

当然,这里还有许多问题尚未解决。如 vinculin 的磷酸化可能影响到肌动蛋白的聚合及其在膜上的停泊,从而也影响到细胞的形态;此外 pp60^{src} 尚可磷酸化另外的底物,如 filamin, vimentin, α -actinin 等,这对细胞的生长或形态是否和怎样产生影响等,都还有待进一步的探索。

参 考 文 献

- [1] Hunter, T. et al. 1980, *Cell*, 22:647.
 [2] Cooper, J. A. et al. 1981, *Mol. Cell Biol.*, 1:165.
 [3] Brugge, J. S. et al., 1978, *Virology*, 91:130.
 [4] Wellingham, M. C. et al., 1979, *Cell*, 18:125.
 [5] Rohrschneider, L. R., 1980, *PNAS*, 77:3514.
 [6] Izzard, G. S. et al., 1976, *J. Cell Sci.*, 21:129.
 [7] Rohrschneider, L. R., 1983, In progress in nucleic acid research and molecular biology. Vol. 29. ed Cohn, W. E. New York, P. 233.
 [8] 曾长青等, 1984, 电子显微学报, 3(3):13.
 [9] Softon, B. M. et al., 1981, *Cell*, 24:165.
 [10] Wildins, J. A. et al., 1982, *Cell*, 28(1):83.
 [11] Geiger, et al., 1980, *Cell*, 18:193.
 [12] Singer, I. I. 1982, *J. Cell Biol.*, 92:398.
 [13] Chen, W. T. et al., 1984, *J. Cell Biol.*, 98:1546.
 [14] Anderson, D. D. et al., 1981, *J. Virol.*, 37:445.
 [15] Rohrschneider, L. R. et al., 1983, *Mol. Cell Biol.*, 3:731.
 [16] 柄崎脩一, 1983年, 蛋白质、核酸、酵素, 82(5):446.

编者按: 本文是 Sander 教授 85 年 10 月在上海细胞生物学研究所的学术报告的全文。从生机论和机械论讲起, 在谈论了对种质学说的争论以及所产生的影响之后, Sander 教授以昆虫为对象, 概括地论述了在那以后如何设想基因在发育中起作用。报告不仅有系统性, 并且包含着一些使人进一步思考的问题, 值得向读者推荐。对此有兴趣的读者还可参考本刊创刊号(1979年)刊登的“遗传和发育的研究分久必合”一文。

基因在个体发育中的作用——从 1885 发展到 1985 的历史性概述*

K. Sander

(富来堡大学生物系 I, 德意志联邦共和国)

1. 前 言

目前, 有很多生物学方面的工作着眼于实际应用, 但是不应该忽视的是, 纯理论研究曾经左右了人们对自然的看法, 进而影响了人类历史的形成。为此, 值得回顾一下生物学概念的发展过程, 以便在提出自己的实验设计时从中吸取经验教训——不管怎么说, 这是一个吸引人的题目, 尤其是随着年龄的增长, 能让

自己的思维从日常工作中的迫切问题解脱出去的时候

* 本文基于 1985 年 10 月在中国科学院上海细胞生物学研究所举行的“中国-联邦德国发育生物学进展讨论会”之后所做的报告。作者对细胞所尤其是庄孝德、曾弥白教授的热情好客表示衷心感谢。同时也分别向允许我使用插图 8、9、13、16 的 Springer/Heidelberg 出版社和允许使用图 10a 的 Thieme/Stuttgart 出版社表示谢意。

候。

本文要讨论的历史性的问题是：过去的科学家们是如何看待基因——细胞核中遗传信息的携带者——在个体发育过程中所起的作用。这个题目是整整一百年前，由我在富来堡大学的前辈 Weismann (1834—1914) 在发表关于“Die Continuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung”“种质的连续性作为遗传理论的基础”的文章时第一次明确提出来的。Weismann 现在已被公认为是 19 世纪最杰出的理论生物学家之一 (Mayr, 1982)，他是第一个想把细胞学、遗传学和达尔文进化论熔于一炉以形成一个完整体系的科学家 (Sander, 1984, 85)。在这些理论中“Keimplasma”即种质，起了关键的作用。“种质”是生物学史上最影响的概念之一，即使在今天，它以新的名词基因型 (genotype) 或基因组 (genome) (1909 和 1920 年分别提出) 出现，但谈到“种质”，100 年来这个概念仍然没有改变。Weismann 和他的同代人是如何高度评价这个概念的，只要看看仍然矗立在我们研究所里的 Weismann 的大理石雕像就明白了 (图 1)；Weismann 的左手搁在一本封面上用大写字母镌刻着 <KEIMPLASMA> 的书上。



图 1: 奥古斯都·魏斯曼 (1834—1914) 的大理石像，雕刻于 1904 年。
摄影 G. Mahlke, Freiburg i. Br.

2. 十九世纪晚期的先进思想

让我们先来看看 Weismann 之前的一些个体发育理论的状况。可以把它们分为两大阵营：生机论理论和机械论理论。前者认为有一些特殊的力作用于胚胎。这些力不能用科学的尤其是物理化学的分析来研究，而是反映无法进一步验证的所谓生命的“第一原则” (first principles)；另一方面，机械论则认为个体发育的机制在原则上可以用能够科学的、深入到物理化学水平分析的力来充分解释。这第二种观点尽管到目前还远远没有达到目的，却能鼓励人们作进一步的实验，并提供了逻辑上的先决条件，而生机论要是认真对待的话，会使得对于个体发育的因果分析的研究失去信心。

由于足够的原因——个体发育问题的复杂性——生机论曾主宰了从阿里士多德时代 (公元前四世纪) 到 19 世纪，其间除了 18 世纪中期机械论出现时有过一段间歇。当时正流行的“先成论”把个体发育看作是“发展” (evolution)*，单纯是一个存在于卵中或精子中的虽然很小却是结构俱全的微小有机体的解开包装和 (或) 生长。这个理论后来被抛弃了，因为它意味着“倒退到无穷” (regressus ad infinitum)，而且至少带来两个叫人无法接受的推论：1) 为了说明生命代代相传，就必须要有无数个一个比一个小的微小个体，一个套在另一个里头，象俄罗斯娃娃一样 (图 2)。如果考虑到成体个体的大小，以及性腺在个体内有限的体积，那么结论必然是 50 代或 500 代以后，“胚芽” (germs) 比一个原子还小 (原子作为概念到 18 世纪末，又进入了化学的思维)。2) 不久就认识到，这个理论并没有解决个体发育的核心问题，只不过把问题追溯到一切生命的最初起源，归结到一位万能的造物主身上。没有解决的中心问题是：如何从不太复杂的状态产生出复杂的有机体。生机论者倒是对的：他们认识到这个问题每一代人都会重新提出。19 世纪晚期的机械论者也看到了这一点；Weismann 的种质学说就包括在机械论的基础上来说明这一点的最早的企图。

