

- 129: 532.
- [3] Cantor, H., & E. A. Boyes, 1975, *J. Exp. Med.* 141: 1376.
- [4] Ledbetter, J. A. et al., 1980, *J. Exp. Med.* 152: 280.
- [5] Wang, G. Y., et al., 1980, *J. Exp. Med.* 151: 1539.
- [6] Caligaris-Cappio, F., et al., 1982, *J. Exp. Med.* 155: 623.
- [7] Cong, Y., et al., 1991, *Int. Immunol.* 3: 467.
- [8] Hayakawa, K., & R. R. Hardy, 1986, *Eur. J. Immunol.* 16: 450.
- [9] Lalor, P. A., et al., 1989, *Eur. J. Immunol.* 19: 501.
- [10] Hayakawa, K., et al., 1986, *Eur. J. Immunol.* 16: 1313.
- [11] Hayakawa, K., et al., 1985, *J. Exp. Med.* 161: 1554.
- [12] Hayakawa, K., et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 2494.
- [13] Sidman, C. L., et al., 1986, *Science*, 232: 1423.
- [14] Bussard, A. E., 1986, *Science*, 153: 887.
- [15] Rosenbery, Y. J., 1979, *J. Exp. Med.* 150: 1561.
- [16] Mercolino, T. J., et al., 1989, *J. Exp. Med.* 168: 687.
- [17] Davidson, W. F., et al., 1984, *J. Immunol.* 133: 744.
- [18] Haughton, G., 1986, *Immunol. Rev.* 93: 35.
- [19] Bishop, G. A., & G. Haughton, 1985, *Immunogenetics*, 21: 335.
- [20] Holmes, K. L., et al., 1986, *J. Exp. Med.* 164: 443.
- [21] Hardy, R. R., et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 1483.
- [22] Herzenberg, L. A., et al., 1987, *Nature*, 329: 71.
- [23] Hardy, R. R., et al., 1989, *J. Immunol.* 142: 3643.
- [24] Cairns, E., et al., 1989, *J. Immunol.* 143: 685.

## 果蝇胚胎背腹图式的早期形成\*

赵德标

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

果蝇的卵和胚胎具有前后体节图式和背腹组织图式,二者明显地不同,分别由前后和背腹图式基因控制。关于前后图式的决定和形成见前文<sup>[1,2]</sup>。

果蝇胚胎背腹图式指不同组织(包括中胚层,腹方上皮和神经束,背方上皮和羊浆膜等)在背腹方向的分布图式。遗传学,胚胎学和近来的分子生物学研究资料表明,背腹图式形成的途径是由背腹图式基因在转录和转译水平的调控,以及通过细胞间相互作用等共同组成的<sup>[3]</sup>。在这些基因的作用下,位于背腹轴上不同水平的囊胚细胞分别分化为不同的组织。

### 一、果蝇背腹图式

野生型果蝇卵一旦成熟,就已明显具有前

后和背腹轴性。一般背面较平,前部背方具有卵孔,而腹面呈弯曲状(图2c)。

受精后的卵经过9次快速核分裂,产生的核向卵表面迁移,分布在周缘细胞质层内。这些卵核再分裂4次,在卵表面层共形成约6000个核。这个时期的胚胎称合胞体囊胚。然后细胞膜从卵表面在细胞核之间向下延伸,每个核连同一部分细胞质各自形成一个细胞,成为细胞囊胚。

合胞体囊胚时,周缘的细胞核各自处在胚胎前后轴和背腹轴的不同位置上。这种位置的不同决定了每个细胞的发育命运<sup>[4]</sup>。前后位置

庄孝德教授曾对本文提出宝贵的意见,特表谢意。

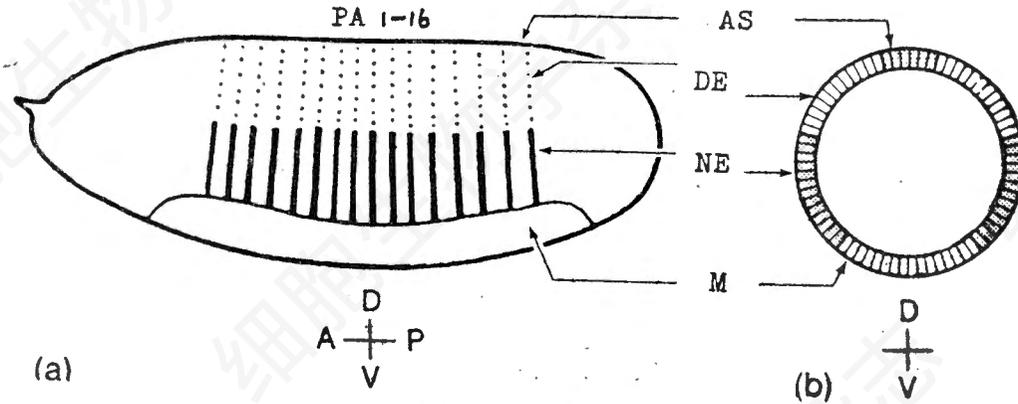


图1 果蝇囊胚命运图

(a) 囊胚的表面图。(b) 囊胚胸腹区横切面图, 示图(a)背腹轴上不同组织的相应位置。A-P. 前后轴; D-V. 背腹轴; PA. 伴体节; AS. 羊浆膜; DE. 背方上皮; NE. 神经外胚层; M. 中胚层。引自 Anderson<sup>[3]</sup>。

