

## 遗传和发育的研究分久必合

庄孝德

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

细胞生物学是一门比较年轻的学科。对它的形成起推动作用的是50年代以来对细胞的超显微结构的研究和分子生物学方面的卓越成就。但是仅仅研究细胞的超显微结构和分子组成,严格地说,应是分子细胞学的范畴。虽然是细胞生物学的基础,但还不是细胞生物学本身。细胞生物学应用分子生物学的方法和概念,以细胞的各种成分的相互关系,包括细胞器之间的相互关系,来研究细胞的生命活动;其核心问题是遗传与发育的关系,这一古典的生物学问题。可以说关于遗传和发育的研究,经过长时期的分道扬镳,在细胞水平上又汇集起来了。

遗传和发育本是个体发育过程的两个方面。直到上世纪末,在遗传与发育问题上常没有明确的分界。一般重点放在发育上,遗传包含在发育中。魏斯曼(Weissmann)和儒(W. Roux, 实验胚胎学的奠基人)关于性状发育的见解,既包括遗传,也包括发育。尤其是魏斯曼的种质学说,认为体细胞是与生殖细胞分开的,由生殖细胞产生体细胞。生殖细胞的基本物质——种质——是连续的,是直接从亲代的生殖细胞传递下来的,是代代相传的,这就是遗传的物质基础。种质存在于细胞核内,由许多决定子组成。后者是能够自我繁殖的单位,是形成有机体的某一部分或某一群细胞的物质。每一个或一群决定子,都有自己的性质和空间地位。在发育过程中,卵子的分裂,就决定子的分配而言,在性质上是不均等的。随着卵子的不均等分裂,决定子在一定的时期分配到适当的地区,使得该地区产生一定的结构。所谓器官形成,就是决定子分配到各地区

或细胞群后,所显示出来的不同的特性。关于遗传和发育,在当时这是最完整的学说。

但是遗传和发育毕竟是两个方面。性状发育可以从遗传现象出发,进行研究,也可以从发育过程出发。着眼点不同,各自的思路就有分歧,因而各自发展出一套研究方法。这终于导致,研究遗传规律的遗传学和研究发育机制的实验胚胎学各自独立发展。

孟德尔的遗传规律重新被发现之后,他所使用的杂交和数量统计研究性状遗传的方法,深刻地影响了遗传学的研究。摩尔根采用了这种方法,结合着细胞学的研究发展出细胞遗传学。把遗传性状和染色体联系起来,证明遗传的物质单位存在染色体上;在生殖细胞的减数分裂时,同源染色体分离或发生交换,遗传物质也随着分离或交换。遗传物质被命名为基因,而且证明了是直线地排列在染色体上。通过繁重的、细致的工作,把已知的果蝇的各种性状的基因,在各染色体上的位置搞得一清二楚,绘制了基因图谱。关于基因的定义,虽然还有些分歧,基本上可以认为既是功能单位——每个基因操纵一个具体性状的形成;也是重组单位——在有性繁殖的情况,基因是可以重新组合的;又是突变单位——突变出现时,基因可以不同状态出现。

摩尔根学派的发展,从研究形态性状的遗传到研究生化性状的遗传。某些微生物很容易产生突变种,缺乏合成某种物质的能力。由于这些物质的合成往往要经过几个步骤,每个步骤都要有酶催化,而且是专一地催化,因而可以利用突变种研究所缺的是那个步骤的催化酶,

发生突变的是基因组的那个区域，得出的结论是一个基因一个酶；或者讲得更明确些，每个基因仅仅控制一种酶的合成。遗传学向这个方向发展，从研究基因的作用来讲是很自然的。

遗传方面的研究，从细胞作为一个整体来说，把注意力集中在细胞核，集中在染色体，而忽视了细胞质。把性状追踪到染色体上——尤其在形成遗传的阶段——探讨那些性状受那些基因的控制，而没有探讨性状是如何表现出来的，遗传物质怎样控制性状的表现。这是研究路线必然导致的后果。把性状表现作为一个过程来说，这类的研究照顾了性状表现的两头，重视了基因在染色体上的定位——这是一头；以及最后表现的性状——这是另一头；忽视了性状表现的中间段落——性状是怎样表现出来的。

