

《发育生物学》

Developmental Biology

湖南师范大学生命科学学院

发育生物学教研组

2020年4月

The establishment of the anterior-posterior or dorsal-ventral body axes is called:

a) division 分裂

b) pattern formation 图式形成

c) morphogenesis 形态发生

d) differentiation 分化

e) growth 生长

这五个发育过程不是严格有序发生，他们相互交叉和更替。



胚胎不但要产生不同类型的细胞（细胞分化），而且要由这些细胞构成功能性的组织和器官并形成有序空间结构的形体模式（**body plan**）。

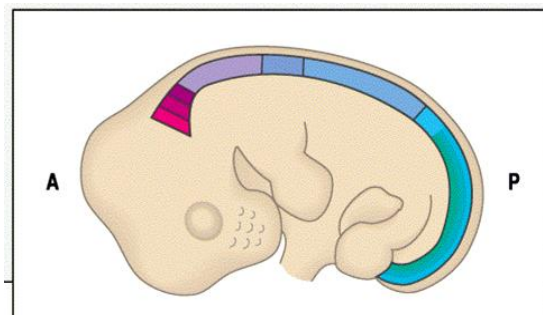
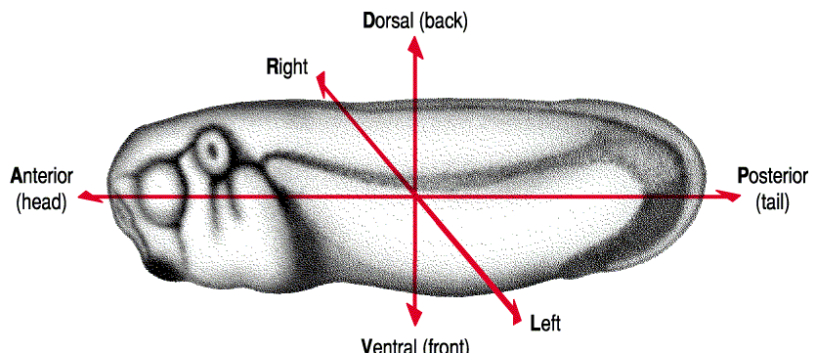
胚胎细胞形成不同组织、器官，构成**有序空间结构**的过程称为图式形成（**pattern formation**）。

动物早期的图式形成

胚轴的形成

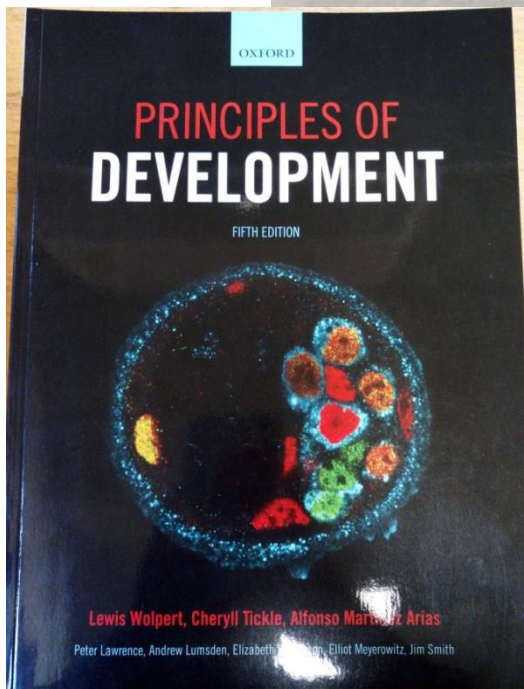
体节形成

肢芽和器官原基的形成



Summary of contents

List of boxes	<i>List of boxes</i>	xxii
Reviewer acknowledgements	<i>Reviewer acknowledgements</i>	xxiv
✓ Chapter 1	History and basic concepts	1
✓ Chapter 2	Development of the <i>Drosophila</i> body plan	37
✓ Chapter 3	Vertebrate development I: life cycles and experimental techniques	103
✓ Chapter 4	Vertebrate development II: <i>Xenopus</i> and zebrafish	144
✓ Chapter 5	Vertebrate development III: Chick and mouse—completing the body plan	185
Chapter 6	Development of nematodes and sea urchins	235
Chapter 7	Plant development	272
	All differentiation and stem cells	309
	Morphogenesis: change in form in the early embryo	361
	Stem cells, fertilization, and sex	409
	Gametogenesis	446
	Development of the nervous system	520
	Growth, post-embryonic development and regeneration	569
	Evolution and development	623
	Glossary	659
	Index	681



SUMMARY: main genes involved in specifying pattern in the early *Drosophila* embryo

	Gene	Maternal/zygotic	Nature of protein	Transcription factor (T), receptor (R), or signal protein (S)	Function (where known)
Antero-posterior system	bicoid	M	Homeodomain	T	Morphogen, provides positional information along AP axis
	hunchback	M/Z	Zinc fingers	T	Morphogen, provides positional information along AP axis
	nanos	M	RNA-binding protein	T	Helps to establish AP gradient of hunchback protein
	caudal	M	Homeodomain	T	Involved in specifying posterior region
	gurken	M	Secreted protein of TGF- α family	S	Posterior oocyte-follicle cell signaling
	oskar	M			Pole-cell determination
Terminal system	torso	M	Receptor tyrosine kinase	R	Terminal specification
	trunk	M		S	Ligand for torso
Gap genes	hunchback	Z	Zinc fingers	T	Localize pair-rule gene expression
	Krüppel	Z	Zinc fingers	T	
	knirps	Z	Zinc fingers	T	
	giant	Z	Leucine fingers	T	
	tailless	Z	Zinc fingers	T	
Pair-rule genes	even-skipped	Z	Homeodomain	T	Delimits odd-numbered parasegments
	fushi tarazu	Z	Homeodomain	T	Delimits even-numbered parasegments
Segmentation and segment patterning	engrailed	Z	Homeodomain	T	Defines anterior region of parasegment and posterior region of segment
	hedgehog	Z	Secreted	S	Components of signaling pathways that pattern segments and stabilize compartment boundaries
	wingless	Z	Secreted	S	
	frizzled	Z	7-span receptor for Wingless	R	
	patched	Z	12-span receptor for Hedgehog	R	
	smoothed	Z	7-span receptor	R	
	Notch	Z	Membrane receptor	R	
	Serrate	Z	Membrane-bound ligand for Notch	S	
Selector genes bithorax complex	Ultrabithorax	Z	Homeodomain	T	Combinatorial activity confers identity on parasegments 5-13
	abdominal-A	Z	Homeodomain	T	
	Abdominal-B	Z	Homeodomain	T	
Antennapedia complex	Deformed	Z	Homeodomain	T	Combinatorial activity confers identity on parasegments anterior to 5
	Sex combs reduced	Z	Homeodomain	T	
	Antennapedia	Z	Homeodomain	T	
	labial	Z	Homeodomain	T	
Maintenance genes	Polycomb group	Z		T	Maintain state of homeotic genes
	Trithorax	Z		T	
Dorso-ventral system					
Maternal genes	Toll	M	Membrane	R	Activation results in Dorsal protein entering nucleus
	spätzle	M	Extracellular	S	Ligand for Toll protein
	dorsal	M		T	Morphogen, sets dorso-ventral polarity
	tube	M	Adaptor protein		Components of the Toll signaling pathway leading to Dorsal protein entering nuclei
	pelle	M	Protein kinase		
	cactus	M	Cytoplasmic inhibitor		
	gurken	M	Secreted protein of TGF- α family	S	
	pipe	M	Sulfotransferase	Enzyme	Part of pathway leading to Spätzle processing
Zygotic genes	twist	Z	Helix-loop-helix	T	Define mesoderm
	snail	Z	Zinc finger	T	
	rhomboid	Z	Membrane protein	S	
	zerknüllt	Z	Homeodomain	T	Confer regional identity on dorso-ventral axis
	decapentaplegic	Z	Secreted protein of TGF- β family	S	
	tolloid	Z	BMP-1 family	S	
	short gastrulation	Z		S	

AP, antero-posterior; TGF, transforming growth factor.

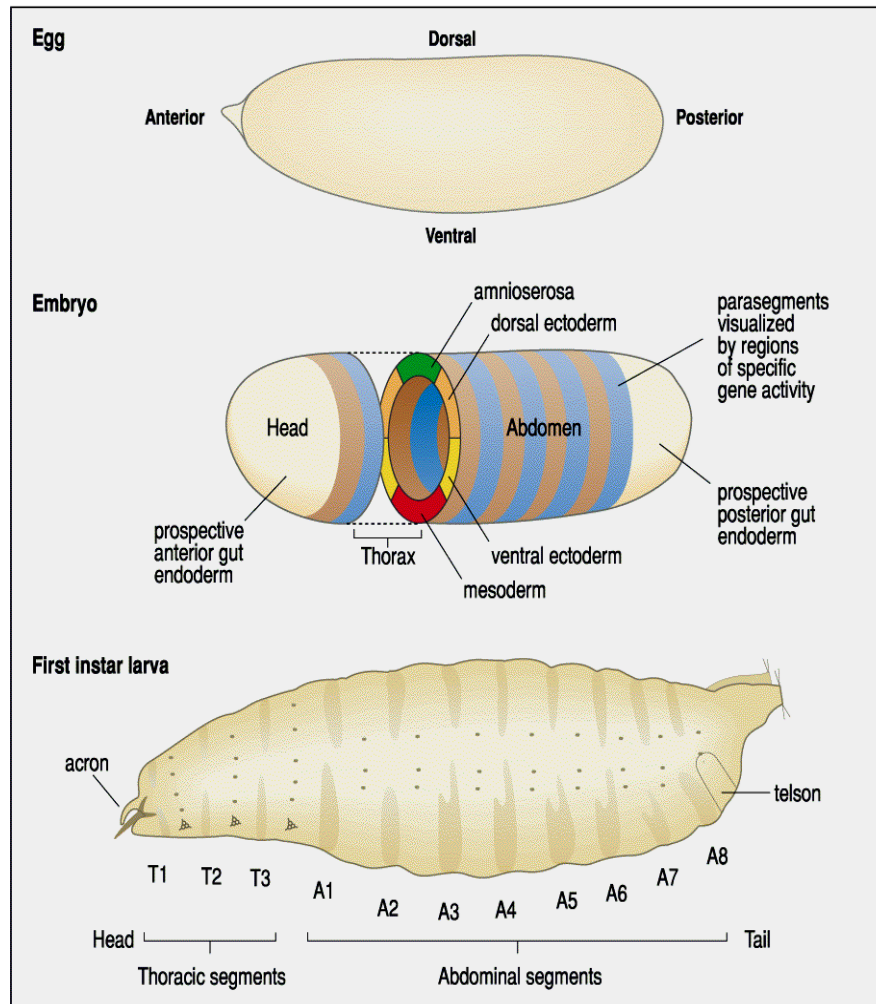
SUMMARY: vertebrate axis determination

	Dorso-ventral axis	Antero-posterior axis
Xenopus	sperm entry point and cortical rotation lead to specification of dorsal side opposite the point of sperm entry. Localization of maternal <i>wnt11</i> and <i>wnt5a</i> mRNAs, and nuclear β -catenin specifies dorsal side and position of organizer	specified in organizer (Spemann organizer)
Zebrafish	initial symmetry-breaking event unknown. Localization of maternal <i>wnt8a</i> mRNA and nuclear β -catenin specifies dorsal side and position of organizer	specified in organizer (shield)
Chick	posterior marginal zone specifies ventral end of dorso-ventral axis	gravity determines position of posterior marginal zone and thus the posterior end of the A-P axis
Mouse	interaction between inner cell mass and trophectoderm	specification and movement of anterior visceral endoderm

