

Cichlids from Lake Tanganyika  
(left) and from Lake Malawi (right)  
evolved similar body shapes.

# Developmental Bias

周龙、余丹、孙仲夷

2023.2.18

# SET & EES

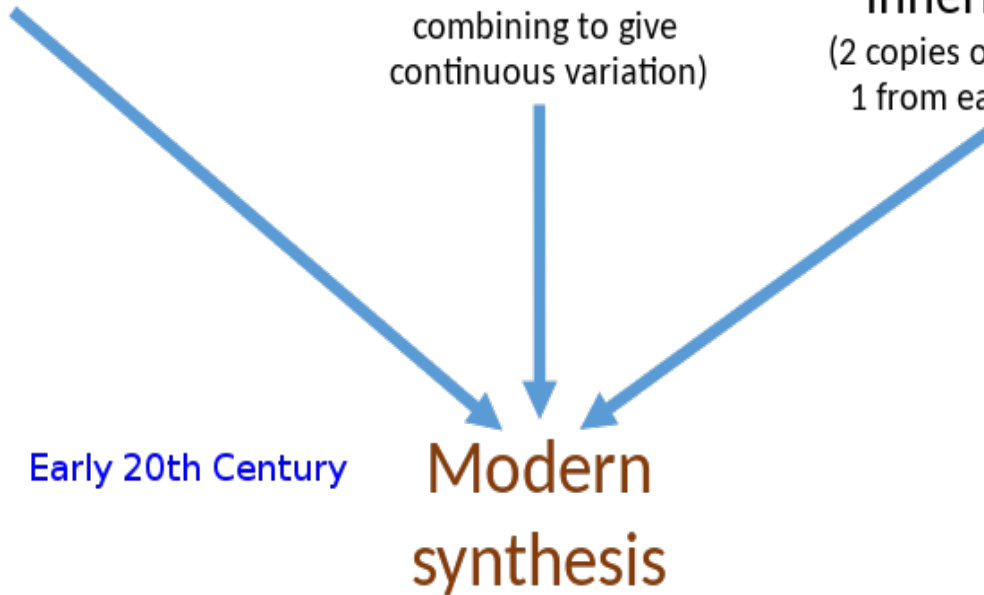
主题	Note	SET观点	SET人员	EES观点	EES人员
两种理论的介绍与概述		介绍SET	陈光霁、卢妍林	介绍EES	陈葆华、孙丹阳
遗传的主体	Extra-genetic inheritance	基因是遗传唯一作用单位	毕旭鹏、汤晓瞳	遗传是Inclusive的, 不仅仅只有基因	黄子健、林富强
生物与环境的关系	Niche construction & Plasticity	生物受环境影响 (自然选择)	李心、刘虹均	生物和环境是互惠的因果关系	郑霁轩、谢宇龙
遗传变异的随机性	Plasticity	遗传变异是随机的	吴东亚、何韵秋	表型变异非随机 (受环境影响)	吴弃三、高榕声
发育偏差与演化的关系	Developmental bias	发育偏差不可遗传, 不属于演化范畴	周龙、余丹	发育偏差可遗传, 应当属于演化范畴	孙仲夷

# SET & EES

Natural selection  
("survival of the fittest")

Genetic variation  
(alleles of individual genes,  
combining to give  
continuous variation)

Mendelian  
inheritance  
(2 copies of each gene,  
1 from each parent)



## Key Concepts



## Focal Topics



### Standard evolutionary theory, SET

"Standard evolutionary theory is gene-centered, and treats as evolutionary processes solely those events that change gene frequencies."

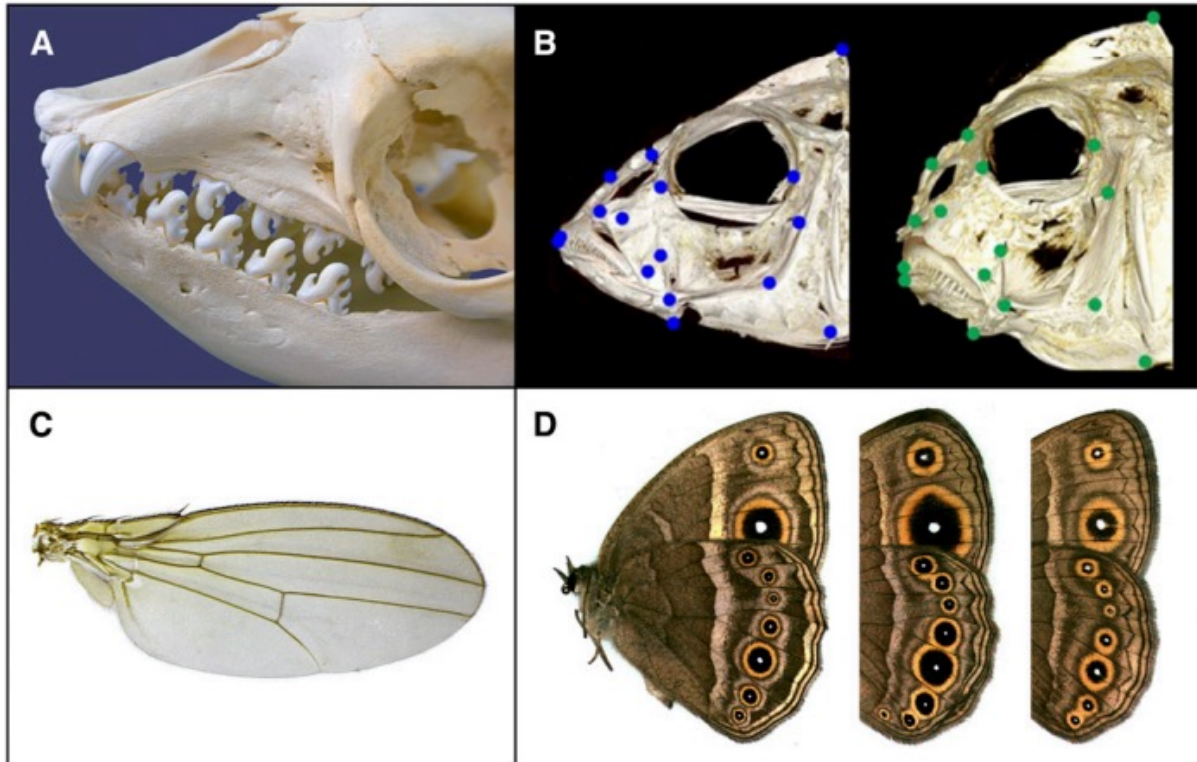
### Extended evolutionary theory, EET

"The EES does not replace traditional thinking, but rather can be deployed alongside it to stimulate research in evolutionary biology."



# Developmental Bias

- 传统SET认为：基因突变是随机发生的，因此性状变异也不会偏好任何特定方向。
- **发育偏差 (Developmental Bias)**：表型变异是在发育过程产生的，而有些变异比其他变异更容易产生。



Mutation is  
random

Phenotypic variation is  
NOT random

*Positive vs negative effects*

*Some phenotypes can be produced, others cannot*

*Some phenotypes are 'easier' to produce than others*

Positive and negative effects considered together

Absolute bias

Relative bias

Negative effects considered alone

Absolute constraint

Relative constraint

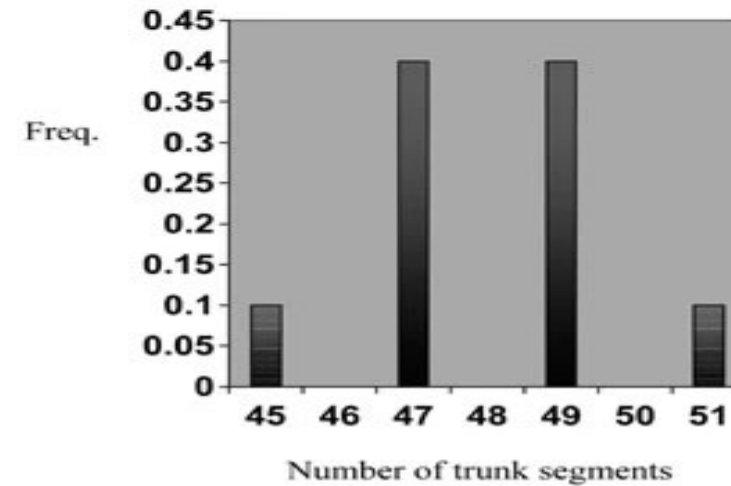
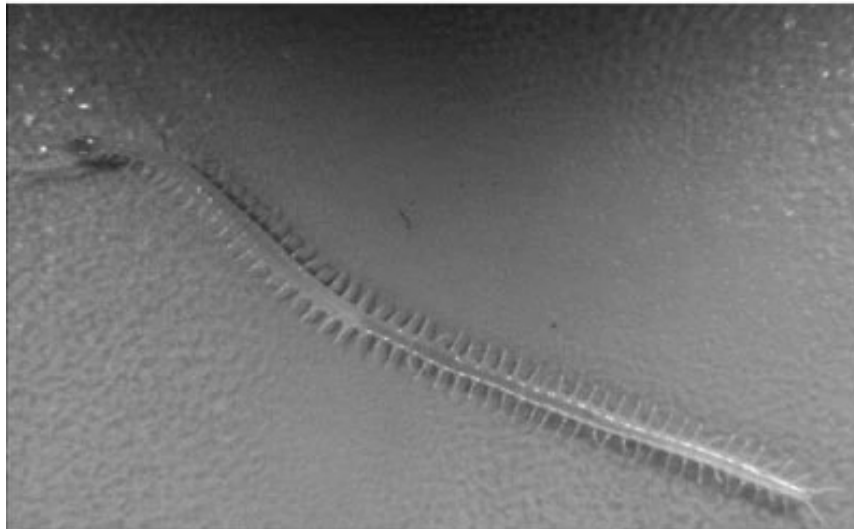
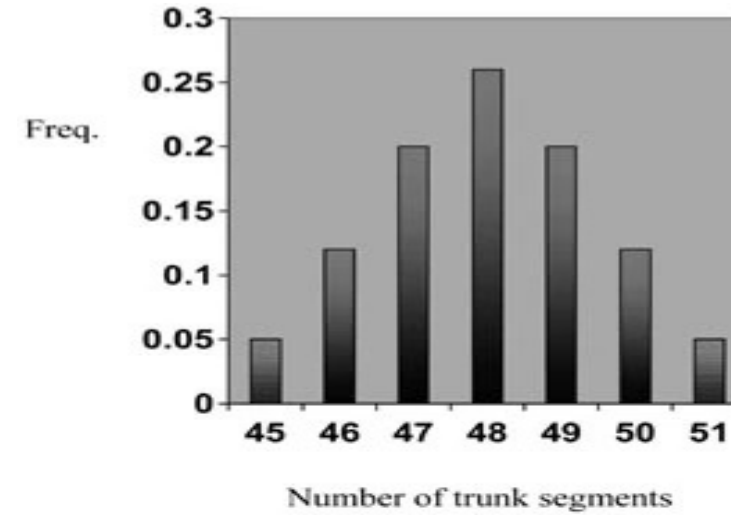
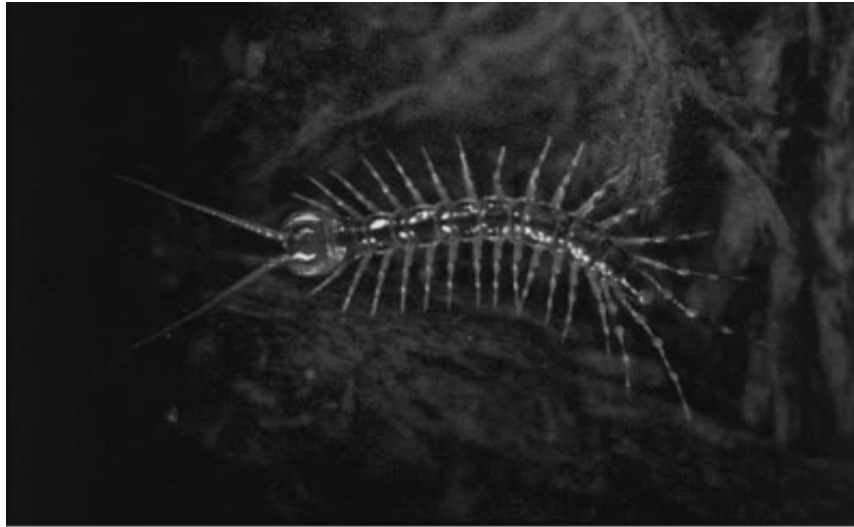
Positive effects considered alone

Absolute drive

Relative drive

- **Developmental Bias.**
- **Developmental Constraint.**
- **Developmental Drive.**

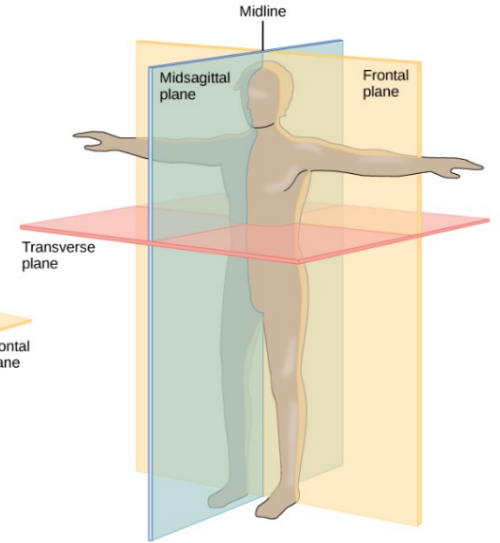
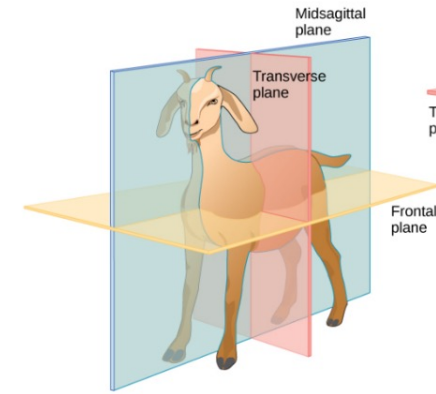
# Developmental bias – centipede segments



