

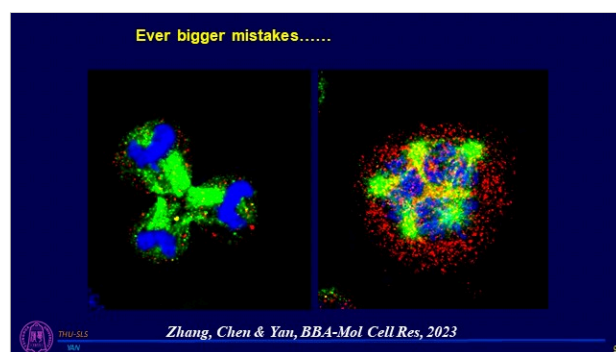
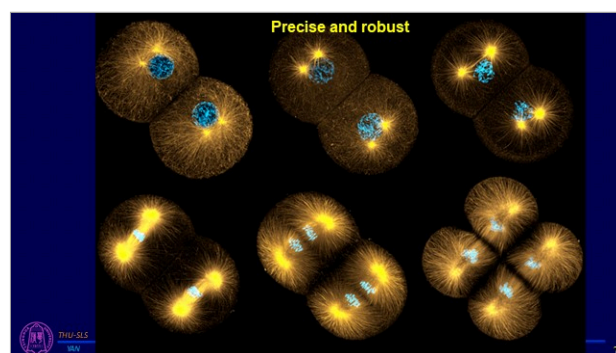
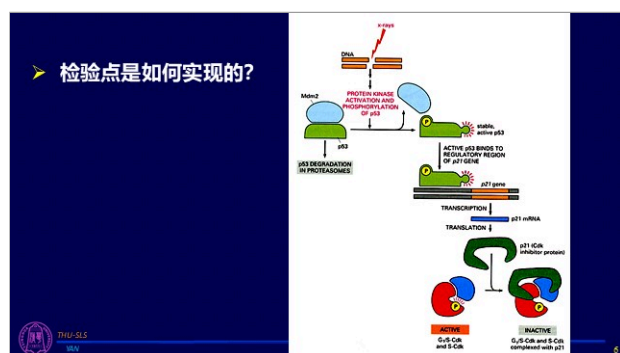
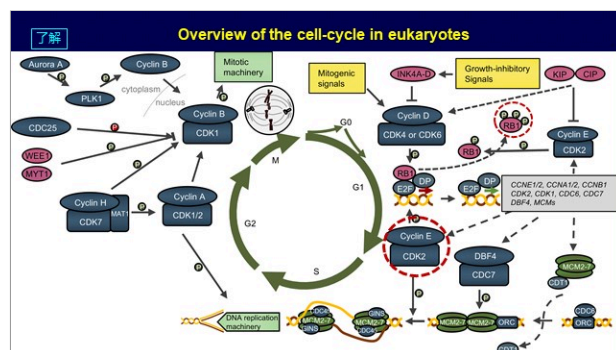
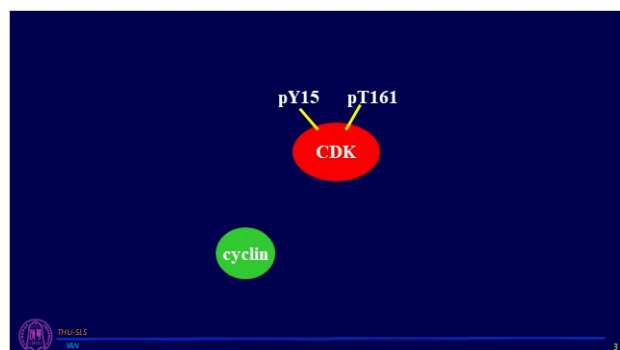
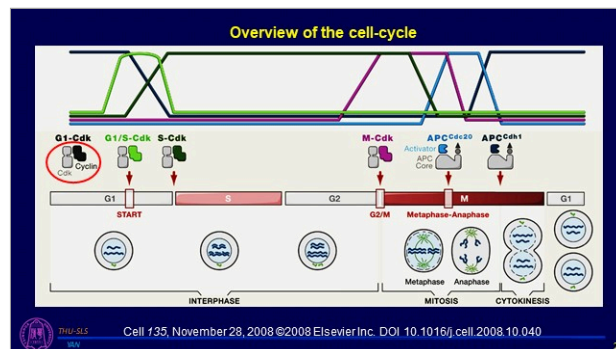
现代生物学导论

X 分化和发育

(书上第六章)

闫永彬
ybyan@tsinghua.edu.cn
清华大学 生命科学学院

THU-SLS



Human reproduction is remarkably inefficient, with abnormalities in the **karyotype** thought to be an important cause of developmental failure.