表1 果蝇胚胎背腹图式基因

	背方化		腹方化	
母体致死基因*	fs(1)K 10 (K 10)		gurken (grk)	
	cappuccino (capu)		torpedo (top)	
	spire (spir)		spindle	
			cornicbon (cni)	
母体效应基因	dorsal (dl)		cactus (cac)	
	Toll (Tl)			
	snake (snk)			
	easter (ea)			
	tube (tub)			
	pipe (pip)			
	nudle (ndl)			
	pelle (pl)			
	spatzle (spt)			
	windbeutel (wbl)			
合子基因	gastrulation			
	defective (gd)			
	twist (twi)		decapentaplegic (dpp)	
	snail (sna)		zenknult (zen)	
			shrew (sew)	
			tolloid (tld)	
			twisted gastrulation (twg)	

\*为便于叙述, 将影响卵和胚胎背腹轴性的母性效应基因称为母体致死基因(maternal lethal genes)

不同的细胞已决定将发育成为胚胎的重复体节, 如胸体节( $T_1-T_3$ )或腹体节( $A_1-A_8$ )等(图1a)<sup>[1]</sup>。而背腹位置不同的细胞将发育成为一系列不同的组织(图1b)。

在胚胎胸腹区的横切片上, 沿着背腹外缘约有72个细胞, 其中腹中线的15—16个细胞将分化为肌肉和其它中胚层衍生物。腹方两侧的各13个细胞将产生腹上皮和中枢神经束。背方两侧的各10个细胞将变成背方上皮。背中线上5—6个细胞将形成胚外羊浆膜(图1b)。可见, 不同背腹亚区中的囊胚细胞已决定分化为完全不同类型的细胞和组织。这种分化需要不同配套的特殊基因产物。

遗传学实验提示, 在胚胎背腹方向的不同水平上, 各种组织的形成及其区域大小是由一系列基因决定的, 这些基因称背腹图式基因(表1)。根据它们的表达时间和作用方式, 背腹图式基因可分3类<sup>[3,5]</sup>; 1)影响卵和胚胎背腹轴极性的母体致死基因(fs); 2)导致胚胎背方化或腹方化的母体效应基因; 3)改变组织分化类型的合子基因。在卵形成过程和胚胎发育过程中, 卵的正常背腹轴性的形成和胚胎不同组织的分化, 需要这些基因在特定时间和空间的表达以及相互作用<sup>[6]</sup>。

## 二、母体致死基因对卵背腹极性的影响

在个体发育中,各种图式的形成都以胚胎的极性为基础。早在卵细胞发生中,胚胎的极性就逐步形成,表现为卵的前后和背腹的不对称性(图2)。一些母体致死基因突变时,改变了卵的不对称性,继而影响发育中的胚胎的极性。至少有6个母体致死基因,可分为两类,分别影响卵和胚胎的背腹极性。一类如 $K_{10}$ ,突变时产生的卵腹方较平,显示背方化。卵孔围绕卵的头部(而不是在背前方)形成一个环。有些卵受精后仅产生背方化组织,缺失中胚