# Developmental bias - body plan

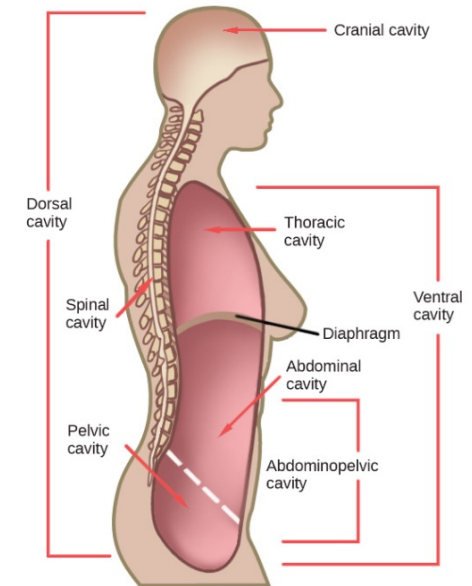
## ● Development bias的重要实例:

- Body plan是一组在动物门级别高度保守的共有的形态特征；每一个后生动物门都有自己的body plan，如动物的对称性、体节的数量和四肢都是body plan的一部分。
- 脊索动物必须有以下特征：脊索、咽裂、空心背神经索、内腔和肛后尾巴。

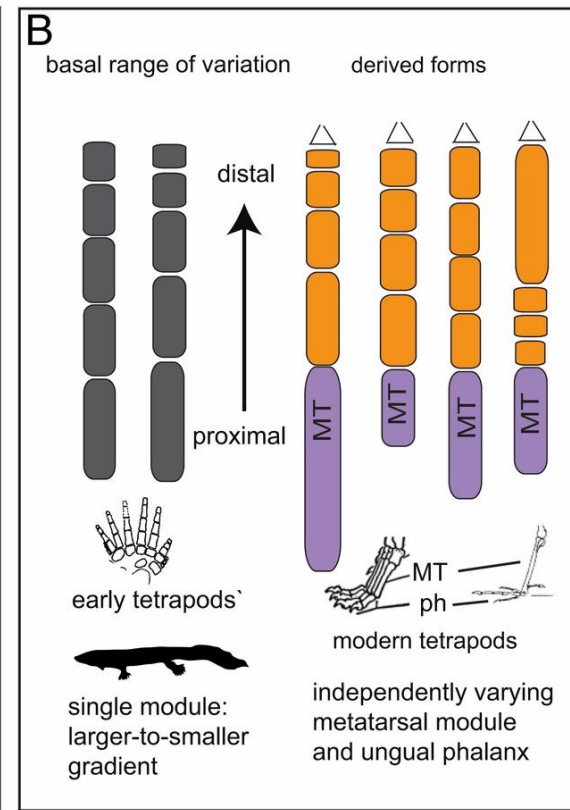
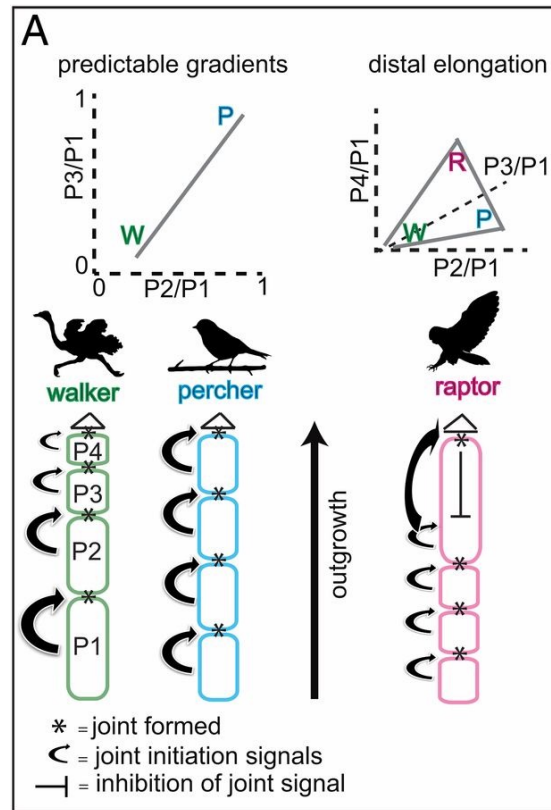
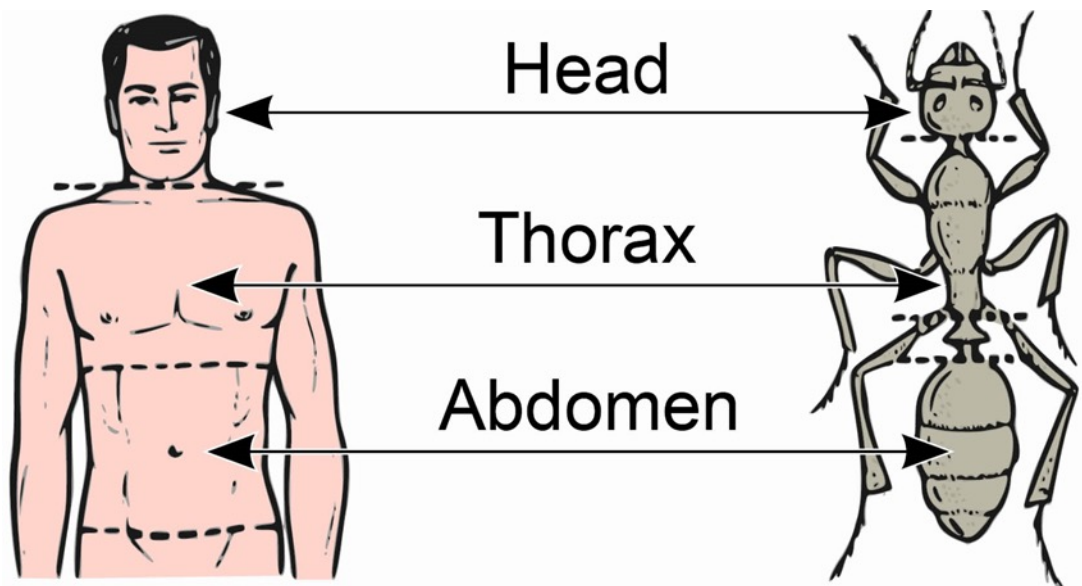


**Table 1** Summary of ideas from the early key players that have shaped our current concept of the body plan

Aristotle	384–322 BC	Unity of plan	Describes the structural plan used to classify animals based on the ladder of nature
Buffon	1707–1788	Unity of the type	States that animal forms descended from an idealized archetype
Cuvier	1769–1832	Function determines form	Divides animals into groups based on the function of their anatomical traits
Geoffroy	1722–1844	Form determines function	Demonstrates the relationships among animals based on the similarities of form
von Baer	1792–1876	Embryological concept of body plan	Based on his four laws of development, von Baer showed that types reflect the structural organization of embryos rather than that of adults
Owen	1804–1892	Archetype	Returns to an animal classification system based on a divine, idealized form
Darwin	1809–1882	Descent from a common ancestor	Replaced the common archetype used to define the body plan concept with common ancestry
Haeckel	1834–1919	Biogenetic law	Concept that individual development repeats the evolutionary history of the adult morphology of its ancestors