在发育的研究方面，从事因果分析的实验胚胎学代替了经典的叙述胚胎学。实验胚胎学的创立虽然受到魏斯曼种质学说的影响，但是早期的工作，就否定了这个学说。在早期分离的海胆卵裂球可以各自发育为正常的体形较小的胚胎，说明受精核的分裂不是不均等的，而是均等的。马蛔虫卵子经离心作用后卵质的分布发生改变，不仅影响分裂沟的方向，而且也影响染色质消减的发生。这类的实验说明，对发育起决定作用的不是细胞核本身，而是细胞核所处的那部分细胞质。因此早期的实验胚胎学家往往倾向于认为在发育中起主导作用的是细胞质。

实验胚胎学中大量的工作是关于器官发育的研究。这些工作不外乎利用移植，把某种器官原基（一个细胞群体）在某一时期移植到与原来不同的胚胎环境，研究这一器官原基在移植时的决定状态，以及影响它的发育的各种因素。这主要是分析环境，不论是原来的环境或移植后的环境，对一个细胞群体的影响。从因果分析讲，这是分析一个发育过程中各方面的相互作用以及最后的形态表现。

组织者的发现虽然有其特殊意义，但是从组织者的作用讲也可以归类于环境的影响。把一个胚胎的背唇移到另一胚胎的腹部，移植的

背唇不仅自己可以继续分化，并且可以和宿主细胞共同组成中轴器官，而且还可诱导宿主的细胞形成神经组织。在这里是移植的背唇创立了一个环境，去影响宿主的细胞。这方面的工作虽然比较深入，从广泛地研究诱导物质的存在到诱导物质的生化提取，但还是研究这种物质在一个形态发生过程中所起的作用，和最后的表现。对于诱导物质怎样产生作用，对于诱导作用的细胞内的情况基本上一无所知。

但是实验胚胎学家并没有完全忽略遗传问题，不过还是从发育的角度研究。很早就曾进行异种受精的实验，研究精子的作用和异种性状在发育中的展现。但是遇到了困难，因为用亲缘关系远的精子杂交受精卵不能发育；亲缘关系较近的杂种虽然能够发育，但是由于性状差别不明显，而且又有卵核的存在，难以分析。为了排除核的干扰，有人把卵核去掉，制造所谓的无核卵块，用异种精子受精，研究卵质与异种精子在性状表现中的关系。但是这样的单倍体杂种不能成活，死于显示性状之前。直到50年代移植细胞核成功，才打开了局面，为这方面的深入研究创造了条件。

从主流来说，实验胚胎学重视了细胞质。这是因为在早期发育中强调了卵质对细胞核的控制作用；在较晚的发育中又强调了环境对器官形成、细胞分化的影响，把细胞分化主要看作是细胞质的事；把细胞核看做是被动的，忽视了细胞核在其中起的作用。以性状发育看作为一个全过程，如果说遗传学重视了两头，那么实验胚胎学只是处理了中间的段落——性状是怎样表现出来的，而且对问题的深入不够。遗传学和实验胚胎学的这样发展当然有种种原因，也可能有学科性质的原因，或者说受到学科的局限性。实验胚胎学发展成分析发育过程的学科。发育过程不仅各种生物有所不同，同一胚胎各种器官的发育过程也各自有别。研究的面比较广，容易把面铺开，不容易做到集中、深入。遗传学则是研究遗传的规律的科学，规律在各种生物基本上一致，这就有利于

对问题的深入。

由于遗传学和实验胚胎学的各自发展是当时的大势所趋。虽然一些有识之士曾经做过一些努力,例如威尔逊(E. B. Wilson)在他的著作《细胞与发育和遗传》中,以及摩尔根(他自己既是胚胎学家又是遗传学家)在《胚胎学和遗传学》一书中,企图把这两门学科结合起来,但是限于当时科学发展的水平,都没有获得成功。