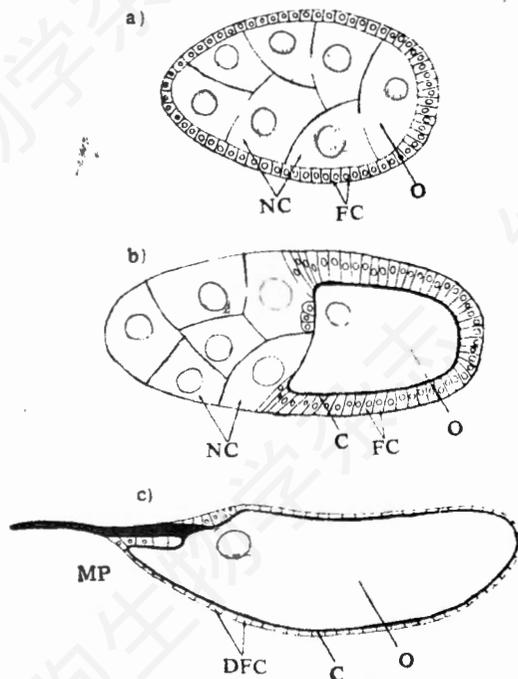


图2 果蝇卵子发生的早期,中期和晚期

a. 卵室,含有营养细胞(NC)和卵细胞(O),以及周围的卵泡细胞(FC)。在这早期,营养细胞开始分泌其合成物进入卵细胞。  
b. 随着卵子发生的进行,卵室延长,卵泡细胞经迁移,仅围绕卵细胞,并分泌卵壳(C)。营养细胞开始逐渐缩小。  
c. 卵子发生的最后阶段,营养细胞脱离。卵细胞,包括卵孔(MP)形成后,背方较平,腹方呈弯曲线。卵泡细胞退化(DFC)。

层<sup>[6]</sup>。另一类如  $top$  或  $grk$ , 突变时产生相反效应,卵壳和胚胎都是腹方化;卵背方出现弯曲,卵孔消失。由此产生的胚胎缺乏背方上皮,而中枢神经相应扩展<sup>[7]</sup>。

果蝇卵细胞来源于生殖细胞,但是体细胞不仅参与其形成过程,而且起了重要作用(图2a, b)。卵外壳主要由来源于体细胞的卵泡细胞分泌。极细胞移植和有丝分裂重组实验表明,  $fs$  基因各种突变表型不都是由生殖细胞来源的营养细胞和卵细胞决定<sup>[7]</sup>,有的取决于卵泡细胞,提示母体致死基因具有两种作用方式。在卵泡细胞为  $top$  同源突变,生殖细胞为野生型的镶嵌雌性个体,可产生  $top$  突变卵。但是生殖细胞为  $top$  同源突变,卵泡细胞为野生型的镶嵌雌性个体,就不能产生  $top$  突变表型。说明  $top$  突变只能改变卵泡细胞的功能。与之相反,  $K_{10}$  和  $grk$  突变卵只能在生殖细胞为突变型、卵泡细胞为野生型的镶嵌雌性体内产生,说明  $K_{10}$  和  $grk$  的功能取决于生殖细胞。原位杂交已显示  $K_{10}$  和  $grk$  都在卵巢内生殖细胞中表达,进一步证明它们的产物为生殖细胞所需。

尽管  $K_{10}$ ,  $grk$  和  $top$  等基因为不同细胞所需,双突变胚胎分析提示,它们可能通过同一个影响  $dl$  基因产物(背腹形态发生原)的途径起作用。 $K_{10}$  和  $grk$  或  $K_{10}$  和  $top$  双突变卵或胚胎表型与  $grk$  或  $top$  产生的卵和胚胎表型没有区别,从未出现背方化,说明  $K_{10}$  突变表型必需  $top$  和  $grk$  的正常功能。一旦这二者突变,即不能显示  $K_{10}$  的突变表型,而只能显示  $top$  或  $grk$  自身突变表型,表明  $grk$  和  $top$  是  $K_{10}$  的上显位基因。此外,有人组建了  $grk$  或  $top$  与母体效应基因  $dl$  的双突变,发现在腹方化的卵壳内有一个  $dl$  突变引起的背方化胚胎,可见腹方化的卵壳异常不是改变胚胎组织图式的直接原因。 $grk$  和  $top$  突变不是通过腹方化突变的卵外壳,而是通过影响背腹形态发生原基因,直接改变了胚胎背腹图式。

在卵室内,卵泡细胞,营养细胞和卵细胞各自分布在特定位置(图2)。三者相对位置的

改变,会通过影响卵内母体信息的分布,从而改变胚胎的极性<sup>[9]</sup>。母体致死基因突变时是否也通过影响卵室内这些细胞的相对位置,而破坏母体信息的正常分布呢?在  $K_{10}$  和  $grk$  突变胚胎产生过程中,卵壳的图式改变是由于生殖细胞内存在  $K_{10}$  或  $grk$  同源突变基因。所以很可能  $K_{10}$  和  $grk$  基因参与了某种空间信息在生殖细胞内的产生和向卵泡细胞的传送。最近克隆的  $top$  基因编码一个 EGF 受体样蛋白<sup>[9]</sup>,推测这种蛋白可能通过细胞间相互作用,接受上述空间信息,导致决定卵细胞外卵泡细胞的背腹特性。然后卵细胞外背腹方卵泡细胞特性的不同可通过它们释放的信号传递给生殖细胞。已经发现,在  $top$  突变的卵室中,卵泡细胞不细胞。能迁移到卵细胞表面的适当位置,卵泡这种异常分布很可能也扰乱了营养细胞围绕卵的位置<sup>[7]</sup>,从而影响了信息物质从营养细胞向卵细胞的流动,最终改变卵内母体信息的分布。在  $top$  突变胚胎中,发现有70%的囊胚细胞核像野生型胚胎的腹中线卵核一样,含有高浓度的  $dl$ <sup>[10]</sup>。相应地,其突变胚胎的腹侧,70%的细胞转变为中胚层组织。母体信息的这种异常分布必然会导致胚胎背腹图式的改变。