脊椎动物体轴决定

果蝇形体模式的主要基因

第六章 果蝇早期胚胎发育中形体模式

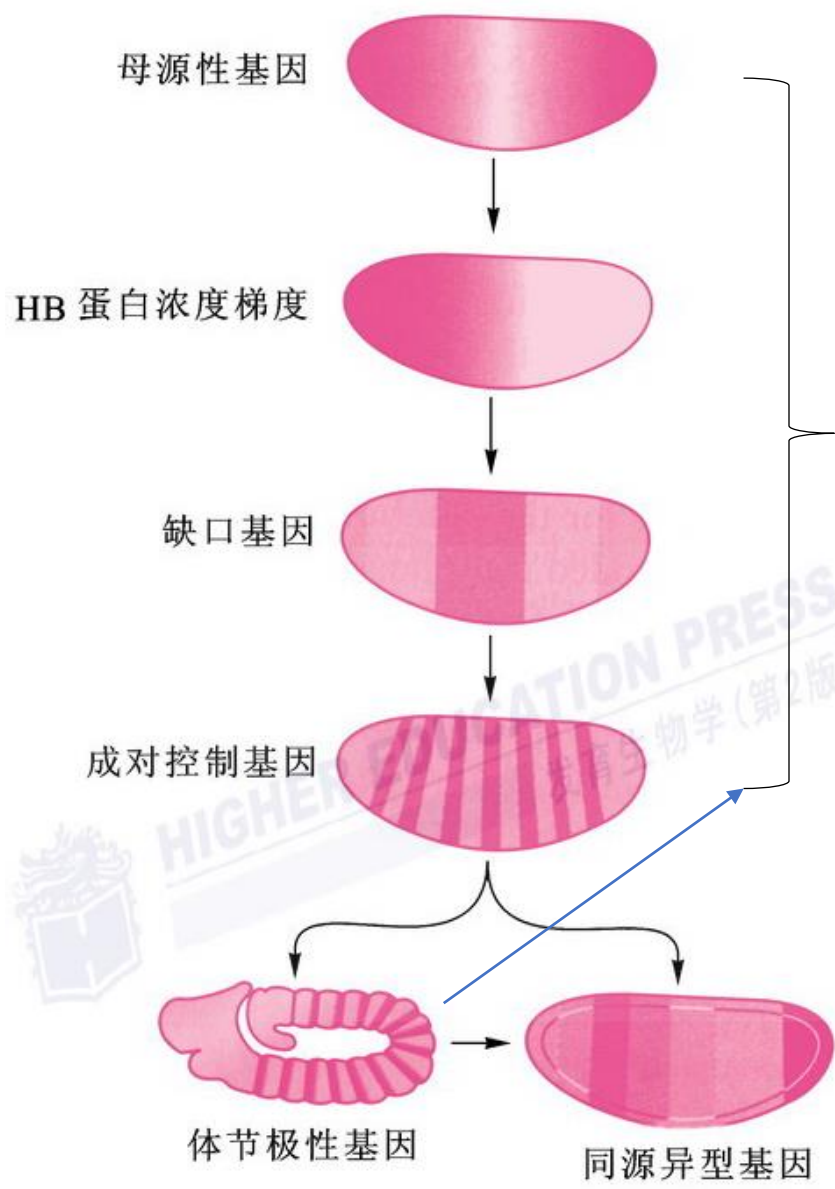




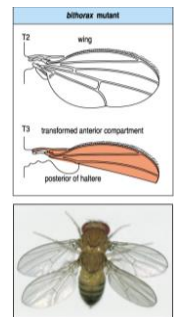
1995年的诺贝尔医学奖由三位发育遗传学家在果蝇研究中获得。

- Edward Lewis (美国加州理工学院) (1918年-2004年)
- Christiane Nusslein-Volhard (德国Max Planck 学院) (1942年-)
- Eric Wieschaus (美国普林斯顿大学) (1947年-)

1995年的诺贝尔医学奖：
系统的解析了早期胚胎发育中的遗传调控机理。



Christian Nusslein-Volhard
Eric Wieschaus
(1980年起公开发表论文)

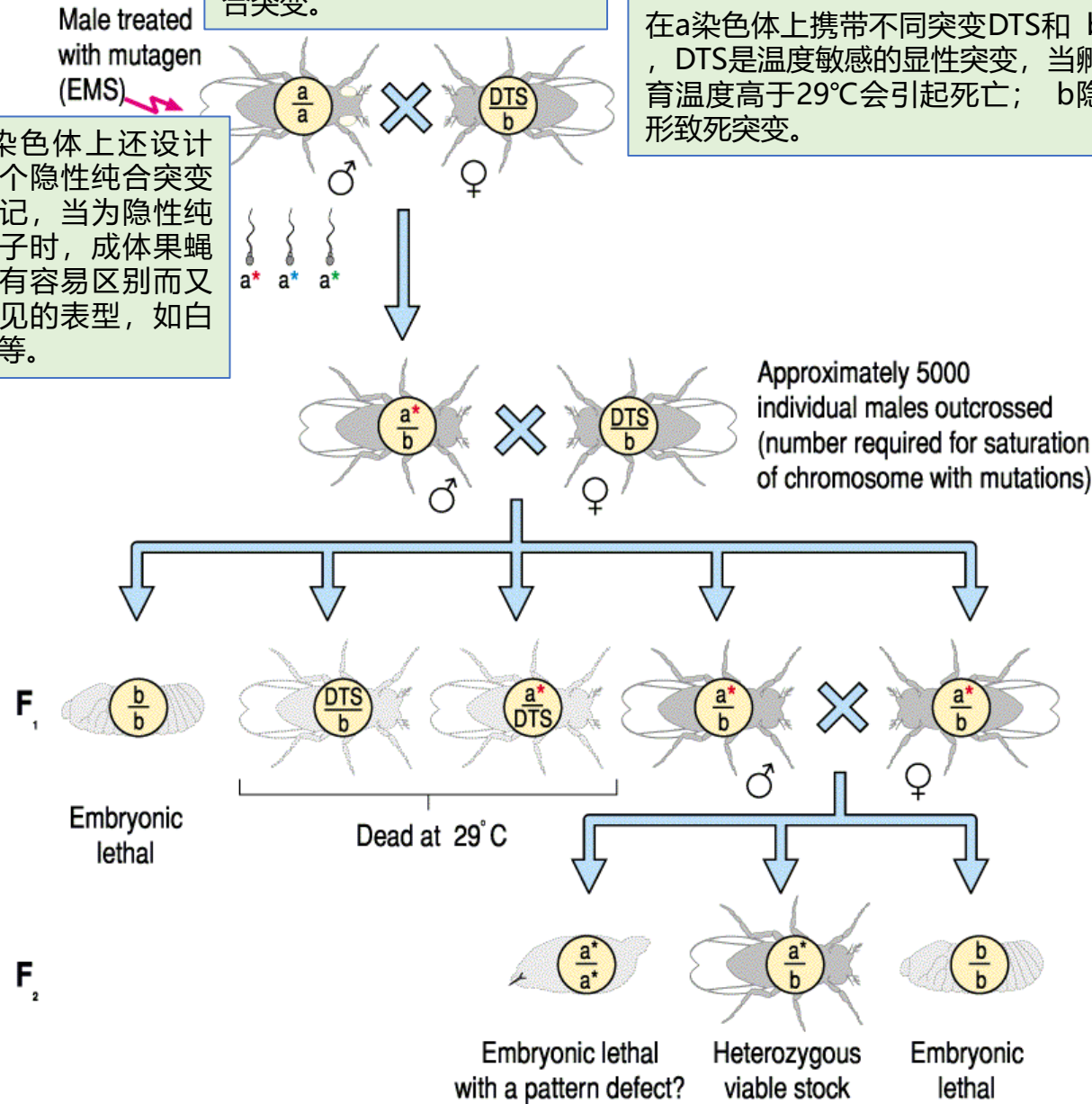


Edward Lewis
(1978起公开发表论文)

诱变剂EMS可使雄性果蝇在选定的染色体上产生隐性纯合突变。

在a染色体上携带不同突变DTS和 b，DTS是温度敏感的显性突变，当孵育温度高于29℃会引起死亡；b隐性致死突变。

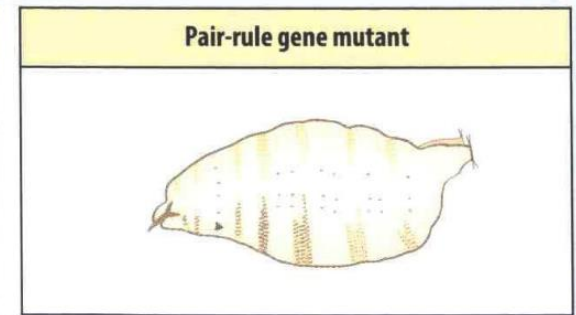
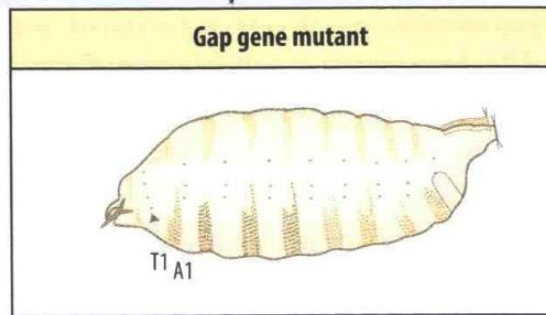
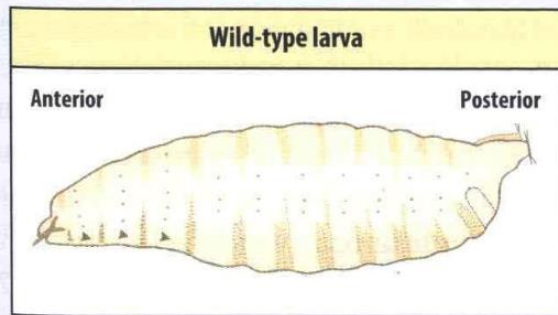
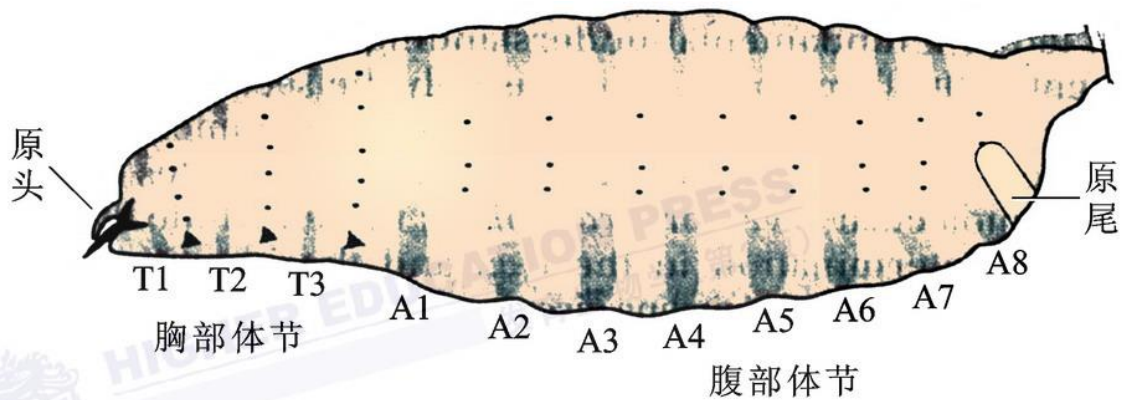
a染色体上还设计一个隐性纯合突变标记，当为隐性纯合子时，成体果蝇具有容易区别而又可见的表型，如白眼等。



