

渡所处的胚胎发育阶段不尽相同。两栖类的过渡最初定义为中囊胚过渡(MBT),但它绝不是一个简单、短暂的时序上的过渡,而是早胚发育进程中多个相互独立的、多层次发育事件的总和。绝大多数动物中,该时序过渡似乎与细胞周期的非同步化、合子型转录本最初的转录和胚胎细胞运动能力的获得等事件发生的时间相吻合,这些事件并不相互排斥。

由母型调控向合子型调控过渡之际至少可涉及下列四个过程:(1)细胞核与细胞质间的比例发生改变(通过一种母型细胞质因子在核内滴度的改变而实现的);(2)通过母型转录本的专一降解实现 mRNA 的稳定性降低;(3)最早合子型基因表达参与调控母型转录本的降解;(4)外源天然信号的作用以及染色质结构的改变。当然并不排斥其它机制(包括重新合成转录因子以及/或改变 mRNA 的半衰期)的存在。随着高效的生物学技术和方法的不断出现,分离及分析早期合子型转录本成为可能,对这些转录本的研究必然有助于理解它们在受精后早胚发育过渡调控中所起的作用。

参 考 文 献

- [1] Davidson E. H., 1986, *Gene activity in early development*, 3rd ed, Academic press, New York.
- [2] Signoret J., 1980 Evidence of the first genetic activity required in axolotl development, In: McKinnel R. G(ED) *Differentiation and neoplasia*, (Results and problems in cell differentiation, vol II) Springer, Berlin, Heidelberg New York.
- [3] Newport J., Kirschner M., 1982, *Cell*, 30:687-696.
- [4] Yasuda G. K., Schubiger G., 1992, *Trends Genet*, 8:124-127.
- [5] Signoret J., Lefresne J., 1973, *Ann Embryol Morphol*, 6:299-307.
- [6] Bolton V. N. et al., 1984, *J Embryol Exp Morphol*, 79:139-169.
- [7] Van Blerkom J, McGanghey W., 1978, *Dev Biol*, 63:151-164.
- [8] Crosby I. M. et al., 1988, *J Reprod Fertil*, 82:769-775.
- [9] Bissen S. T., Weisblat D. A., 1991, *Dev Biol*, 146:12-23.
- [10] Cleavinger P. J. et al., 1989, *Dev Biol*, 133:600-604.
- [11] Kar T. L. et al., 1989, *Development*, 105:605-612.
- [12] Edgar B. A., O' Farrell P. H., 1989, *Cell*, 57:177-187.
- [13] O' Farrell P. H., et al., 1989, *Science*, 246:635-640.
- [14] Telford, N. A. et al., 1990, *Mol. Reprod. Dev.*, 26:90-100.
- [15] Bavister, B. D., 1992, *Human Reprod.*, 7(10):1339-1341.
- [16] Poueymirou, W. T., Schultz, R. M., 1987, *Dev. Biol.*, 121:489-498.
- [17] Schwartz, D. A., D. A., Schultz, R. M., 1992, *Mol. Reprod. Dev.*, 32:209-216.
- [18] 沈虹等, 1996, *实验生物学报*, 29(4):403-412.
- [19] Barrett, C. B. et al., 1990., *Mol. Cell. Biol.*, 10:310-315.
- [20] Deshpande, A. K. and H. F. Kung, 1987, *Mol. Cell. Biol.*, 7:1285-1288.
- [21] Korn, L. J. et al., 1987, *Science*, 236:840-843.
- [22] Minami, N. and A. Iritani, 1993, *Mol. Reprod. Dev.*, 36:279-281.
- [23] Schultz, R. M., et al., 1995, *Seminars in Cell Biology*, 6:201-208.

胚胎干细胞体外分化的研究进展

杜忠伟 丛笑倩

(中国科学院上海细胞生物学研究所 上海 200031)

从一个受精卵发育为完整机体的过程中, 具有相同基因的未分化干细胞如何产生形态和

功能各异的许多细胞?这是数十年来生物学家所一直关注的细胞分化问题。随着生命科学研究的发展,现在普遍认为细胞分化是基因差异性表达的结果,完全取决于哪些基因被激活,在什么时间和空间被激活。哺乳动物胚胎体积小,又在子宫内发育,实验研究较困难。在八十年代初,从小鼠早期胚胎的内细胞团(inner cell mass)或桑椹胚分离建立了具发育全能性的胚胎干细胞(embryonic stem cell,简称ES细胞)系,它的建立为哺乳动物发育生物学研究提供了一个新的实验模型和途径^[1]。