### 三、背腹形态发生原梯度的形成和作用机理

胚胎背腹图式的形成由12个母体效应基因控制<sup>[9]</sup>,其中11个基因突变时引起胚胎背方化,位于腹方的囊胚细胞也发育为背方上皮。突变胚胎在原肠期不能形成腹方沟,继而失去中胚层衍生物。由于这些基因突变引起的背方化表型与其  $dl$  原型一致,故这些基因被称为  $dl$  组基因。只有一个基因  $cac$  突变时产生腹方化的胚胎,即背方组织的缺失,而中胚层向背方扩展。

胚胎背腹水平上不同组织的类型是由背腹母体效应基因通过影响单个形态发生原而决定的。遗传学和实验胚胎学方面的证据提示, $dl$  基因产物形成了背腹形态发生原梯度。其它基

因则通过调变  $dl$  活性而间接影响背腹轴上囊胚细胞的命运。有以下几方面证据:

首先,  $dl$  和  $dl$  组其它基因的双突变胚胎都显示典型的  $dl$  突变表型,表明它们都为形成同一个形态发生原过程所需。而  $cac$  和  $dl$  组不同基因的双突变,只有  $cac$  和  $dl$  双突变胚胎显示完全背方化。 $cac$  和  $dl$  组其它基因的双突变胚胎都能形成部分两侧和全部腹方组织<sup>[11]</sup>。这些结果提示在背腹形态发生过程中,  $dl$  是决定胚胎背腹图式的关键基因。

其次,比较显性半不足或隐性无  $dl$  功能突变胚胎表型,发现腹方中胚层的产生需要高浓度的  $dl$  产物,而腹侧衍生物(例如神经外胚层)则不需要高的浓度。在无  $dl$  活性时,囊胚细胞向背方组织分化<sup>[3]</sup>。换句话说,正常的背腹组织图式依赖于背腹轴上不对称分布的  $dl$  形态发生原,就像图3表示的那样<sup>[12]</sup>。

第三,将野生型供体的某一背腹位置的胞质,微量注射到突变合胞体囊胚的确定位置,

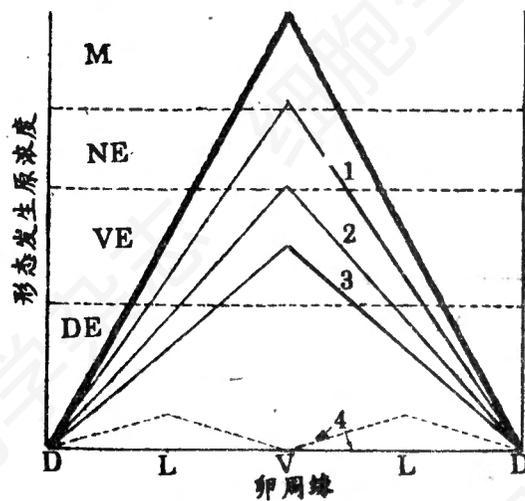


图3 假设的背腹形态发生原浓度梯度

粗线表示在野生型胚胎中。细线1,2和3分别表示不同程度  $dl$  显性表达( $dl/+$ , 29°C); 标记为4的两条线代表  $dl$  隐性 ( $dl/dl$ ) 表型的两种可能梯度。不连续横线指出几个组织型决定的浓度值限定范围。D, L和V分别代表卵的背方,两侧和腹方。M, 中胚层, NE, 神经外胚层, VE, 腹方上皮, DE, 背方上皮。

观察每个基因产物的空间分布和活性位置。结果显示 *ea* 和 *snk* 活性是对称分布的, *p11* 活性在受精时已不对称分布。而 *dl* 基因在对其他基因活性反应后才在腹方表现活性。另外, 无论将野生型胞质或 *polyA*<sup>+</sup> RNA 注射到 T1 突变卵的什么位置, 该地方就成为胚胎腹方的顶点, 因而 T1 活性就是产生背腹形态发生原梯度的决定因子<sup>[3]</sup>。