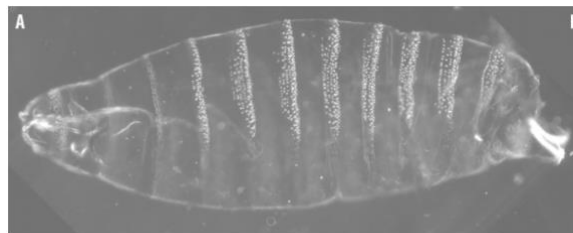
Genes controlling *Drosophila* embryo development were identified through a genetic screen

减少检测果蝇数量来筛选一个突变的策略。

1. 自动去除不含突变染色体的果蝇。
2. 鉴定带有突变的基因纯合子果蝇。



幼虫的检测得益于果蝇有一个特别有价值的表型特征——**幼虫体节固定的齿状模式**，每一节的小齿都有特定的排数和方向，可用显微镜观察。



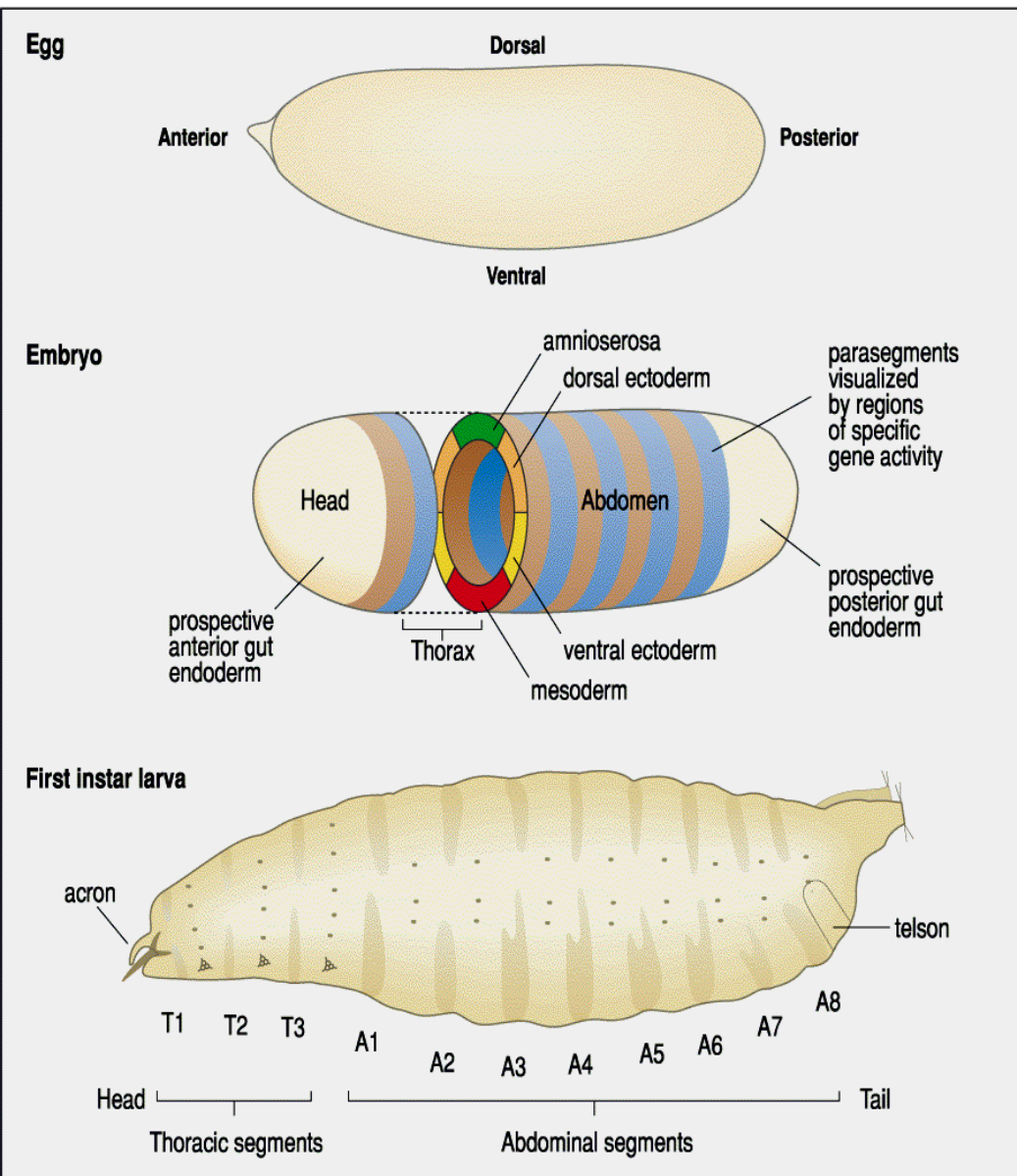
母系基因指导体轴的分化
(已经筛选了50多个)

构建位置信息的基本网络

激活

合子基因调节体轴的进一步分化
(已经筛选了120多个)

控制果蝇形体模式的建立

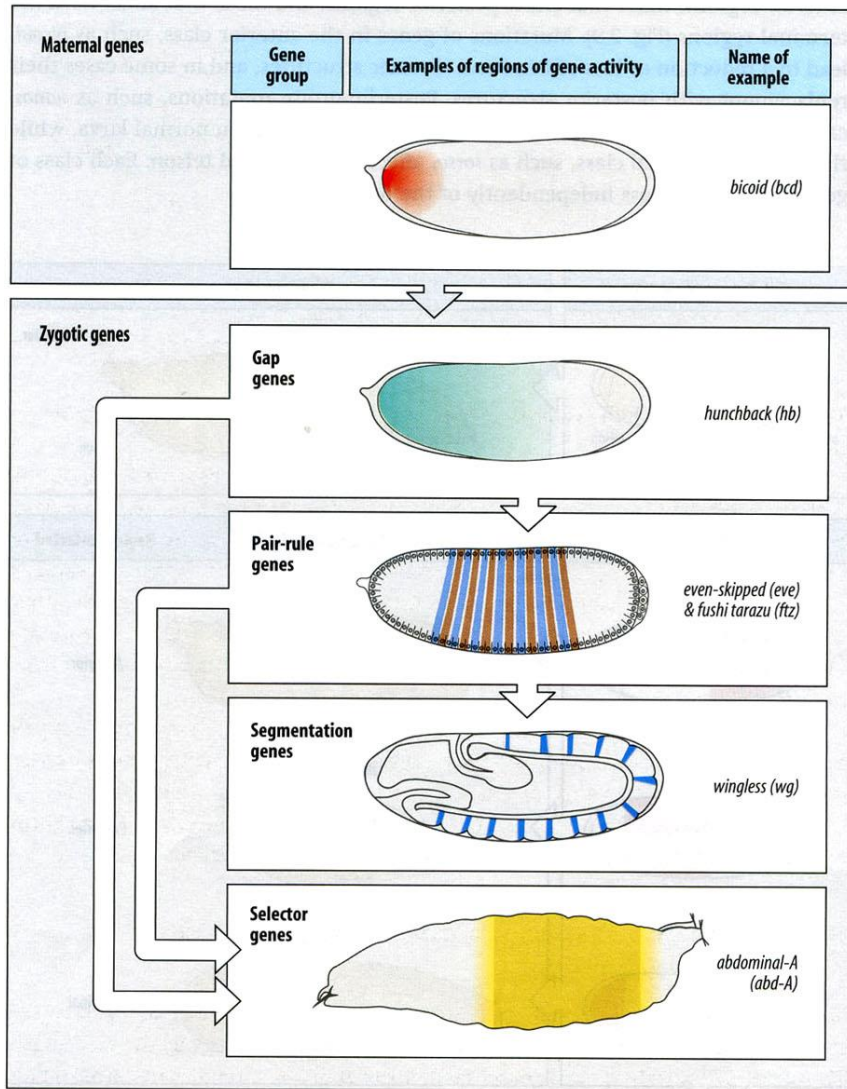


母系基因：
决定胚胎体轴并诱导合子核基因表达

分节基因：
负责身体分节

同源异型基因：
决定各体节的发育特征

不同基因群的连续表达



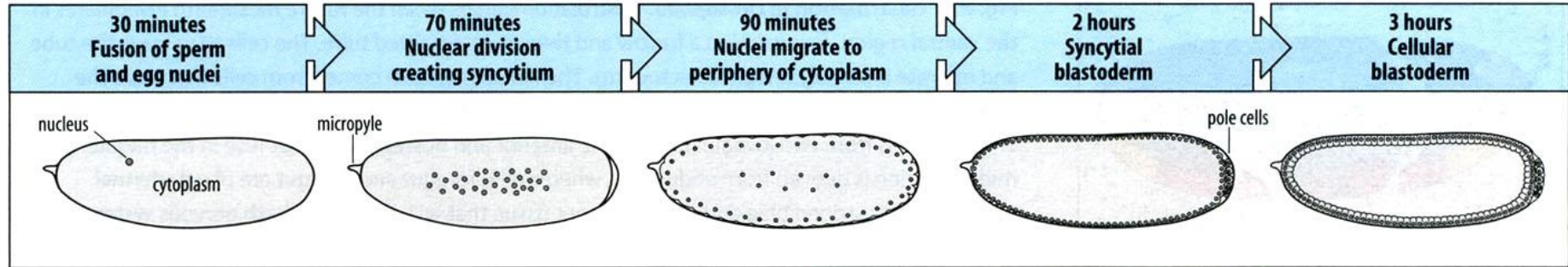
母系基因产物建立体轴位置信息的基本框架，在不同位置的核中激活合子基因。

首先产生一些不同的大区域。

接着细化产生许多更小的发育区，每个区都可通过合子基因活性的独特分布鉴定。

发育基因以一个严格的时间顺序起作用，形成了基因活性的分级系统，即一套基因作用于另一套基因，决定下一个发育阶段。

果蝇合胞体 (syncytium) 囊胚发育



母性基因

mRNA的表达; 蛋白质的表达

合子基因

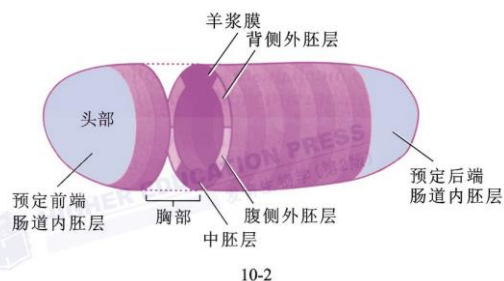
mRNA的表达; 蛋白质的表达

6.1 果蝇体轴的形成

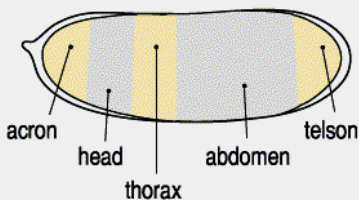
果蝇发育的最早时期是雌性果蝇在卵中合成与积累的mRNA和蛋白质所指导，合成这些物质的基因为母系基因 (maternal genes),由母体细胞转录；而合子基因 (zygotic genes)则为胚胎细胞转录。

3组
决定前后轴

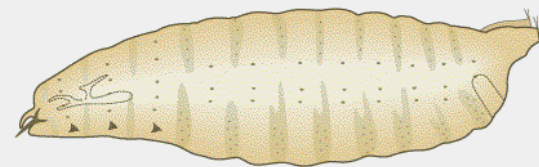
1组
决定背腹轴



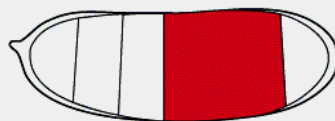
Wild-type egg fate map



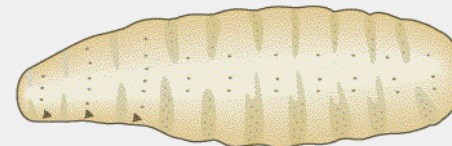
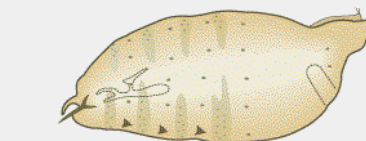
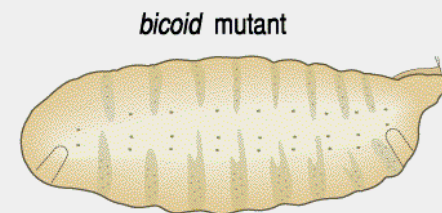
Wild-type larva