Weismann 充分利用了在提出种质学说前十年内显微镜术、尤其是细胞学方面的巨大进展；为了了解他的观点，先让我们简短地回顾一下当时细胞学知识

* 直到很晚，很大程度上在英国哲学家 Herbert Spencer (1820—1903) 的影响下，这个名词才获得它现在的意义。

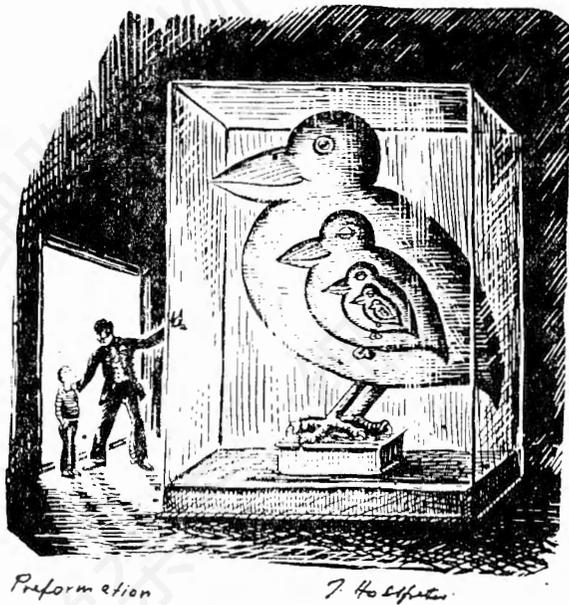


图 2 著名的两栖类胚胎学家 J. Holtfreter 的漫画，讥笑先成论理论。

的相应发展。尽管“Cell”这个词可以追溯到 17 世纪，

但“细胞学说”却是在 19 世纪 30 年代中期，当 Schwann 和 Schleiden 宣称细胞是所有有机体的最基本的结构时诞生的。细胞核也是在那时期被描述并定名的。但是细胞核的奇妙的显微特性，也就是它的间接分裂或有丝分裂，在 1875~1880 年才被充分认识(Coleman, 1969, Cremer 1965)。细胞以相当多的原材料建成它的有丝分裂器(图 3)以使姐妹染色单体能以可靠的方式分配到二个细胞中去，并且有人声称受精主要是为了使雌雄原核相结合，在 80 年代中期使得相当数量的带头生物学家(E. Strasburger, W. Roux, A. Weismann 及其它人)相信，染色体必须被看做遗传特性的载体。对他们来说，这种特性不单单意味着在同种的个体之间发生差异的特性(后来称为孟德尔特性)，还包括那种更为普遍的特征，例如负责鹰的卵产生小鹰而不是小鸡或是一个小孩的特性。在此论证的基础上，另外也从相当不同的研究角度出发，Weismann, Roux (1850—1924)分别地系统阐述了个体发育的机械论的模型，现在被称作 Weismann-Roux 假说的便是。因为 Weismann 的看法更为详尽，并且引起争议，终于导致产生取代了它的更为合适的观点，我们下面限于对这一看法的叙述。



图 3 1884 年 E. Heuser 发表的有丝分裂的图解。他的图第一次清晰地描述了有丝分裂中每对子染色体(编号 1—8)被分开和分配，每个子细胞得到全套的 1—8 号染色体。

Weismann 主要地提出，所有能遗传的影响，包括那些把卵细胞转变为一个动物的影响，都处于分子的决定子的指导下，而一个动物所有决定子的总和，则称为种质。它是以恒定地复杂又是很有意思的模式排列在合子的细胞核内。他提出，早期个体发育时的核分裂是不均等的，使得子细胞各得到一套不同的决定子，经过多次分裂以后，每个核只得到一种决定子，它就指导细胞的分化和功能。由于已分化的细胞在生物体内是以高度有序的空间模式排列着，因而不均等核分裂模式也必须是高度有序的。但是，决定子在种质中的空间排列不须要和胚胎将来的器官或细胞的空间

排列相对应。这样，Weismann 不仅仅是把 18 世纪机械论者的预先形成的微小个体从卵细胞转移到它的细胞核里，而是他用指导器官形成的分子决定子来代替预先形成的微小个体的器官，并且他为核内的决定子规定了某种空间顺序，后者要通过恰当的不均等核分裂机制转化为身体的各部分和各器官的最终模式(图 4)。这些差别基本上把 Weismann 的新先成论学说和以前的机械论观点分开。

1885 年，Weismann 首次提出了这个概念，但是他关于这命题的工作则是以“种质：一个遗传的理论”“Das Keimplasma; eine Theorie der Vererbung”为

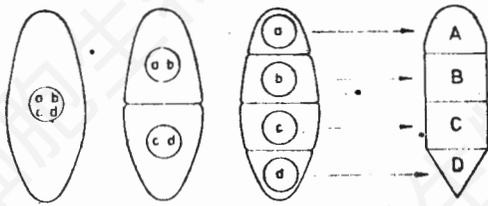


图4 按照 Weismann 的种质学说说明个体发育原则的图解。

卵细胞(图中左侧)的核中所含的种质带有固定不变的三维结构,用字母 a-d 表达,分别代表特定的决定子。这个结构以及核分裂适当的机制都用来把种质中单个的决定子以恒定的模式分配到单个的卵裂细胞中。在卵裂细胞所接受的决定子的基础上,每个细胞及其后代分化为动物身体的各个部分(图中右边)。

题于 1892 年发表的。很少有一个重大的理论的一个部分象种质学说的个体发育方面这样快地被推翻了。* 因为就在同一年(1892)年, Hans Driesch(1867—1941) 发表了实验结果,而这些结果和核中决定子不均等分布的想法是大相径庭的。Driesch 把海胆的早期卵裂球分开,结果看到,直到 8 细胞期,分离培养的单个卵裂球还可以长成一个完整的个体。Driesch 很正确地指出:这个结果推翻了 Roux-Weismann 假说(图 5)。但他错误地进一步声称他的实验结果可以驳斥任何有关个体发育的机械论的解释(图 6)。所以,尽管他是以卓越的实验和理论胚胎学家开始他的生涯,到头来却成了一个有名的(尽管很有争议的)自然哲学家。Driesch 实验后数年, Hans Spemann(1869—1941)指出 Roux-Weismann 假说也不适用于两栖类。Spemann 的实验——该实验最终使他获得 1935 年诺贝尔奖金**——据他自己陈述,是受到 Weismann 关于种质的文章的启发。这里我们有了在整个科学史上极好的例子之一,即使是错误的理论照样可以引出丰硕成果——如果它能让实验来验证它。