*dl* 基因的表达和活性梯度的形成受多方面的严格控制。在卵子发生中, *dl* 基因在营养细胞中转录和转译, 然后产物转移到卵内。标记抗 *dl* 蛋白抗体的实验显示, 在未受精卵内和早期核分裂过程中, *dl* 蛋白均匀地分布在卵细胞质内。直到卵裂核开始迁移到卵周缘时, *dl* 蛋白才开始进入腹方卵裂核内。从合胞体囊胚到细胞囊胚形成过程中, 核内 *dl* 蛋白逐渐呈现背腹不对称分布; 核内 *dl* 蛋白浓度在腹方最高, 沿着腹-背方向逐渐降低, 至背方几乎没有了(图版 e)。同时腹方和腹侧方胞质内的 *dl* 蛋白由于进入核内而消失。但背方胞质内 *dl* 蛋白几乎不变<sup>[10,11]</sup>。以上可见, *dl* 基因只能在营养细胞中表达, 合成的 *dl* 蛋白只有到囊胚期, 才可从细胞质进入核内。正是核内 *dl* 蛋白从腹方到背方呈现的浓度梯度, 显示了与背腹形态发生原活性梯度的完全一致性(图 3, 图版 e)。

*dl* 蛋白能否从细胞质进入核内, 依赖于其他几个背腹母体效应基因的活性。在 *cac* 突变中, 背方细胞质内的 *dl* 蛋白也大量进入核内, 导致胚胎腹方化。推测 *cac* 产物可与 *dl* 蛋白形成复合物, 然后一起固定在细胞质内, 使 *dl* 蛋白不能进入核内<sup>[11,13]</sup>。但在 *dl* 基因组内, 除 *dl* 突变胚胎中无 *dl* 蛋白外, 其余的基因突变的胚胎中, *dl* 蛋白都滞留在胞质内<sup>[10,11,13]</sup>。可见, *dl* 组其它基因的功能与 *cac* 相反, 为 *dl* 蛋白在腹方核内定位提供条件。

决定胚胎背腹极性的形态发生原 (*dl* 核蛋白) 梯度的形成过程如图 4 所示<sup>[30]</sup>。早在卵细胞发生过程中, 生殖细胞与体细胞之间的相互作用使卵泡细胞在卵子腹侧产生了一个体细胞

信号。*dl* 组内的三个母体效应基因 (*pip*, *ndl* 和 *wind*) 在体细胞中起作用。尽管它们的功能目前还不知道, 但估计它们参与了上述腹方信息从体细胞返回生殖细胞的过程。在这个腹方信号作用下, 另外 4 个 *dl* 组基因 (*snk*, *ea*, *gd* 和 *spt*) 产物相互作用后, 激活 T1。T1 基因编码了一个跨膜蛋白<sup>[15]</sup>, 其胞外区域的 800 肽具有多拷贝富含亮氨酸的重复区, 并与血小板糖蛋白 1b 的  $\alpha$  链同源。由于血小板糖蛋白 1b 的  $\alpha$  链在凝血瀑布反应中作为凝血酶受体, 因而推测 T1 蛋白也可能是膜上受体蛋白。*snk*, *ea* 和 *gd* 三个基因也已被克隆<sup>[14,15]</sup>, 它们的产物都与补体固定和凝血反应中的分泌型丝氨酸蛋白酶同源。因而这些基因产物在胚胎内合成后, 很可能被分泌到胚胎外。处于胚胎和卵黄膜之间, 然后通过类似补体固定和凝血反应中的蛋白酶瀑布反应, 将 *spt* 基因产物降解。由于抗 T1 抗体显示 T1 蛋白在合胞体囊胚的细胞膜上均一分布, 所以当 *spt* 降解物与膜蛋白受体 T1 结合时, 可能导致腹侧 T1 蛋白的激活。T1 蛋白的不对称活化然后通过 *p11* 和 *tub* 基因产物间接地引起核内 *dl* 蛋白的梯度分布 (K. Anderson, 个人通讯)。

*dl* 基因的序列分析为 *dl* 基因的功能提供了进一步证据。*dl* 基因与鸡和鼠的原癌基因 (*c-rel*) 以及鸟的 *v-rel* 紧密相关。在哺乳细胞内, *v-rel* 蛋白与 *dl* 蛋白一样位于胞内, 后进入核内通过反式作用激活病毒促进子, 而具有高度致癌性<sup>[10]</sup>。另外, *dl* 产物与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因表达的激活者有关, 所以 Rushlow 等人已提出 *dl* 蛋白可能也作为转录因子起作用<sup>[13]</sup>。直接的证据来之 DNA 结合实验, 证明 *dl* 蛋白能专一性地与 *zen* 促进子结合, 而抑制合子基因 *zen* 在胚胎腹方的转录<sup>[20]</sup>。

*dl* 蛋白在核内的定位可能依赖于它的另一氨基酸顺序区—RRKRQK, 因为这一肽链顺序与 SV 40 大 T 抗原, *rel* 蛋白以及几个激素受体所具有的核内定位信号顺序相似<sup>[10]</sup>。正是 *dl* 蛋白特有的这些结构顺序和其他背腹母体效

