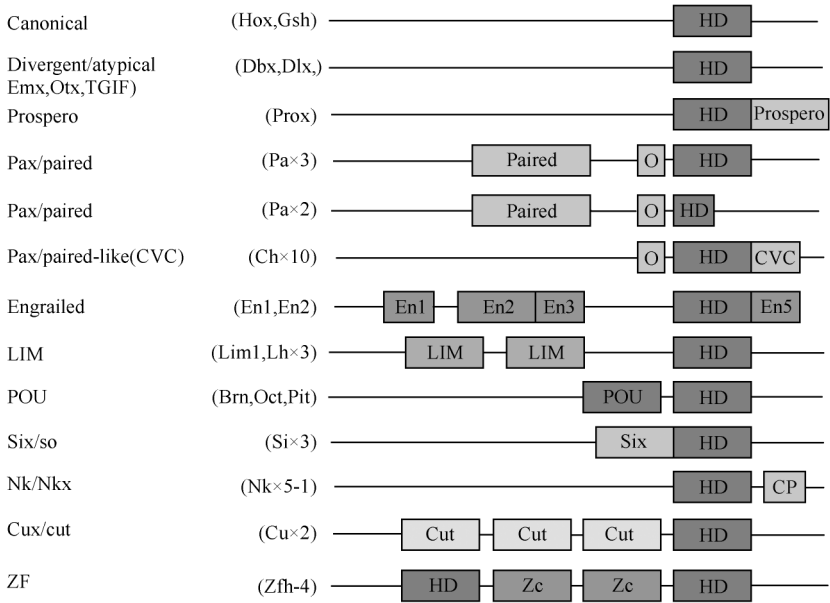


图 1-6 同源蛋白家族的分类 (引自 Vollmer et al. 1998)

个区域是触角足复合物 (Antp-c), 包括以下同源异型基因: 唇基因 (*Lab*)、触角足基因 (*Antp*)、性梳诱导基因 (*Scr*)、变形基因 (*Dfd*) 与口器足基因 (*Pb*)。第二个区域是双胸复合物 (Bx-c), 包括 3 个编码蛋白质的基因: 超双胸基因 (*Ubx*)、腹 A 基因 (*abdA*) 与腹 B 基因 (*abdB*)。

同源异型基因的结构复杂, 提示相应的复杂调控模式。它有几个较突出的特点:

1) 有些同源异型基因有多个启动子与多个转录起始位点。 *Antp* 基因有 2 种转录产物, 一种转录起始点位于另一个内含子中间, 从第一个启动子的转录由 *kr* 蛋白活化, 受超双胸蛋白的阻抑, 从第二个启动子开始的转录由 *hb* 蛋白与 *ftz* 蛋白的激活, 受 *osk* 蛋白的抑制。尽管由两种启动子开始驱动所产生的蛋白质是一致的, 但启动子使基因在不同细胞内表达, 由第一个启动子产生的转录对胸背部发育是必需的, 第二个则对胸腹部 (腿) 的发育及胚胎生存能力是必需的。 *Antp* 蛋白由外显子 5~8 编码, 同源结构域由 3' 端外显子编码, 另有 2 个多腺苷酸加成部位可以终止转录。 Hogness 等采用 DNA 足迹实验, 结果表明超双胸蛋白结合在 *btp* 基因第一个启动子区的多个位点上。将 *Antp* 的第一个启动子与 *CAT* 报道基因融合, 将融合基因转移至通常没有任何同源异型基因表达的培养细胞内, 这种结合阻抑 *Antp* 基因的活化。 *Antp* 基因受 *ftz* 蛋白的活化, 如再转入由强启动子驱动的 *Ubx* 基因, *Antp* 基因被阻抑 (图 1-8)。

2) 有些同源异型基因可以通过不同的 RNA 剪接方式产生相关蛋白质家族。超双胸基因即采用这种方式产生几种蛋白质, 这些蛋白质具有交叉特异性 (图 1-9)。在果蝇早期胚胎发育中, 仅有一种 *Ubx* 蛋白决定外周神经系统副节的特异性; 在幼虫的第二次至第三次蜕皮期间, 如 *Ubx* 基因表达, 将使触角转化成腿。

3) 有些同源异型基因有许多内含子。 *Antp* 的内含子之一约 57kb, 这个长度超过