Spemann 毕生致力实验胚胎学工作终于产生了比 Driesch 的理论更大得多的影响,不过就我们的论题而言, Driesch 是更令人感兴趣的人物。因为 Spemann 关于基因简直没说什么,而 Driesch 的“发育的分析学说”“Analytische Theorie der Entwicklung”(1894)是 Weismann 之外关于遗传因子或基因(象在 1909 年被命名的那样)在个体发育中的作用的第一步。以他的实验结果为基础(图 5), Driesch 坚决相信均等

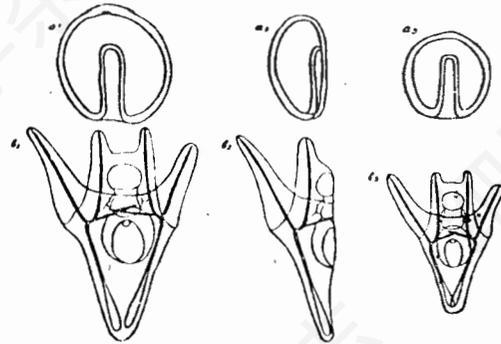


图 5 Hans Driesch 绘的图,指示分离海胆的最初二个裂球的两种可能结果。

- a_1b_1 : (实验)所用海胆的正常原肠胚和长腕幼虫。
 a_2b_2 : 如果 Weismann-Roux 假说是正确的,应当预期从右边那个裂球发育出半个原肠胚和半个长腕幼虫。
 a_3b_3 : Driesch 于 1909 年从分离的裂球实际得到的较小的原肠胚和较小的长腕幼虫。
 取自 Driesch 1909



图 6 Driesch 用了一个(错误的)有关他的海胆实验结果的概括来驳斥任何对发育的机械论的解释。

(他把后者纳入“机器学说”一词)。他的术语“调和等能”(harmonious-equipotential)意味着指出了发育中的系统的每一部分拥有可产生比例正常的(即 harmonious, 调和的)有机体的潜能;就这种潜能而言,各部分是相等的(equipotential, 等能)。

取自 Driesch, 1909, 英文版

卵裂的有丝分裂给每一个而且任何一个细胞核提供该物种的全套遗传物质。但是其它一些问题产生了:含有相同种质的细胞怎样能够成为互不相同的,就象它们在个体发育中显然进行过的?更有甚者, Weismann 还设想,决定子在指导细胞分化时,要从核中跑出来。那么细胞核是怎样得以保持它的全能性,同时又指导细胞分化呢? Driesch 的回答具有极现代化的口吻:他设想基因是作为酶(或是通过酶)起作用,指导细胞分

* 请注意种质学说的其它部分未受到这场灾难的影响!

** 那时他担任了 Weismann 在富来堡大学的职位。

化的种种化学反应，自己却不会被用光。这真是个绝妙的推测！

3. 遗传学的影响

1900 这一年不单是标志进入了 20 世纪，也标志了生物学的新时代的开始，因为这是遗传学的奠基之年。同样一些对 Weismann 的思想产生过如此强烈印象的细胞学观察(有丝分裂，减数分裂，核融合)也为重新发现和永久接受 G. Mendel 34 年前系统地阐述过的遗传规律铺平了道路。这一重新发现不久深刻地改变了生物学的若干方面，程度之深，甚至一些最基本的术语的含义都有了改变。在 1900 年以前，称之为“遗传”的现象是一成不变地既包括遗传特性的代代相传又包括它们在个体发育中的发展或表达。1900 年以后不久，后一方面大部分从观念中消失了，遗传一词被缩小为仅仅指明可遗传的特性的从一代到一代的传递。这样，新的遗传学学者对遗传因子(或基因)在个体发育中的作用就不感兴趣了——这是一个具有深远影响的观念的改变，对以后几十年科学的发展具有正反二方面的影响。正的影响，是遗传物质传递的研究或 Mendelian 遗传学的迅速发展；遗传的染色体学说的充分确认；染色体上的基因图谱，最后但并不是最不重要的是累积了相当数量的影响发育的突变。

负的影响，则可说是把遗传学学者分成两大派，带着不同的信念和见解，就是遗传学家和发育生理学家。这二方面的领导人物都认识到基因在个体发育中必然起重要作用，但是二方面都看到比弄清这作用更为紧迫的任务。遗传学家以 T. H. Morgan 为代表(1866—1945)(1933 年诺贝尔奖金获得者)研究位于核中的可传递的因子；而以 Spemann(1935 年诺贝尔奖金获得者)为主要人物的发育生理学家则选择去研究全体细胞或细胞群在个体发育中的作用，尤其是卵的细胞质和位于其中的假设的个体发育决定子在个体

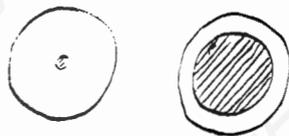


图 7 胚胎学家(左)和遗传学家(右)所理解的细胞；斜线部分代表核。

此图根据 Oscar Schotté 讲授遗传学和实验胚胎学时作的黑板简图。由普林斯顿大学的 Malcolm Steinberg 友好地告诉作者。

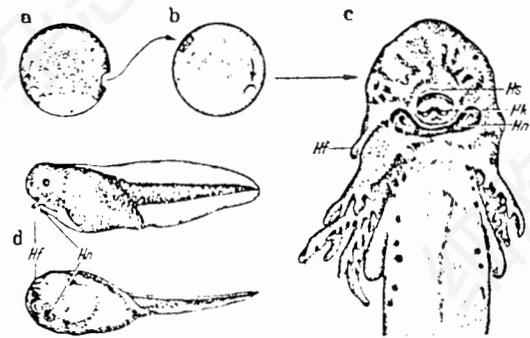


图 8 a-c: Oscar Schotté 的著名的实验，证明基因对发育的作用。

这个实验(在 H. Spemann 的启发下)是移植一片青蛙的将来的腹部皮肤到蝾螈的预定口部区域。在蝾螈的前肠的刺激下，移植的腹部皮肤参与口的形成，但它提供的构造明显地具有蛙的特征。d: E. Rotmann 后来做了相反的实验，导致在蝌蚪上形成了蝾螈的口。Hf. 平衡棒 Hn. 吸盘 Hk. 角质颚 Hs. 角质齿(引自 Hadorn 1970)