ES细胞基本特点是既能在体外增殖,又能维持不分化状态和发育全能性;当ES细胞被注射到小鼠胚泡中能参与发育并形成嵌合体鼠,能分化形成小鼠胚胎的各种类型细胞,包括生殖细胞等,甚至整个胚胎几乎完全来源于ES细胞^[2]。在特定的体外培养条件下,ES细胞也能分化形成各种细胞系,如造血细胞、肌肉细胞和神经胶质细胞等^[3,4]。ES细胞的体外分化途径和机制与在体胚胎细胞的不完全相同,但在分子水平上仍有许多相似之处,因而可将其作为研究各种类型体细胞决定与分化机理等发育生物学问题的新颖的实验模型。与传统的整体胚胎的研究体系相比,体外ES细胞具有以下几个优点:(1)ES细胞在体外可分化形成各种终末细胞,细胞分化过程中,必然先经过一定的前体细胞阶段,这为研究某些前体细胞的起源和特性提供了较理想的实验体系。(2)体外培养系统能定性甚至定量地研究某些细胞因子、胞外基质等因素对细胞生长和分化的影响,避免和减少了整体胚胎研究中各种内源性因素干扰的复杂性。(3)研究胚胎早期发育中某些必需基因功能时,在体胚胎的这些基因发生突变常引起胚胎过早地在子宫中死亡,而在体外这些基因突变的ES细胞仍保持存活、增殖和分化潜能,参与胚胎发育,因此为研究这些基因在胚胎发育中的功能提供了基本条件。本文简要介绍近年来以小鼠ES细胞为实验系统的体外分化的研究进展。

ES细胞培养和诱导分化

小鼠ES细胞体外培养时,通常培养在胚胎成纤维细胞作为饲养层的细胞上,这种饲养层细胞分泌能抑制ES细胞分化的因子,进一步发现白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor,简称LIF)能取代饲养层细胞的作用,用含LIF的培液培养ES细胞,排除了饲养层细胞对ES细胞体外分化实验中的一些干扰因素。近年来,构建LIF表达载体转染ES细胞,已经克隆到LIF额外表达的ES细胞。这种ES细胞既不需饲养层细胞,也不依赖外添LIF的培液,仍能维持不分化状态,保持ES细胞的基本生物学特性^[5]。研究ES细胞体外分化的一般方法是将ES细胞消化成单细胞悬液,采用悬浮法或悬滴法使ES细胞不粘附于培养皿表面而悬浮生长,形成形似早期胚胎的单个聚集体,称为拟胚体(embryoid body,简称EB)。在这过程中,常用维生素A酸(RA)、二甲亚砜(DMSO)、环六亚甲基双乙酰胺(HMBA)等分化诱导剂处理,然后EB在体外培养一段时间后,直接分析EB中形成的各种类型分化细胞,或者将EB直接移植入受体鼠体内分析其形成的分化细胞和组织。

ES细胞体外分化的细胞类型

在现有体外培养系统和实验条件下,小鼠ES细胞在体外分化的细胞类型或结构主要有下列四种:

1. 造血细胞

ES细胞体外分化研究的资料中,造血细胞是报道最多的一种细胞类型。1985年,Doetschman等在EB中发现有类似胚胎发育中卵黄囊血岛样的结构^[3]。随后许多实验室相继报道了ES细胞体外分化产生红细胞、髓细胞和淋巴细胞等一系列造血系统的细胞^[6-8]。从这些研究中已经得到一些关于ES细胞发育分化为造血细胞的重要结论:(1)在合适的培养条件下,ES细胞分化成造血细胞是可重复和

