

球最初是在细胞色素C中发现的。在高盐酸性环境中，它具有天然的二级结构，但是折叠并不紧密。熔球是一种明显有别于天然蛋白质状态和变性蛋白质状态的第三种热力学状态，它也是我们第一次发现的稳定中间状态物质。现在，熔球这个概念已经扩展到可以描述多种处于部分折叠状态的蛋白质，这些蛋白质包括酸性（pH = 2）或高温条件下变性的蛋白质。

3. 次级代谢（secondary metabolism）：次级代谢是在一定的生长时期（一般是稳定生长期），微生物以初级代谢产物为前体合成的对微生物本身的生命活动没有明确功能的物质的过程。通过次级代谢合成的产物称为次级代谢产物（大多是分子结构比较复杂的化合物）。根据其作用，可将其分为抗生素、激素、生物碱以及毒素等类型。次级代谢产物可积累在细胞内，但通常都分泌到细胞外，有些与机体的分化有一定的关系，并在同其它生物的生存竞争中起着重要的作用。次级代谢只存在于某些微生物中，并且代谢途径和代谢产物因生物不同而不同，就是同种生物也会由于培养条件不同而产生不同的次级代谢产物。次级代谢产物一般对菌体自身生命活动无明确功能，不参与细胞结构组成，也不是酶活性、机体生长与繁殖所必需的物质。即使在次级代谢的某个环节上发生障碍，也不会导致机体生长的停止或死亡，最多只会影响机体合成某种次级代谢产物的能力。但许多次级代谢产物通常对人类有重大影响。次级代谢产物对环境条件变化很敏感，其产物的合成往往因环境条件变化而停止。



四、生命形态发生过程中通用机制简介

拓朴生物学（Topobiology）理论认为，细胞、组织的形态发生过程是由各种不同细胞相互之间发生的种类繁多的粘附作用所决定的。不过后来该观点又有了进一步的改进，认为不仅是粘附机制在起作用，其它诸如需要借助外力的分子开关（force-dependent molecular switch）、细胞与组织间的张力以及细胞与周围微环境间的相互作用等都在形态发生过程中发挥了相应的作用。现在大家一致认为，组织发育过程也是由保守的决策模式所决定的，该决策模式是在机体内的各个层面上都广泛存在并起到主要调控作用的调控机制。它的影响范围非常广泛，从分子水平、亚细胞水平直至细胞和组织层面无所不包。该调控机制可以通过改变细胞信号通路和基因表达等手段决定细胞和组织的最终命运。本文我们将对这种保守的决策机制的起源进行介绍，还将介绍以细胞间粘附作用为基础的作用机制是如何帮助细胞形成组织并产生功能的，另外将介绍机体是如何在空间上组织和安排各种锚定蛋白和分泌因子，并且如何利用各种组织的涌现性质（小词典1），比如张力场（tension field）优化和能量优化等功能来维持机体内环境的稳定状态的。