发育中的作用。这种观点上的差别在 Oscar Schotté 的简图中(图 7)中恰当地被反映出来，他的著名的异属移植实验(图 8)是发育生理学家进行的企图阐明染色体在个体发育中的功能的少数几个实验之一(Spemann and Schotté 1932)。

只是逐渐地和缓慢地基因回复到 Weismann 和 Driesch 早期统一思考时遗传因子所享有的声誉。对于这个进展性变化的讨论，我们将围绕着昆虫的发育来进行。有充分的理由作这样的限制(当然不是因为作者在这个领域工作)。因为昆虫在遗传学的早期年代和现在一样，都起了主要的而且常常是决定性的作用，有关个体发育中基因作用的问题吸引了在昆虫的工作。T. Boveri(1862—1915)于 1902 年进行的海胆双受精卵的一些开拓性观察则是一个值得注意的例外，说明了即使不是全部，至少绝大部分染色体对正常发育的进展是必需的。然而这样的分析在海胆上未能，并且未曾继续下去，因为缺乏明确的突变体，也缺乏饲养连续几代的技术。这两个障碍在果蝇(*Drosophila*)上都克服了，果蝇差不多在这时被 Morgan 引进遗传学工作，几十年后才用于发育的研究。这里要列举的第二个但可能是最富于想象力的科学家是 Richard Goldschmidt(1878—1958)，他很早就形成了坚定的看法，在个体发育中基因的功能有量的方面。1927 年他出版了第一本书，明显地接触到发育生物学(在哲学

上)最基本的问题,就是在个体发育过程中遗传信息是如何转变为有序的空间模式的。

下面我们还要谈到这一点。在谈论之前,我们必须考虑一个较早的探讨,尽管对发育生理学家这肯定地不太有吸引力,但有很大优点,就是可以用当时可能的技术方法用实验着手研究。这些探讨的共同特征是他们选择了去研究时间性而不是空间性的问题,就是发育中基因作用(或相互作用)的顺序性方面。

4. 时间性的探讨——发育中基因或基因产物的顺序性作用

在本世纪中对于专一的基因在个体发育中作用的第一次探讨是由 A. Weismann 以前的学生 Valentin Haecker(1864—1927)进行的,这是够有兴趣的。在此工作中(他称之为表型遗传 phenogenetics)Haecker 企图确定单个基因在发育过程中开始发挥作用的期间。他建议的方法是:比较正常个体和突变体的以及两个相邻物种的个体的个体发育,找出什么时候出现可见的或是能以其方式证明的差别。然后把这个时期称之为基因的表型临界期(phenocritical phase),这个词现在还在使用。Haecker 还设想用这个方法比较二个非常相近的种,事实上,他的影响对于进化论明显地大

于对发育生物学。

这里要讨论紧接 Haecker 之后 试图找出个体发育过程中单个基因开始作用的时刻的一些探索。探索之一[后来由 Ernst Hadorn 做了完美的综合评述(Hadorn 1955)]是研究致死基因——就是染色体组的改变导致发育停止——试图找出任何突变体在什么时期、在什么症状之下不能发育。第二个探索采用了 Goldschmidt 表型模拟(phenocopy)的概念。Goldschmidt 已经注意到,在发育的特定阶段环境的突然刺激,会作用于胚胎或幼虫,产生出能模拟突变体表现型的非突变体(Goldschmidt,1935)。这一探索在 Karl Henke (1895—1956)及其同事们的工作中达到顶峰。他们叙述了果蝇的几十种畸形的表型临界期,包括好几种表型模拟(图 9)。早期的细胞遗传学家使得对上述这些发现的解释深入了一步。他们把一些致死基因定位于新鉴定了的果蝇的巨大染色体上,并证明由于 x-染色体上特定小片断的缺失,会导致在发育特定时期出现专一的致死危机(图 10,上)。1948 年,Ernst Hadorn 概括了由上述工作所得出的主要结论(图 10,下)。

然而近年来倍受重视的另一方面的探索,对温度敏感突变体的应用,也是从那时开始的。1915 年

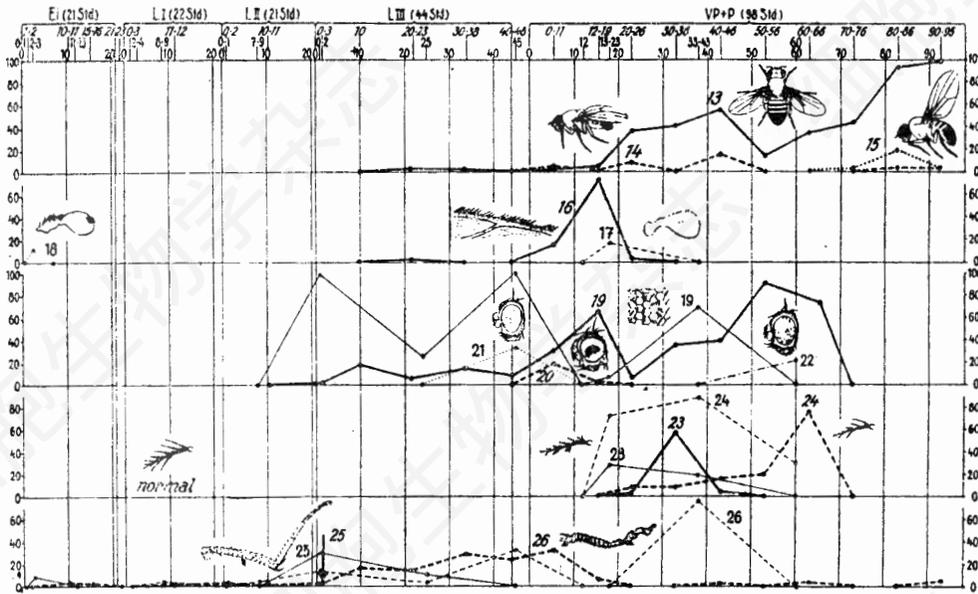


图 9 表型临界期或敏感期

果蝇(Drosophila)外部形态各种饰变的表型临界期,由 Karl Henke 及其同事们在给定的时间内(顶端一行)用高温脉冲作用得到的。曲线指示了受影响动物的百分比,顺序号标出不同的饰变。第 18 号饰变的敏感期是囊胚期,这是轻微的双胸突变等位基因的拟表型,在属于第三体节的棒状平衡棒上带有属于第二胸节的刚毛(参看图 15)。取自 Henke 等,1941