高效的；(2) 在造血细胞体系分化的培养条件下，除胎牛血清外，不需外加其它因子。而在无血清条件下，ES 细胞分化成造血细胞的效率极低，因此胎牛血清中存在着一些对造血细胞体系的决定与分化有重要作用而必不可缺的因子^[9]；(3) 虽然 ES 细胞在体外能分化形成淋巴细胞，但效率不高，只有约 10% 的 EB 中含有淋巴细胞，表明现有的培养条件还不能完全适合淋巴细胞的发育，需补充一些尚未知的其它因子；(4) 最有意义的是发现 ES 细胞在分化形成造血细胞体系过程中，一系列发育事件的顺序类似于在体胚胎的发育过程。例如，小鼠胚胎造血细胞发育中，在怀孕 7.5 天时最早在卵黄囊血岛内出现大而核的前成红细胞，随后在怀孕 10—11 天时，产生造血细胞的潜能从卵黄囊转移到胚胎肝脏时，这些前成红细胞逐渐消失。同样在 ES 细胞体外分化实验中，在 EB 第 4 天时，首先出现前成红细胞，EB 生长至第 10—12 天时前成红细胞也逐渐消失，另一方面，不论在胚胎卵黄囊或 EB 中，成熟红细胞和髓细胞都是在前成红细胞出现后不久才产生^[10,11]。这一系列证据表明在体胚胎造血细胞系统发育的分子机制和细胞学事件同样在 ES 细胞的体外分化实验体系中存在。比较胚胎和 ES 细胞中造血系统发育的特异基因的表达模式，也进一步证实了上述观点。最近，Pacacios 等利用某些骨髓基质细胞或其条件培养液的培养条件，使 ES 细胞在体外可分化产生造血干细胞 (hematopoietic stem cell)^[12]。这一重大进展不仅进一步表明 ES 细胞体外分化为造血细胞的机制与在体胚胎十分相似，而且也为探索和分析 ES 细胞分化为造血干细胞的早期决定与分化的机理寻找到一个新的突破口。

90 年代初，Auerbach 等直接从小鼠早期胚胎的卵黄囊分离建立了造血干细胞系，作为研究造血细胞发育的模型。这种造血干细胞比通常从胚胎肝、脐血和成体骨髓培养得到的造血干细胞有更旺盛的繁殖力，易在体外扩增和分化为各类血细胞成分；特别是这种造血干

细胞不表达 I、II 类 MHC 抗原，在移植中能参与重建，并不产生免疫排斥^[13]。这一成果不仅引起人们关注到作移植或输血用的血细胞体外培养问题，同时也启示我们从发育早期的胚胎组织有可能建立组织干细胞系。

此外，还有一些研究者利用 ES 细胞的基因突变体来研究某些基因在造血细胞系统发育中的作用。例如，*vav* 基因在造血细胞中有专一性表达模式，提示其在造血细胞发育中起着特定的作用。基因打靶而缺失 *vav* 基因的小鼠胚胎在着床后不久即夭折，无法对造血细胞系统进行分析，但是 *vav* 基因缺失的 ES 细胞在体外分化中仍能产生红细胞和髓细胞，表明 *vav* 基因不是造血细胞系统早期发育所必不可少的^[14]。新近的研究表明，*vav* 基因在 T、B 淋巴细胞表面抗原受体的信号传导中起着重要作用。这一例子充分说明 ES 细胞体外分化模型在研究早期发育的基因功能方面具有其独特的优越性。

2. 内皮细胞与血管发生

在胚胎卵黄囊血岛中，前成红细胞的产生总是伴随着内皮细胞的出现，因而认为它们来源于共同的祖先细胞。同样 ES 细胞体外分化时，EB 的血岛样结构中前成红细胞集落周围也有内皮细胞出现。Wang 等研究发现 EB 中的管状结构经电镜和免疫学方法证明是由内皮细胞排列形成的，管道中还含有一些造血细胞，类似于胚胎发育中的早期血管发生^[15]。近年，我们实验室利用转染 TGF- β 1 基因的 ES 细胞，悬滴培养形成的 EB 继续贴壁培养后，在 EB 周围呈辐射状长出许多血管样结构，表明 ES 细胞中 TGF- β 1 基因的额外表达在血管形成中起着重要作用^[16,17]。血管发生是一个极为复杂而有序的细胞生物学过程。TGF- β 1 是血管发生中的重要调节因子，但在体外也可抑制内皮细胞增殖；另一方面，细胞外基质成分、结构和三维性(平面或立体)对内皮细胞粘附、伸展、移动、增生和生物合成都有明显效应。将 ES 细胞单层培养在含重组 TGF- β 1 的 I 型胶原蛋