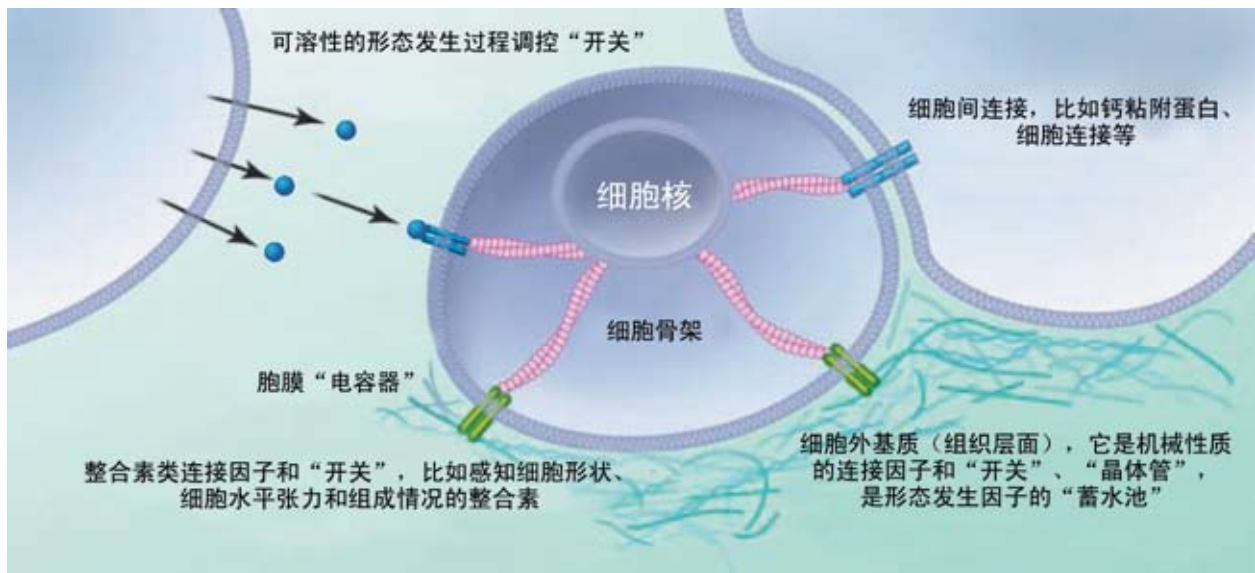


图1 简单介绍组织中好几个层面上发挥作用的几种基础的生物分子。这些生物分子在多个层面和系统中反复出现，它们之间通过各种组合方式共同发挥作用能够形成具备各种功能的复杂的多细胞结构，即组织。不同的生物分子（比如钙粘附蛋白）能通过各自相应的受体将邻近的细胞连接起来。其它一些连接因子，比如整合素分子，能够机械性地将细胞和细胞外基质连接起来，形成一个三维的立体构架，然后其它的各种细胞可以继续粘附在这个立体框架之上。在细胞经由细胞外基质纤维转运并聚集在一起时，这种机械连接会引起细胞收缩，甚至细胞形态发生改变。这样，哪怕一点点扰动都会通过细胞外基质给放大，因此，细胞外基质又被称为“晶体管”。通过整合素粘附过程中的基质结合和构象改变，细胞可以招募配体蛋白来影响自身细胞骨架，通过这种方式可以起到“开关”的作用来控制细胞的粘附、迁移以及其它行为。细胞因子也能起到这种“开关”作用，“开启”或“关闭”某种细胞行为。细胞膜通过胞内循环和它形成的各种储存结构起到了受体“仓库”的作用，通过对“仓库”中各种“物资”的重新调配能够起到调控细胞信号通路的作用，因此细胞膜也被称为胞膜“电容器”。众多分子经过这种复杂多变的相互作用就能完成形态发生过程。

所谓形态发生过程，就是由各种系统化发育而来的组分组织在一起，形成一个稳定的、有一定形态和功能的复杂有机系统的过程。Edelman等人认为，拓扑生物学就是研究各种已分化组织是如何形成并维持的科学。这些组织形成的过程其实就是细胞经过各种复杂的细胞间相互作用而不断分离又聚集的过程。Townes和Holtfreter发现的组织亲和性现象是形态发生过程中第一个被发现的作用机制（或者也可以被称为“驱动力”）。Townes和Holtfreter发现离（分）散的两栖动物细胞能够自我组织在一起形成由具有不同功能的细胞所组成的组织结构。后来发现的细胞粘附因子证实了上述观点，因为细胞粘附因子能够将介导、整合并稳定细胞间相互作用的多种信号分子蛋白质集合在一起。其它可溶性的细胞因子，比如成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β （TGF β ）以及Wnt等都可以通过激活某些基因（比如HOX基因簇）的表达来控制组织的形成。张力也能在胚胎发育过程中控制各种细胞间的自我组织过程，也能通过改变twist等关键转录因子的活性来控制发育过程中组织的迁移。这些都表明各种生理机制在形态发生过程中具有非常关键的作用。实际上，不断由细胞分泌并改变的细胞外基质（ECM）的组成成分以及ECM的拓扑结构在整个形态发生过程中都是在不断变化的，同时这些ECM也能通过某些特定的基质粘附受体改变细胞的骨架结构和形态，诱导细胞内部的信号发生改变，直接调控细胞和组织的命运。肝细胞生长因子和TGF β 等可溶性的细胞因子也能调控细胞的最终命运，它们可能是以GTP酶依赖

的肌凝蛋白收缩（GTPase-dependent actomyosin contractility）等方式直接促使多细胞组织结构失稳或者通过改变ECM的组分及其翻译后的修饰途径使基质变硬来改变细胞的结构。这样看来，形态发生过程可能是一个主要依赖细胞粘附机制，同时在多种机制高度有序配合的情况下完成的一个复杂过程。最开始由可溶性因子激活与细胞粘附有关的信号通路，随后分子层面、细胞层面以及组织层面的多种机制共同发挥作用，完成形态发生过程。在此，我们将介绍从分子层面到器官层面的各种拓扑生物学现象，也将介绍那个神秘的保守决定机制是如何巧妙安排这些不同层面上发生的各种事件的（图1及表1）。这种保守决定机制不仅能够适应各种非结构细胞在组织和器官成熟过程中发生的改变而迅速做出反应协调各种事件，也能动态地感受整体变化而做出相应调节。最后，我们还将介绍多细胞组织的涌现性质是如何形成特定功能，又是如何调控各个细胞的功能的，并且还将介绍如何改变细胞的表达、组织或结构来决定组织的命运。这种改变又是如何破坏了机体内环境的稳定状态最终导致疾病发生的。

