

现代生物学导论

X 细胞分化和个体发育

(书上第六章)

闫永彬

ybyan@tsinghua.edu.cn

清华大学 生命科学学院



THU-SLS

YAN

学习生命科学到底有木有用呢？

My point: 在大学里仔细观察和体会时代的潮流，避免被时代的车轮扔下来。。。



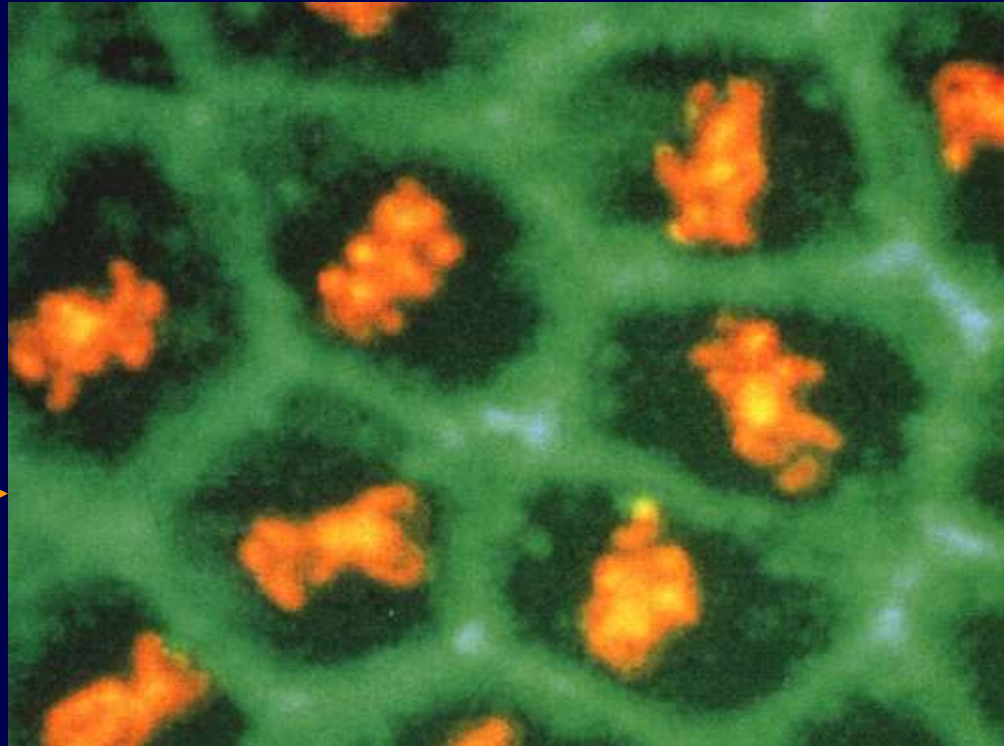
生命学院李雪明，电子系沈渊和计算机系杨广文三个研究组合作



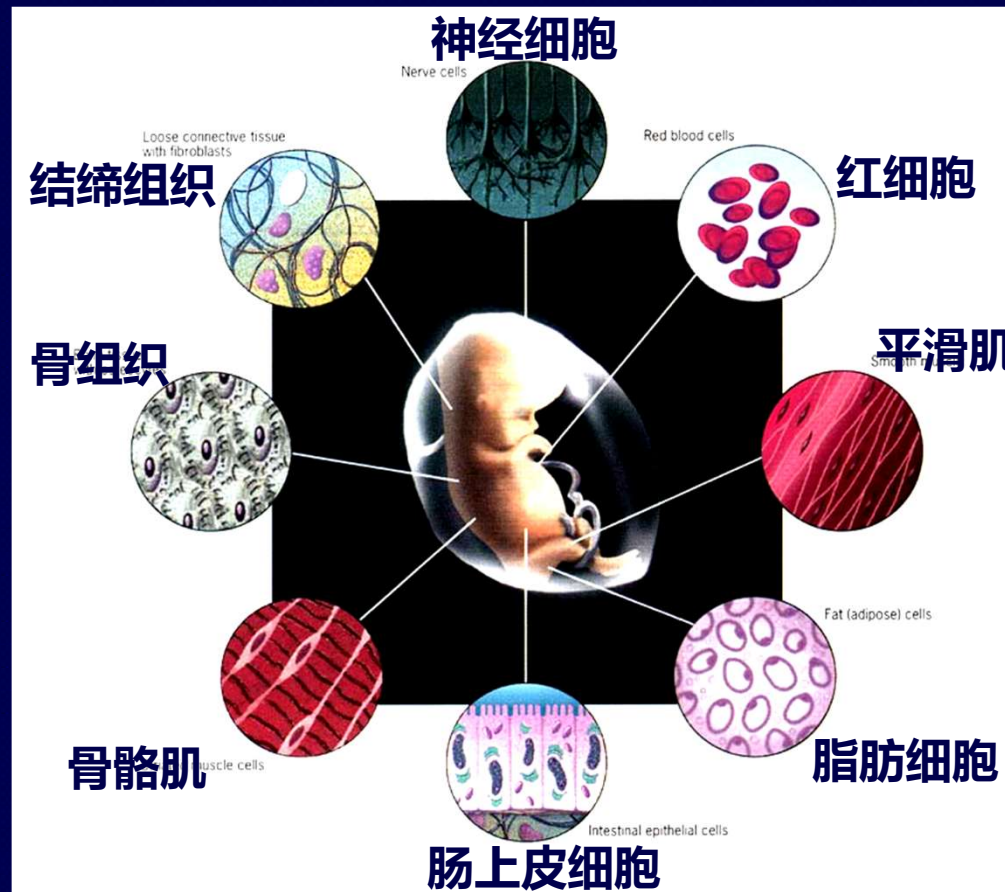
细胞周期同步化 (Synchronization of cell)