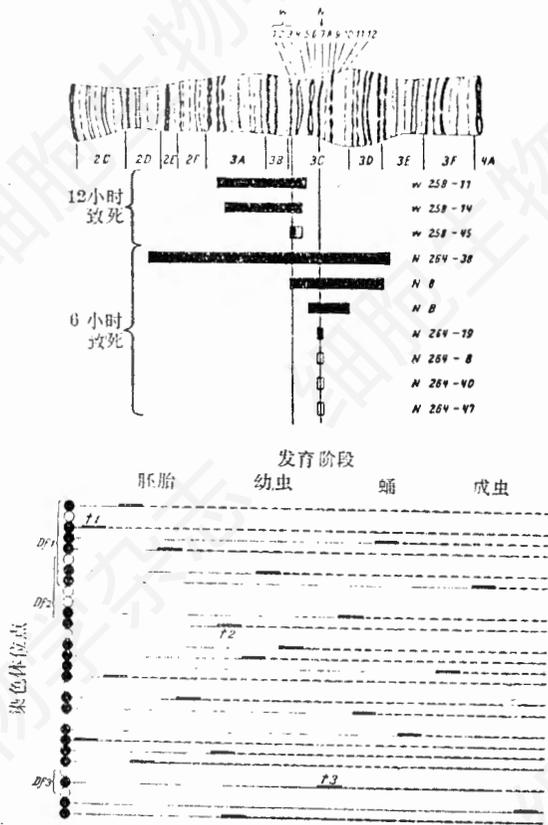


图 10 上)表示果蝇发育的不同步骤需要 x-染色体上的特定区域。x-染色体 3C7 区域缺刻位点的缺失导致胚胎在 6 小时死亡。3C1—3C3 区域的缺失导致胚胎在 12 小时死亡,伴有受影响的各种器官。

依照 Slizynska 1938 和 Poulson 1945

取自 Hadorn 1955

下)对这些结果的概括。左边一行的圆圈表示染色体上的基因位点,黑圈指示各个基因的功能对发育的继续进行是必不可少的。由缺失所造成的该位点的部分消除(df1,2或3)致使在最早的缺失的“生死有关的”基因本该发挥功能的时候出现致死的危险。(+)

取自 Hadorn 1948

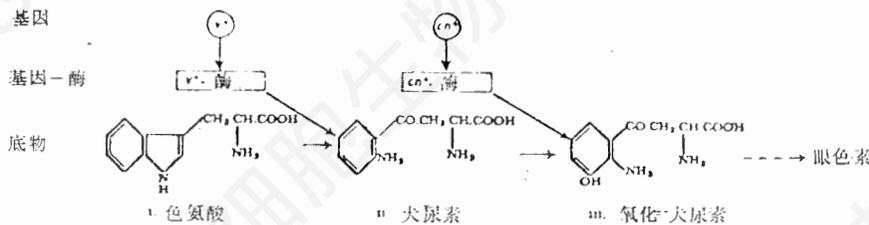


图 11 眼色素生物合成中依赖于基因的几个酶作用步骤。

眼色素是全变态昆虫(象面粉蛾和果蝇)在较晚的蛹期合成的一类成体眼睛色素。顶端一行基因符号是指果蝇的。

取自 Butenandt 1952

Holge 女士观察到,果蝇某一腿的重复现象(duplication)只有当幼虫期处于低温的情况下才出现。后来又找到了许多其它突变体,他们根据发育的一定的阶段所经受的温度而改变它们的表型。这些 Ts 时相(温度敏感时相)变得越来越重要,它们可以作为手段,来确定发育中所需要的某些基因作用的确切时刻或时间顺序(Suzuki 1970)。(它们也提供很有价值的工具,可保存果蝇突变体株而用不着每一代都进行繁复的选择)。

最后而且是有名的一个关于发育中基因顺序作用的例子,是眼色素(ommochrome)合成途径,尽管这里的时间顺序是来自直接的生化相互作用而不是来自复杂的基因调节。在本世纪中叶前后,它常被看作是个体发育中基因作用的范例(图 11)。与此有关的观察首先是在桑蚕得到的(Toyama 1912),提到这点你们可能会有兴趣。但是大部分开创性的工作还是在 George Beadle(1903—) Alfred Kühn(1885—1968)和 Adolf Butenandt(1903—)的实验室用果蝇和面粉蛾(Ephestia)完成的(图 12)。他们找到了几种“基因激素”,后来鉴定是眼色素的前体,而且指出它们依赖于按顺序作用的基因,因为每一个基因都负责把一个前体转变为下一个(图 11),他们同时也指出,这些基因中至少有一些是通过酶起作用的,从而建立了一个基因一个酶的假说。当 Kikkawa 从桑蚕突变体的卵中分离出了犬尿素(kynurenine),从而证实了在昆虫中确有此前物质存在时(Kikkawa 1941),桑蚕在上述发现的最后几步中再次被证实了它的价值。(因为早期的证据是根据使用细菌合成的犬尿素的生物试验)。

5. 基因和空间模式的形成

和上述这些发现同样有趣的是,所有这些作者甚至都不涉及一个根本的问题,即他们所研究的不同特点,怎样能以有序的空间关系,在个体发育中形成模式。然而有序的空间复杂性的发生,已经多年来被理解为个体发育的中心问题,而且正是这个问题,按

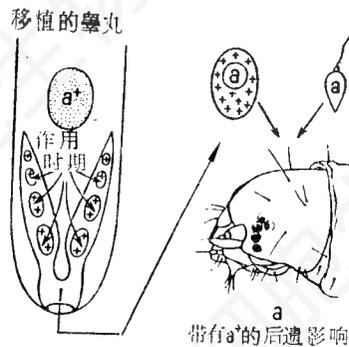


图 12 缺少眼色素合成最初一步的功能基因(在果蝇中是 V^{+-} 基因, 粉螟是 a^+ 基因)的幼虫却可能从卵中孵化出来, 幼虫眼具有色素, 因为卵细胞含有贮藏的、由母体(杂合子)基因组合成的前体分子。

在这因果关系被发现以前, 眼的色素沉积被认为是早期个体发育中细胞质(与基因相反)起主要作用的证据。Alfred Kühn 及其同事做的经典的实验指出, 移植到突变型雌体中(左图)的野生型的精巢所合成的前体被运送到卵巢(箭头)并与卵细胞质相结合(上图中)。当突变体卵用突变体精子受精后(基因符号 a), 这遗传上有缺陷的后代(下右)却能够在贮于卵细胞质中的前体所能持续的时间内合成色素。(“ a^+ —后遗影响”, 今天称作“母性影响”)。