# Developmental bias - body plan

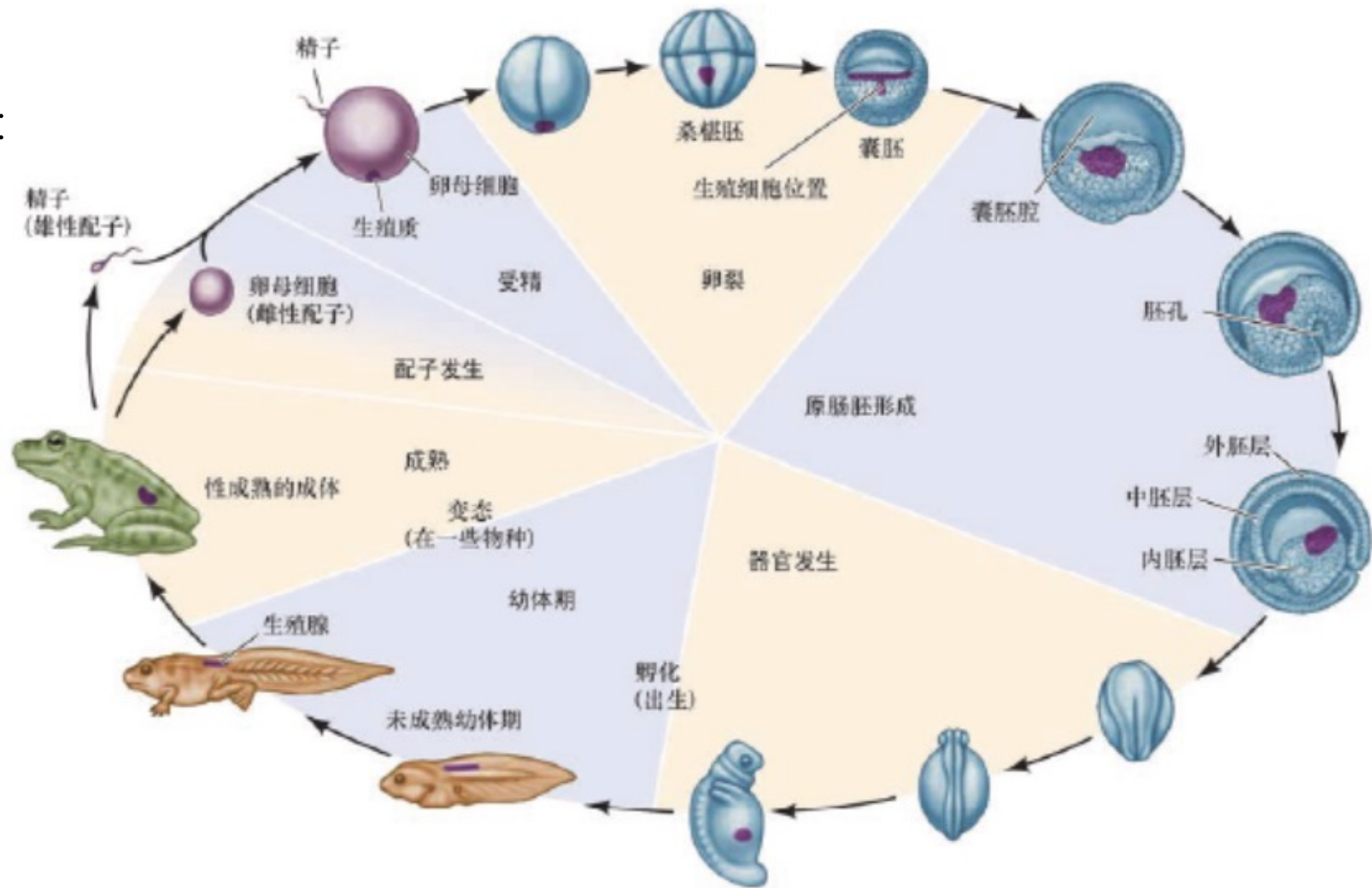




# Key concepts - 生命周期

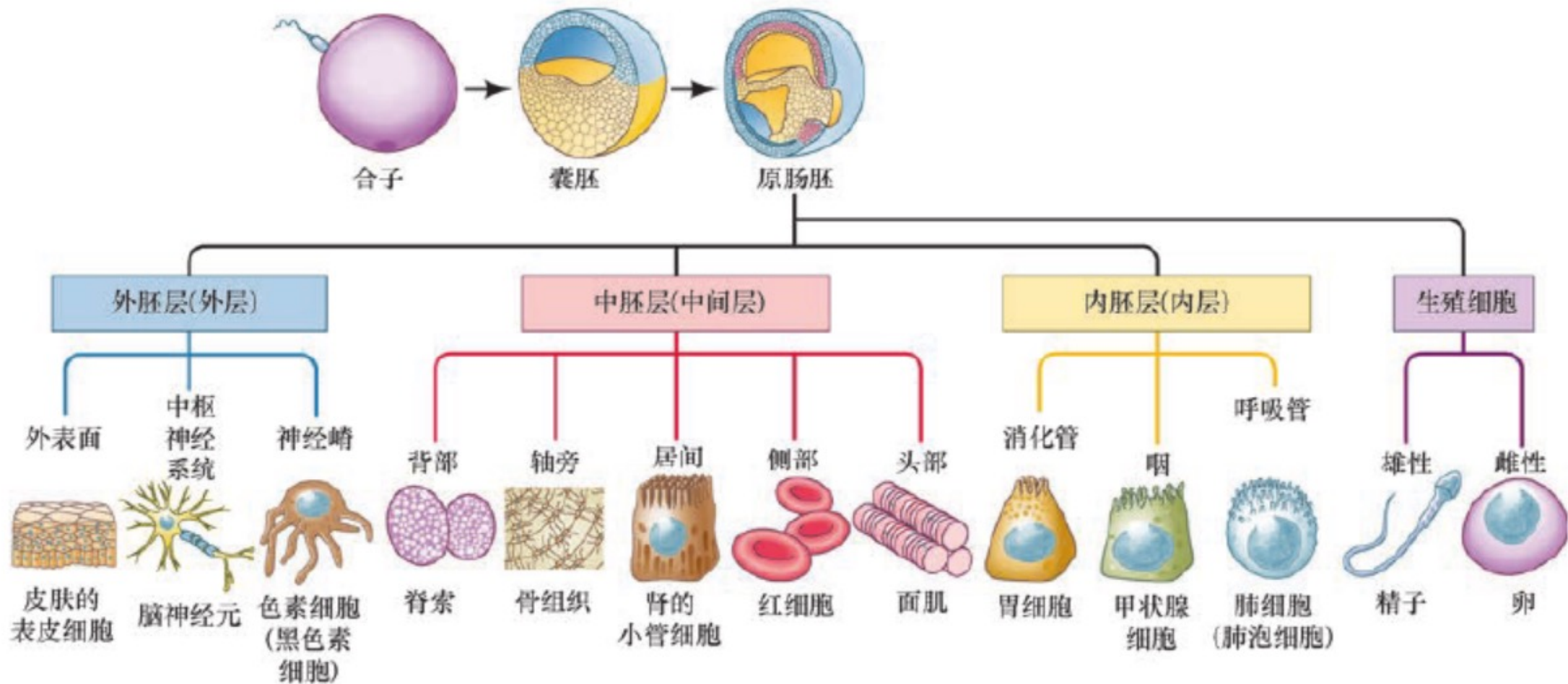
➤ 发育生物学关键问题：

- 分化
- 形态发生
- 生长
- 生殖
- 再生
- 环境一体化
- 进化





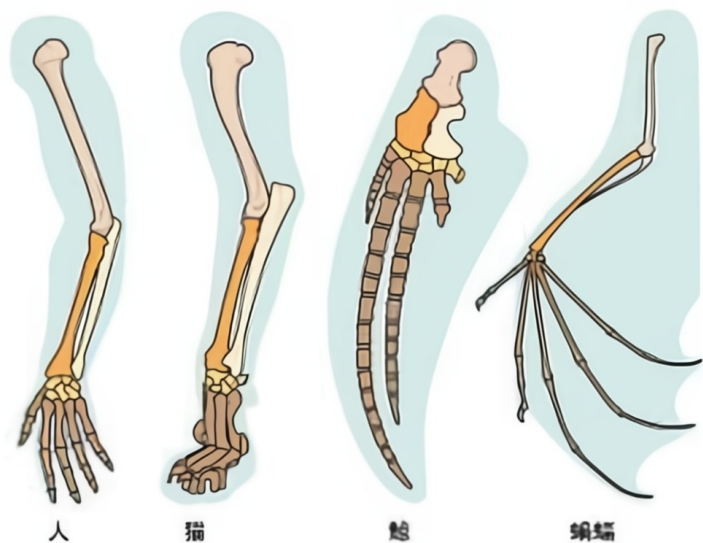
# Key concepts - 原肠胚形成



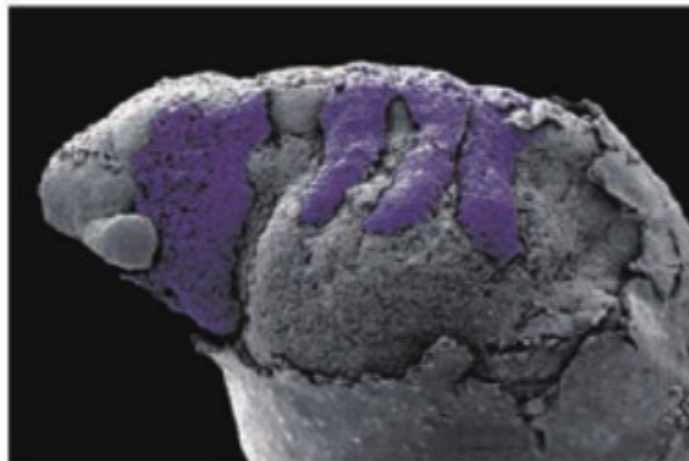
“你生命中最重要时刻~”

# Key concepts - 器官同源性

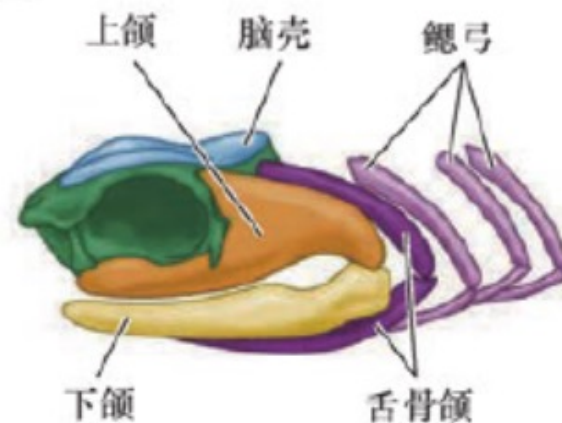
- 同源性器官：不同生物的某些器官在基本结构、部分和生物体的相互关系及胚胎发育的过程彼此相同，但在外形上并不相似，功能上也有差别。



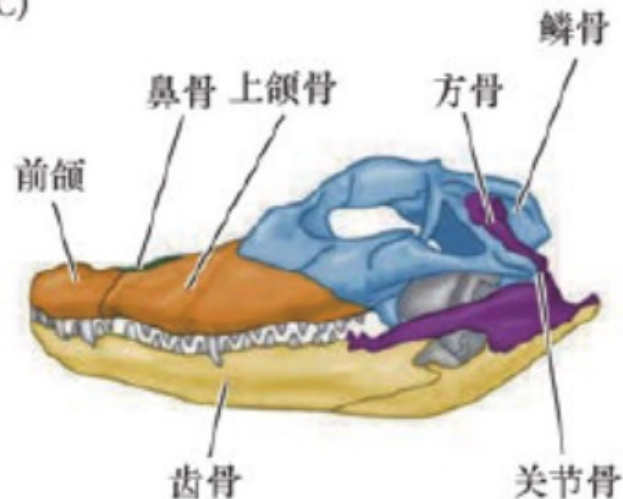
(A)



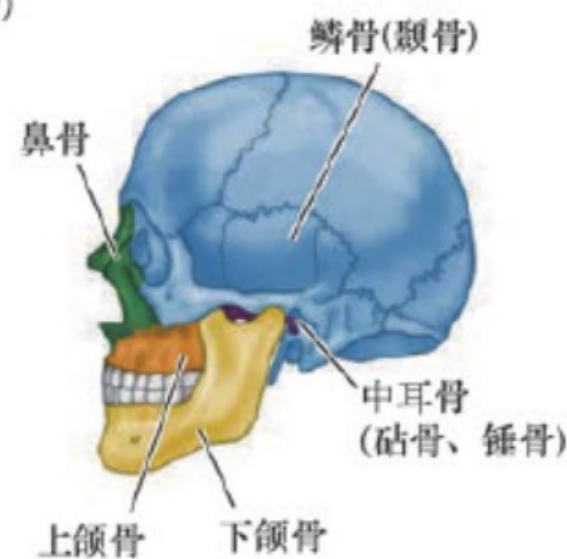
(B)



(C)



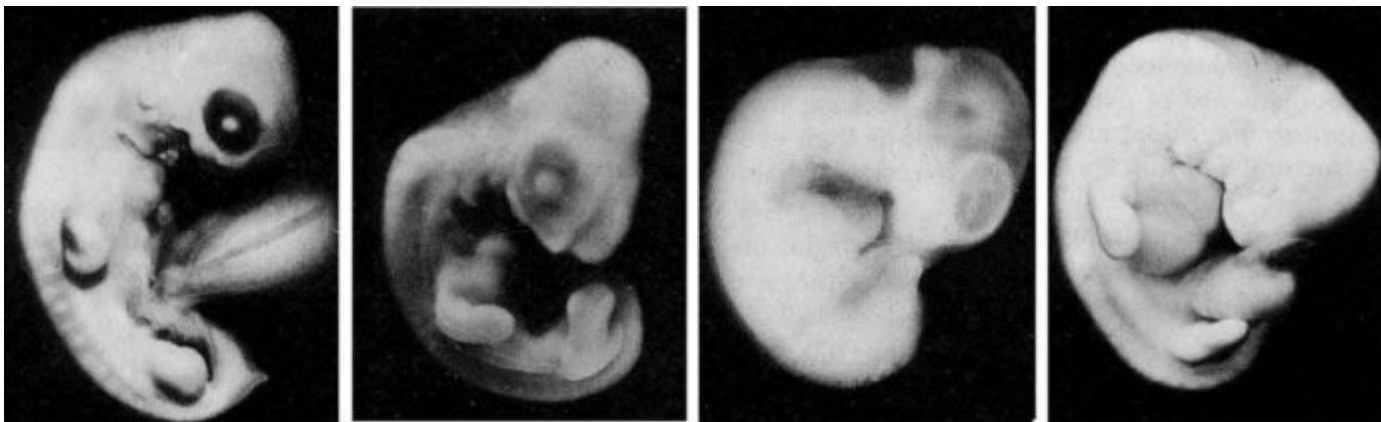
(D)



# Key concepts - 贝尔法则

## ◆ 冯·贝尔法则：

- 大的动物类群的共同特征比小的类群的专有特征更早地显示出来；
- 不太普遍的特征发育自共同的特征，然后出现最专有的特征；
- 特定物种的胚胎并不经历比其更低等动物的成体时期，而是离其越来越远。
- 高等动物的早期胚胎绝不会像一个低等动物，但会像其胚胎。



龟

鸡

老鼠

人

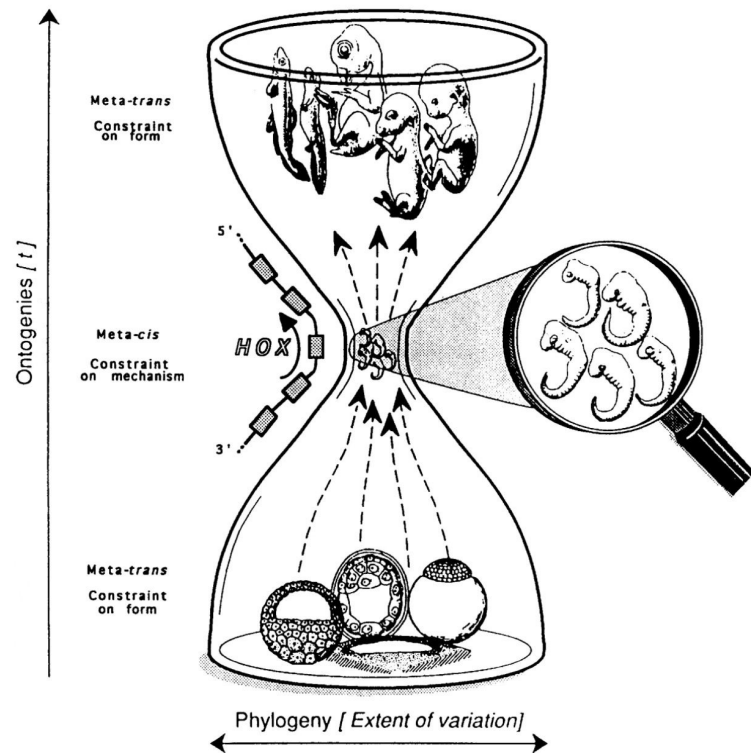
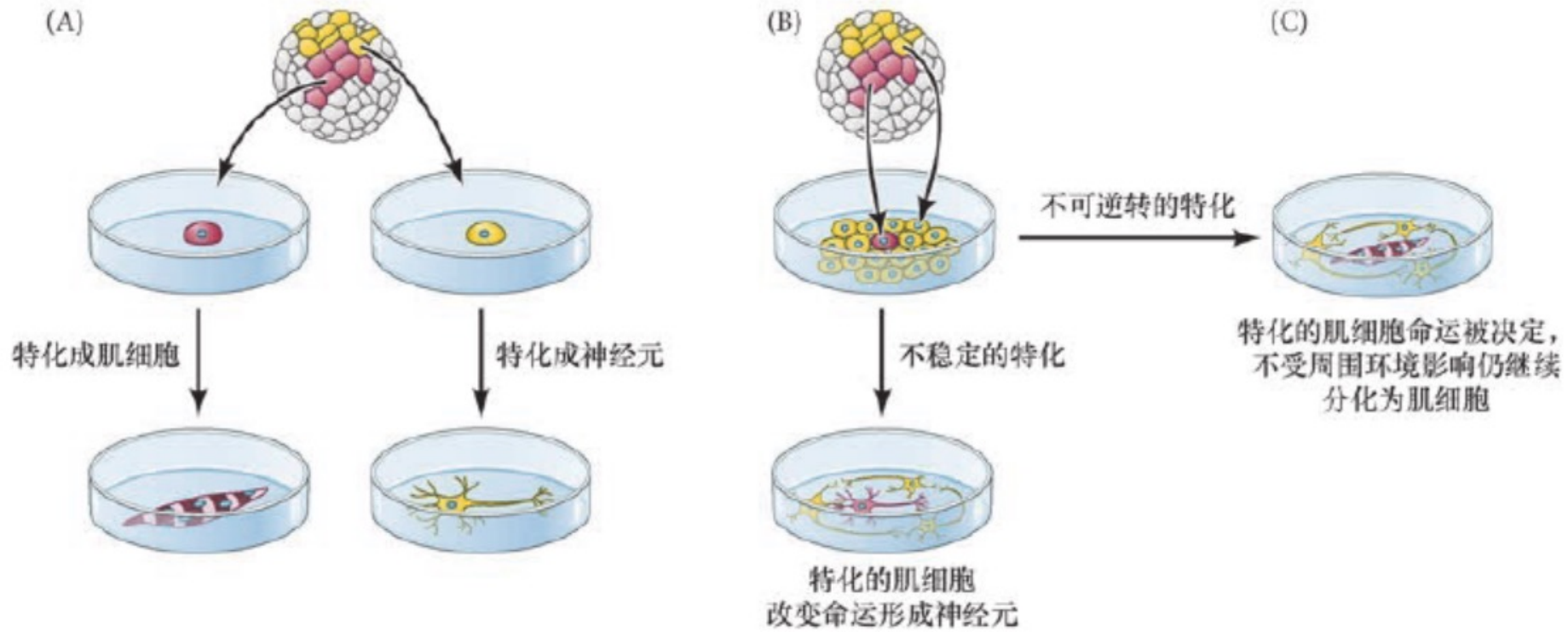