Early embryo in most invertebrates and a few vertebrates

果蝇早期胚胎



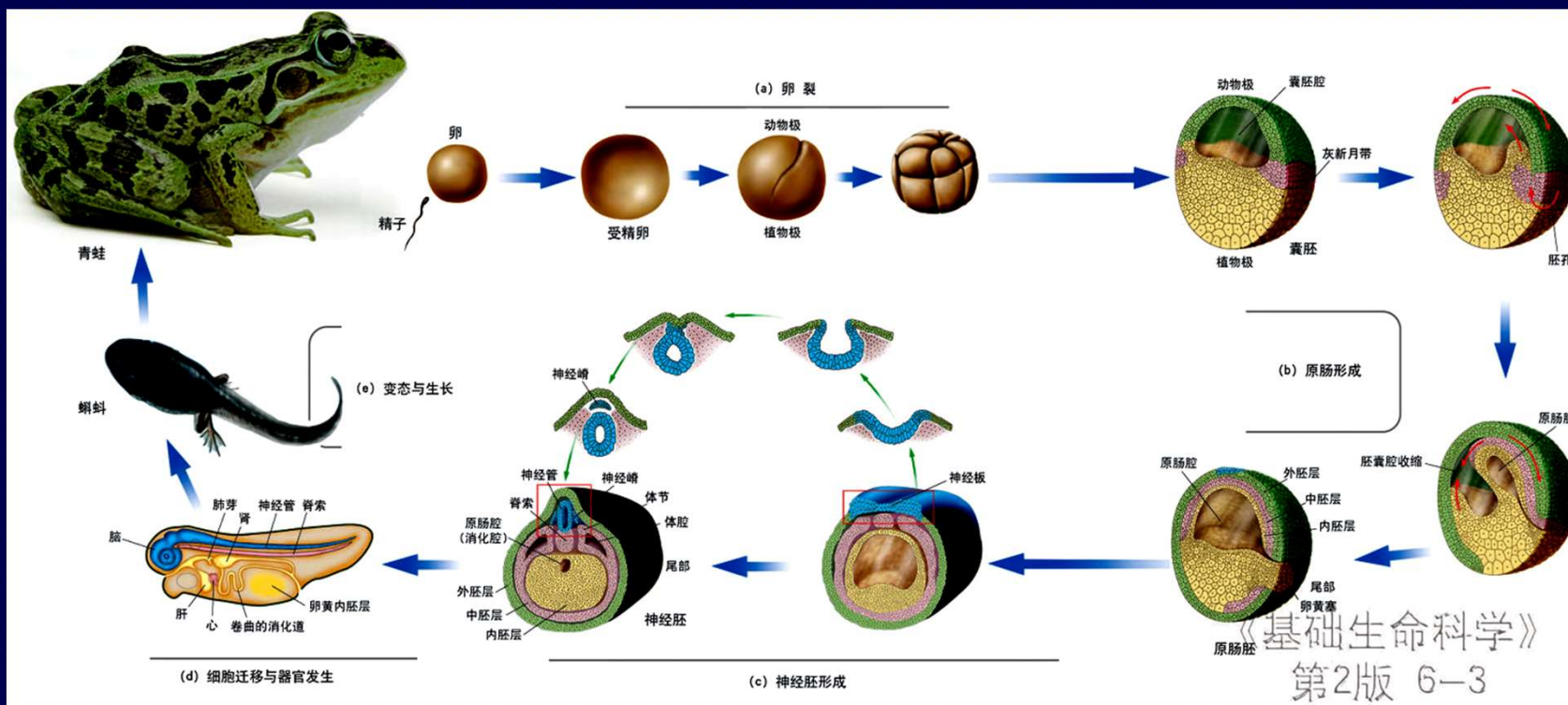
11.1 细胞分化与个体发育



人:
~ 10^{14} 细胞,
>200 细胞类型



蛙受精卵发育的过程



蛙受精卵发育的过程

- 一种细胞如何形成多种细胞类型？
- 细胞分化的分子机制？
- 细胞分化的关键？



11.2 细胞全能性

A. 16-18世纪以前，先成论