Cell
Volume 185, Issue 16, 4 August 2022, Pages 3988–3997.e20

article
Replication stress impairs chromosome segregation and preimplantation development in human embryos

了解

THU-SLS
SNU

10.1 细胞分化与个体发育

人:
~ 10^{14} 细胞,
>200 细胞类型

THU-SLS
SNU

基础生命科学》第2版 6-3

THU-SLS
SNU

■ 蛙受精卵能分化成多种细胞类型?

■ 细胞分化的分子机制?

■ 细胞分化的关键?

THU-SLS
SNU

10.1.1 细胞全能性

A. 16-18世纪以前, 先成论
N. Hartsoeke

B. 18世纪, Wolff
生物是从受精卵逐步发育分化而来

THU-SLS
SNU

C. 19世纪末, W. Roux

蛙或蝾螈

镶嵌学说
零件装配机器的过程

THU-SLS
SNU

实验结果说明——

■ 个体发育过程中细胞发挥的潜能逐渐减少

■ 遗传物质丢失了?

THU-SLS
SNU

D. 19世纪末, H. Driesch

海胆

无法解释零件竟然能变成机器!

THU-SLS
SNU

实验结果说明——

- 个体发育过程中细胞发挥的潜能逐渐减少
- 分裂2次的胚胎细胞仍具有发育成个体的能力
- 分裂>2次的?



19

E. 1920s, H. Spemann

1. 用头发将受精卵分成有核两部分, 中间有很细的细胞质相连
2. 有核一半分裂形成16-32个细胞后, 将一个分裂核挤入无核部分中
3. 拉紧头发完全分开——

都发育成正常胚胎



20

实验结果说明——

- 个体发育过程中细胞发挥的潜能逐渐减少
- 分裂2次的胚胎细胞, ✓
- 分裂>2次的胚胎细胞仍具有发育成个体的能力
- 分裂n次的体细胞?

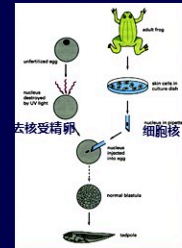


21

F. 1952-70s, 核移植技术-两栖类

J.B. Gurdon

Gurdon JB, Elsdale TR, Fischberg M (1958). Sexually Mature Individuals of *Xenopus laevis* from the Transplantation of Single Somatic Nuclei. *Nature* 182:64-65.



22

G. 1963-80s, 核移植技术-鱼类

- 童弟周, 叶毓芬. 脊椎动物细胞核移植. 动物学报, 1963, 15:151
- 童弟周, 叶毓芬, 陆德裕. 鱼类不同亚科间的细胞核移植. 动物学报, 1973, 19: 201



童弟周

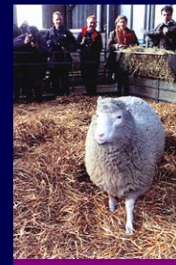


23

H. 1997, Dolly

- 277 核移植,
- 29 发育成8细胞分裂球
- 13 移入受体羊
- 1 Dolly

Wilmut J, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ and Campbell KHS (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385:810-813.



The sheep star: Dolly



24

H. Dolly之后.....



鼠 1998 美国



牛 1998 美国



猪 2000 美国



兔 2002 法国



猫 2002 美国



狗 2005 韩国



猴 2017 中国



25

克隆和新的基因技术能给人类带来什么?
弗利肯斯坦?

- 成功率低
- 基因再程序化异常
- 不可控的风险
- 各国严禁人生殖细胞操作
- 科学共同体的担当



26

实验结果说明——

- 个体发育过程中细胞发挥的潜能逐渐减少
- 分裂2次的胚胎细胞, ✓
- 分裂>2次的胚胎细胞, ✓
- 分裂n次的体细胞仍具有发育成个体的能力
- 植物细胞?



27

I. 1950s, 植物细胞

F.C. Steward

胡萝卜根的韧皮细胞



28

实验结果说明——

- 分裂2次的胚胎细胞, ✓
- 分裂>2次的胚胎细胞, ✓
- 分裂n次的动物体细胞, ✓
 - 两栖类, ✓
 - 鱼类, ✓
 - 哺乳类, ✓
- 植物体细胞, ✓
- 细胞全能性: 细胞经分裂和分化后仍然具有产生完整有机体的潜能或特性——基因组保持相同。



29

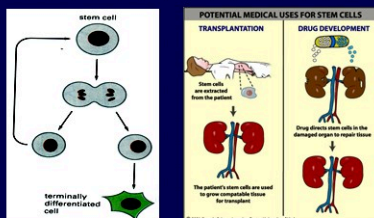
从细胞全能性的角度来理解细胞分化——

- 细胞分化 (Cell differentiation): 细胞经历从全能到多能再到专能, 彼此间在结构、功能和形态产生稳定性差异的过程。
 - 多能性——干细胞
 - 专能性——终末分化细胞/特定类型细胞