白为基质的三维系统内,或直接将过度表达 TGF- β 1 的 ES 细胞单层培养在 I 型胶原蛋白为基质的三维系统内都能获得内皮细胞构成的血管样结构,而用缺乏重组 TGF- β 1 或无额外 TGF- β 1 表达的正常 ES 细胞在 I 型胶原蛋白为基质的三维系统内培养,都不能形成血管样结构^[17]。因此 TGF- β 1 可能通过细胞外基质而行使其在血管形成中的功能;此外,在重组 TGF- β 1 处理的 ES 细胞中,检测到 bFGF 基因的表达,因此 TGF- β 1 可能调节 ES 细胞和/或其分化细胞的 bFGF 基因表达,从而 bFGF 作为血管内皮细胞生长因子之一促进内皮细胞分化和血管形成。这些结果均表明 ES 细胞体外分化系统是研究内皮细胞与血管发生的细胞和分子机理的较理想模型。

3. 心肌和肌肉细胞

在 ES 细胞体外分化实验中,EB 在一定条件下贴壁培养数天后,常发现某些分化细胞团的局部区域出现有节律的自发收缩,具有心肌细胞的特征。ES 细胞与内胚层样的 END-2 细胞共培养,则 ES 细胞被诱导分化为有节律搏动的心肌细胞和骨骼肌细胞^[18]。Metzger 等研究了 ES 细胞分化为心肌细胞过程中肌球蛋白重链(MHC)的表达,在分化细胞团刚开始收缩时 β 型 MHC 的表达占优势,继续培养后则 α 型 MHC 逐渐占优势。最后在分化形成的心肌细胞中,27% 表达 β 型 MHC,33% 同时表达 α 和 β 型 MHC,40% 表达 α 型 MHC,这种 MHC 亚型的转变与胚胎心肌发育过程非常相似^[19]。Miller 等研究发现 EB 分化的心肌细胞不仅表达肌球蛋白的重链和轻链,还表达心室肌肉专一的肌球蛋白轻链-2(MLC-2V)^[20]。这表明在 ES 细胞体外分化中,不仅有心肌细胞发生的信号分子,而且还有使心肌细胞区域决定的信号分子起作用。除心肌细胞发生外,Rohwedel 等发现决定骨骼肌发育的基因 Myf-5、Myogenin、MyoD 等也在 EB 的分化细胞中表达,而且表达时序与胚胎发育中的相同。EB 贴壁培养 1-2 周后开始出现肌肉细胞,继续培养

则融合成肌管,成为骨骼肌发育的典型特征。分化形成的肌细胞还表达成熟肌细胞专一的 Ca^{2+} 离子通道和烟碱受体(nicotinic receptor),因此 ES 细胞体外分化实验体系也是研究骨骼肌发生和成熟的分子机理的理想模型^[21]。二甲亚砜(DMSO)诱导 ES 细胞可形成心肌、平滑肌和骨骼肌等多种类型的肌细胞,用肌肉专一性的调节因子 MyoD 基因转染 ES 细胞并结合 DMSO 诱导处理,这种额外表达 MyoD 基因的 ES 细胞则主要分化为骨骼肌(无心肌和平滑肌类型细胞),可融合形成肌管,具收缩功能^[22]。因此,特定类型的分化细胞可以通过基因改造和适当的条件加以控制。

4. 神经细胞

在 ES 细胞体外分化实验中,EB 在特定条件的贴壁培养时也能分化出神经细胞,但效率不高。最近 Bain 等将 ES 细胞先悬浮培养 4 天形成 EB,再将 EB 在含维生素 A 酸的培液中培养 4 天,然后使 EB 贴壁培养就可在体外高效和可重复地分化出神经细胞。这些神经细胞不仅表达专一性的神经丝 M 和 β -微管蛋白,还有钠、钾、钙等离子通道的特征^[23]。Struebing 等发现分化的神经细胞还表达 GABA、Glycine、NMDA 等不同受体调控的离子通道^[24]。Fraichard 等发现 EB 中还表达神经细胞和神经胶质细胞的共同前体细胞的专一性标志——巢蛋白(nestin),表明 ES 细胞在特定的体外分化体系中存在神经细胞早期决定与分化的机制,因而 ES 细胞也是研究神经细胞发育的较理想模型^[25,26]。近来,Dinsmore 等用 RA 诱导 ES 细胞分化为表达 γ -氨基丁酸(GABA)的神经细胞,这种分化细胞移植入 Huntington's 疾病(一种遗传性舞蹈病)大鼠模型体内,具有神经细胞功能并存活了 6 周^[22]。因此,诱导分化的 ES 细胞有可能成为移植用细胞的新来源之一。