Fig. 3. The phylotypic egg-timer. This scheme illustrates the convergence of vertebrate developmental strategies towards the phylotypic progression, the acquisition of a stable Bauplan. This convergence may be imposed by the necessity to use a meta-cis regulatory mechanism whose intrinsic properties, linked to those of the genetic material, may considerably reduce the amount of evolution allowed within this narrow point (see the text). Such a mechanism may result in the progressive temporal activation of Hox genes along their complexes. The diagrams of embryos are schematic to illustrate the concept; it is not suggested that they give an exact description of vertebrate morphologies.



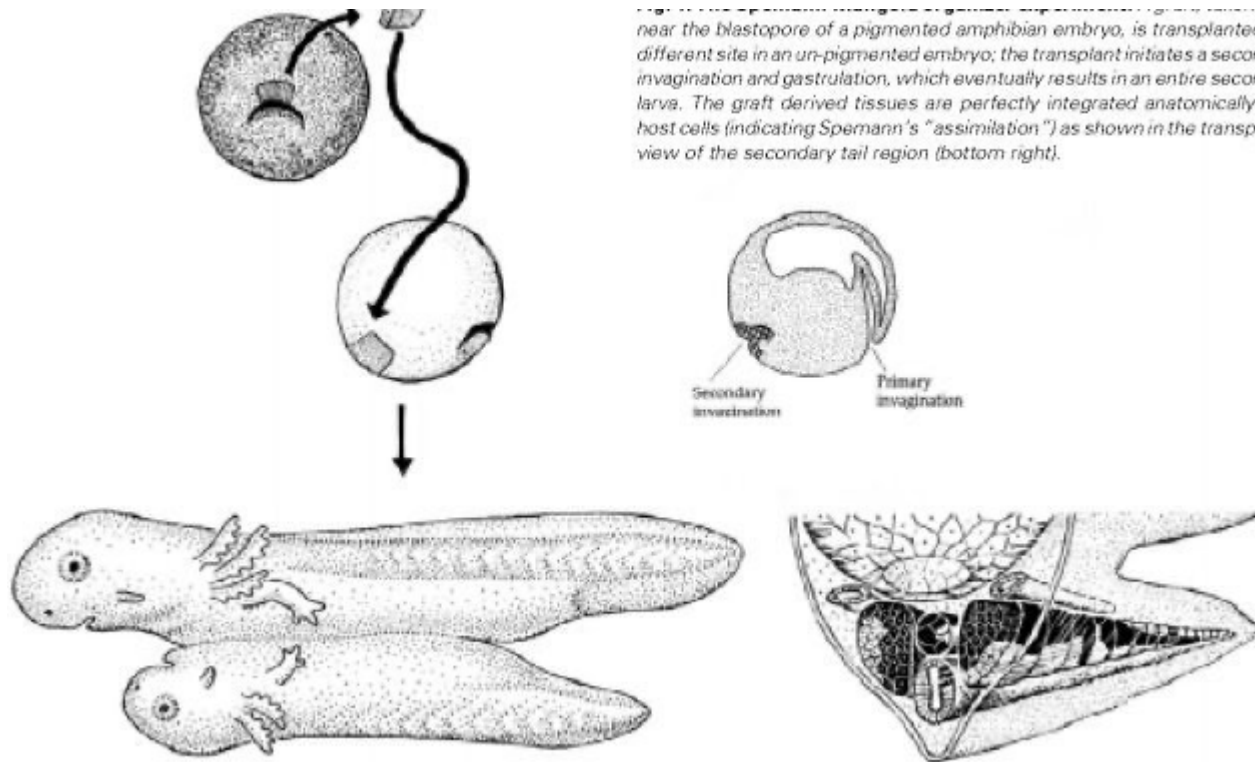
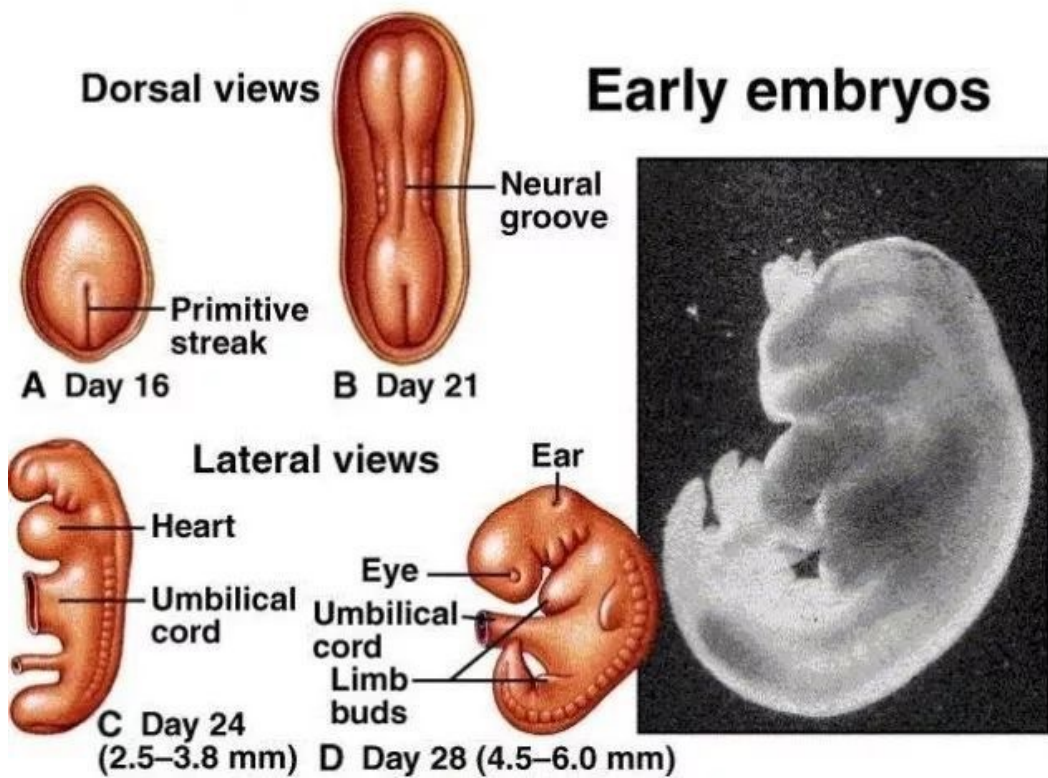
# Key concepts - 细胞命运定型

- 细胞分化：在个体发育过程中，由一种相同类型的细胞经分裂后逐渐在形态、结构和功能上形成稳定性差异，产生不同的细胞类群的过程。
- 细胞命运定型：①特化；②命运决定。





# Key concepts - 胚胎诱导



从历史上来看，发育偏差（Developmental bias）是发育限制（Developmental constraints）的同义词。

长期以来，对发育限制的进化作用一直存在争议。

一些人认为新达尔文主义理论（Neo-Darwinian theory）包含了发育限制这个概念。

最常被引用的发育限制的定义是Maynard Smith等人（1985）提供的。

# Developmental constraints

定义：由于发育系统的结构、特性、组成或动态，对变异表型的产生产生了偏见或对表型变异的限制。



双子叶植物的树干有分枝和渐变，但几乎所有的棕榈树（和其他有树干的单子叶植物）的树干都没有分枝

# Recognize developmental constraints

## The Study of Morphology



对于任何一种物种，表型位于有限的表型空间内。可能是物种进化过程中的偶然还没有到达未被占领的区域，也可能是受到了限制。

在一些鸟类的颈部和头部出现裸露的皮肤区域，以及在哺乳动物中出现角（在25个胎生哺乳动物目中有7个作为特定特征出现）。

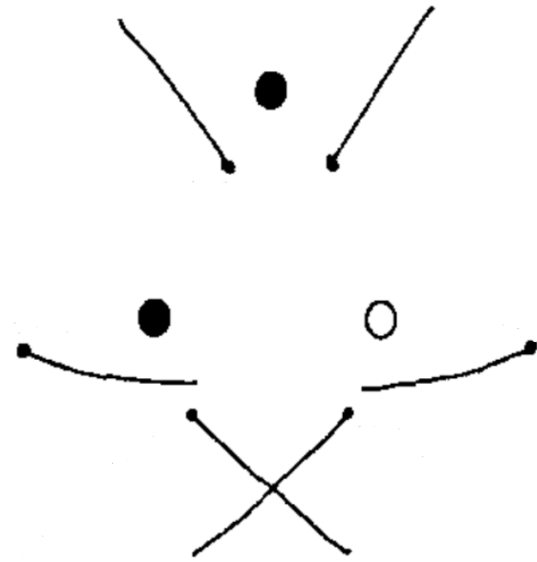
形态变异中的这种不均匀性表明，发育系统可以相当容易地被修改以产生某些变体，而其他的变体只有在相当困难的情况下才能达到或者不可达到。



## Genetic analysis

发育限制因种群无法对重复和强大的选择作出反应而显现出来。

例如，在缺失右单眼的突变体果蝇中繁殖了11代后，这种性状几乎消失。



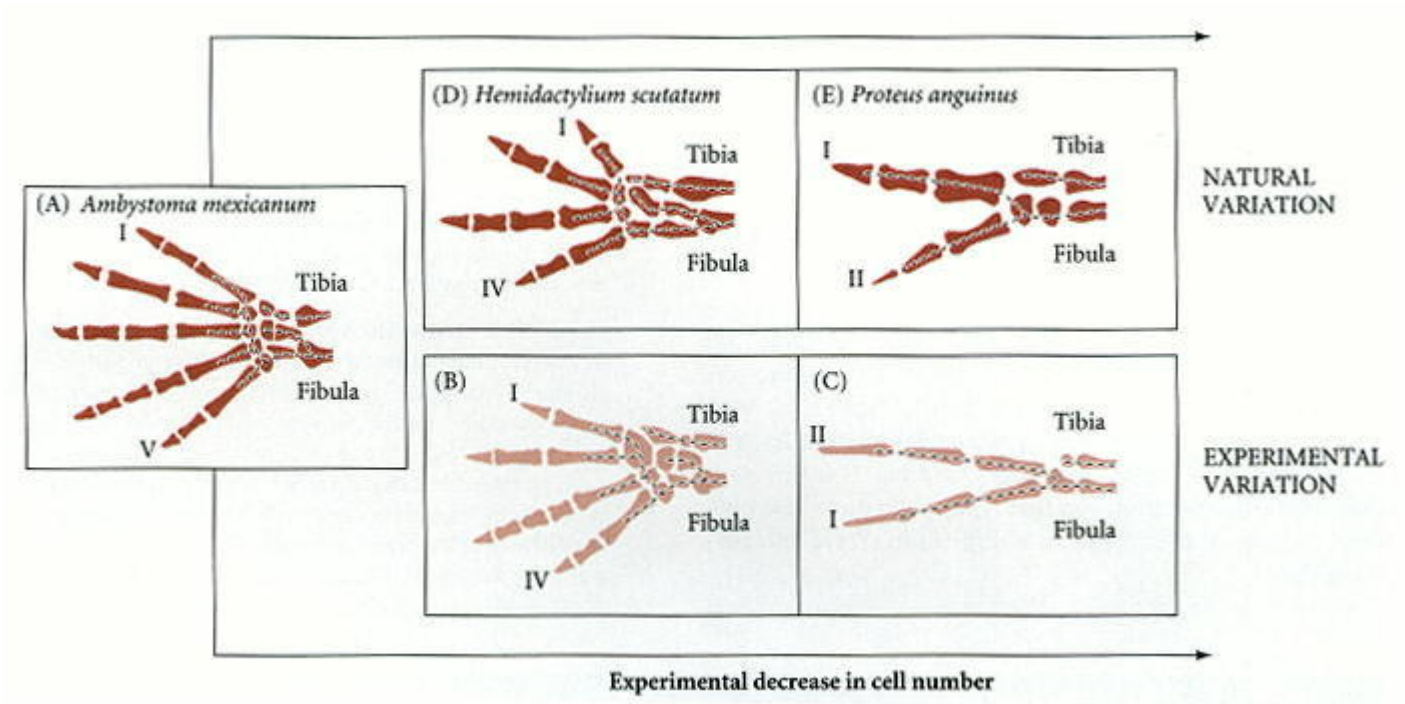
# A Knowledge of Developmental Mechanisms