Mutant eggs



Mutant embryos



Regions affected

前部
Anterior

后部
Posterior

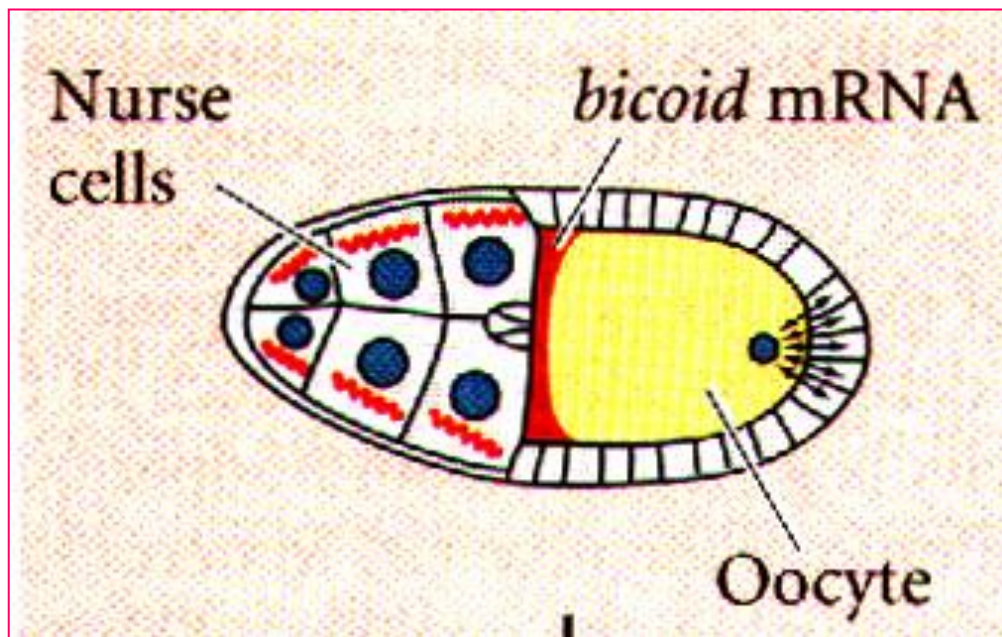
末端
Terminal

受精之前，母系基因的表达已经沿卵的前后轴产生了不同。

与前-后轴决定相关的母系基因

基 因	突 变 表 型	基因的功能与结构特征
1. 前端系统		
<i>bicoid (bcd)</i>	头和胸部缺失，代以倒置尾	前部形态发生素浓度梯度；含同源异型域；抑制尾部
<i>exuperantia (exu)</i>	前端头部结构缺失	锚定 <i>bicoid</i> mRNA
<i>swallow (swa)</i>	前端头部结构缺失	锚定 <i>bicoid</i> mRNA
2. 后端系统		
<i>nanos (nos)</i>	腹部缺失	后部形态发生素浓度梯度；抑制HB合成
<i>tudor (tud)</i>	腹部和极细胞缺失	NOS定位
<i>oskar (osk)</i>	腹部和极细胞缺失	NOS定位
<i>vasa (vas)</i>	腹部、极细胞和卵子发生缺失	NOS定位
<i>valois (val)</i>	腹部、极细胞和细胞化发生缺失	NOS定位复合物的稳定性维持
<i>pumilio (pum)</i>	腹部缺失	协助NOS 与hb mRNA结合
<i>caudal (cdl)</i>	腹部缺失	激活后部末端系统基因
3. 末端系统		
<i>torso (tor)</i>	末端缺失	可能的末端形态发生素
<i>trunk (trk)</i>	末端缺失	为TOR传递TOR样信号
<i>fs (1) Nasrat [fs (1) N]</i>	末端缺失，卵子萎缩	为TOR传递TOR样信号
<i>fs (1) polehole[fs (1) ph]</i>	末端缺失，卵子萎缩	为TOR传递TOR样信号

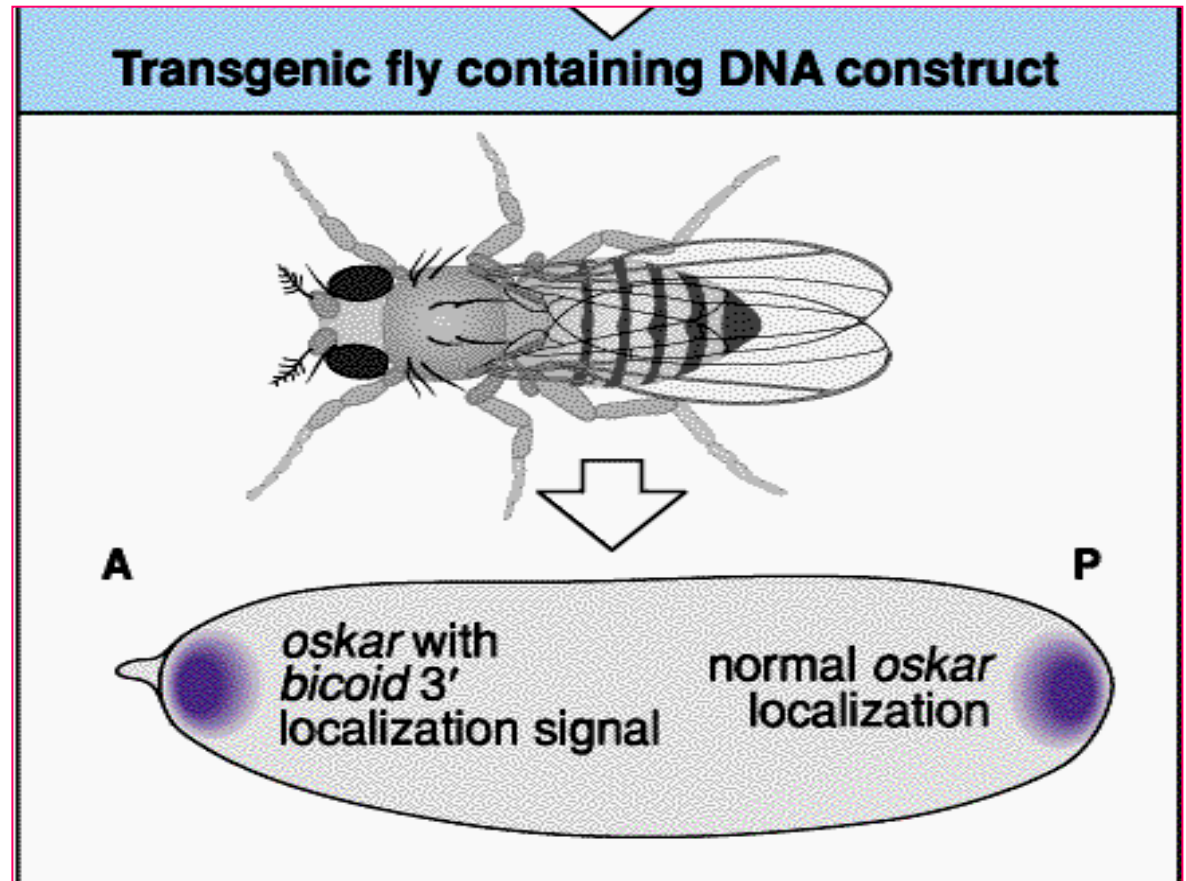
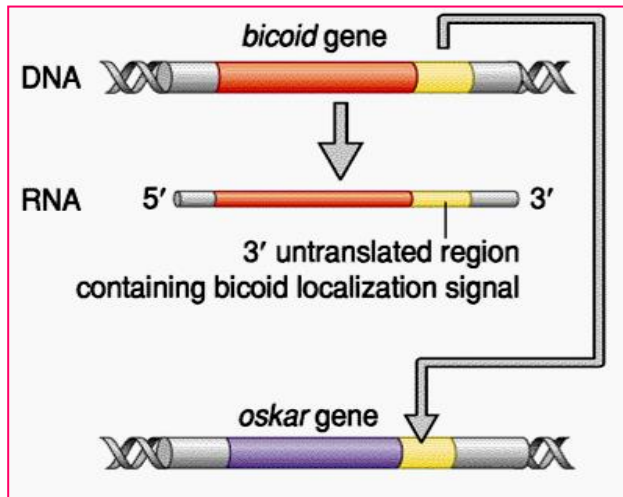
6.1.1 *bicoid*基因提供前后形态发生素梯度



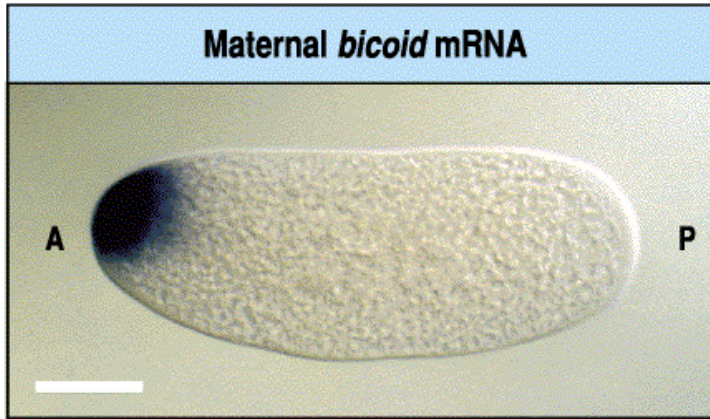
*bcd*是一种母系基因，其mRNA由滋养细胞合成，后转运至卵子并定位于预定胚胎的前极。