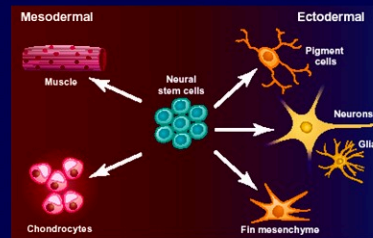


30

干细胞 (stem cell)



31

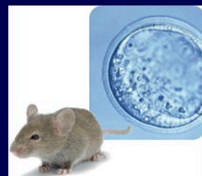


Regeneration of new tissues from our own cells will **not** be far behind

Science, December 6, 2002: 1901



32



four genes that can convert cells from a mouse tail tip into cells resembling ES cells, which are usually derived from mouse embryos such as that pictured here. (Yamanaka's group/山中伸弥) Science 7 July, 2006

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human
利用这类细胞来人工培养出那些均一型的器官
Cell, 30 November, 2007

Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) from Human Somatic Cells. (Yu et al., USA)

Science, 23 November, 2007



33

细胞分化的特点

- 个体正常发育过程中——
 - 细胞数目增加——有控制的细胞分裂
 - 细胞类型的增加——有序的细胞分化
 - 细胞分化过程中基因组(DNA)保持相同!
- 细胞分化的关键在于——
 - 特异性蛋白质的合成(Protein)
 - 基因选择性表达(RNA)



35

10.1 细胞分化与个体发育

10.1.2 细胞分化 (cell differentiation)

- 细胞分化是基因选择性表达的结果
- 组织特异性基因(奢侈基因)与管家基因
 - Tissue-specific genes (luxury genes), House-keeping genes
 - 管家基因是所有细胞中均要表达的一类基因, 其产物对维持细胞基本生命活动是必需的
 - 组织特异性基因是不同的细胞类型进行特异性表达的基因, 其产物赋予各种类型细胞特异的形态结构特征与特异的生理功能
 - 细胞分化是组织特异性基因在时间和空间上差异表达



37

❖ 细胞分化分子机制——基因的选择性表达

调节基因



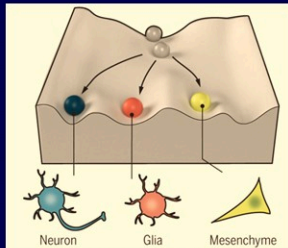
组合调控

几种基因调节蛋白以不同的组合调节不同的专一基因表达, 产生不同的细胞分化。



38

Cell fate decisions during development



<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aax7917>



39

MyoD的发现

- 1987年美国Fred Hutchinson癌症研究中心Harold Weintraub实验室
- Hypothesis: 一个基因对细胞命运是否起到充分的作用?
- 有一种成纤维细胞(称C3H10T1/2), 在一种药物处理下, 不知为什么, 会变成成肌细胞 myoblasts。



40

第一步: 细胞命运是由基因决定的

Cell
Volume 51, Issue 6, 24 December 1987, Pages 1007-1020

Article
Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts
Robert L. Davis, T. Harold Weintraub, Andrew B. Lassar



41

第二步: 确定决定细胞命运的相关基因 Myogenic determination gene

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 86, pp. 5454-5458, July 1989
Developmental Biology

Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver, and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD
(muscle regulatory gene/MyoD retrovirus)

HAROLD WEINTRAUB, STEPHEN J. TAPSCOTT, ROBERT L. DAVIS, MATTHEW J. TRAYER, MOHAMMED A. ADAM, ANDREW B. LASSAR, AND A. DUSTY MILLER



42

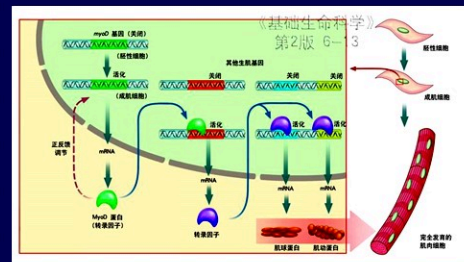
第三步: 探索细胞命运决定相关基因的调控机制

Cell
Volume 58, Issue 2, 28 July 1989, Pages 241-248

Article
Positive autoregulation of the myogenic determination gene MyoD1
Matthew J. Trayer, Stephen J. Tapscott, T. Robert L. Davis, T. Wooding E. Wright, Andrew B. Lassar, T. Harold Weintraub