African Clawed Frog



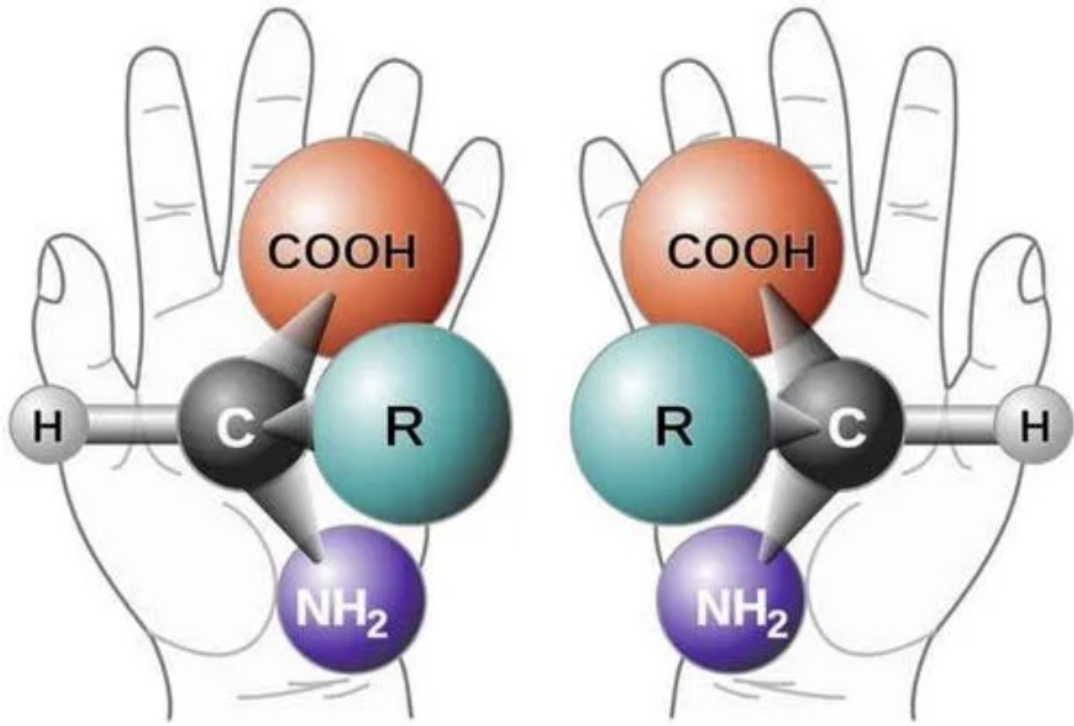
Axolotl



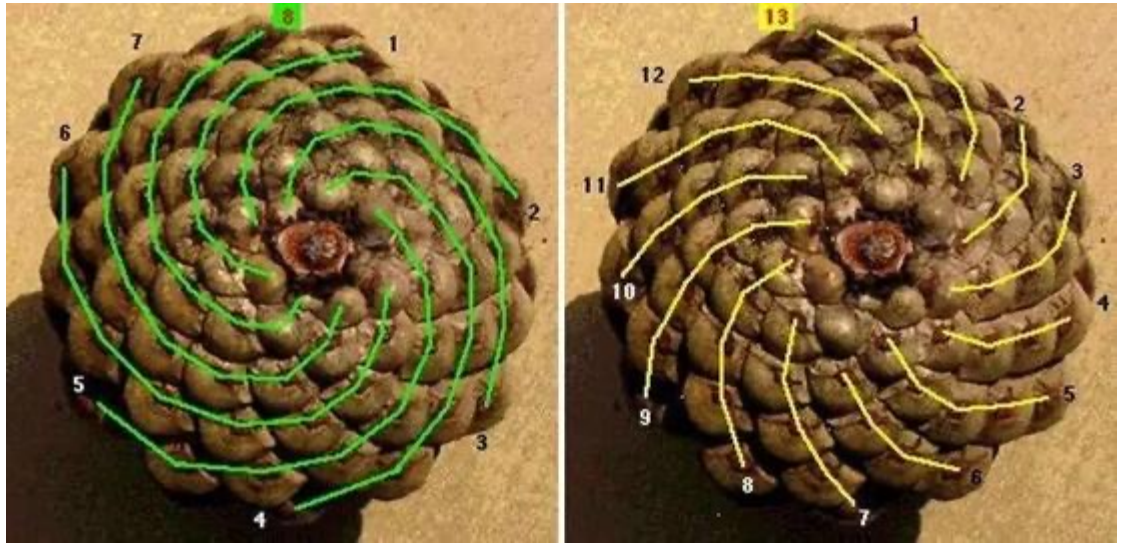
Alberch和Gale(1983, 1985)研究了两栖动物中脚趾减少的进化相似性。  
蛙失去了前面的脚趾，而蝾螈总是失去后面的脚趾。

看到实验变异和自然变异之间的相似之处

# Local and universal constraints



用于产生蛋白质的氨基酸几乎都是左旋氨基酸，而没有右旋氨基酸



斐波那契数列即1、1、2、3、5、8、13、21、34、55...，其中后一项是前两项之和。松果上左右的螺旋数通常是数列的相邻成员

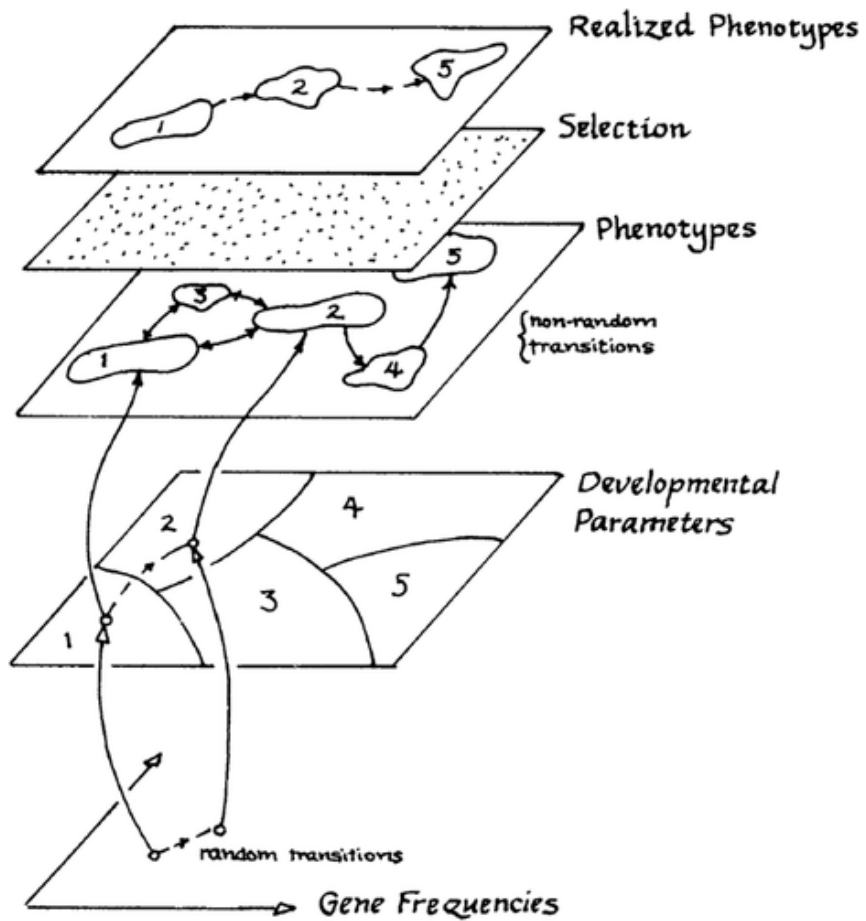


# The origin of constraints

1. 限制的产生是“偶然的”或“随机的”，比如说手性氨基酸，据推测，在生命进化的早期阶段，氨基酸的左右旋在生物中的比例大致相同。通过某种随机现象，左旋氨基酸变得更加普遍，那些碰巧能最有效地利用这种现象的生物体就会有明显的优势。
2. 受到选择的影响，进化过程的爬坡性质。袋鼠是以一系列跳跃的方式行进的。使它们更擅长这种运动方式的形态学变化将受到选择的青睐。相比之下，袋鼠不太可能进化出双足奔跑的适应性，因为这种方向的初始变化是不适应的。







Oster和Alberch (1982) 表明他们设想了一个两步过程。首先，发育解释了遗传变化如何导致可能的表型转变 - 约束起作用的阶段 - 随后的选择决定了其中一些表型如何表现为最终实现的表型。因此，约束和选择不是对立的力量，而是正交和互补的过程。Oster和Alberch的认为是，发育首先限制而后受到选择产生表型变异。

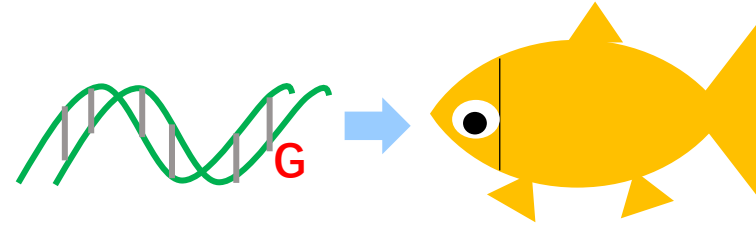
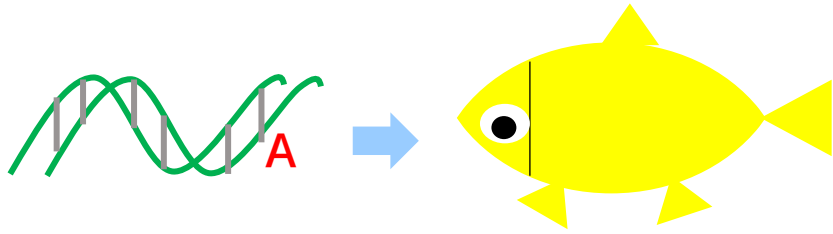
## 小结

发展约束的概念在1980年代讨论频繁，这个概念在整个进化生物学中广为人知，Neo-Darwinian theory已经包含了这个概念。

未来关于发育偏差的工作的最重要目标之一可能是分析它产生的分子机制。  
Maynard Smith (1998) 强调了这一点，“如果不能具体说明限制是什么或为什么存在，仅仅使用‘发育限制’一词并没有多大帮助”

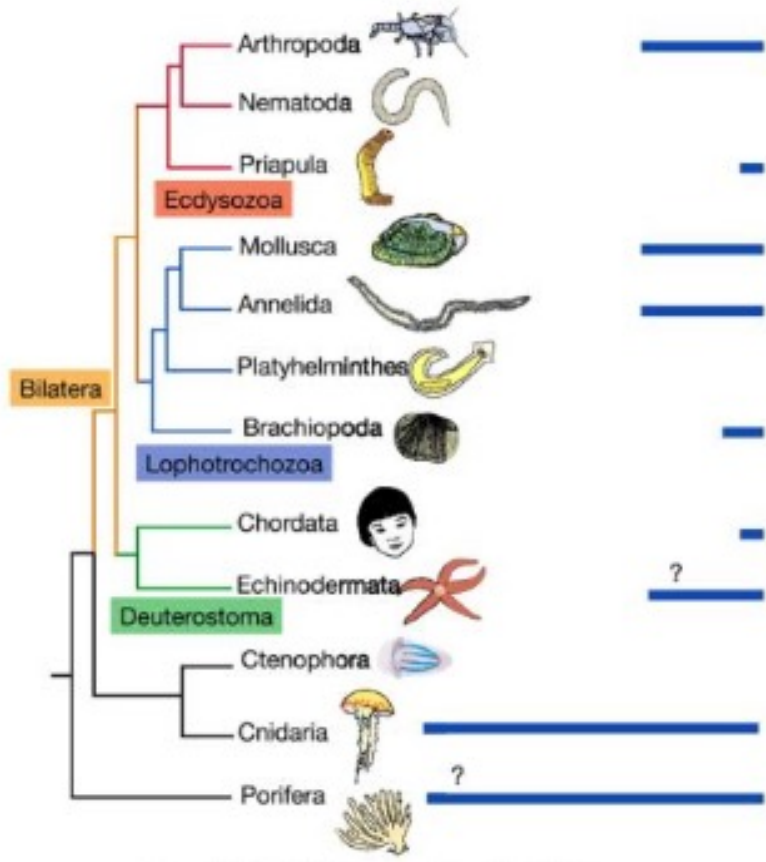
# EES：为什么我们需要一套新的演化理论？

- 传统上，进化理论侧重于表型变异、选择和漂变之间的相互作用，从而解释了现有结构的微小修改(Muller和Newman 2005)。因此，MS解释了微观进化的变化。
- 当遇到新的门形成等类似宏观演化事件时，MS成立所必需的群体遗传学基本假设，即一切演化过程是渐进的、适应性的，基因型与表型的简单对应关系不再成立；此时需要另一种来自发育视角的叙事逻辑才能为此提供解释。
- 将适应演化和发育结合起来才能为所有或大或小的进化变化提供了解释。