表1 其它几种能够调控组织结构和功能的生物分子

调控方式	分子所属类型	简介
开关	可溶性形态发生因子 (Soluble morphogen)	在卵子发生过程中调控生长因子受体的空间分布的因子 调控PCP过程的因子
	粘着斑 (Focal adhesion)	粘附复合体的张力依赖性信号通路
连接器	细胞间连接	非多细胞动物（nonmetazoan）中的黏附连接（Adherens junction）和β连环蛋白（β-catenin）
		钙粘蛋白（cadherin，控制细胞聚集和分离）
	外周肌球蛋白（Peripheral myosin，调控细胞插入）	
	粘着斑 (Focal adhesion)	粘着斑的分子聚集假说（Molecular clutch hypothesis）
电容器	胞膜	脂筏诱导的胞膜内陷
晶体管	细胞外基质	储存生长因子介导组织发育和肿瘤发展

1. 借助这些“传感器”、“晶体管”和“放大器”形成了各种复杂的表型

组成多细胞组织的第一步就是建立细胞间的连接，这时就需要“连接器”的作用。它们可以决定哪些细胞应该连接在一起。这些连接分子还是调控细胞、组织形态和功能的信号分子和细胞骨架分子的核心，扮演着“总开关”的作用。在进化过程中出现了无数的细胞间粘附分子（cell-cell adhesion molecule），使得细胞间的粘附过程复杂多变。不过其粘附作用基础还是

基于几个保守的组分，包括胞质结构域、跨膜结构域和3至5个重复的胞外结构域，比如能彼此结合的神经细胞粘附分子等等。这些重复结构域的进化保证了细胞间空间定位的精确性，同时也使得粘附分子能够调控粘附的力度。

尽管如此，就好像典型的钙粘素将一个细胞的肌动蛋白细胞骨架和邻近细胞连接在一起一样，这些粘附分子的主要作用是将各种不同细胞分类聚集在一起。要将细胞粘附在一起主要是通过肌动球蛋白不断地推拉，并且诱发能促进细胞间连接的信号通路，导致细胞聚集一类的现象发生，就好像胚胎发育过程中囊胚期出现的现象一样。细胞聚集过程主要受细胞表面表达的粘附因子的数量和“力量（粘附能力）”所决定，也就是组织层面的所谓“张力”。比如斑马鱼（zebrafish）的皮质张力（cortical tension）就能增强其细胞间的粘附能力。借助这种机制，斑马鱼中不同的胚层就能表现出不同的粘附力。

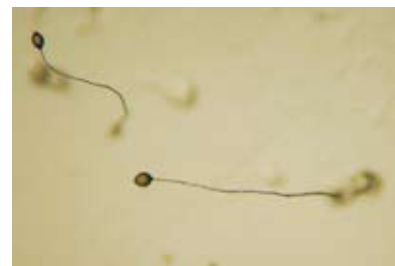
假设每一种粘附分子的密度都相同，那么发挥作用的连接因子和整个系统的整体能量状态就会让每一个细胞能够自己决定它们在细胞团中究竟是处于外面还是里面，这将影响最终形成的多细胞结构（组织）的形状、大小和稳定性。细胞重排过程和相应的组织迁移过程也是由胞外环境所决定的。因此，囊胚外ECM为肌动蛋白细胞骨架提供了一个差异化的环境，能够让细胞间的相互作用以及细胞与ECM间的相互作用有所不同。

整合素是最著名的细胞-ECM间粘附分子，它们属于跨膜的异源二聚体蛋白，与ECM的特定定位点相结合后被激活从而发挥作用。整合素与ECM结合之后，就会招募很多结构分子，比如踝蛋白（talins，膜下的一种细胞骨架蛋白，见于黏着斑）和信号分子，比如Rho GTP酶等到胞膜上，对基质的张力作出反应，在细胞外反向调整收缩情况。