结语与展望

综上所述,ES 细胞体外分化模型是研究哺

乳动物发育的较理想模型,目前大多数工作报告主要还是偏重于对ES细胞分化为某些特定类型细胞的描述性研究。近年有关对ES细胞体外分化的研究趋势和动向是:

(1) 通过基因打靶或基因突变的ES细胞来研究其体外分化,从而不仅可以了解早期胚胎发育中某些基因的功能,而且通过改变ES细胞中某些基因的表达水平有可能研究特定细胞的体外分化。此外,一些实验室利用ES细胞作材料,分离和克隆胚胎发育中某些重要的基因。

(2) ES细胞在体内可分化形成各种类型的终末分化细胞,但在体外分化实验中,实际上如上所述形成的分化细胞类型还不多,特别是ES细胞定向分化为某种特化细胞还面临着许多理论上和技术上的问题。ES细胞在离体条件下的分化,经常遇到同时出现属于不同胚层的分化细胞,由此产生并存在着几种类型细胞的相互作用,这是ES细胞内在的全能性发育程序所决定的,因此将ES细胞诱导形成同一类细胞的定向分化研究,是一项探索性很强的研究课题。

(3) ES细胞体外分化为某种特定细胞过程中,往往先形成前体/祖先细胞,分离和克隆这些前体/祖先细胞并使之体外永生化,使研究前体/祖先细胞的发育潜能、决定和其它生物学特性成为可能,将对了解某些特化细胞的分化机理和细胞学过程有着重要的推动作用。

(4) ES细胞能参与体内胚胎发育,形成嵌合体或转基因动物。通过遗传操作改造ES细胞基因,由此获得的ES细胞和其相关的细胞分化系统或转基因动物,有着潜在的研究和应用价值。80年代初建立了小鼠ES细胞系,近年来许多实验室趋向牛、羊、猪等家畜大动物和其它物种的ES细胞系的建立和研究,分别建立了猪、牛和灵长类猿猴等物种的ES细胞和类ES细胞,但至今还未见有能参与体内胚胎发育形成嵌合体动物和生殖系传递(germline transmission)的ES细胞系的公开报道,但各

国生物学家仍有努力探索。相信随着家畜等大动物ES细胞研究包括细胞核移植在内的进展,必将在育种和生物医学应用中掀起一场新的革命。

参 考 文 献

- [1] Evans, M. J., M. H. Kaufman, 1981, *Nature*, **292**:154-156.
- [2] Ueda, O., K. Jishage, N. Kamada et al., 1995, *Exp. Ani.*, **44**:205-210.
- [3] Doetschman, T., H. Eistetter, M. Katz et al., 1985, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **87**:27-45.
- [4] 徐洁等, 1991, *实验生物学报*, **24**: (4) 353-367.
- [5] 杜宪兴, 施渭康, 1996, *实验生物学报*, **29**: (4) : 413-427.
- [6] Wiles, M., G. Keller, 1991, *Dev.*, **111**:259-267.
- [7] Chen, U., M. Kosco, U. Staerz, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **89**: 2541-2545.
- [8] Nakano, T., H. Kodama, T. Honjo, 1994, *Science*, **265**:1098-1101.
- [9] Johansson, B., M. Wiles, 1995, *Mol. Cell. Biol.*, **15**:141-151.
- [10] Keller, G., M. Kennedy, T. Papayannopoulou, 1993, *Mol. Cell. Biol.*, **13**:473-486.
- [11] Johnson, G., D. Barker, 1985, *Exp. Hematol.*, **13**:200-208.
- [12] Pacacios, R., E. Golunski, J. Samaridis, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **92**: 7530-7534.
- [13] Auerbach, R., H. Huang, L. Lu, 1996, *Stem Cells*, **14**:269-280.
- [14] Zmuidzinis, A., K. D. Fischer, S. Lira 等, 1995, *EMBO. J.*, **14**:1-11.
- [15] Wang, R., R. Clark, V. Bautch, 1992, *Dev.*, **114**:303-316.
- [16] 丛笑倩等, 1995, *实验生物学报*, **28**: 173-189.
- [17] 丛笑倩, 姚鑫, 1996, *实验生物学报*, **29**(3): 273-285.
- [18] 高健刚, 丛笑倩, 1997, 未发表资料.
- [19] Metzger, J. M., Wan-In Lin, A. Ross 等, 1995, *Circul. Res.*, **76**(5):710-719.
- [20] Miller, H. W., M. Lacorbriere, S. Fuller 等, 1993, *J. Biol. Chem.*, **268**: 25244-25252.