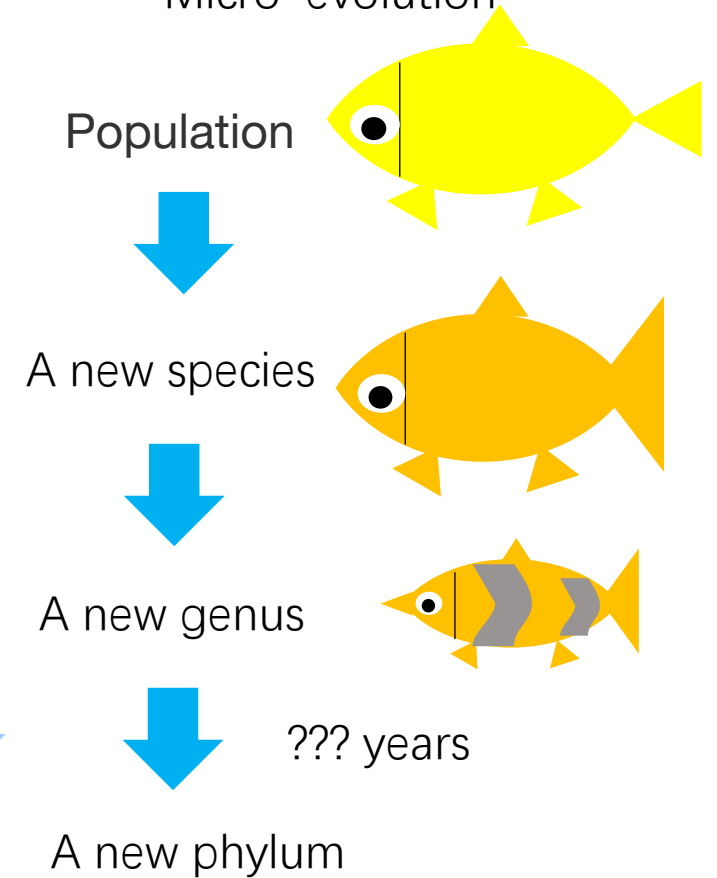
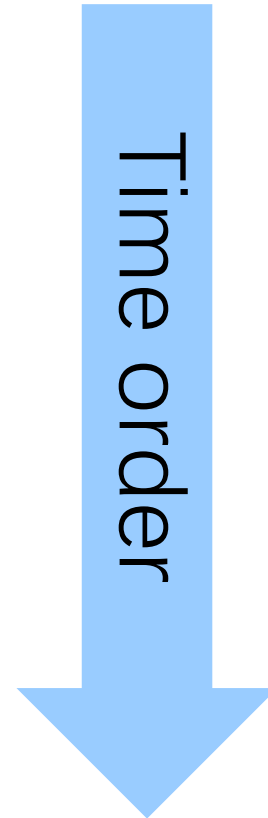


Macro-evolution

Micro-evolution



Bilateria  
 ↓  
 Deuterostomia  
 ↓  
 Chordata  
 ↓  
 Vertebrate  
 ↓  
 Jaw animal

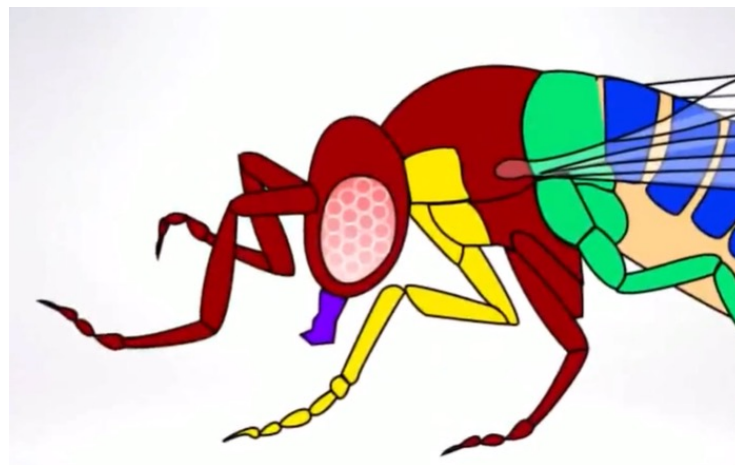
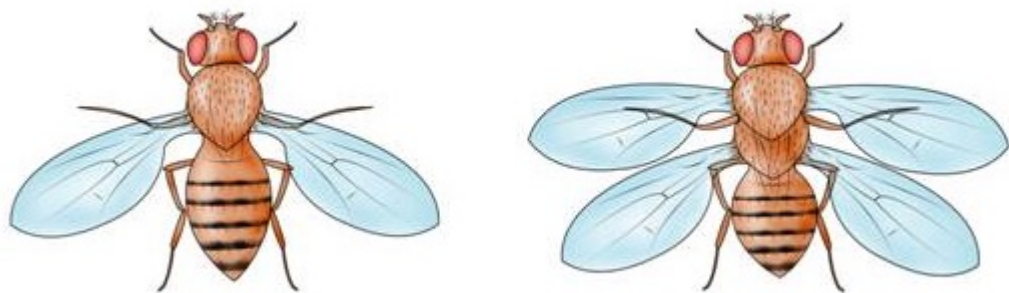




# developmental bias：限制VS可进化性

- Rupert Riedl是第一个将这两套看似截然不同的概念(约束和进化)和机制(适应和发育)结合在一起的人
- 他指出，我们观察到的进化模式，特别是身体计划的起源等重大变化，比基于种群遗传学和适应的传统新达尔文主义理论预测的更具结构性
- 与人们最初的预期相反，发育约束实际上可以增加一种特征的进化性。Developmental bias的建立有助于引导自然选择可用的变异，以产生适应性表型(或增加进化性)
- 如何统一地阐述动物演化过程中developmental bias的“保守”和“创新”两方面特征的关系，是进化发育生物学（evo-devo）需要回答的主要问题。

# 同源异形现象



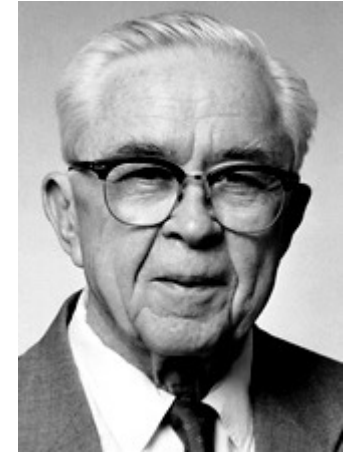
1915年，摩尔根的学生布里吉斯（C. B. Bridges）发现一种发育异常的果蝇突变体，竟然长出两对翅膀。解剖发现，这是源于第三胸节（T3）转换为第二胸节（T2），从而获得了翅膀生长的能力，这种果蝇则被称为双胸突变体（bithorax）。控制该性状的3个连续的基因被称为双胸复合物（BX-C）。

Balkashina（1929）发现aristopedia突变，果蝇触角的末端为腿的末端所替代。1940年代后发现更多触角变成腿的突变，是基因功能增加的突变，包括称为Antennapedia（Antp，“角脚”）的基因。控制该性状的5个连续的基因被称为角脚复合物（ANT-C）。

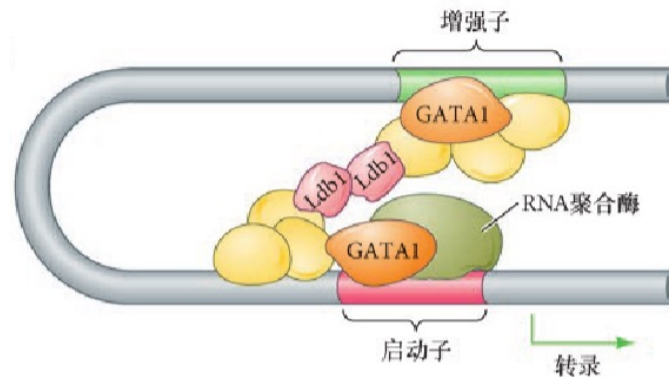
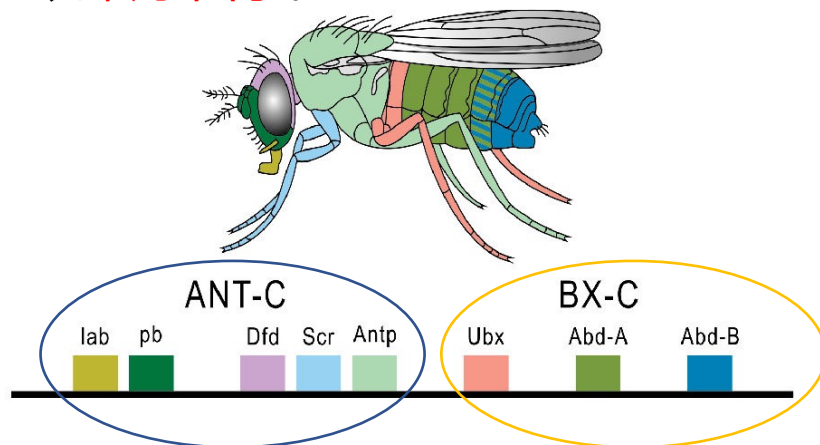
# Hox基因簇的发现

1978年，Lewis发表了发育生物学领域一篇具有里程碑意义的论文。在这篇论文中，刘易斯主要提及两个重大发现：发现了许多发育调控基因，如BC-X复合物，可通过影响其他基因的时空特异性表达而执行生物学功能；以及BX-C上基因在染色体上的排布与果蝇体节的顺序呈现共线性关系。

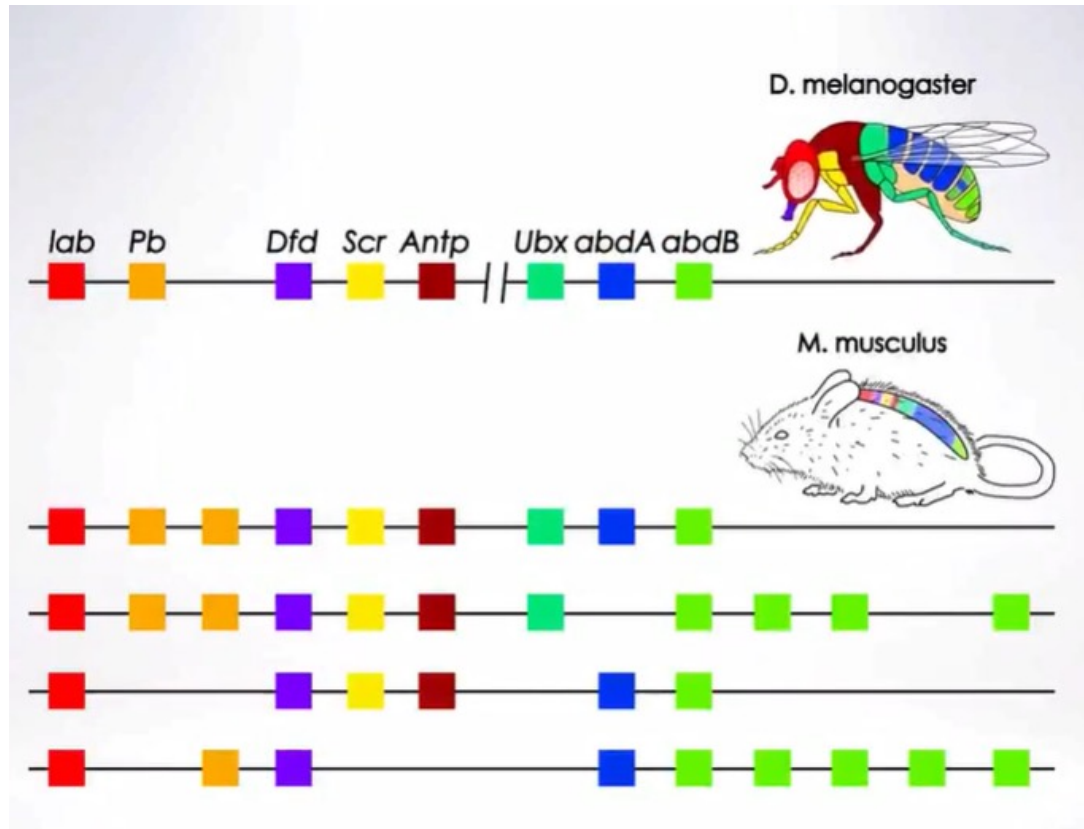
ANT-C和BX-C的8个基因的相对顺序与它们控制的身体部位顺序一一对应。这8个基因有一段180bp的保守序列，编码60个氨基酸残基，后来的研究发现这段氨基酸序列具有通过结合DNA来调控转录的功能，因此该序列被命名为同源异形盒（homeobox），这8个基因也被称为Hox基因。这些通过结合特定基因组位点（顺式调控元件）来影响附近基因表达的蛋白被称为**转录因子**。



Edward B. Lewis (1918-2004) 1995年，Lewis与另外两位科学家凭借着对“早期胚胎发育遗传调控”原理的发现，分享了诺贝尔生理奖或医学奖。