类似的保守模块也见于细胞间的粘附，比如将细胞连接在一起的结构和信号模块，与核内连接着细胞骨架的转录装置联系的模块等等。虽然这些分子（整合素、ECM和钙粘素）都含有类似的模块，但是整合素-ECM与钙粘素还是有所不同，主要差异体现在它们对多细胞结构特性，比如细胞和组织的极性作用方面有所差异。因此，缺乏 $\beta 1$ 整合素的小鼠就不能在囊胚表面储存ECM（例如层粘连蛋白），从而导致囊胚植入后无法发育。但是如果在囊胚外包被纯化的层粘连蛋白就不会影响其发育。鉴于此，我们认为细胞间以及细胞与ECM间协调的动态相互作用能够影响多细胞组织的发育过程。不过我们对这些事件是如何发生的，又是如何在组织层面上进行协调的还一无所知，这是一个需要我們进行深入研究的新领域。

2. 细胞间相互作用的发展线索表明表型比基因型更重要

细胞间以及细胞与ECM间动态的相互粘附作用对于多细胞组织的形态发生过程和内环境的稳定来说至关重要。在各个层面交叉发挥作用的各种机制就是在这个大前提下不断发展、进化的。这些机制都是在粘附部位通过保守信号复合体及其调控机制，与细胞骨架重构和细胞及组织张力改变的机制互相竞争协调从而发挥局部作用。比如囊胚形成过程就包括囊胚腔形成过程和纤维状纤维连接蛋白基质形成过程。这两个过程都受到了整合素连接激酶复合体（integrin-linked kinase(ILK)/pinch/parvin complex）的调



插图：盘基网柄菌
(*Dictyostelium discoideum*)。
图片来源：Wikipedia

控。因此，缺乏ILK的胚胎就无法形成囊胚腔。如果抑制了纤维连接蛋白与整合素间的相互作用也能抑制上皮-间质细胞转化过程，这对于原肠胚的形成非常重要。虽然这两个过程发生的时期不同，但是它们都需要某些基因（比如Rho GTP酶）表达，来激活张力依赖的过程（比如细胞间粘附的成熟过程和黏着斑的形成过程等），最终启动肌动蛋白重构过程。

虽然细胞间的粘附分子和细胞与ECM间的粘附分子具有很多共同的保守特点，但是它们有所差异，各有所长，因此能够在不同阶段感知环境变化，及时作出反应，并对细胞、组织和器官进行相应调整。粘附连接受到了受体数量和密度的紧密调控，以保证具有最大限度的结构可塑性。整合素也发展出转换环境信号的能力，以保证组织具有最大的生存优势和适应能力（图1）。

实际上，在盘基网柄菌（*Dictyostelium discoideum*）子实体等原始生物中出现的同质性粘附系统可以通过聚集来维持其自身的完整性。盘基网柄菌至少拥有两套各自独立的同质性粘附系统，这两套系统都与多细胞动物粘附分子有关。这些粘附分子分别是钙粘蛋白超家族成员DdCAD-1和免疫球蛋白样结构域蛋白gp80。这些连接因子的相互作用力比较弱，因此比较容易进行重排、分类和迁移等，但同时也足以维持有机体的强度。这些早期发挥作用的连接分子具有一个基本特点，那就是在微端丝（filipodial）延伸时大量出现，与肌动蛋白一起暂时形成点状黏斑（spot adhesion），供后续继续聚集之用。随后不久，早期的这些分子就会被甘油磷酸肌醇锚定蛋白gp80等粘着斑蛋白所取代，从而形成更加牢固的细胞间连接，并且还能与富含脂质的胞膜微小结构域相结合形成储存体。

虽然在更高层面上使用的仍然是这种机制，但是粘附的情况变得更为复杂，点状的连接体变成了带状的结构，比如我们在更高一级的组织中常见的紧密连接、分隔连接等。这些连接结构都是通过配体蛋白，例如开关、信号通路等经由各种高度聚集的分子组合而形成的复合体结构，以便能够在张力增加的情况下加强细胞骨架间的连接。在这个过程中究竟是粘附分子先起作用还是信号分子先起作用目前还存在争论，但有一点已经清楚，那就是不论是钙粘素复合体还是连接复合体，其下游信号途径的组成都是一样的。不过虽然下游的组成成分一样，但目前还不了解上游通路中调控其功能的分子及物理因子的情况。

3. 细胞与基质间相互作用的发展线索也表明表型比基因型更重要

现代异二聚体整合素已经发展到能够与盘基网柄菌等多细胞动物中刚刚形成的具有稳定形态的多细胞结构相结合。结合之后，这些整合素能够起到特异感受器的作用，来调控组织的粘附、存活以及吞噬。这些原始的整合素样蛋白被称作“sib受体”，它们含有与 β 整合素一样的保守基序，另外在蛋白的胞质端还含有串联的NPXY重复基序。这说明它是一个阳离子依赖的低亲和力受体，主要与胞外蛋白的酸性位点相结合。Sib还能起到机械连接因子的作用，通过招募踝蛋白等含有FERM结构域的蛋白与肌动蛋白细胞骨架相连接。除了这种机械连接作用之外，sib还能像整合素聚集在多细胞动物胞膜上那样被招募至吞噬杯（phagocytic cup），从而可能起到某种重要的信号转导作用，帮助细胞识别并猎取食物。因此，整合素的发展使得生命体能够对外界的生化及物理刺激迅速作出反应，并介导粘附、运动以及捕食等活动的发生（图2）。