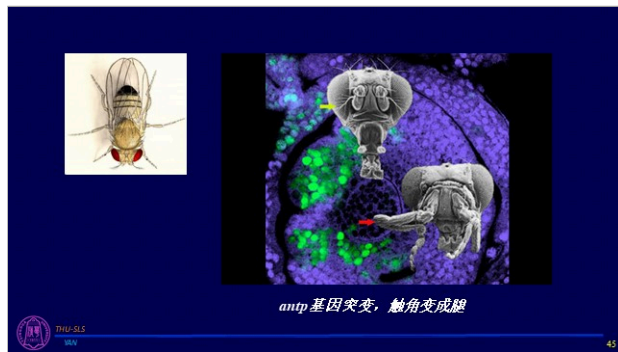
43



主导基因 myoD 对肌肉细胞分化的调控



44



2012-10-26 饶毅：
取其精华 去其失误：析2012年诺贝尔奖
<http://blog.sciencenet.cn/blog-2237-626274.html>

- 1995瑞士巴塞尔生物中心的Walter Gehring实验室发现果蝇中，用一个基因可以诱导眼睛产生，果蝇的这个基因称为 *eyeless*，它在脊椎动物的类似基因称为 *Pax6*。
- 通过转基因将它表达于身体其他部分，可以在多个部位长出眼睛，如翅膀上、腿上（Halder, Callaerts and Gehring 1995）。这表明，通过单个基因可以改变一些细胞的命运导致一个器官的形成，至少在果蝇如此。
- 可惜的是，在脊椎动物、哺乳动物，还没有找到用单个、或多个基因制造组织、器官的方法，人造生物器官的梦想还需要努力。

LETTER
doi:10.1038/nature13485

WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis

Hong Ouyang^{1,2}, Yuanhao Xue¹, Ying Lin^{1,3}, Xiaohui Zhang¹, Lei Xi^{1,2}, Sherrina Patel¹, Huimin Cui^{1,2}, Jing Luo¹, Meixia Zhang¹, Ming Zhang¹, Yang Yang¹, Gen Li¹, Hairi Li¹, Wei Jiang¹, Emily Yeh¹, Jonathan Lin¹, Michelle Pei¹, Jia Zhu¹, Guojun Cao¹, Liangfang Zhang^{1,2}, Benjamin Yu^{1,4}, Shaocun Chen^{1,4}, Xiang-Dong Fu^{1,2,3,4}, Yishi Liu¹ & Kang Zhang^{1,2,3,4}

Nature volume 511, pages 358–361 (2014)

npj Regenerative Medicine
www.nature.com/npjregenmed

ARTICLE OPEN
Check for updates

Modeling congenital cataract in vitro using patient-specific induced pluripotent stem cells

Danni Lyu^{1,2}, Lifang Zhang^{1,2}, Zhenwei Qin¹, Shuang Ni¹, Jiayong Li¹, Bing Lu¹, Shengjie Hao¹, Qiaomei Tang¹, Houfa Yin¹, Zhijian Chen¹, Yong-Sin Yan¹, Junfeng Ji¹, Jiliang He¹, Andras Nagy^{1,2}, Qiuli Fu^{1,2} and Ke Yao^{1,2}

人类类器官organoids——人类生物学和医学研究的模型系统
Nature: doi.org/10.1038/s41580-020-0259-3

At the moment, organoids are too simple for any of that, but they are suitable as models for research.

<https://www.nature.com/articles/nmeth.4307>

Cell identity as a transcription-factor-driven emergent property

Modifiers: Soluble factors (e.g. cytokines), Cell-to-cell contacts, Metabolites, Others

Components: 3D conformation, Epigenome, Tfs, Transcriptome

Emergent property: Cell identity

Nature volume 569, pages 345–354 (2019)
<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1182-7>

Cell types

Cell 1, Cell 2, ..., Cell n

A. Cell-type specific Transcription Machinery

ESCs, EBs, Spermatogonia, Spermatids, Adipocytes, Neurons

1. Cell. 2014 Mar 27; 157(1): 13–25. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.009
2. Nat Rev Genet. (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00526-0>

Cell identity as a transcription-factor-driven emergent property

Nature Reviews Molecular Cell Biology volume 17, pages 183–193 (2016)

Pluripotent, Intermediate (progenitor), Differentiated

Transdifferentiation

Direct cell conversion: Fibroblast + MYO → Myoblast, Myeloblast + GATA1 → Megakaryocyte, eosinophil, erythrocyte, B lymphocyte + CEBP → Macrophage

到底是什么决定了细胞的状态???

到底是什么决定了一个细胞表达哪些
基因不表达哪些基因???

各种内在和外在因素综合作用，最终
会导致遗传物质状态的变化，从而使
得基因表达谱改变



THU-SLS

2019

54

2018年11月23日，
清华大学孟安明院
士研究与陶庆华
教授研究组在《科
学》(Science)杂
志合作发表了题为
《母源因子Huluwa
通过 β -catenin决定
脊椎动物胚胎体轴》



THU-SLS

2019

<http://science.sciencemag.org/content/362/6417/eaat1045>

55