*bcd*为什么定位在卵子的前极？

bcd mRNA 3' 末端非翻译区中含有与其定位有关的序列。

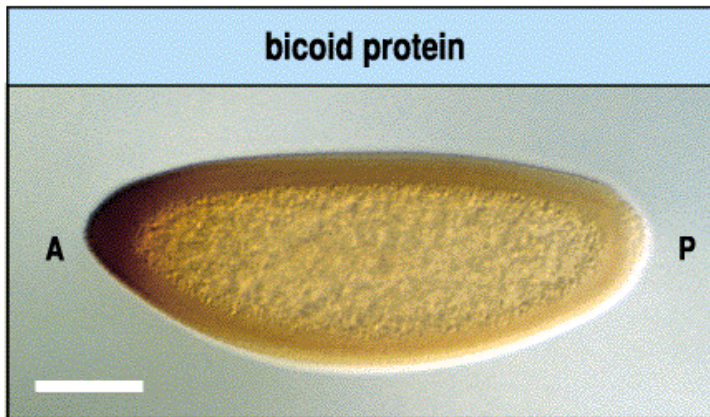


未受精卵



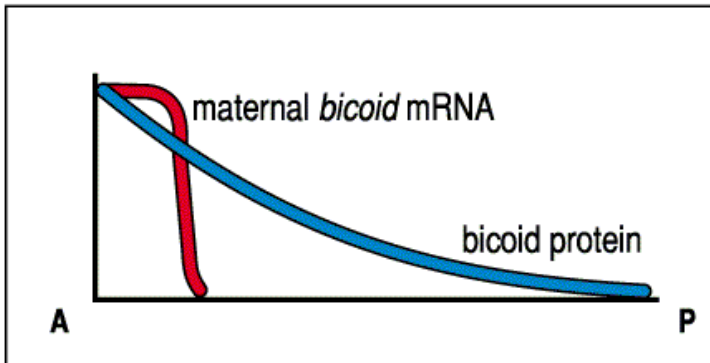
母性基因 *bicoid* mRNA在卵子中的分布

受精后



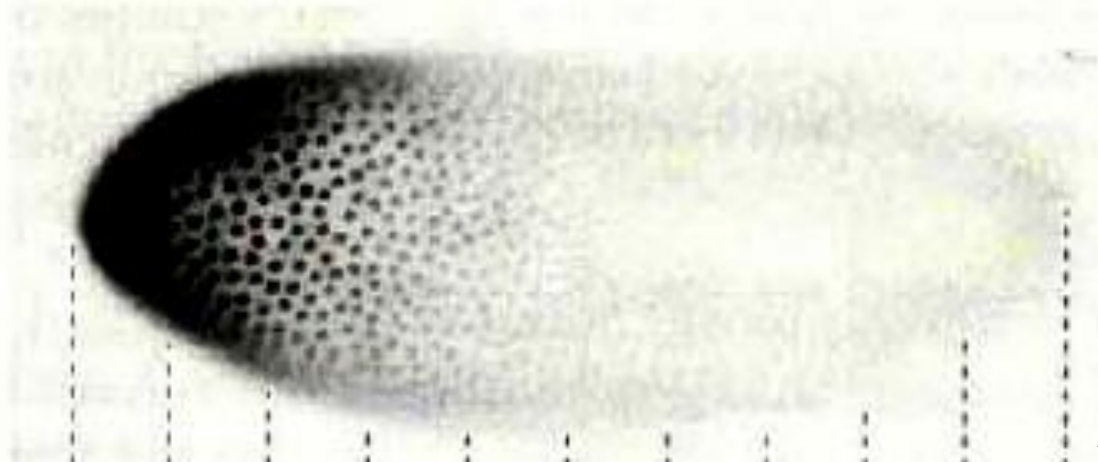
受精后*bicoid*蛋白的浓度梯度

受精后*bcd* mRNA迅速翻译，BCD蛋白在前端累积并向后端弥散，形成从前向后稳定的浓度梯度，主要覆盖胚胎前2/3区域。



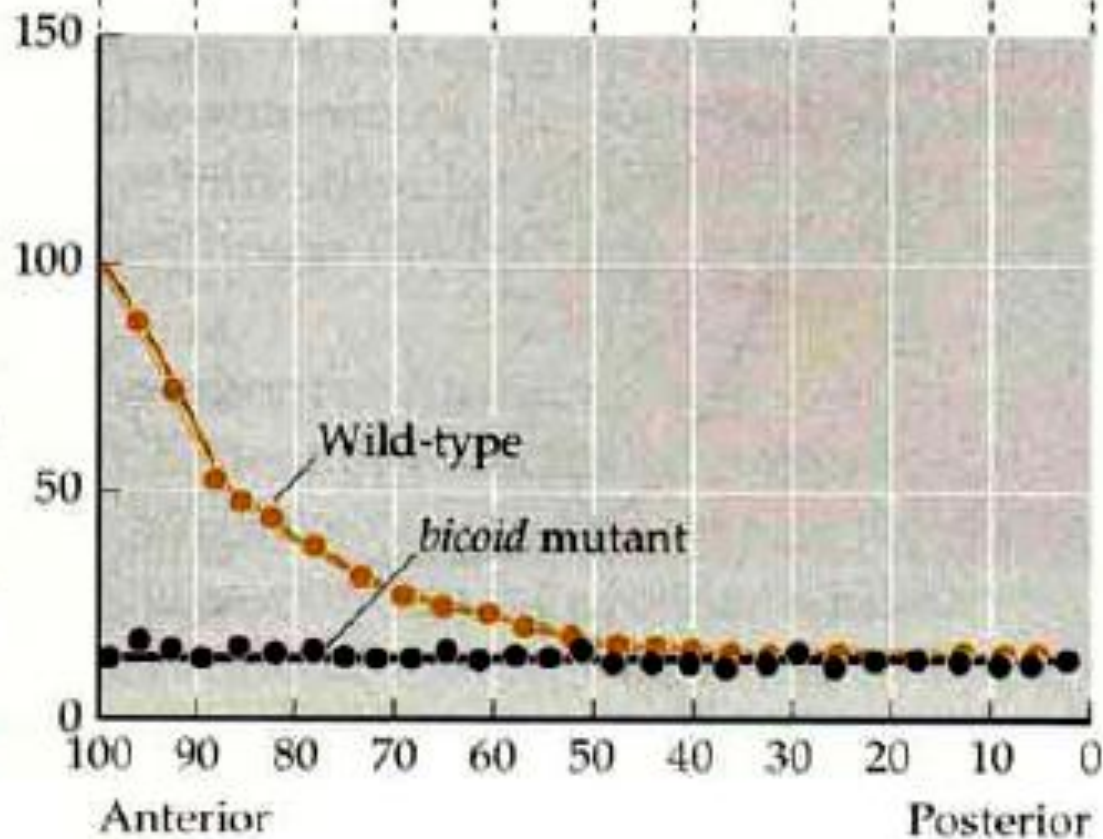
随着BCD蛋白在胚胎中的扩散，这种蛋白质也开始降解——它有着大约30分钟的半衰期。这种降解对于建立起前后浓度梯度是非常重要的。

B)



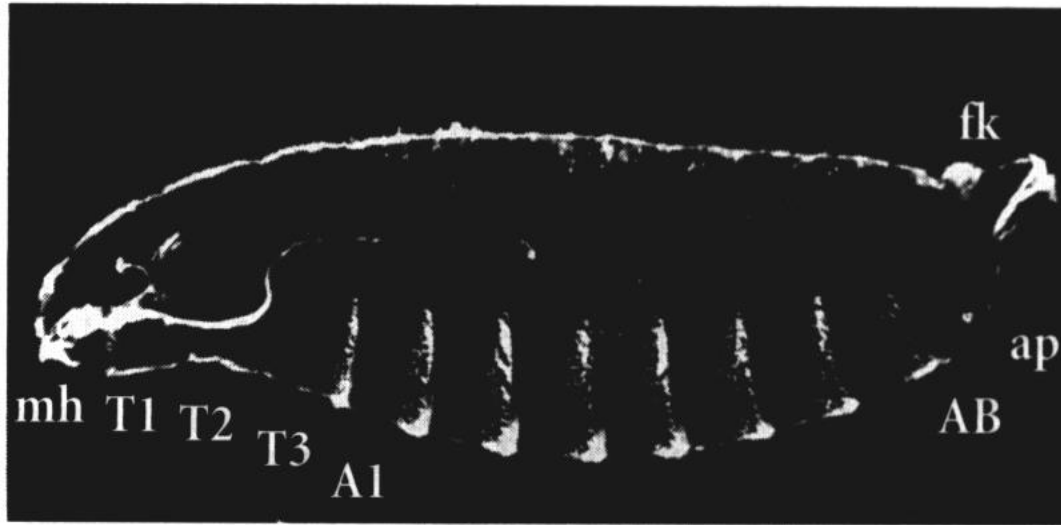
C)

Concentration of Bicoid protein
(intensity of stain)

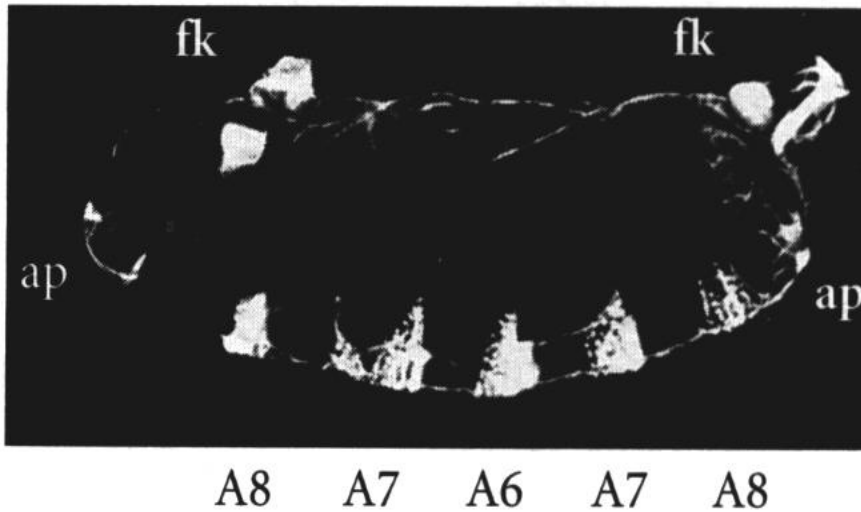


bcd mRNA在受精后迅速翻译，形成BCD蛋白从前到后的梯度。突变型的BCD均匀分布，不能形成前后浓度梯度。

A)

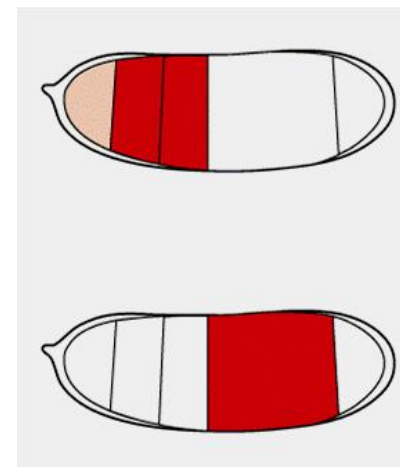
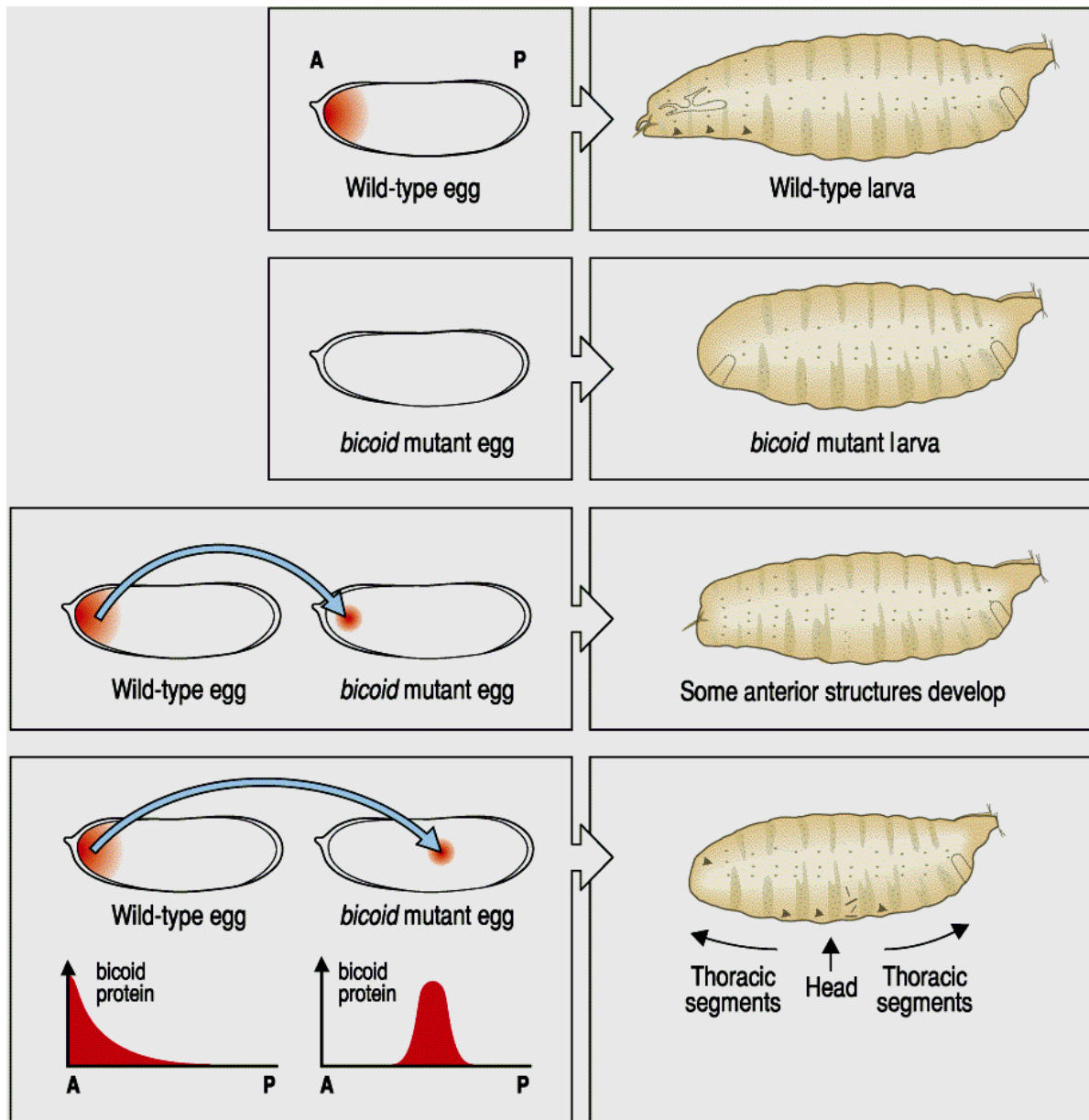