B. 18世纪，Wolff，生物是从受精卵逐步发育分化而来

C. 19世纪末，W. Roux，镶嵌学说

D. 19世纪末，H. Driesch，无法解释零件能变成机器！

E. 1952-70s，核移植技术-两栖类

F. 1963-80s，核移植技术-鱼类

G. 1997，Dolly

H. 1950s，植物细胞

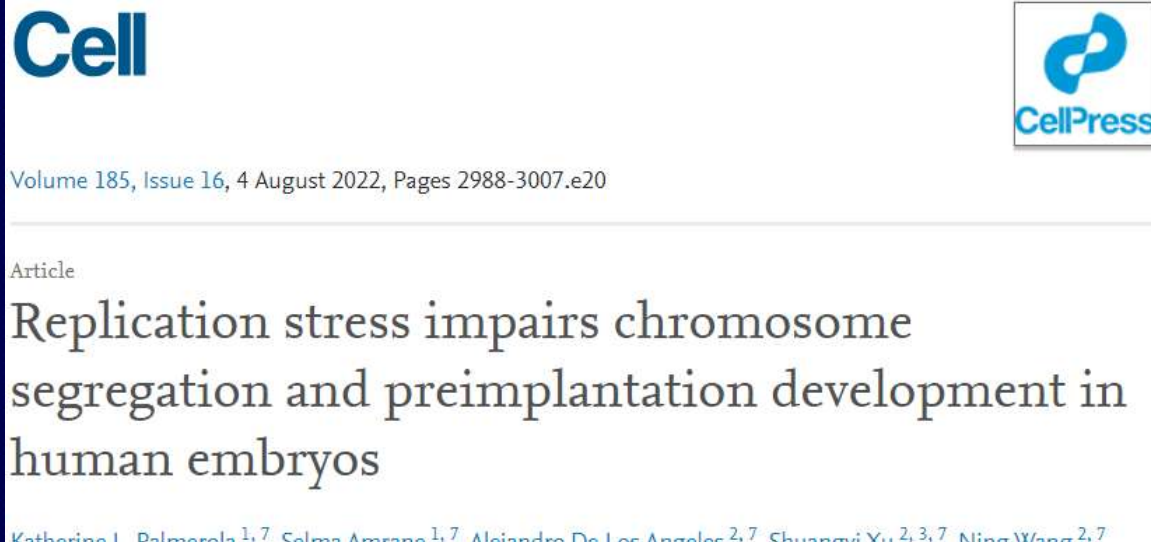


克隆能给人类带来什么？ 人兽怪胎？