根据 Becker (1938)

取自 Sander 1984

照新机制论者 H. Driesch (图 6), 会驳斥任何机械论的解释。

Richard Goldschmidt 是第一个对于用机械论来解释思考得比较深入的, 他 1927 年的书中有一个图, 恰当地既说明他的远见也说明他的局限性(图 13)。关于后者, 他的“基因激活”的概念(自然地)是相当简单的: 追随着 Driesch, 他认为基因象酶或是通过酶来起作用, 而且他预期无论何时只要出现合适的底物, 并且容许(显然一直存在的)酶发挥它的功能, 接着便发生基因的激活。在正的一面, 图 13 指出从简单的原初差别开始, 基因和它们的细胞质微环境的相互作用怎样影响空间的复杂性在个体发育中的不断增加; 这个机制预示了 Curt Stern (1954) 的前模式 (Prepattern) 概念, 但是这概念是基于对当时所能得到的突变体表型的仔细分析, 而 Goldschmidt 则依赖于灵感。类似的想法 Driesch, E. B. Wilson (1856—1939) 以及后来 Waldemar Schleip (1879—1948) 等都简略地描述

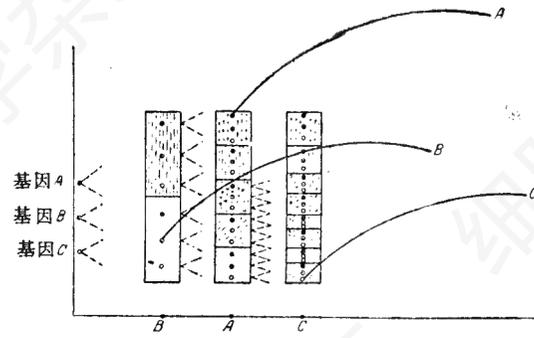


图 13 Richard Goldschmidt 所作的图解

说明他的有关基因激活的见解以及关于昆虫卵母细胞中基因调度的空间复杂性增加的观点。曲线代表基于基因 A、B、C 的三种酶的活性; 这些基因在时间轴(水平轴)的不同点上被激活。激活归因于合适的底物的出现, 不管底物是从滋养细胞中输入(在开始时, 左图, 长柱的空白部分), 还是由于以后的在卵的不同区域中合成的产物之间的相互作用。

取自 Goldschmidt 1927

过(参阅 Driesch 1894, Wilson 1896, Schleip 1927), 只是 Goldschmidt 是详述这概念的第一人, 并且把它制成了简图。他选择昆虫的卵母细胞做例子可能不是偶然的。因为在高等昆虫(当时研究动物遗传的最适材料), 生长中的卵母细胞是以它的前端附着于一簇滋养细胞, 后者为它提供种种生长所必需的代谢产物如大分子、细胞器。Goldschmidt 臆测, 这种极性的供应方式可能会造成卵细胞质原初的区域性差异, 对此它的核质相互作用的方案(图 13)会用得上的。他的论点原则上是正确的, 可以由 Lohs-Schardin 数年前在我的实验室里发现的果蝇突变体——双头突变体来说明。突变体 dic 的母体产出的卵, 在它们的两端都长成象正常发育中的前端。结果是一个双头胚胎, 从形式上讲原来的腹部被另一改变了极性的头部与胸部所代替(图 14)。有趣的是, 这些畸变的卵在滤泡中, 两端都有滋养细胞附着(图 14)。双头胚胎的对应体——双腹突变体也在几年前通过实验得到(Sander 1984)。因此结论是: 在卵极附近形成的胚胎部分的前端特征或后端特征, 是由与基因相互作用的特定的细胞质决定子所启动的(正如 Goldschmidt 所想象的那样)。正是这双头突变体, 它显而易见地把这些实验结果和卵子发生中的基因作用以及它对胚胎发育的深远影响联系起来。

形成双头、双腹胚胎的突变体中, 建立极性轴的最初几个步骤, 明显地受到了影响, 但是并未涉及在

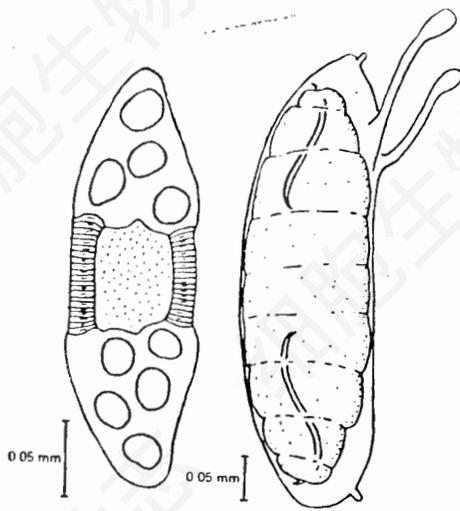


图 14 果蝇的双头突变支持了 Goldschmidt 的论点，即滋养细胞负责卵母细胞的极性。在这突变体中，滋养细胞位于滤泡的两端，而不是只位于前端（图左，大圆圈代表滋养细胞核，带点的是卵母细胞）。当这种滤泡中的卵发育时，它们形成“两个前端”的胚胎，两端都有头部结构（图右）。

取自 Sander 和 Nübler-Jung 1981

较晚的胚胎发育过程中基因活性的问题。直到最近，果蝇突变体的遗传学与分子分析，使得我们对基因在个体发育中的作用的认知更进了一步。在这里，我概括地综述一些有关的实验结果，尽管在这样做的时候，我将触及历史与目前现状之间的不是固定不变的分界线。（这意味着评价将可能经不起时间考验的危险性）。

这些研究的出发点是所谓的同源异形基因 (homotic gene) 或选择基因 (selector gene) (Garcia-Bellido 1975)。最早认识到这样一些基因的突变是因为——就象 Henke 等人 (图 9) 所制造的某些表型一样——它们把成体果蝇一定的部分或多或少地转变为属于其它体节的同源的 (homeologous) 部分。第三胸节的部分转变为第二胸节相应部分，这类突变体称为双胸 (bithorax) 突变体，因为第二胸节的最显著的结构，翅膀和包藏着飞翔肌的中胸背板 (mesonotum)，在第三胸节中重复出现了。E. B. Lewis 经过艰苦而又坚持不懈的遗传学分析，不仅鉴定了这些，还鉴定了类似的、转化身体后半的其它一些体节的突变，并证实了位于 III 染色体同一区域的这一族 (Class) 的不同基因 (称为双胸复合体) 之间有多重的令人头痛的相互作用。