B)

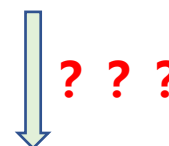


当bcd基因失活时，胚胎的头部和胸部缺失，同时原头区被转化成尾节。

Bicoid基因突变



BCD蛋白浓度梯度



*bicoid*基因对前端结构的发育是必需的

Bicoid蛋白（转录因子）



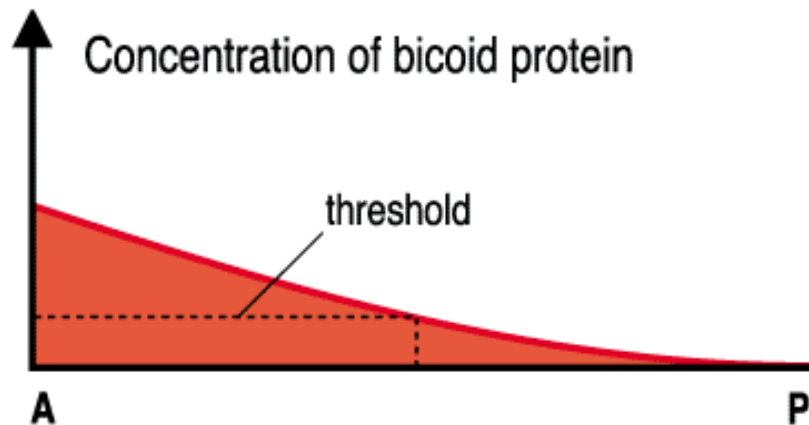
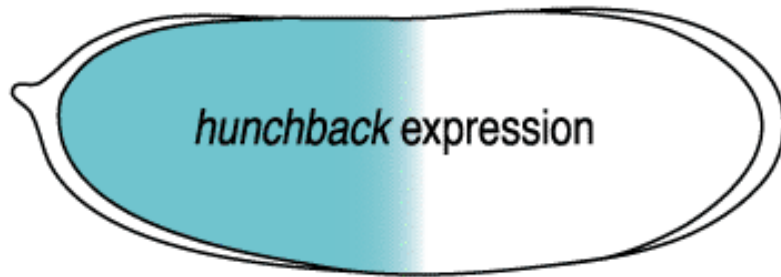
***Hunchback* 表达（合子基因）**



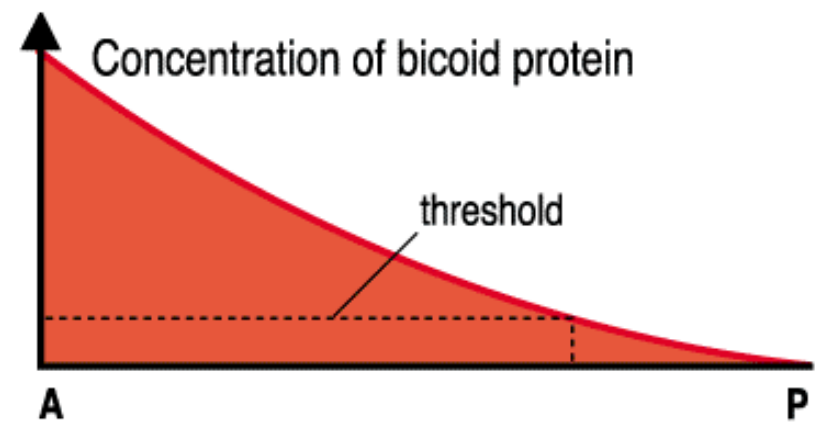
抑制腹部特异性基因表达，
使头部和胸部的形成。

*hb*基因的表达受BCD蛋白浓度梯度的控制，只有BCD蛋白的浓度达到一定**临界值**才能启动*hb*基因的表达。

One dose of *bicoid*

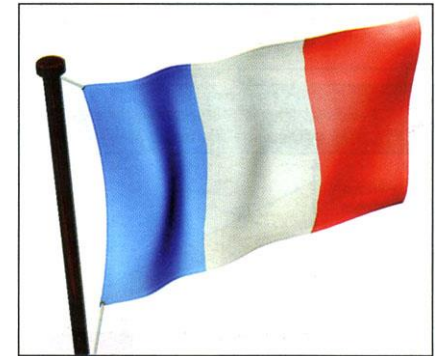


Six doses of *bicoid*



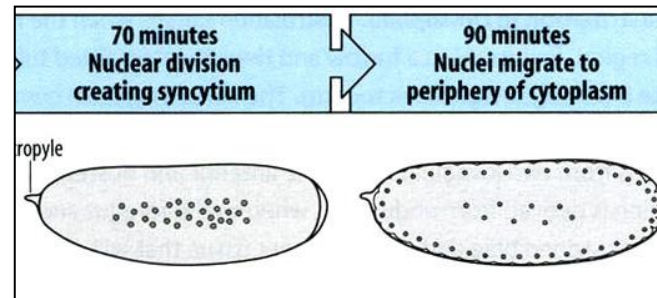
母源性bicoid蛋白控制*hunchback*的表达。

法国的三色旗模型解释bicoid蛋白指定的位置信息的解读。



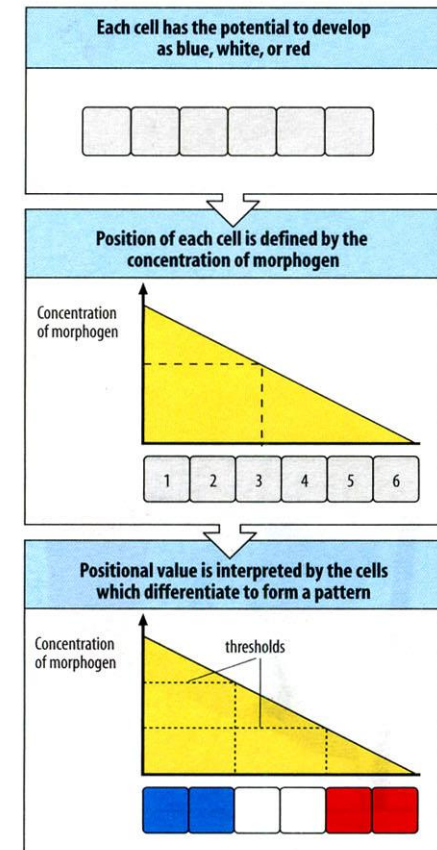
某种化学物质浓度变化影响到图式形成，它就被称为**形态发生素 (morphogen)**。细胞对形态发生素的反应存在**阈浓度 (threshold concentration)**,其实质是激活特定基因需要的转录因子的浓度。

每个细胞的位置由形态发生素的浓度指定。

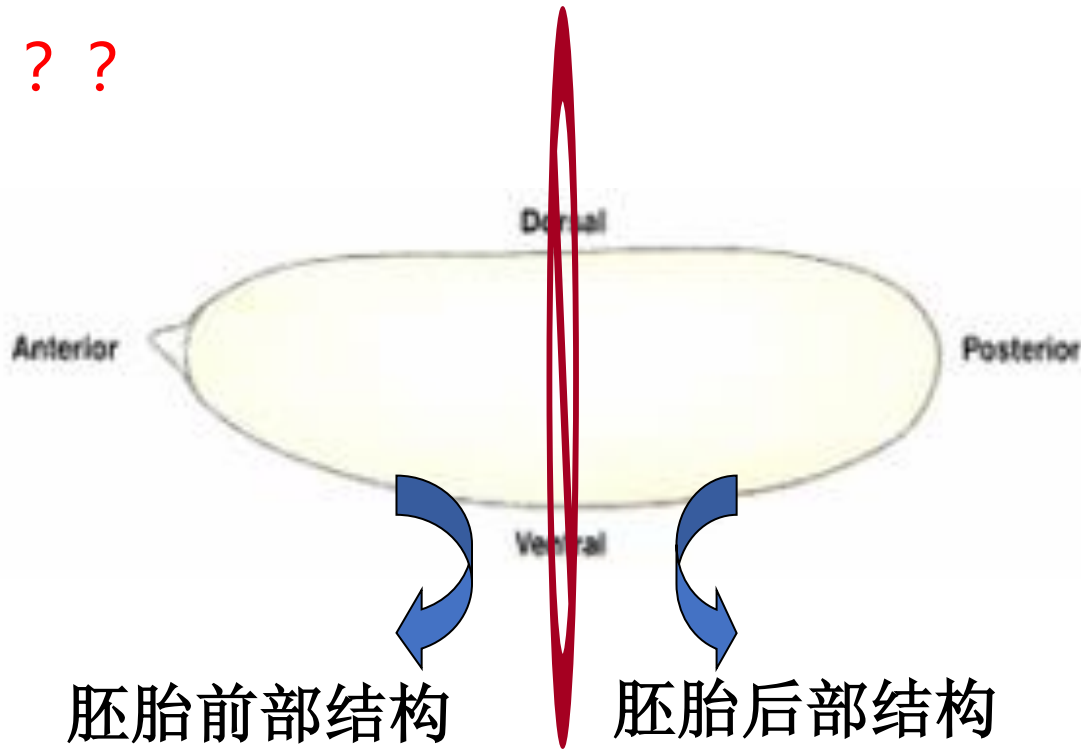


指定细胞特定位置的**机制1**：

转录因子的阈浓度指定细胞的位置。
前提是：合胞体状态下，转录因子都能进入细胞核。



思考题???