50年代以来生物科学的迅猛发展,以及这两门学科的自身内容的演变——遗传学发展为分子遗传学,实验胚胎学发展为发育生物学——为它们的异途同归创造了条件。分子生物学、分子遗传学的研究阐明了DNA由四种核苷酸组成和它的双螺旋结构,证实了它是遗传信息的载体。在它的链上三种核苷酸组成遗传密码;DNA按照碱基配对的规律进行复制,代代相传,维持遗传的保守性,由DNA转录出信使RNA,后者作为转译的模板,由核糖体及tRNA将氨基酸连接成蛋白质,这都是生物界从微生物到高等哺乳类的普遍原则,既适用于细菌,也适用于大象。

这些机制虽然是普遍性的,但是怎样运转,在细菌和在高等生物却迥然不同。这是因为细菌是所谓的前核生物,它没有核膜,它的“染色质”是裸露的DNA(因此严格地讲不能叫做染色质)。信使RNA一端尚在转录之中,另一端已在行使功能,作为模板进行蛋白合成。高等生物的细胞是所谓的真核细胞,染色质由DNA、组蛋白、非组蛋白等组成,本身的结构就复杂得多,而且有核膜包围着,和细胞质分开。信使RNA转录完毕之后,从核内经过核膜进到细胞质,在这里才进行蛋白合成,而且在这之前还要经过一番剪裁、修饰,才能成为成熟的、有功能的信使RNA。还可以设想,对于让那些信使RNA进入细胞质,核膜可能还有选择作用。

除此而外,基因组的结构和转录的调节控制在微生物和高等生物也有所不同。如果说这些方面在微生物中以细菌的乳糖操纵子为代表

已经比较清楚,后来又发展到移码解读。那么在高等生物中就 and 微生物有所不同。虽然知道组蛋白的基因组由于几种组蛋白的基因连在一起和微生物的有些相似,但是也知道DNA中存在着大量的重复的碱基顺序(有时是高度重复的),而且有时重复顺序的段落会插在某种基因之间和之内;或者甚至一个基因可以分段地存在在不同的染色体上。基因组基因的结构不同,转录的机制不可能一样。在前一种情况在转录的时候怎样越过重复顺序的段落,不把它转录下来——所谓“捻接”,或者全部转录下来,然后在核内再行加工;在后一种情况怎样在不同染色体的落段上转录,是同步还是异步,又如何连成一个完整的mRNA分子?转录的机制不同,它的调节控制也应该有区别。

信使RNA进入细胞质,不一定立即进行转译,合成蛋白质,细胞质对此可能有选择作用。因此mRNA的转译在真核细胞也复杂得多。不仅有转译水平上的,还有转译后的调节、转译的产物是某种蛋白质的前身物,要经过剪裁加工才成为有功能的蛋白质。除此而外,细胞质中还存在着多种细胞器,它们不仅自身功能复杂,可能相互还有制约——例如线粒体对细胞核的依赖性和它的独立性。

正是由于这些不同,高等生物遗传的研究,仅仅就基因的调节控制和蛋白质合成而言,就比微生物的复杂得多。可能会出现全新的情况。除此而外,高等生物的遗传还不可避免地要涉及到形态性状的形成。形态性状包括结构,它的形成是一个复杂的事件。不仅组成上复杂,不象酶那样只是一种蛋白质,而是含有多种——象肌肉就是由若干蛋白组成的;也不象酶那样合成后立即生效,而是需要一个过程,一个发生、发展到最后定型的过程。

尽管高等生物性状遗传的研究如此艰巨,但是没有其他选择的。以微生物为对象的分子遗传学固然取得了辉煌的成就,只能说为研究高等生物的遗传奠定了基础。遗传的研究不能停留在微生物上,其最终目的是要搞清高等生