物种名称	捕食方式	运动方式	粘附分子和组织框架
细菌 	被动进食（消化和吸收食物）	游动 趋化运动	以多糖为基础形成生物被膜
真菌 	被动进食	依靠假菌丝生长	GPI锚定的细胞间受体和细胞与底物间受体
阿米巴变形虫 	主动猎食，依赖sib的吞噬方式	依赖sib的迁移方式	形成以纤维素为基础的cysrich &粘连蛋白样ECM 依赖sib&依赖axillin
领鞭虫目原虫 (<i>M. brevicollis</i>) 	被动进食	游动（不依赖粘附）	胶原蛋白、层粘连蛋白 非β整合素
海绵动物 	过滤式进食方式	分泌ECM样骨架结构	胶原蛋白 α及β整合素
扁盘动物门丝盘虫 (<i>T. adhaerens</i>) 	主动进食，具有体外消化腔	在物体表面上移动	胶原蛋白、层粘连蛋白和纤维蛋白，没有明显可见的ECM结构 α及β整合素
刺胞动物 	主动进食，具有消化腔	珊瑚虫样运动和水母样游动	胶原蛋白、层粘连蛋白，有可见的ECM结构 α及β整合素
线虫、棘皮动物、节肢动物、脊索动物以及脊椎动物  原肠胚形成	主动进食，具有消化腔	具有特异的运动器官	胶原蛋白、层粘连蛋白 α及β整合素 从脊索动物开始具有纤维连接蛋白和结合腕蛋白

图2 依赖粘附因子的作用机制从细菌到脊椎动物的进化历程简介。虽然复制的机制直接与遗传信息的扩增和管理相联系，但是形成复杂多胚层生物的能力还是来自于在有害环境中进化而来的生存优势。细菌和真菌都使用相对简单的策略来形成多细胞结构，阿米巴样“猎手”的出现让整合素类的新型动态、可控的细胞间以及细胞与底物间的粘附系统登上了历史的舞台。与此同时，以多糖和纤维素为基础的细胞外骨架结构也进化成了以细胞为基础的细胞外骨架结构，这也丰富了粘附系统的多样性。有意思的是，多细胞动物的出现同时伴随着α、β整合素异二聚体的出现，这说明细胞对胞外骨架结构的感知对于形成稳定的细胞结构和功能同样非常重要。

整合素与基质间粘附分子还有一大特征，那就是它们可以在能够激活下游级联反应，放大上游信号的配体分子的配合下起到“开关”的作用。在细胞粘附过程中发挥作用的这些配体分子与信号通路中典型的“开关”酶，例如激酶等依赖ATP的酶看起来完全不同，至少它们一点也不像“开关”。不过很多这类配体分子，比如粘着斑蛋白（vinculin）等都能与细胞骨架蛋白或者基于整合素的粘附分子形成复合体，从而大大增强自身的稳定性，同时改变自身构象。由于机械力作用而发生的结构改变可以破坏那些以“合作方式”结合在一起的蛋白间相互作用，从而暴露出结合位点，供其它信号分子与其结合，于是就起到了“开关”的作用，从而改变了细胞的特性，比如细胞形状。还有一种开关模式就是将某些结合因子固定起来，限制蛋白间的相互作用，这样也能起到很好的开关效果。比如将某些因子吸附在某个结构表面，这样就限制了它们的弥散，也限制了它们的构象（不能自由发生改变），于是也就不能被活化来发挥应有

的作用了。比如胞膜上迅速聚集的磷脂酰肌醇磷酸氢盐（phosphatidylinositol biphosphate）可以稳定整合素踝蛋白复合体，能够调控细胞运动的ECM样基膜也具同样功能。蛋白间的相互作用，例如受体样蛋白酪氨酸磷酸酶 α （tyrosine phosphatase- α ）与 α_v 整合素之间的结合也能起到开关的作用，形成一个粘附位点以供黏着斑的形成。这种开关的特点之一就是，它能够感知外部机械力的改变并相应地形成新的蛋白间结合位点，比如Src家族激酶Fyn就是其中的典型代表。实际上，整合素受体本身也能通过改变构象，增强它们与配体的亲和力，形成一种非共价键来应对外界的张力。可能还存在一种非常管用的类似于过去那种“手指夹（finger trap）”的调控机制，即依赖张力的整合素会在张力增加的情况下提升自己的亲和力，就好像被手指夹粘住那样，越是想挣脱，粘得就越牢。由于动物细胞间的蛋白越低等，它们的形状与功能差异也就越大，我们猜想这种依赖整合素与ECM结合的组织形成过程中肯定存在着明显的进化现象。