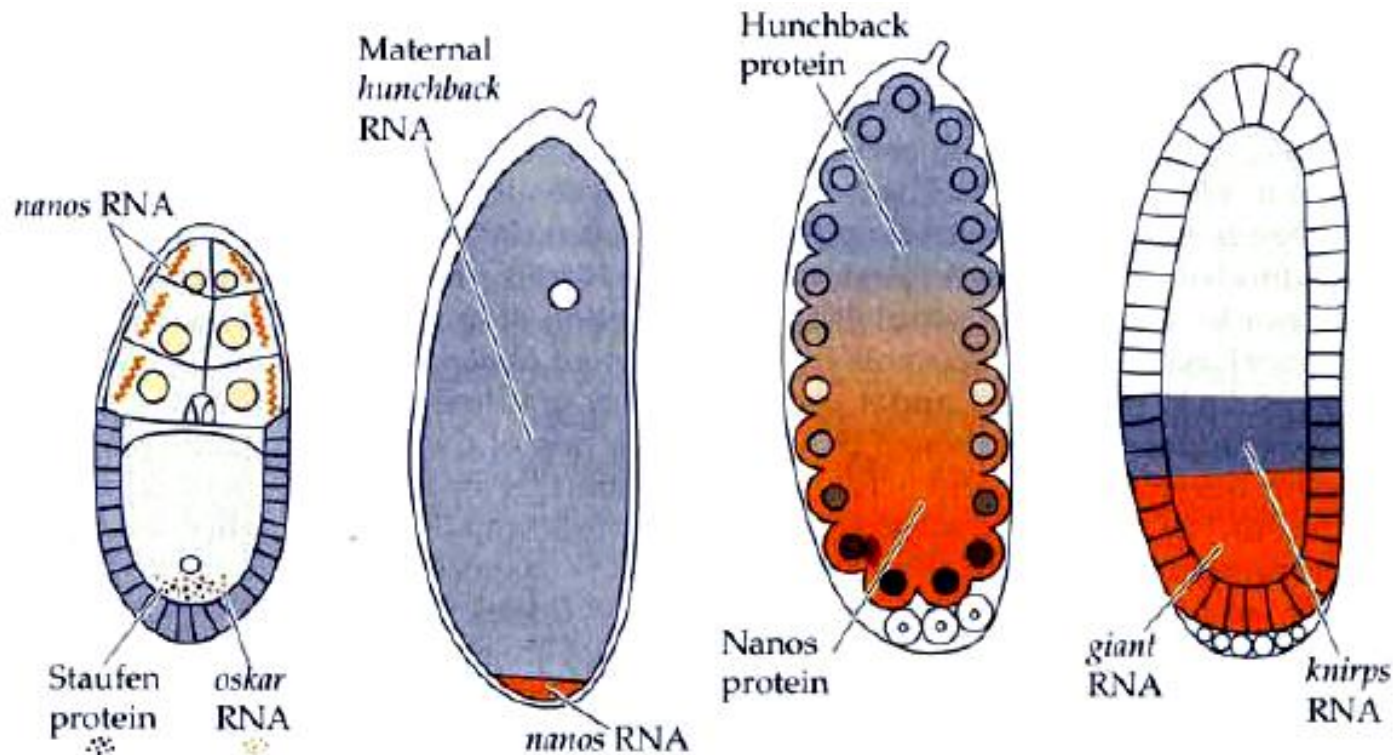


经典胚胎学实验，Klaus Sander在1975年发现，在发育的早期的不同阶段，将卵子结扎，使胚胎的前半部与后半部分开，前半部分和后半部分胚胎的发育命运将会怎样？

6.1.2 后端模式由NANOS和CAUDAL蛋白梯度控制

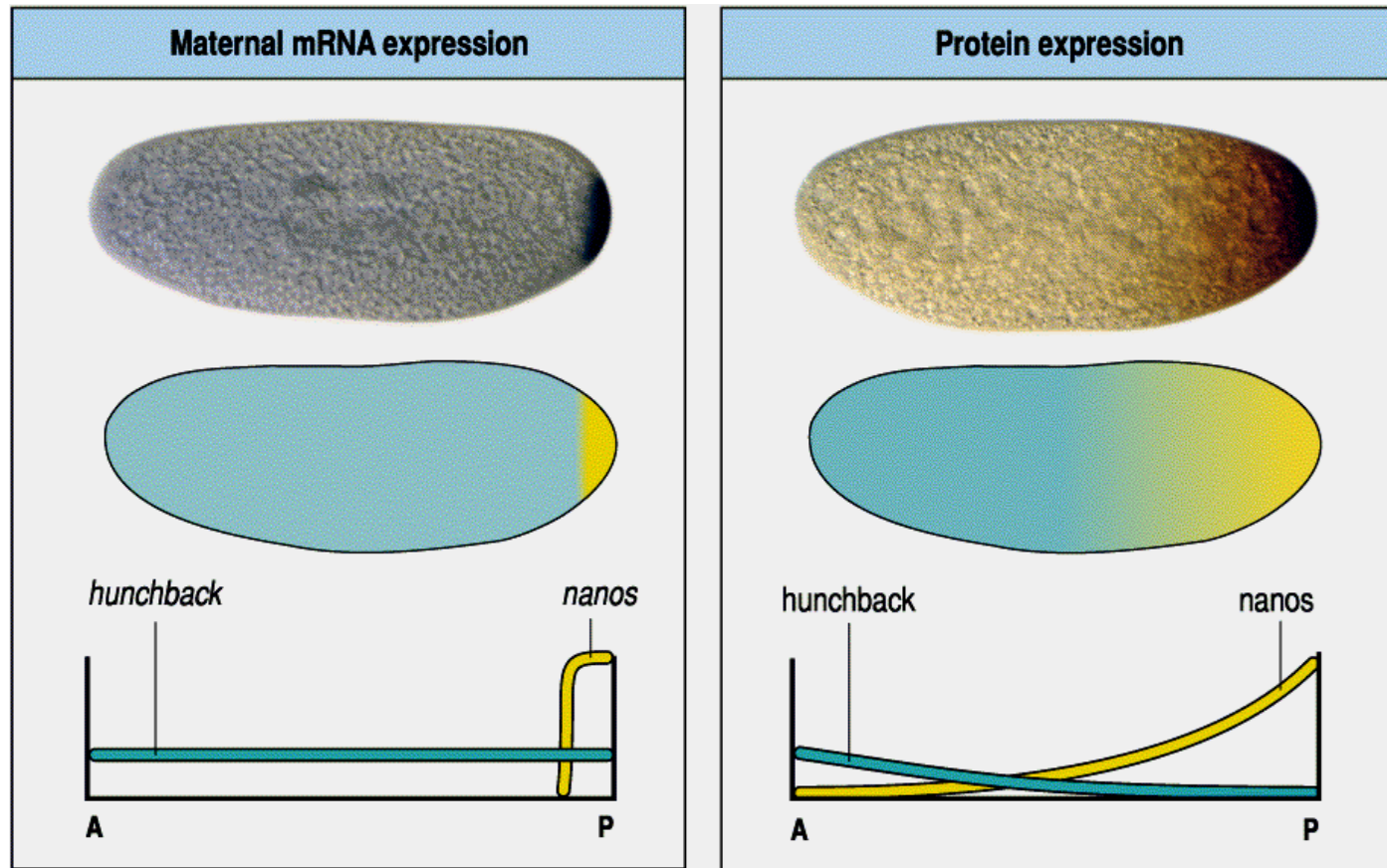
- 后端系统包括9个基因，这些基因的突变都会导致胚胎腹部的缺失。在这一系统中起核心作用的是 *nanos* (*nos*) 基因。
- 后端系统在控制图式形成中起的作用与前端系统有相似之处，但发挥作用的方式与前端系统不同。

- 在果蝇卵子发生过程中，*nos* mRNA定位于卵子后极。*nos*基因的编码产物NANOS (NOS) 蛋白活性从后向前弥散形成一种浓度梯度。



Nanos mRNA也是由滋养细胞合成，后转运至卵细胞中，定位于卵细胞的后极。

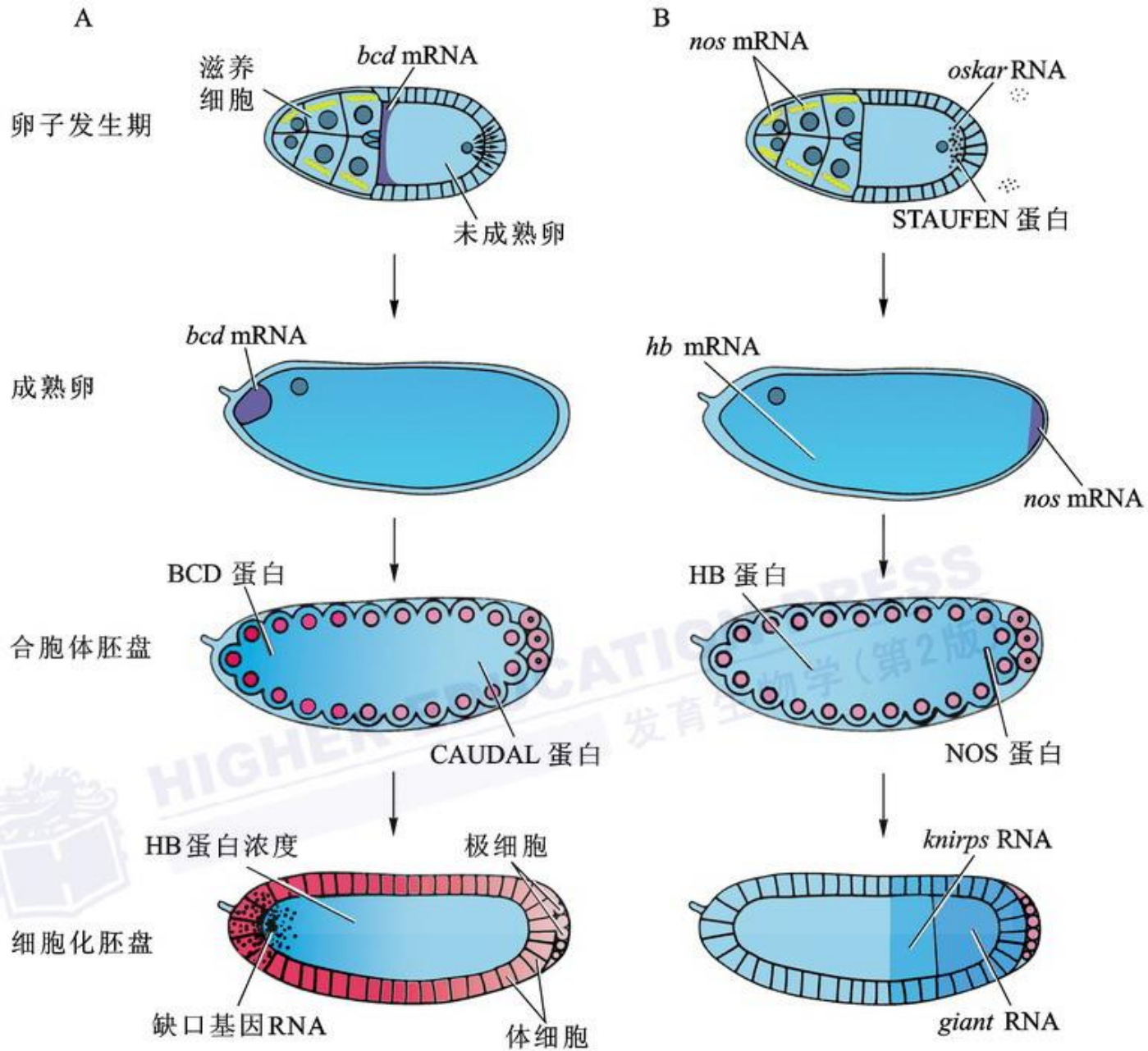
- 后端系统并不像BCD蛋白，NOS不直接作为形态发生素来确定腹部模式，而是通过抑制一种转录因子（母源hunchback mRNA)的翻译来进行调节。