物的遗传规律和机制。既然知道细菌不同于大象,研究大象就是当务之急了。

如果根据以往的经验认为,研究基因的结构及其调节控制以至蛋白质的合成是遗传学的范围;性状的形成是研究发育的领域,那么可以讲,遗传的研究将要进入发育的领域,走的方向是从基因的调节控制到性状发育的各个水平的全过程。

关于发育的研究面临着相似的情况,只不过是“反其道而行之”。而且与其说由于学科自身的发展,倒不如说更多地受到邻近学科的影响。

细胞分化是发育生物学的核心问题,研究外界(细胞之外或细胞群之外的)因素如何影响胚胎细胞的发育方向。一方面这些因素要研究,是什么因素(或物质)影响细胞向这一方向分化,什么因素影响它们向另一方向分化;这些因素在细胞里怎样起作用。另一方面,并同样重要的是研究细胞的反应,受到影响后的表现。后者在过去是靠形态学标准。但是形态标准是以生化分化为基础的,在表现形态分化之前先要合成表型专一的大分子。再拿横纹肌来说,它是由肌动蛋白、肌球蛋白等构成的,要这些种类齐全了才产生横纹。如果从蛋白质的产生需要mRNA, mRNA要从有关基因上转录下来,一步步追问下去,就要追问到有关的基因为什么开放(活化)。外界因素的作用也要追到这里:它怎样使有关的基因开放或关闭?两方面的问题汇集起来了。

外界因素的影响只是一个比较简单的例子。发育生物学中一个熟知的现象是胚胎细胞反应能力的改变。例如两栖类的早期、中间和晚期原肠胚的外胚层受到同样刺激反应不同。这种变化是“自主”的。离体培养外胚层,在相当的时间之后反应能力有同样的改变,这显然是受遗传控制的。但是反应能力为什么会变?如果象过去那样笼统地解释,认为是细胞质发生了变化,细胞质的变化又是受什么制约的?当然可以说是受基因活动的制约。但是由

于是在一定的时间,按一定的模式,“循序渐进”地改变,而且在离体的情况也不例外,就存在着一个“程序”的问题。还可以追问,这个“程序”是基因的自主活动,“一发而不可收拾”呢?还是受其它因素的制约,是什么因素,怎样制约?可以看出,问题是十分复杂的。这里既有发育的问题,也有遗传的问题。所以可以讲,是发育的研究进入了遗传的领域,走的方向和前面相反,是从性状发育到基因的调节控制,来了解整个胚胎发育过程中的程序控制。

基因的调节控制可以从两方面理解。一是微生物中那样的基因作为调节控制的单元,它自身的调节控制,如象乳糖操纵子那样的调节机制,包括抑制者对RNA多聚酶的负作用以及受体蛋白-CAMP复合物对RNA多聚酶的正作用。二是细胞分化中的,基因之外的物质——包括基因的产物——不论是染色质上的或是染色质之外的,对基因的调节控制。这方面知道得还很少,可以用母鸡输卵管细胞中甾类激素的受体蛋白对卵清蛋白基因的激活作用做比喻。尽管这个例子也许不太恰当。因为激素的作用和细胞分化是有区别的。因为前者是可逆的,去除了激素的作用细胞又回复原状;后者一般是不可逆的,向一个方向进行下去。正是这后一类的调节控制,应是今后研究的重点问题。

朱洗对于各种细胞器在卵子受精后进行分裂时的行为,有过很形象化的比喻:分裂过程好比一出戏,各种细胞器好比演员,一出戏唱得好,演员要按一定的先后次序出场,要在一定的场合唱一定唱词、唱腔,要有一定的台步。一句话,要有严格的时间、空间秩序,否则,不必说所有的演员同时站在台上,各唱各的,不能算一出戏,即便唱腔或唱词唱错了,或者台步走错了,这出戏也是失败。这个比喻完全可以应用到个体发育的全过程。在个体发育中精确的时间、空间秩序丝毫不能紊乱。多种器官要在一定的时间出现在一定的部位,发育才能正常。因为器官的产生往往需要不同胚层细胞的相互作用(刺激和反应)。错过了时