正是因为整合素存在上述特点，所以生命体才得以很好地区别外界的各种“噪声”和“讯息”，确保自身能迅速对这些讯息作出反应，从而在复杂多变的生存环境中获得了生存优势。同样，细胞也会使用钙粘素和整合素来粘合形成多细胞组织，也能快速地对外界信号作出反应。在组织层面获得这种功能是通过一系列在进化上非常保守的分子来实现的，这些分子包括粘附信号感受分子、开关分子和信号放大分子等（图3）。

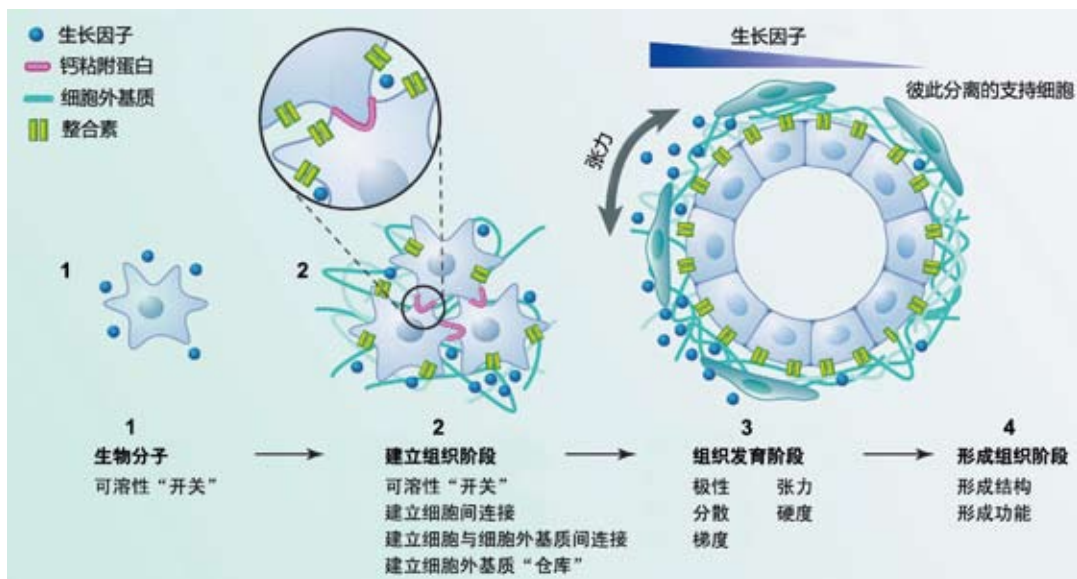


图3 多细胞系统的涌现性质和对张力的维持作用。在单细胞水平，当细胞分泌和摄取起到开关作用的生长因子时，则通过伸出伪足样结构来感知外部环境的。当细胞开始聚集时，各种起到粘附作用的连接因子，比如钙粘附蛋白等会形成片状伪足并将自己连接到细胞内由单个肌动蛋白丝组成的网络结构上，供其它连接因子粘附或者迁移或者成为密度更高的纤维网络。这些结构同时有助于上皮细胞片层连接到基底膜上形成细胞层结构；有助于已粘附的结构分离，帮助细胞形成极性。形态发生素的浓度梯度也能对细胞起到调控作用，协调细胞在体内的分布和协调。依靠肌动球蛋白的收缩作用能让细胞在某一个结构的三维环境里聚集在一起。各种保守的分子在这种机制作用之下，可以保持持续的收缩状态来对抗ECM的作用，从而维持张力平衡，形成组织的形态和功能，并使组织形成的过程得以完成。