应基因产物的协调作用,共同建立了野生型胚胎中核内 dl 蛋白(背腹形态发生原)的浓度梯度。

#### 四、母体背腹图式基因对合子背腹图式基因的调控

背腹水平上 dl 蛋白浓度梯度与囊胚细胞的发育命运之间有密切关系。将要发育为有背腹极性的胚胎中,核内 dl 蛋白总呈现浓度梯度。而在将要发育为无极性的胚胎内,则呈现细胞质内或核内 dl 蛋白的均一分布。比较不同突变条件下,胚胎的表型和 dl 蛋白的分布,发现具有不同核内蛋白浓度的区域具有不同的命运(如图 3 及图版所示);1)高浓度的 dl 蛋白是腹方结构(中胚层)所需要;2)腹方两侧的中浓度的 dl 蛋白决定神经外胚层;3)更低浓度的核内 dl 蛋白产生背方两侧结构;4)核内无 dl 蛋白时,才允许背方外胚层的发育<sup>[11]</sup>。

背腹母体效应基因和母体致死基因协同产生一个连续的背腹形态发生原浓度梯度,而背腹图式是由四种不同类型的细胞和组织组成。原肠运动开始后,这些背腹轴上不同位置的细胞就产生明显不同。在早期胚胎发生中,合子基因突变分别影响各种背腹组织的发生。遗传学和分子胚胎学实验结果表明,dl 蛋白的功能主要是通过选择性激活和抑制合子背腹图式基因的表达,而影响背腹图式的形成。

在早期神经外胚层的产生过程中,母体背腹效应基因明显地影响合子背腹图式基因的作用。囊胚腹侧部细胞决定为神经外胚层,需要一系列神经发生基因\*参加<sup>[8,17]</sup>。在缺乏合子基因 N 活性或其他神经发生基因活性时,这个区的所有细胞转变为神经母细胞。双突变表型分析已显示;N 突变的作用区受背腹母体效应基因控制<sup>[17]</sup>。dl 强突变和 N 突变的胚胎因 dl 突变失去神经外胚层,自然也不会有神经增生,显示 dl 是 N 的上显位基因。dl 弱同源基因和 N 的双突变胚胎中,由于 dl 弱突变缩小了腹方神经外胚层,因而减弱了神经系统的增生。

而显性腹方化基因 Toll 增加了腹方上皮细胞,所以 T1 和 N 双突变胚胎中,神经系统比 N 单突变时有明显扩展<sup>[10]</sup>。可见,背腹母体效应基因通过直接或间接地控制 N 基因的活性而决定神经外胚层的发生。

研究 dl 组基因突变胚胎中,不同背腹合子基因的表达,表明不同浓度的核内 dl 蛋白严格控制不同合子基因的表达<sup>[11]</sup>。在野生型胚胎中,当核内 dl 蛋白呈现梯度分布时, twi 在胚胎 20% 腹区内表达,而 zen 表达区为胚胎 40% 的背方区。两者都不在腹侧区表达(图版 f)。另一方面,在完全腹方化胚胎中,整个胚胎的细胞核内存在高浓度 dl 蛋白时,伴随着 twi 基因在整个胚胎中的表达和 zen 基因表达消失(图版 i, k)。背腹母体效应基因和合子基因在突变胚胎的表型和基因表达上的紧密相关提示它们之间存在着密切的关系。很可能,dl 蛋白通过抑制 zen 等基因和激活 twi 等基因在腹方的表达,而调节胚胎腹方组织的发生<sup>[20]</sup>。而在背方区基本上无核内 dl 蛋白时,zen 和 dpp 等基因的表达使背方组织正常发生。只