- [21] Rohwedel, J., V. Maltser, E. Bober 等, 1994, *Dev. Biol.*, **164**:87-101.
- [22] Dinsmore, R., J. Ratliff, T. Deacon 等, 1996, *Cell Transplant.*, **5**(2):131-143.
- [23] Bain, G., D. Kitchens, M. Yao 等, 1995, *Dev. Biol.*, **168**:342-357.
- [24] Struebing, C., A. H. Gugrun, S. Jin 等, 1995, *Mech. Dev.*, **53**:275-287.
- [25] Fraichard, A., O. Chassande, G. Bilbaut 等, 1995, *J. Cell. Sci.*, **108**:3181-3188.
- [26] Okabe, S., K. F. Nilsson, A. C. Spiro 等, 1996, *Mech. Dev.*, **59**:89-102.

细胞信号传导与果蝇卵轴的建立

赵 德 标

(中国科学院上海细胞生物研究所 上海 200031)

雌性生殖细胞——卵细胞是上下世代间生命延续的环节。作为新一代个体的开端,它们是未分化的细胞,受精后通过胚胎发育,分化形成个体的各种组织细胞,包括生殖细胞。在个体发育终期,它们又是个体中终末分化的细胞。成熟卵细胞不仅外表具有极性,而且细胞内的物质(如形态发生原等)也呈极性分布。正是这些物质极性分布所体现的位置信息决定了未来胚胎的前后和背腹体轴^[1-3]。

卵细胞的极性是在卵发生中,通过卵室内的生殖细胞和体细胞之间一系列交互(双向)信号传导,以及所引发的基因活动而建立起来的^[4-6]。无论是卵的前后轴还是背腹轴的建立过程都经历这两种细胞交互(双向)的信号传递,并使用了相同的起始信号传递途径。作为起始信号的配体是由转化生长因子 α (TGF α)的同源基因 *grk*(*gurken*)编码,由卵细胞产生。信号受体则是上皮生长因子受体同源的基因 *top*(*torpedo*)编码,由体细胞来源的滤泡细胞产生。卵细胞与滤泡细胞之间第一次双向信号交流,以及卵细胞内细胞骨架极性的改变先建立了卵细胞的前后极性,随后导致背方化信号定位在卵的背前方,再建立起卵的背腹轴。

一、卵细胞的产生

雌性果蝇有一对卵巢,每个卵巢由 16 根卵小管组成。每根卵小管又分为两个区,卵母细

胞发生区和生长区。卵母细胞发生区位于卵小管的前端。在这个阶段,雌性生殖干细胞(stem cell)通过分裂产生一子干细胞和一个包囊母细胞(cystblast)。包囊母细胞经过 4 次不完全的有丝分裂产生 16 个相联通的包囊细胞。其中只有一个包囊细胞与其他包囊细胞相联,并具有微管组织中心,以后将决定并分化为卵细胞,故又称预卵母细胞(preocyte)。其余 15 个包囊细胞将分化为营养细胞(nurse cell)^[6]。

卵小管的极大部分为卵细胞生长区。合胞体包囊被一层体细胞来源的滤泡细胞包围后形成卵室,随后进入卵细胞生长区。这时营养细胞核先出现多倍体化,继而基因大量表达。所产生的各种基因产物,以 RNA 或蛋白质形式输送到卵母细胞内。卵母细胞相应地不断长大、成熟,并随着卵室从卵小管的前部向中、后部迁移,直至排出卵巢。

成熟的卵细胞内含有大量的母体效应基因产物(如形态发生原物质),用于指导建立未来胚胎的前后轴和背腹轴。胚胎前后轴的决定取决于 *bcd*(*bicoid*)mRNA 在卵细胞前区的定位和 *osk*(*oskar*)mRNA 及其蛋白产物在卵细胞后区极小囊中的聚集^[1,2]。这些基因产物扩散而产生的浓度梯度控制沿前后轴不同位置的分裂球内合子基因的表达,从而建立起胚胎前后轴。

曾弥白和王亚辉教授曾对本文提出宝贵的意见,特表谢意。