4. 复杂环境下的信号调控机制：复杂系统的涌现性质

多细胞生命体要求邻近细胞之间能够形成稳定的连接，并且通过细胞间的信号传导机制来协调众多细胞的行为，让细胞在组织中“各就各位”，各自形成相应的形状，共同形成一项功能。在多细胞动物中最先发生的协调事件就是原肠胚形成过程。我们可以透过这个窗口了解到机体内多细胞协调机制的全貌。由于重组水平会影响到最终形成的组织结构，因此从进化的角度来说，与其在原肠胚形成过程中让细胞衰退（植物极的细胞向内沿囊胚腔内壁增生，外部则被动物极细胞取代，例如青蛙的中胚层），还不如对覆盖在胚胎外层的增生能力强的外胚层细胞进行严密调控，保证其空间分布，这样反而更为有利。不过多层组织的重排和伸展动力可能是源于微小管形成中心（microtubule organizing center）在细胞分裂和运动过程中的竞争作用。因此多细胞动物形成了另一种机制，即依靠细胞间的粘附来辨认并控制各种细胞的空间分布，比如控制细胞极性、张力和形态发生素的浓度梯度等，而不仅仅是依靠细胞在增生能力方面的差异。细胞极性指的是细胞以及细胞器的不对称分布，如果通过细胞间的连接因子来协调这种细胞极性，那么就能够在各种高度保守的极性蛋白复合体的作用下通过对细胞分布的调控来影响整个组织的极性，这也被称为平面细胞极性（planar cell polarity, PCP）。这种机制可能源自单细胞生物，它们也会利用这种极性（不对称）分配机制将受损的细胞组份排除掉，以避免细胞老化。粘附因子或紧密连接这类稳定连接因子的出现进一步促进了顶部和底部胞膜（apical-basal membrane）的分化，促进了细胞层的出现，也使得器官有了外侧面和内侧面的分别。细胞的定向分裂和极性细胞形状的改变，比如那些在原肠胚形成时可以观察到的会聚和延伸现象，也能改变各个组织在体内的分布情况，促进各个细胞在空间上的不同分布，建立各向异性机械性能（anisotropic mechanical properties）。这些空间分布上的差异能够帮助ECM形成各种性质，比如可以通过分泌或交联作用来建立细胞外基质的拓扑结构和弹性，这也是重要的组织分化调控机制。在乳腺组织当中，上述这些细胞组织极性、ECM和粘附分子等都起到了重要作用，比如细胞外基质的弹性增加能改变张力的稳定状态，影响组织极性，促进细胞恶变。极性不仅仅能调控基质、限制分泌，也能改变信号途径。比如如果乳腺上皮细胞缺乏Scribble，就会阻断形态发生的过程，并破坏细胞极性，致使细胞发育异常并且抑制细胞凋亡。面对外界刺激信号，参与形成极性组织的细胞作出的反应与分散独立的细胞或者组成细胞层的细胞的反应完全不同。实际上，把正常细胞和畸胎瘤细胞混合形成的极性组织移植到动物体内后，可以发现并不能形成可检测到的肿瘤表型，但可发现肿瘤细胞。这些现象表明能够调控细胞和组织功能的极性组织也能产生涌现性质。

细胞分离之后，除了极性之外，它们在生物体和组织内的位置信息也是需要被调控的。比如躯体的长度和轴线都是受到形态发生素的浓度梯度的调控的，局部信号的强度能决定每个细胞之间的协调情况（取决于细胞与信号之间距离的远近，即信号强度梯度）。祖细胞的表型也能受到这些信号梯度的影响，比如将细胞从一处转移到另一处，它也会表现出新的表型。实际上，在发育胚胎的各个节点也能调控囊胚的张力。在整个原肠胚形成过程、器官形成过程和内胚层形成过程中，这种通过形态发生素梯度来实现的调控机制一直都在发挥作用，因为有证据显示，这种调控机制能够让细胞在组织达到一定大小时停止增殖，让细胞分散到一定程度时停止迁移。



非定形的（**nonstereotyped**）器官，例如心脏或者乳腺腺泡（**mammary acini**）并不是一直都保持形态发生素浓度梯度的，这些器官依靠保持基质的顺应性（**compliance**）与细胞张力之间的平衡来维持张力的稳定性，这种机制与胞内张力稳定机制比较类似，例如张拉整体结构机制（小词典2）等。利用这种机制又可以形成更多新的涌现性质，帮助组织和器官形成新的结构与功能。