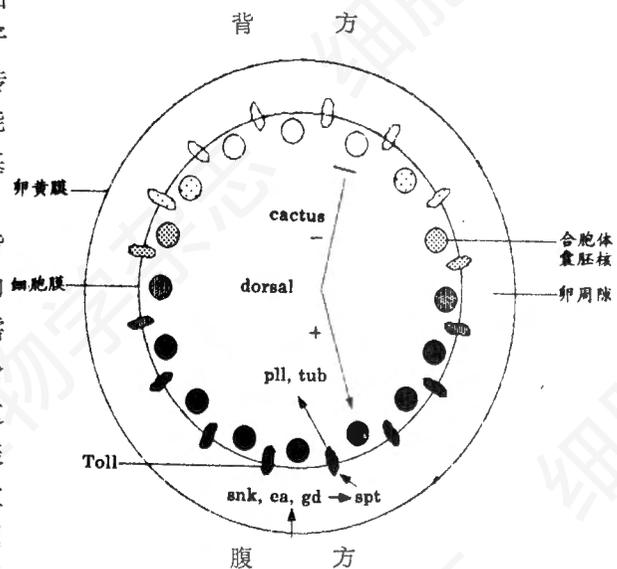


图 4 背腹形态发生原梯度形成机制<sup>[30]</sup>

\*因突变时引起神经细胞增生,最先定名为 neuro-genic genes, 现在已知为上皮细胞发生所需。

有当腹侧部低浓度的核内 dl 蛋白抑制了 zen 等基因的表达,又不能激活 twi 等基因的表达时,才保证了腹侧组织的正常发生。

### 五、合子背腹图式基因在组织分化中的作用

背腹图式是由一系列不同类型的组织组成,包括腹方中胚层,腹侧上皮和中枢神经束,背方上皮和背中线的羊浆膜。合子背腹图式基因在背腹形态发生原的控制下分别介导背腹图式各个区域的分化。

根据合子背腹图式基因突变时对背腹图式的影响,它们可分成两组<sup>[3]</sup>(表 1), 一组为腹方组织分化所必需,突变时导致背方化。例如 twi 突变胚胎无腹方沟,继而失去中胚层衍生物,位于腹方的囊胚细胞转变为背方上皮。在 sna 突变胚胎上,甚至连腹方上皮都消失。背方组织的分化需要另一组合子背腹图式基因,它们的突变胚胎失去羊浆膜和背方上皮,而腹方上皮和神经系统相应地扩增。

多个合子背腹基因已被克隆。RNA 原位杂交和抗体标记显示合子基因的表达位置与它们突变时所影响的胚胎组织相一致。例如 twi 基因最先在细胞囊胚的腹区组织中表达。几分钟后,当腹区细胞内陷形成预定中胚层时,这些细胞中出现 twi 转录子的大量累积。等发育到第 8 期时,twi 蛋白主要分布在胚带的中胚层,显然 twi 基因表达与中胚层组织的发生密切相关<sup>[20,21]</sup>。与此相反,zen 和 dpp 基因都在胚胎背方区表达。zen 和 dpp 都在合胞体囊胚内(核分裂 11—13 次)开始表达。zen 首先在胚胎背方 30% 区域内的细胞中出现(图版 f),随后在原肠和胚带运动时集中在由这些细胞分化形成的羊浆膜内<sup>[22]</sup>。dpp 在背方的表达区较宽,约 40%。表达 dpp 的这些细胞除了分化为羊浆膜外,还将形成背方上皮,而这两种组织正是 dpp 突变胚胎所缺失的<sup>[23]</sup>。可见,合子背腹图式基因的表达是背腹图式形成所必不可少。不同的合子背腹图式基因决定了不同背腹组织的

发生。

DNA 序列分析推测,合子基因分别编码了调节蛋白,参与基因表达的调控,影响背腹轴水平上细胞的命运。sna 编码的蛋白具有 5 个重复的激素受体样锌指框<sup>[24]</sup>, zen 基因含有一个同源异型框<sup>[25]</sup>,而 twi 基因编码的蛋白具有一种新的 DNA 结合框,称两性螺旋-环-两性螺旋结构框(amphipathic helix-loop-amphipathic helix motif)<sup>[26]</sup>。因而这些产物可通过结合其它基因的调节顺序,进一步调控参与背腹组织分化所需的单一或一套基因的活性。另外 N 和 dpp 产物具有与生长因子(如 EGF)同源顺序。N 蛋白非常大(大于 200 Kd),含有一个跨膜区。胞外区含有 36 个重复的半胱氨酸富集区<sup>[27]</sup>,这种结构最早在 EGF 中发现。dpp 产物则与分泌型 TGF β 同源<sup>[28]</sup>。推测这些基因可通过细胞间相互作用,参与了背腹图式亚分区的决定。

### 结 语

在果蝇胚胎发生过程中,背腹图式基因的作用和背腹组织图式形成之间的关系总结在图 5 中。母体致死基因和背腹母体效应基因的协

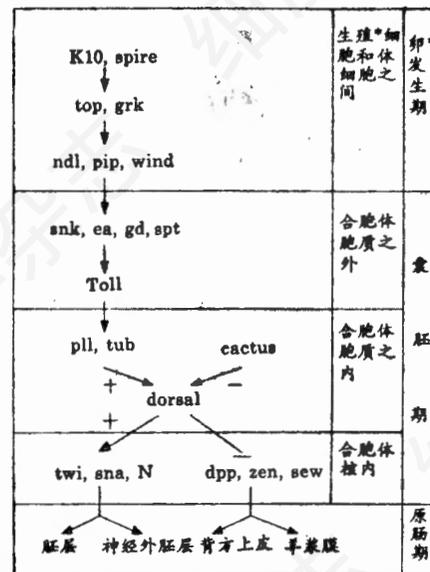


图 5 背腹图式基因作用途径和背腹组织图式形成

\* 指相应基因产物起作用的时间和位置

同作用使得在囊胚中形成背腹形态发生原(核内 dl 蛋白)梯度。囊胚细胞根据局部核内 dl 蛋白浓度,相应地激活或抑制不同背腹合子基因的表达。在胚胎背腹轴不同水平上表达的合子基因产物再相互调节,确定各自精细的表达图式,并进一步调控组织分化基因,从而使背腹水平上的囊胚细胞向着特定类型的组织分化。