# 发育调控基因的高度保守性



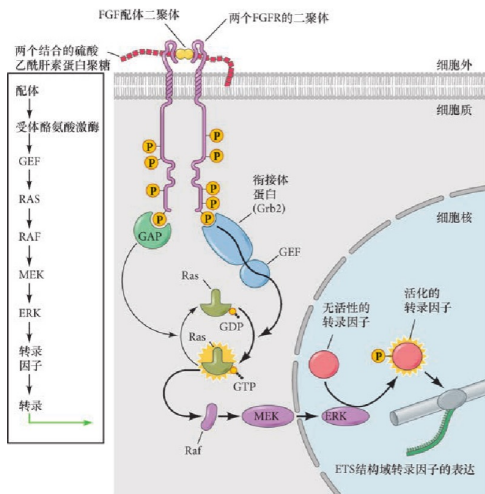
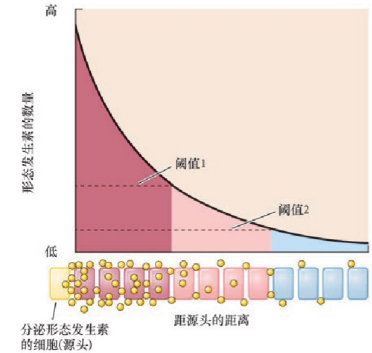
果蝇基因组中发现了Hox基因簇后，小鼠等脊椎动物内也发现了同源的Hox簇，脊椎动物中有4个Hox簇。脊椎动物与果蝇Hox基因的同源异形域的60个氨基酸内有59个是完全一致的，呈现出不可思议的保守性。脊椎动物Hox簇同样按照共线性方式调控体节发育。而植物和酵母等远缘真核生物基因组中同样能够发现Hox基因簇，这说明其起源可追溯至相当早期的真核生物祖先阶段，且在不同生物中都发挥了重要作用。这是人们第一次从分子层面认识到developmental bias。



# 形态发生素对发育的影响

细胞间通讯机制的发现让我们弄清楚了为何施佩曼组织者一类的细胞可以诱导其他细胞分化。

**形态发生素**(morphogen)属于扩散性的生化分子，能通过其浓度来决定一个细胞的命运。



主要的分泌信号蛋白族。

以成纤维生长因子（放大的磷酸化通路，激活调控下游基因表达）体内发育过程相当复杂因此转录因子基因和



，Wnt，Hedgehog与Tgf-β超家

族到配体信号后会激活细胞内级联表达的转录因子激活功能，使其

，也需要来自其他细胞的激活信号。**遗传工具箱 (genetic toolkit)**。

影响了形态发生素的正常表达往往会对胚胎发育带来畸形乃至致死的严重后果。

# 遗传工具箱的双重保守性

除了Hox基因簇之外，其他转录因子家族与信号通路基因也高度保守，例如脊椎动物Wnt基因的12个亚蛋白家族中至少有11个可以在刺胞动物中发现同源基因。可以充分确定的是，至少到两侧对称动物祖先阶段的后生动物就已经具备了基本完整的遗传工具箱。

Genetic Toolkit的保守性不止体现在序列层面，更重要的是功能层面。除Hox簇共线性调控体节发育外，另一个有力的证据则是将小鼠的眼发育上游基因Pax-6转入果蝇基因组中后可以诱导果蝇异位发育出复眼。这说明Pax-6与其果蝇同源基因eyeless在眼发育的上游调控功能是保守的。



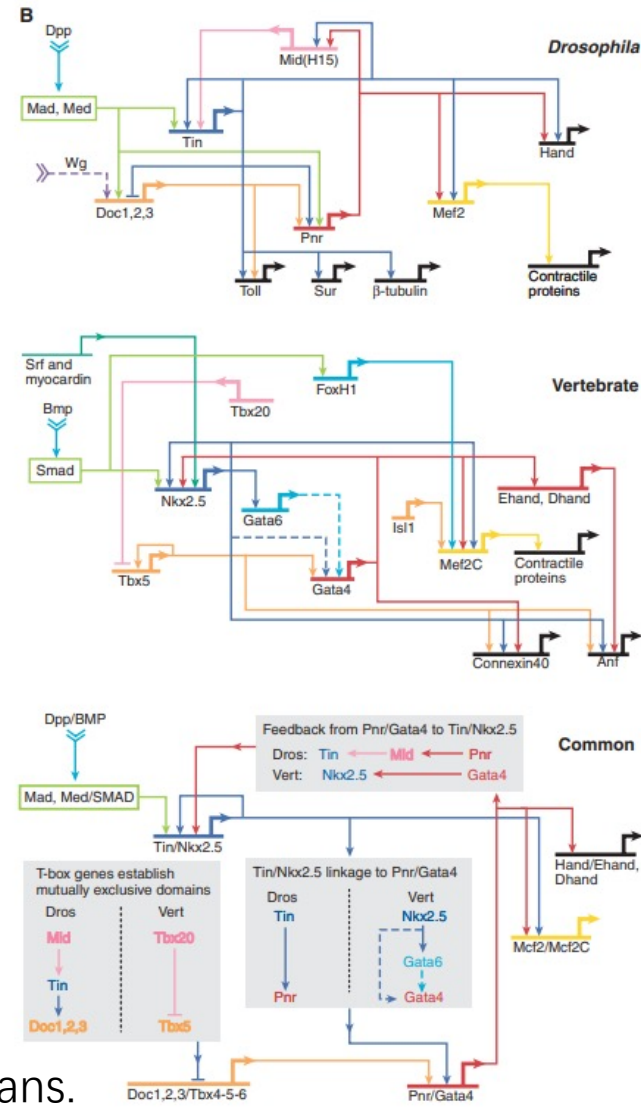
# 发育基因调控网络

发育基因能够调控其他基因特异性表达，同时它作为基因也受到其他基因调控，细胞内复杂的基因调控关系形成了基因调控网络（GRN）。

Eric Davidson认为，决定细胞分化和器官发育的是GRN。GRN由以下四个组成部分：（1）发育基因间的核心调控关系；（2）驱动网络的细胞外信号通路；（3）转录因子特异性结合的调控元件作为基因表达开关；（4）由这些调控开关激活表达并执行具体功能的终端基因。

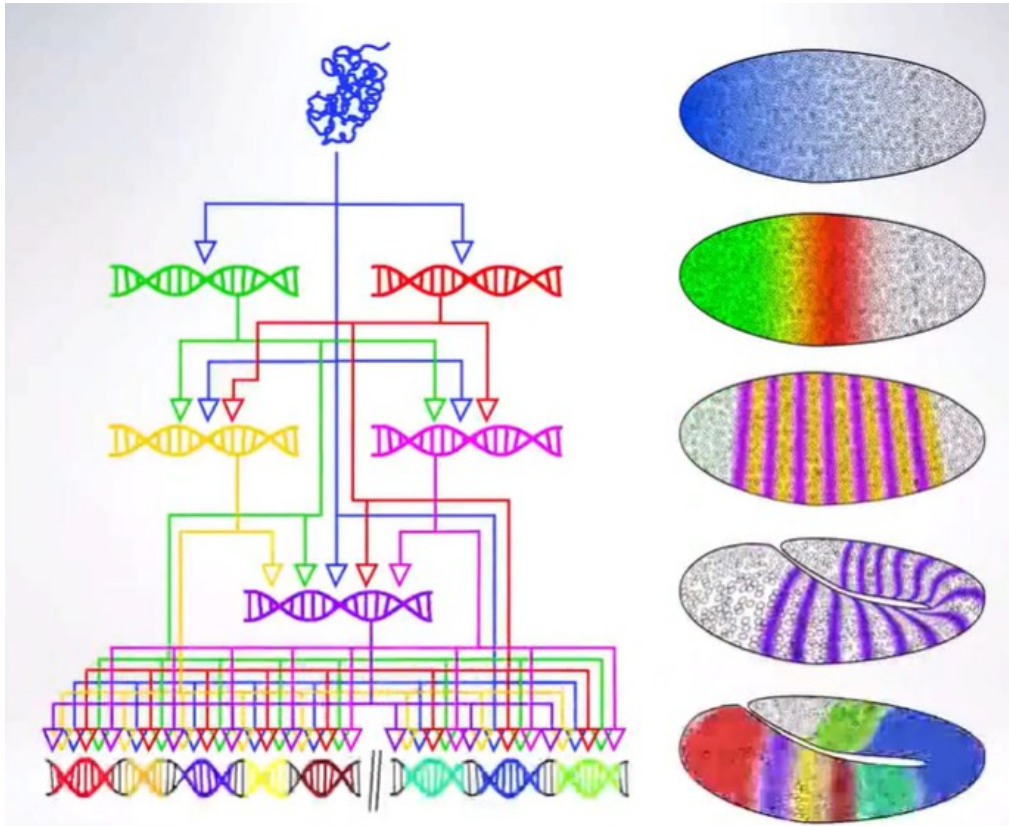
GRN最上游的核心调控关系最为保守，它的建立意味着门级保守的body plan形成。这种调控关系的破坏会致使器官或细胞类型在其最初形成阶段分化失败。因此一个门或超门级别的发育模式一旦在祖先阶段建立，其后代的演化过程几乎必然只能在继承这套方案的基础上进一步演化，于是我们就看到了developmental bias的现象。

Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans.





# 调控网络的等级性与形态演化多样性



果蝇受精，并以合胞体形式快速卵裂

果蝇受精2小时内，少数几个 toolkit 基因把胚胎标记为界限模糊的东中西三部分

但在它们消失之前，第二批工具箱基因以7条纹的形式出现

上一批基因退出表达后，第三组基因以14条纹模式启动，决定未来幼虫有14个体节

此后第四批基因，即Hox基因的差异表达决定了此后每个体节内发生的差异事件

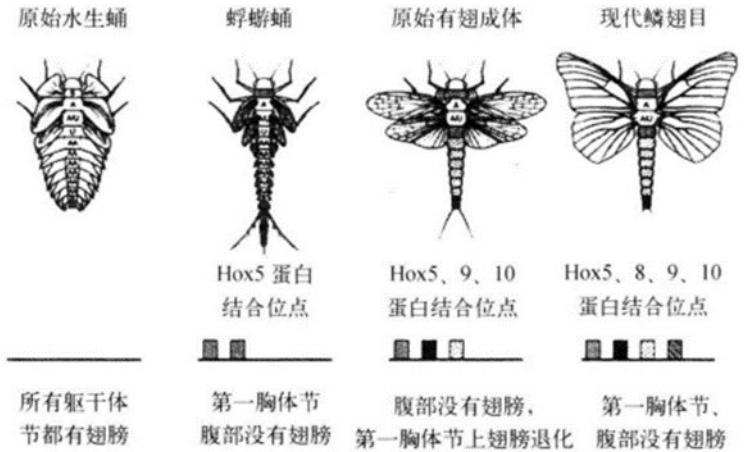


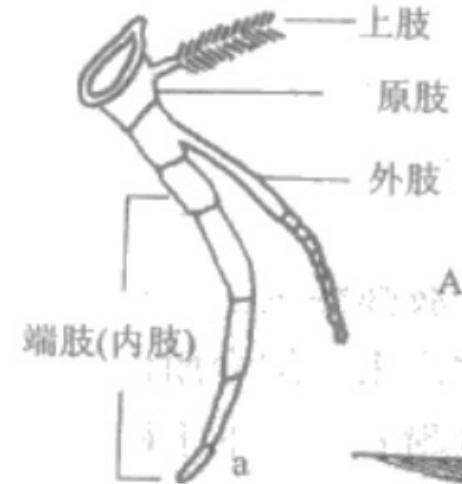
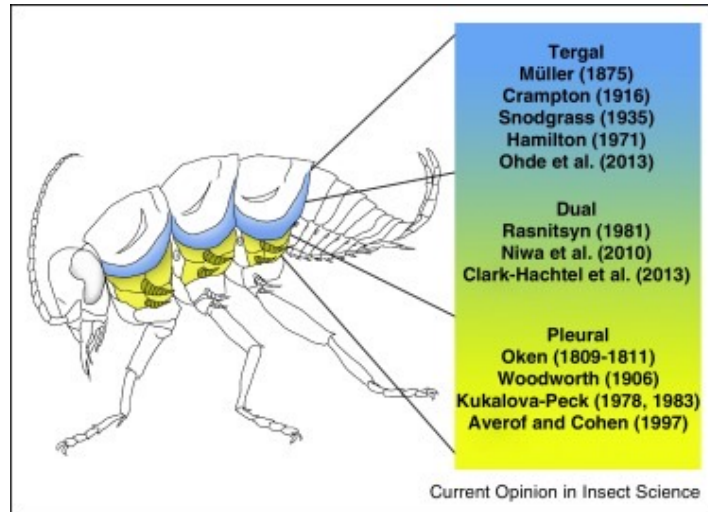
图 7.5 翅膀和形态的演化。翅膀数量的演化遵循威利斯顿定律，从灭绝的水生蛹的所有体节上，一系列类似鳃的翅膀附属结构演化成蜉蝣蛹身上较少、较小的翅膀结构，到最后大多数现代飞行昆虫的两对翅膀。翅膀的数目，随着促进翅膀发育基因遗传开关中 Hox 蛋白结合位点逐渐增加的演化而逐渐减少。由利安娜·奥尔兹绘。