最近有证据表明张力也是一种调控因子，它不仅能够控制细胞的形态，也能控制组织的形成。比如乳腺细胞在分泌乳蛋白时实际上也就给细胞施加了一个外在的压力，于是乳腺细胞之间的粘附分子被拉紧了，整个乳腺组织也就形成了一个球形结构，这是因为这种球形结构具有最大的表面积体积比，能够在消耗最小能量维持其稳定性的情况下尽可能多地容纳液体（乳汁）。如果此时不能对张力进行正确的调控，比如**Rho**蛋白组成型激活时那样，就会改变乳腺细胞的张力平衡状态，影响形态发生的过程和完整性，促使细胞表现出肿瘤细胞表型。乳腺癌的特征就是乳腺组织硬度增加，细胞的收缩性也增加，既改变了细胞的性状和组织的结构，也改变了其流变学（**rheology**）性质。除了这些应力诱导的细胞和组织改变之外，基质硬度增加以及细胞张力升高都能刺激纤维连接蛋白大量产生，从而破坏组织的完整性和极性，这也说明了细胞和基质张力对肿瘤的形成具有重要作用。与此相反，保持正常的乳腺细胞形态能够有效防治肿瘤发生，哪怕细胞基因组发生了比较大规模的变化，甚至某些关键癌基因发生扩增，只要细胞形态还能保持正常，就能阻止细胞表现出恶性表型。心脏（管）循环过程（**heart looping**）似乎也是应力敏感性的。因为在心管内面和外面的基质沉积情况有3倍的差异，这种差异刚好与心管内外曲率的差别相一致。由于血流对于柔软的基壁（**basal wall**）各部位的冲击力不同，因此各处细胞的形状也不尽相同，这样就形成了胚胎期心脏（管）的“模样”。如果改变了基质的沉积情况就能够轻易地影响心管外表面细胞的延展情况，因为这样会改变此处细胞的张力。这种以应力为基础的调控机制有助于我们阐明，为何改变胞膜的张力、曲率或者形状就能够给干细胞的谱系特征（**lineage specification**）带来如此重大的影响。组织发育和内环境稳态的维持，需要细胞和细胞外基质之间在粘附作用的动态调控作用下进行及时有效的相互交流。如果能将这种相互作用放大到组织层面，就好像形态发生素梯度和极性之间的相互作用那样，那么将能极大地推动我们对这些分子和作用的理解。



5. 尚未解决的问题



虽然我们很清楚，多细胞组织的涌现性质和信号机制能够调控诸如原肠胚形成和乳腺形成之类的生理过程，但是我们还不清楚这些机制如何能够在体内相隔遥远的地方来彼此协调发挥作用，形成器官、组织或细胞。这主要是因为这些形态发生

素分子的扩散能力是有限的，细胞间直接接触的范围也是很小的，同时各个细胞、组织周围的基质也是不连续的。这些能够同时在短距离范围内影响多细胞组织形成和内环境稳定的机制真的能够在不同时间、远距离范围内针对由多种细胞组成的复杂组织和器官系统发挥作用吗？对于我们上面提到的某些开放发展式的（open developmental）问题，图1中列举的各种机制可能有助于我们找到答案，找出能够阐明组织稳定性问题及其背后机制的方法。那么，是否只要将图1的各种机制组合起来就会得出最终答案呢？实际情况并没有这么简单，很多重要的突破口都还没有找到，在多个层面发挥作用的关键“统帅（统领、协调各个层面各个事项的分子或机制）”、长期发育所必须的分子记忆维持机制以及复杂生命体所需要的适应能力等等情况还都没有弄清楚。要解决这些问题也许只能寄希望于发现新的调控机制。如果不能完全了解所有的参与分子和它们之间的所有相互作用关系，我们是很难了解组织器官的起源、组成及其功能的构成情况的。

原文检索：

Adam J. Engler, Patrick O. Humbert, Bernhard Wehrle-Haller, Valerie M. Weaver. (2009) Multiscale Modeling of Form and Function. *Science*, 324:208-212.



小词典

1. 涌现性质 (Emergent properties) : 所谓涌现性质指的是一种总体大于个体之和的概念。我们知道生命体是由细胞组成组织，然后组织组成器官，再由器官组合在一起形成完整的生命体。但是在每一个层面的集合，比如细胞组成组织之后组织都会形成一些新的我们无法预测的功能与特性，这种功能与特性如果只是简单地把组成组织的所有细胞集合在一起是不可能形成的。我们把这种新功能和特性称为涌现性质。

2. 张拉整体结构机制 (tensegrity) : 20 世纪 50 年代，美国建筑师 Fuller 提出张拉整体结构的思想。他认为宇宙的运行就是按照张拉整体结构的原理进行的，即万有引力是一个平衡的张力网，而各个星球是这个网中的一个孤立点。按照这个思想，张拉整体结构可以定义为一组不连续的受压杆件与一套连续的受拉单元组成的自支承、自应力的空间网格结构。该结构最早应用于1988年第24届汉城奥运会的体操馆。后来该理论被应用于生物学领域。肌肉与骨骼等生物结构，或者有一定刚性同时也兼具可塑性的细胞膜结构等实际上都是由受压结构（compressed parts）和受拉结构（tensioned parts）完美组合而成的。Donald Ingber更是将张拉整体结构机制引入了分子生物学领域。