### 摘 要

果蝇卵的背腹极性和胚胎的背腹组织图式依赖于不同的背腹图式基因。在卵细胞发生中,背腹雌性致死基因最早表达,并可能通过生殖细胞和体细胞间的信息交流,使营养细胞和卵细胞分别在适当位置围绕卵细胞。雌性致死基因突变体的卵室中,3种细胞的异常分布使卵细胞外壳失去正常背腹极性。并且通过卵细胞内母体效应基因产物在背腹轴上异常分布,使胚胎发育成背方化或腹方化。母体效应基因 *cac* 的产物可能与 dl 蛋白结合,而使 dl 蛋白在卵细胞质内。dl 组其它基因产物通过蛋白酶解过程,将 dl 蛋白从 *cac* 复合体中解离,并转移到卵裂核内,形成从腹方到背方的形态发生原浓度梯度。不同浓度的核内 dl 蛋白能够抑制或激活不同的合子背腹基因的表达。在背腹轴水平上不同区域表达的合子基因产物最后通过调节组织分化基因,而决定局部的囊胚细胞向着不同类型的组织分化,形成正常的背腹组织图式。

### 参 考 文 献

- [1] Debiao Zhao, 1991, *Chinese J. of Cell Biol.*, 13 (1): 12-20, 13(2): 57-64.
- [2] Ingham, P. W., 1988, *Nature*, 335: 25-34.
- [3] Anderson, K., 1987, *Trends in Genetics*, 3: 91-97.
- [4] Campos-Ortega, J. A. and Hartenstein, V., 1985, *The Embryonic Development of Drosophila melanogaster*. Springer-Verlag, Berlin.
- [5] Anderson K. V. 1989 in *Genes and Embryos* (Gloyer D. M. and Hames B. D. ed.), pp 1-38 IRL press.
- [6] Wieschaus, E., 1979, in *Cell Lineage, Stem Cells and Cell Determination* (Le Douarin, N. ed.), pp. 291-302, Elsevier North Holland.
- [7] Schubach, T., 1987, *Cell*, 49: 699-707.
- [8] Frey, A. et al., 1984, *Dev. Biol.*, 193: 388-393.
- [9] Clifford, R. J. and Schubach, T., 1989, *Genetics*, 123: 771-787.
- [10] Steward, R., 1989, *Cell*, 59: 1179-1188.
- [11] Roth, S. et al., 1989, *Cell*, 59: 1189-1202.
- [12] Nusslein-Volhard, C., 1979, in *Determinants of Spatial Organization* (Subletny S. and Konigsberg I. R. ed.).
- [13] Rushlow, C. et al., 1989, *Cell*, 59: 1165-1177.
- [14] Delotto, R. and Sprierer, P., 1986, *Nature*, 323: 688-692.
- [15] Hashimoto, C. et al., 1988, *Cell*, 52: 269-279.
- [16] Chasan, R. and Anderson, K., 1989, *Cell*, 56: 391-400.
- [17] Campos-Ortega, J. A. 1983, *Dev. Biol.*, 192: 317-326.
- [18] Lehmann, R. et al., 1983, *Dev. Biol.*, 192: 62-74.
- [19] Techman, G. M. and Campos-Ortega, J. A., 1986, *Dev. Biol.*, 195: 445-454.
- [20] Thisse B. et al., 1987, *Genes and Dev.*, 1: 709-715.
- [21] Thisse B. et al., 1988, *EMBO J.*, 7(7): 2175-2183.
- [22] Rushlow C. et al., 1987, *Nature*, 330: 583-586.
- [23] Daniel R. et al., 1987, *EMBO J.*, 6 (9): 2785-2791.
- [24] Boulay, J. L. et al., 1987, *Nature*, 330: 395-398.
- [25] Rushlow, C. et al., 1987, *Nature*, 330: 583-586.
- [26] Murre, C. et al., 1989, *Cell*, 56: 777-783.
- [27] Wharton, K. A. et al., 1985, *Cell*, 43: 567-581.
- [28] Padgett, R. W. et al., 1987, *Nature*, 325: 81-84.
- [29] Tony Ip Y. et al., 1991, *Cell*, 64: 439-446.
- [30] Govind S. and Steward R. 1991, *TIG*, 7: 110-125.