母源性hunchback蛋白浓度梯度的建立

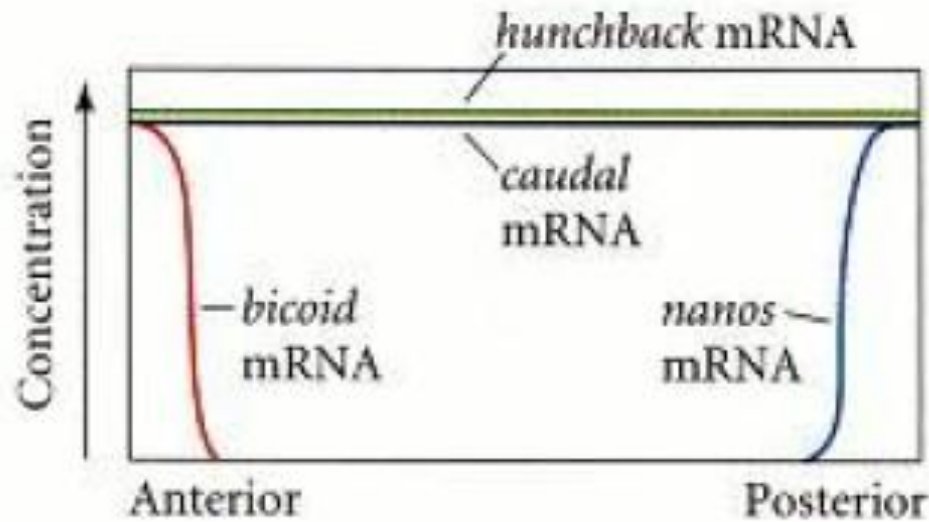
NOS通过梯度的方式，抑制母源hunchback mRNA的翻译，以致合子表达的hunchback蛋白（由前部BCD蛋白浓度梯度激活）能形成更明显的梯度，作为下阶段图式形成的形态发生素，确定胚胎前半部分位置区域。

- 另一种关键的与后端决定相关的母源产物是caudal mRNA, 最初它也是均匀分布于卵质内。
- caudal 蛋白的前后浓度梯度是通过bicoid蛋白对caudal 蛋白合成的抑制建立起来的。因为bicoid蛋白浓度在胚胎后端低, caudal 蛋白的浓度在后端就最高。
- 发生在caudal 基因中突变可以导致腹部体节发育不正常。

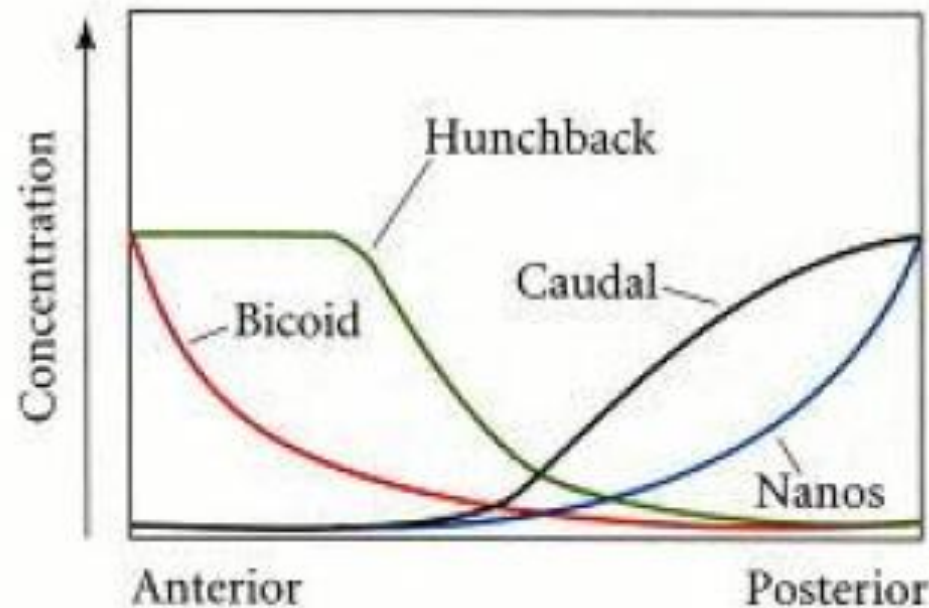


前端、后端系统

(A) Oocyte mRNAs

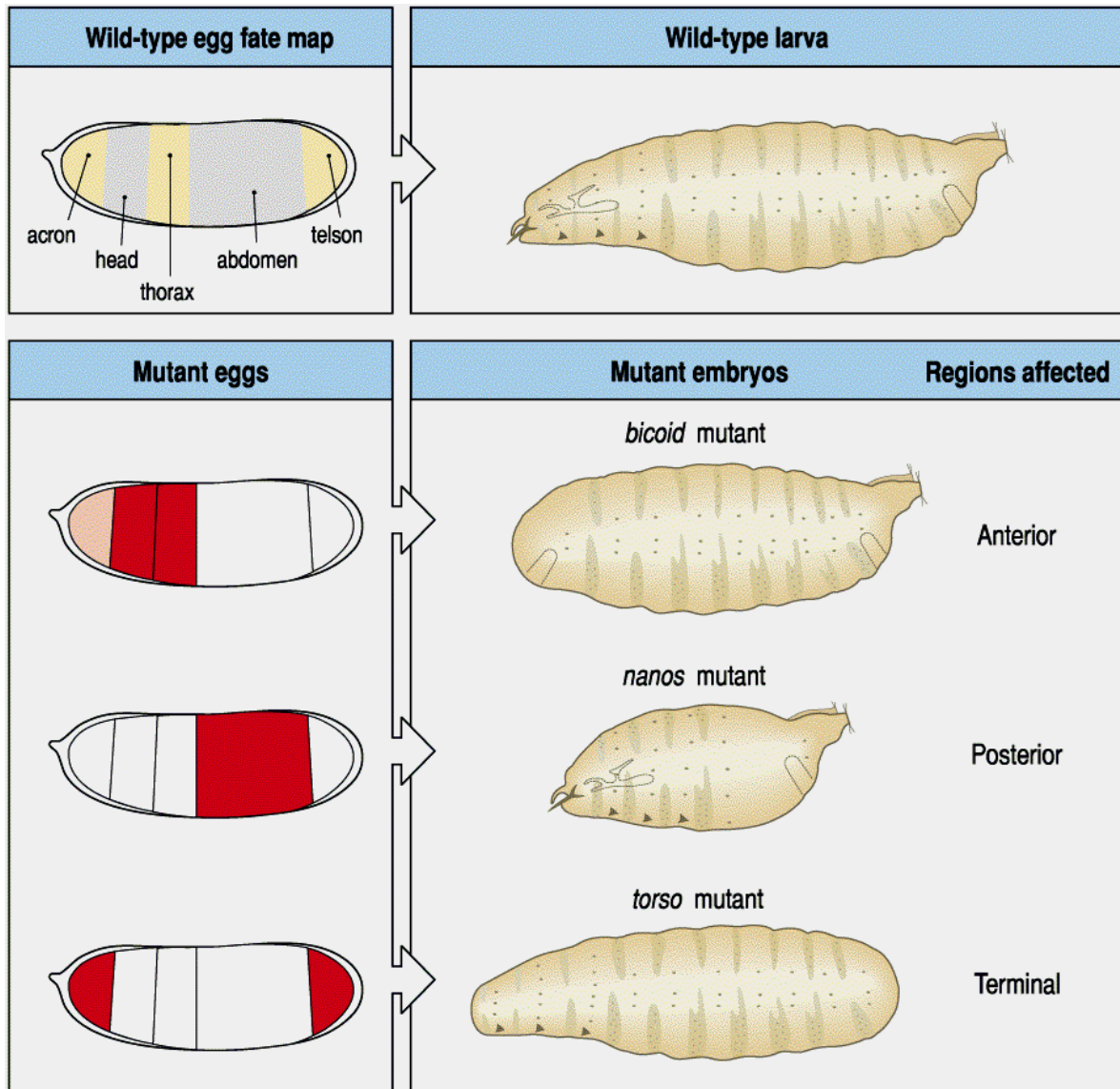


(B) Early cleavage embryo proteins



四种形态发生素在果蝇受精卵和胚胎中沿前后轴分布的浓度变化。

6.1.3 末端结构系统：Torso蛋白



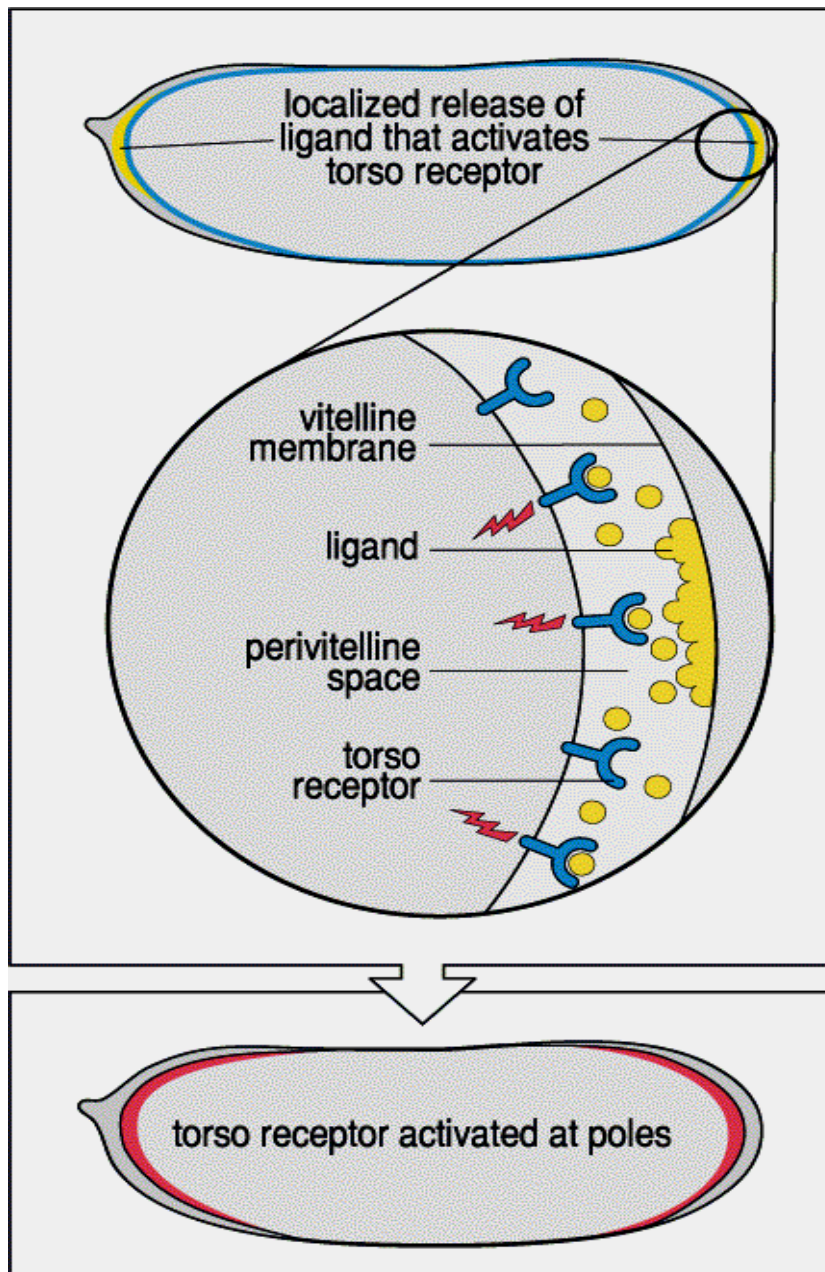
该组母源基因则能够特化前后轴的两个极端：头节、尾节及大多数靠近后端的腹部体节。关键基因 **torso** (**tor**) 突变会导致头节和尾节都不能发育。

这表明两个末端区虽然在解剖结构上分离，但却不是独立的，而是通过相同信号通路确定的。

- *tor*基因编码一种跨膜酪氨酸激酶受体，在合胞体胚胎的表面均匀分布，但只在受精卵末端被激活。
- 其NH₂ - 基端位于细胞膜外，COOH基端位于细胞膜内。当胚胎前、后端细胞外存在某种信号分子（配体）时可使TOR特异性活化，最终导致胚胎前、后末端细胞命运的特化。Trunk蛋白可能是这一配体，它仅在末端存在。

受体蛋白torso参与胚胎末端的特化

受精之前，配体被限定在卵黄膜内不能运动，结果不能与受体发生接触。只有当受精后发育开始之时，配体才被释放到卵周隙，使配体和受体结合。



指定细胞特定位置的**机制2**:

受体活化建立特定区域