间,即使发生刺激的细胞尚还保持作用,反应细胞的反应能力已有所改变,产生不出应有的器官,或产生不出正常的器官。空间错了,器官就会产生在不应产生的部位。

这种时间,空间秩序,应当取决于基因活动在时间和空间上的调节控制。

基因线性地排列在染色质上,这是肯定无疑的。这样的排列怎能产生出时间、空间秩序?应该认为,基因按一定的时、空秩序选择性地被激活——不论是在若干单个基因之间或是在若干基因组之间——因而细胞在某时、某地才能显示某一方向的分化。在这里既要强调细胞核的重要性,基因的主导作用,也要强调细胞质对它的控制,基因激活后在细胞质里合成蛋白质,细胞质中的基因产物可以反馈,反过来影响细胞核下一步的基因表现。不仅如此,一个细胞群之内核质相互作用的后果,还可以影响到邻近的细胞群,引起细胞群之间的相互关系的改变。象这样,核质之间、细胞群之间、以至胚胎各部分之间的一系列相互作用,推动发育过程按一定的时、空秩序进行。

如果把细胞核和细胞质看作一对矛盾,矛

盾的主要方面不断地相互转化,因时间位置而不同,在某一时期、某一位置细胞核可能是主要方面,它的产物影响细胞质;下一步,在另一时期另一位置,受到影响的细胞质可能是主要方面,反过来影响细胞核中基因的激活,要特别提出的是,细胞质方面是比较复杂的,如果质膜也算在里面,不仅后者可能影响基因的激活,外界的影响也可使它成为矛盾的主要方面,进一步对细胞产生影响。可以看出,在细胞水平上,研究调节控制的物质是什么,怎样进行调节控制,时空的秩序是怎么回事,应该是今后研究遗传和发育的共同的核心理论,分子遗传学、发育生物学应当在这里汇集起来。

从认识上讲,遗传和发育既是事物发展的两个方面,就应联系起来考虑。发育受遗传的控制。各种动物的发育过程不同,鸟类的发育过程和哺乳类的不同,和两栖类的也不一样,这都是受遗传控制的。另一方面遗传特点要通过发育展现出来。不仅成体动物显示遗传的性状特点,胚胎在每个发育阶段也都显示遗传特点。没有遗传就没有发育;没有发育也无所谓遗传。只有这样才能比较全面地看问题。



## 《中国细胞生物学学会》

### 第一次筹备委员会会议在上海召开

以细胞结构为基本单位,研究生命各种机能活动的细胞生物学,是当代生物学发展的一个重要分支和十分活跃的领域,所以全国生物学规划中确定了细胞生物学为一个重点学科。为促进细胞生物学科在我国的发展,1979年3月全国科协主席团批准成立《中国细胞生物学学会》。

今年7月16日至7月18日,在上海召开了《中国细胞生物学学会》第一次筹备委员会。来自中国科学院、中国医学科学院所属研究所,以及各地高校的筹备委员共16人参加了会议,(4人因故未能出席),全国科协学会部的同志也参加了会议。

会议讨论了《中国细胞生物学学会》会章的草稿,拟提交明年召开的成立大会上讨论通过,也讨论了

发展会员,建立组织的问题,决定即开始发展会员的工作。会议回顾了《实验生物学报》与《细胞生物学杂志》的复刊和创刊经过,讨论了这两种刊物的性质、内容、组稿等问题,并提出了积极意见。会议决定在1980年7月召开《中国细胞生物学学会》成立大会,要求有关单位或个人于1980年三月前报送论文题目,四月前再将论文摘要送交上海细胞生物研究所,以便组织审查。此外,会议还就提高我国高校细胞生物学教学质量,普及有关知识和技术方面提出了很多具体建议。会议推选庄孝德同志为筹委会主任委员,罗士韦同志、姚鑫同志为副主任委员,并由上海地区筹委组成常委筹备组,处理有关事务。