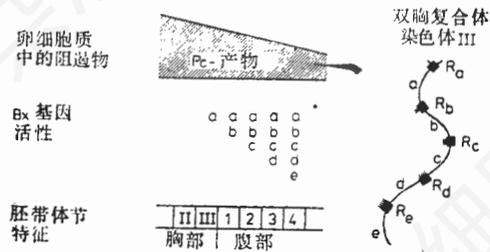


图 15 E. B. Lewis 发展的假说的简要图解说明他在果蝇 III 染色体上关于双胸复合体的发现。单个胚带体节的特征 (图下方用符号表示) 依赖于在囊胚层的各位点有活性的选择者基因 (bx gene) 的专一性组合 (图中部)。局部的活性基因的组合则来自于卵细胞质中阻遏物的梯度 (图上方) 与控制单个 bx 位点 (a-e)——它们在染色体的排列顺序与体节在体内的顺序一致 (图右)——的调节成份 (R) 的相互作用。在调节盒 (regulatory box) 左侧的一些短棒代表与阻遏物结合的程度。这个参数由基因 a 到基因 e 逐步增加。由于具有最低结合能力的成份可以在最高的表达子浓度表达出来，所以能起作用的基因数目越朝后越增加，象图的当中部分所示。失去基因功能 a，胸部第 III 体节 (一部分) 会转变为第 II 体节表型，这样造成第二体节的刚毛出现在平衡棒上 (如图 9，第 18 号饰变)。

根据 Lewis 1978 的数据与结论
取自 Sander 1982

用。当 Lewis 经过 20 多年的工作于 1978 年第一次详细地发表了他的资料时，他用我在图 15 中加以概括的假说以一般的方式说明了他的发现 (Lewis 1978) (图 15)。

这个模型的某些方面已经被后来的、主要是分子水平的发现所取代，所以图 15 的描述已属于历史的范围。但是它的最突出的特点是被证实了，而且很可能经得起任何进一步的修改。这个特点就是：身体后半发育所需的基因排列在 DNA 分子上，其顺序和相应体节在身体中的顺序一样。因此，实验结果以完全出乎意料的方式把线性的遗传信息与早期胚胎发育期间奠定的体节的线性模式联系起来。

以后的工作对 Lewis (图 15) 模型的主要修饰之处，是关于双胸复合体的不同成份的调节作用。David Hogness 及同事们指出，双胸复合体 5' 端的原初转录物很大，而且在一个分子内带有可区分身体中部几个体节的 RNA 顺序。这些顺序中每一顺序在其相对应的体节 (或体节的一部分) 中的专一性表达，显然不依

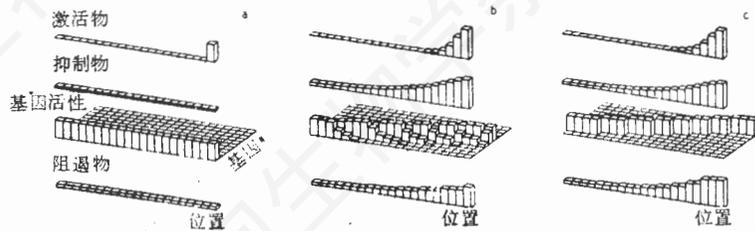


图 16 产生基因活性的顺序模式的三个阶段(a-c)

(可与图 15 下指出的不同体节的顺序相比较), 这种计算机模拟是基于三种类型分子的相互作用: 位于卵母细胞质中的激活物与抑制物以及由一些单个的活性基因以等级方式产生的阻遏物。长轴相当于卵的长轴, 栅格的短轴(由上至下第三排)代表单个基因。最后(c)这系统产生一个稳定的局面, 就是基因有序的顺序在胚胎中从前到后表达出来。(栅格图案中错开的一行行长柱体代表卵轴和单个基因的活性)。
取自 Meinhardt 1982

赖于附于其上的调节成份(如图 15 中建议的), 而在某些情况是因同一原初转录物, 其部分地不同的片断形成区域专一的拼接, 产生出部分地不同的 mRNA, 后者用于规定个别的体节(Beschy 1985)。

6. 最后的一些考虑

从以上这些发现, 我们可以公正地说在过去的一、二十年里, 遗传与发育生理学之间的鸿沟几乎已被填平。尽管在发育生物学(如同一般地这样来命名这个合二而一的领域)范畴之内, 在方法学上当然还存在差异。我们目前的知识允许我们重新用统一的观点来看遗传信息的传递和表达。而且这一次是在比 A. Weismann 和其它 100 年前的科学家所能得到的广大得多的基础上, 更接近真实。由他们的臆想所启发的一些发现对个体发育的机械论观点是强有力的支持, 因为现在能在物理-化学水平上来理解某些发育的事件。

然而近年来越来越明显, 个体发育的机械论模型以及所包括的基因作用, 需要一些不是属于物理或化学范畴的方法的支持, 而是属于形式逻辑的方法。生机论者曾经声称过, 个体发育是如此复杂以致它需要一套自己的规律, 而且这些规律带有第一原则(first principle)的特点, 是不能进一步分析的。从一定的距离而不是从实验桌上观察近年来发育生物学的发展, 就不会不注意到, 如果对于复杂到难以置信的发育体系的各种基本机制及其协同作用的规律缺乏知识, 最精细的物理化学资料也是毫无意义的。对于我来说, 这意味着对发育的充分了解需要“系统分析”或生物控制论(biocybernetics)的支援, 这是科学的分支, 可以

提供工具在逻辑或数学水平上描述个体发生中不同成份(包括基因)的协作。当建立如同图 16 表示的个体发育中基因协作的模型时(图 16), 所做的假定当然必须和经典的物理学和化学的原则相一致, 但是对于个体发育的发生, 这些原则只是需要的、却不是足够的条件。这样, 正如精明的生机论者所宣称的那样, 个体发育确实不仅仅只是物理学-化学。但是我们完全不必去赞同他们的第二个主张, 即出于一些主要的原因我们将永远不会充分了解个体发育。到目前为止达到这个目的可能还很遥远, 但是达到目的所需的概念性和技术性的方法比以往任何时候都要有指望。