相比于细胞命运决定之初的调控模式建立带来门级别的演化创新，Hox等相对下游的调控基因往往通过带来形态发育结构组合而引起门内的形态演化多样性。

节肢动物形态演化的特征是专门化的结构经常伴随着连续重复结构数量减少，这与HOX基因通常负责修改分段重复的结构，并为每个片段提供唯一的身份密切相关



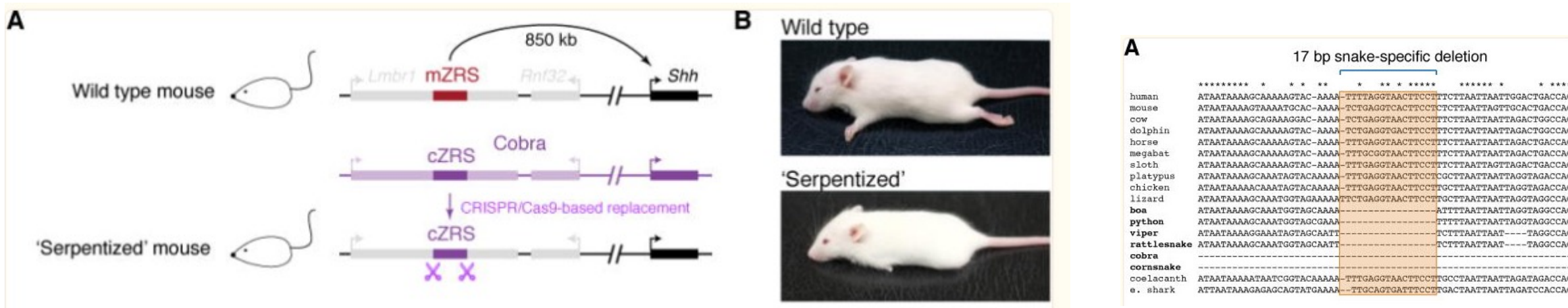
# 昆虫翅膀起源的evo-devo解释



对于昆虫翅膀起源的问题，一些生物学家认为，翅膀是无翼昆虫胸壁独立生长产物。第二种理论认为，翅膀来自祖先腿的分支——特别是来自水生祖先的鳃。

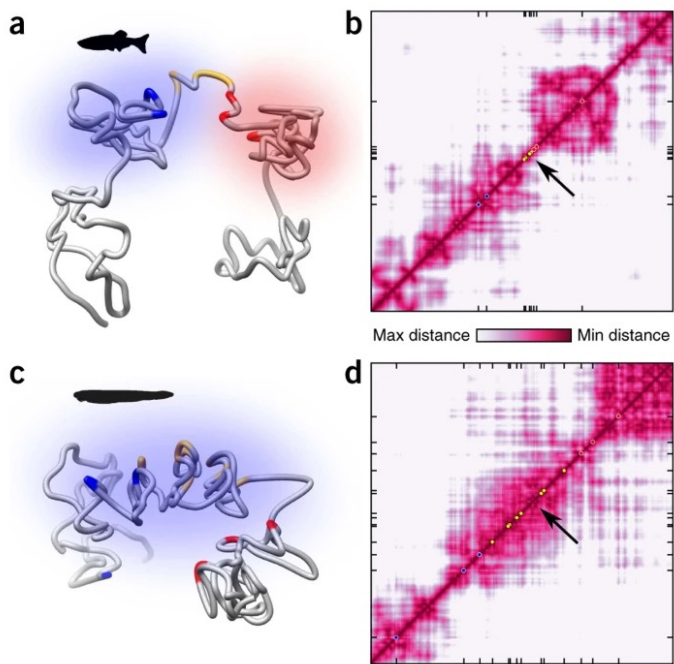
果蝇翅膀发育基因无翼 (Ap) 和小片 (nub) 被鉴定出来后，Stephen Cohen等人发现这两个基因在甲壳动物中的上肢 (鳃叶) 中表达。最有可能的解释是，这两个基因用于编码昆虫和甲壳动物共同祖先的鳃叶结构。因此，在昆虫中，祖先肢体的内外分支已经分离，外部分支的一部分移动到身体的上部并进化成翅膀，而内分支进化成一条无分支的行走腿。

# 脊椎动物的四肢演化



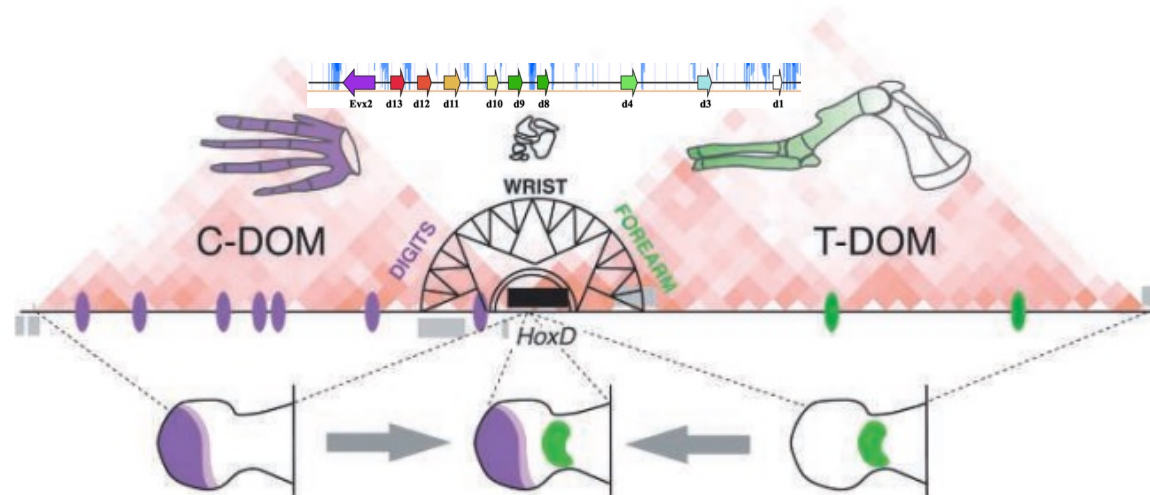
信号分子SHH在有颌脊椎动物基因组中的肢芽表达使其可以驱动四肢发育。Shh基因的肢芽特异性增强子ZRS在绝大部分脊椎动物中高度保守。而蛇类ZRS因失去其中17bp的转录因子ETS1结合位点而丧失四肢发育能力。该失活增强子也可以使小鼠因丧失Shh的肢芽特异性表达能力而四肢发育严重停滞。这说明有颌动物祖先获得ETS1→Shh调控关系是演化出四肢（偶鳍）的必要条件。

# 脊椎动物的四肢演化



四肢演化过程不仅需要相关信号分子建立时空特异性表达模式，同时也需要HoxB, HoxD等转录因子建立匹配的时空特异性表达模式。

文昌鱼的Hox簇的调控模式远比脊椎动物简单得多，因此其未获得肢芽特异性激活的表达特征。这说明了HoxD簇的调控模式是出现自有颌动物演化的新奇模式。

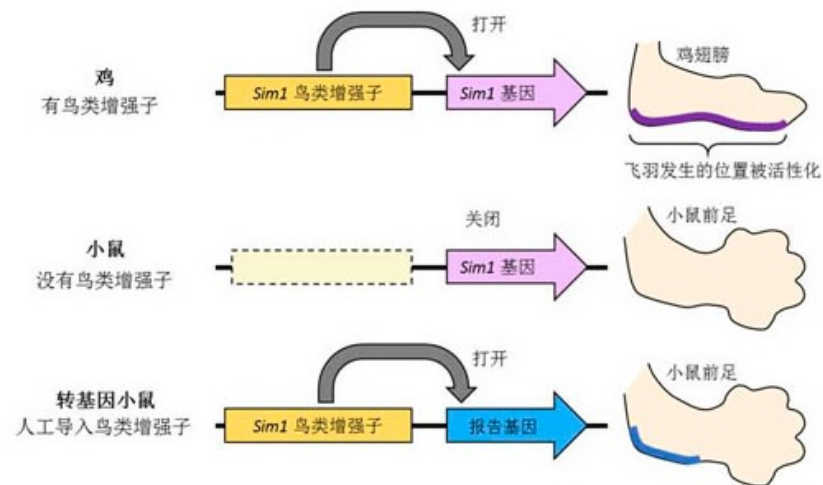


四肢和鳍之间最显著的区别在于附肢的远端区域，因为近端骨骼的图案在瓣鳍鱼类和四足动物之间基本相同。四肢有一组软骨内元素-手指和手腕或脚踝骨骼--它们看起来不像鳍状骨，功能也不同于鳍状骨。而发育生物学则给出了爪的形成来自全新的表达模式的分子证据。这种截然不同的HOXD基因表达模式被称为“第二阶段表达”。

# 脊椎动物的四肢演化



飞羽有一根坚硬的长羽轴，两边羽毛并不对称。飞羽着生在鸟的翅膀和尾巴上。



在四足动物发育出比鱼类祖先更复杂的四肢结构的基础上，鸟类的翅膀发育为其带来巨大的演化动力。我们能看到，鸟类的前后肢在形态结构与基因表达层面都存在明显差异。这种高度不对称发育背后也有调控机制的创新。鸟类Sim1基因获得前肢特异性调控元件为其翅膀发育编码羽毛蛋白的能力起决定性作用。



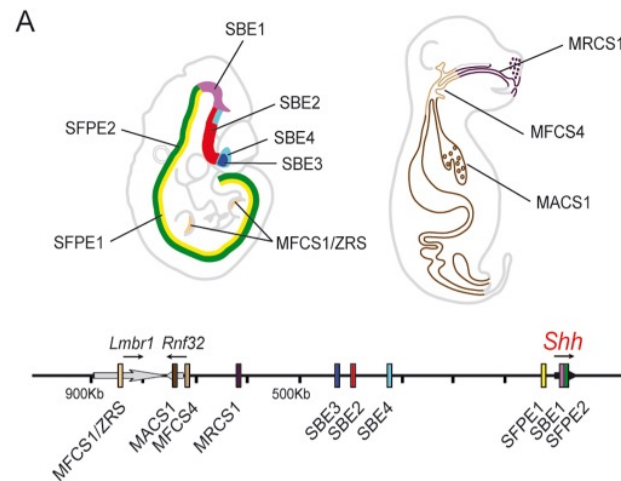
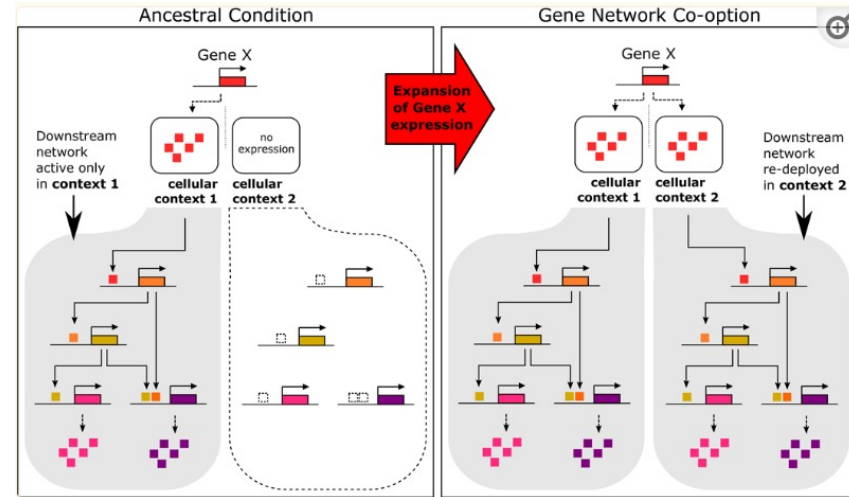
# Co-option：形态发育复杂性的来源

共同选择（co-option）是指进化过程中，在已知祖先中由确定调控功能的调控因子后来同时被部署在新位置或发育过程中的新时间的过程。

形态演化复杂性的来源就是调控基因获得新的时空特异性表达模式，这导致了新物种在其祖先的基本发育框架基础上又演化出新的复杂生理结构。

由于后生动物共享同一套遗传工具箱，而演化过程中调控关系不断累积，这就导致许多关键的发育基因都会有多个独立表达域来参与不同的发育过程。相关的顺式调控元件组合编码了发育的复杂性，关键发育基因附近往往具有一个包含了多个高度保守非编码元件的巨大基因沙漠，它们独立编码该发育基因不同的时空表达特性，此结构被称为基因组调控模块（genomic regulatory block）。

因此，弄清动物基因组非编码区如何编码基因表达的时空坐标是未来研究形态演化的基础。



# Sean Carroll对evolutionary bias的总结

- 1. 马赛克多效性
- 2. 祖先遗传复杂性
- 3. 同源基因功能等效
- 4. 深度同源性
- 5. 不寻常的基因复制
- 6. 异位性
- 7. 顺式调控元件模块化
- 8. 庞大的调控网络

# 讨论：比较基因组学VS分子发育生物学

## 比较基因组学

- 从遗传学发展而来
- 关注物种间基因组差异
- 致力于使用遗传多态性解释物种多样性
- 从基因型到表型的端到端映射
- 无法鉴定多个突变之间的等级关系

## 分子发育生物学

- 从胚胎学发展而来
- 关注个体内基因表达差异
- 致力于使用发育等级性解释形态复杂性
- 发育过程对形态差异的影响
- 发育过程的等级性决定了形态演化多样性的来源

# Evo-devo：我们为什么需要发育生物学方法研究形态演化？

- 基因型与表型的关系往往不是简单的映射
- 后生动物的表型复杂多样，但基因只有2万左右，而且所有后生动物使用同一套遗传工具箱完成发育，这说明编码复杂生理结构的能力并不来自于基因多样性，而是调控模式的多样性
- 大多数基因都并不在所有细胞中表达，只有建立起特定的表达模式才能发挥特定的生理功能，因此研究其调控特征才能充分解释其功能建立的演化来源
- 大多数基因组差异贡献自非编码区，不考虑其发挥何种特异性调控功能则无法弄清大部分基因组变异对表型的影响