中国科学院上海细胞生物学研究所

丁小燕译

参 考 文 献

- Beachy A B, Helfand S L & Hogness, D S (1985) Segmental distribution of bithorax complex proteins during *Drosophila* development. *Nature* 313, 545—551
- Boveri Th (1902) über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verh. phys.-med. Gesellschaft Würzburg*, 35, 67—90
- Butenandt A (1952) über die Wirkungsweise der Erbfaktoren. *Endeavour* 11, 188—192
- Coleman W (1965) Cell, nucleus, and inheritance. A historical study. *Proc. Amer. Philosoph. Soc.* 109, 124—158
- Cremer Th (1985) Von der Zellenlehre zur Chromosomentheorie-Naturwissenschaft-

- liche Erkenntnis und Theorienwechsel in der frühen Zell- und Vererbungs-forschung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg.
- Driesch H., (1892) Entwicklungsmechanische Studien. I. Der Werth der beiden ersten Furchungszellen in der Echinodermentwicklung. Experimentelle Erzeugung von Theil- und Doppelbildungen. Z. Wiss. Zool. 53, 160—184
- Driesch H (1894) Analytische Theorie der organischen Entwicklung. Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- Driesch H (1909) Philosophie des Organischen. Gifford Vorlesungen, Aberdeen 1907—1909. Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig (also published in English)
- Garcia-Bellido A (1975) Genetic control of wing disc development in *Drosophila*. In: Cell Patterning, Ciba Foundation Symp. (New Series) 29, 161—178. Elsevier, North-Holland
- Goldschmidt R (1927) Physiologische Theorie der Vererbung. J. Springer, Berlin
- Goldschmidt R (1935) Gen und Außen-eigenschaft (Untersuchungen an *Drosophila*) Z. Abstammungslehre 69, 38—69
- Hadorn E (1948) Genetische und entwicklungsphysiologische Probleme der Insektenontogenese. Folia Biotheoretica 3, 109—126
- Hadorn E (1955) Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Hadorn E (1970) Experimentelle Entwicklungsforschung im besonderen an Amphibien. Springer Verlag, Berlin (2. Aufl.)
- Henke K, V. Fink E & Ma S-Y (1941) über sensible Perioden für die Auslösung von Hitzemodifikationen bei *Drosophila* und die Beziehungen zwischen Modifikationen und Mutationen. Z. Vererbungslehre 70, 267—316
- Heuser E (1884) Beobachtungen über Zellkerntheilung. Botanisches Zentralblatt 17, 27—32, 57—59, 85—95, 117—128, 147—154
- Hoge M A (1915) The influence of temperature on the development of a Mendelian character. J. Exp. Zool. 18, 241—297
- Kikkawa H (1941) Mechanism of pigment formation in *Bombyx* and *Drosophila*. Genetics 26. 587—607
- Lewis E B (1978) A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. Nature 276, 565—570
- Mayr E. (1982) The growth of biological thought. Cambridge, Mass., Harvard University Press
- Meinhardt H (1982) Models of biological pattern formation. Academic Press, London
- Robinson, G. (1979) A prelude to genetics. Coronado Publ. Lawrence/Kansas.
- Sander K (1982) Rekapitulation aus der Sicht eines Entwicklungsphysiologen: Die konservierende Rolle funktioneller Verknüpfungen in der Ontogenese. Verh. Naturwiss. Verein Hamburg, 25, 33—50
- Sander K (1984a) August Weismann (1834—1914) - Naturforscher und Theoretiker der allgemeinen Biologie. Biol. in uns. Zeit 14, 189—193
- Sander K (1984b) Maternal effects on insect development. In: Advances in Invertebrate Reproduction Vol 3 (W. Engels, et al. eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 127—136
- Sander K (1984c) Embryonic Pattern Formation in Insects. In: Pattern Formation a Primer in Developmental Biology. G. Malacinski (ed.), Macmillan, New York, p. 245—268
- Sander K (1986) The role of genes in ontogenesis - evolving concepts from 1883 to 1983 as perceived by an insect embryologist. In: T. Horder et al. (eds.) A history of embryology, Cambridge University Press (in press).
- Sander K and Nübler-Jung K (1981) Polarity and gradients in insect development. Internat. Cell Biology 1980—1981 (ed. H. G. Schweiger) Springer-Verlag Berlin, pp. 497—506
- Schleip W (1927) Entwicklungsmechanik und Vererbung bei Tieren. Handbuch der Vererbungswiss. III, 1—81, Verlag Gebr. Borntraeger, Berlin
- Spemann H und Schotté O (1932) über xenoplastische Transplantation als Mittel zur Analyse der embryonalen Induktion. Naturwiss. 20, 463—467
- Suzuki DT (1970) Temperature-sensitive

mutations in *Drosophila melanogaster*.

Science 170, 695—706

Stern C (1954) Genes and developmental patterns. *Caryologia (Suppl.)* 6, 355—369

Toyama K (1912) On certain characteristics of the silkworm which are apparently non-Mendelian. *Biol Zbl.* 32, 593—607

Weismann A (1885) Die Continuität des

Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: G. Fischer

Weismann A (1892) Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Gustav Fischer Verlag, Jena (English edition: Roeffeltd, London 1893)

Wilson E B (1896) The cell in development and inheritance. The Macmillan Company, New York

(上接第 61 页)

[17] 陈振国, 姚 鑫, 1984, 实验生物学报, 17: 253—261.

[18] Rayner, M. et al., 1982, *J. Cell Sci.*, 58: 331—344.

[19] Jakobovits, A. et al., 1984, Abstracts of papers presented at the Second Cold Spring Harbor Meeting on cancer cells. Sept. 19—23, 1984, pp. 89.

[20] Heath, J. K. et al., 1984, Abstracts of papers presented at the Second Cold Spring Harbor Meeting on cancer cells. Sept. 19—23, 1984, pp. 24.

[21] Rizzino, A. et al., 1985, *Develop. Biol.* in press.

[22] Isacke, C. M. et al., 1983, *J. Cell. Physiol.*, 117: 407—414.

[23] Muller, R. et al., 1982, *Nature*, 299: 640—642.

[24] Schindler, J. et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1077—1080.

[25] Libby, P. R. et al., 1982 *Carcinogenesis (Lond.)* 3: 481—484.

[26] Darmon, M. et al., 1981, *Develop. Biol.* 85: 463—473.

[27] 姚 鑫, 丛笑倩, 1985, 实验生物学报, 18: 239—249.

[28] Muramatsu, T. et al., 1982, In "teratocarcinoma and embryonic cell interactions". eds. Muramatsu, T. et al., Japan Scientific Societies press, pp. 143—156.

[29] Sporn, M. B. et al., 1983, *Cancer Res.*, 43: 3034—3040.