- 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



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

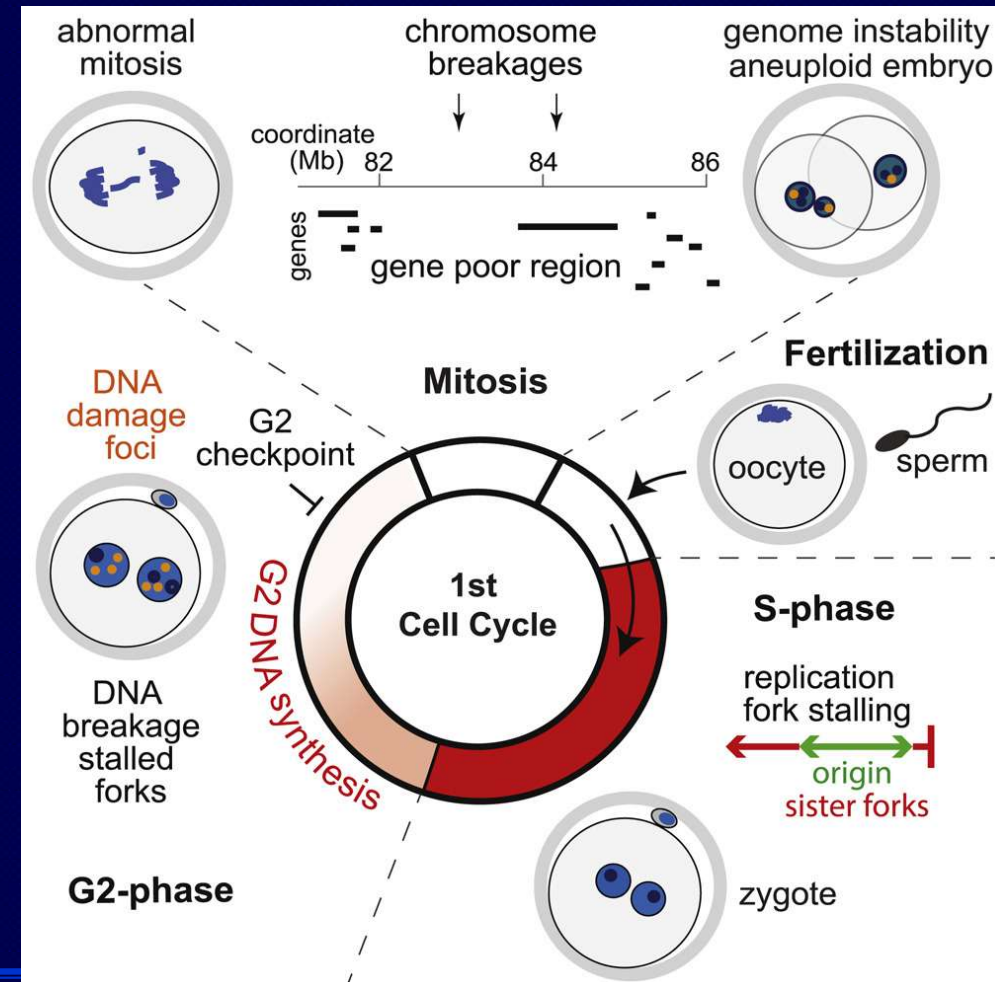


了解



THU-SLS

YAN



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。**



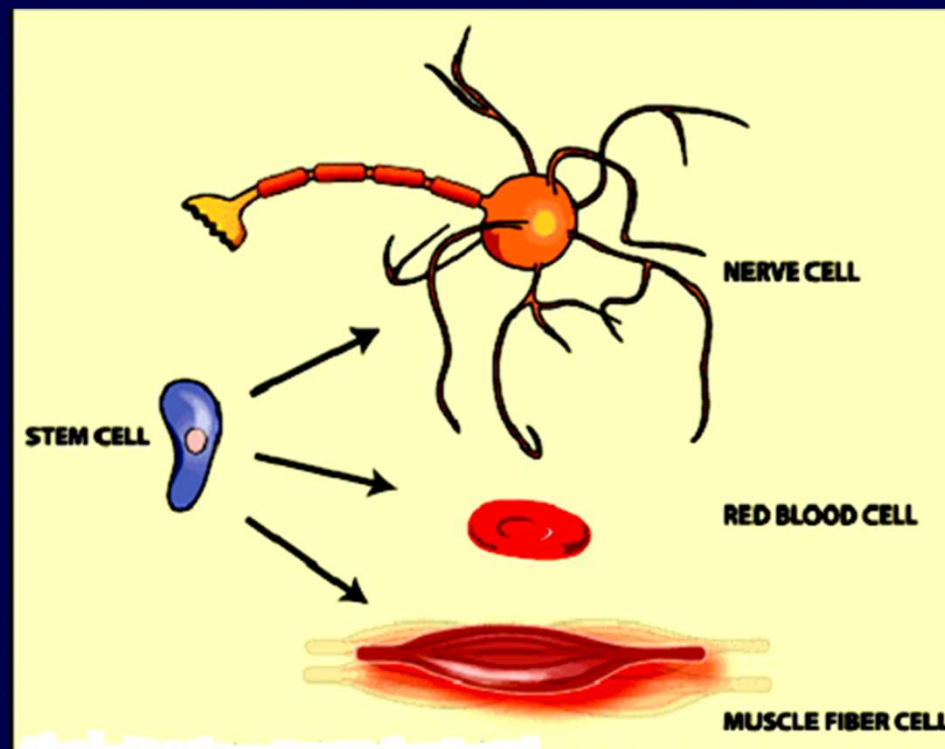
从细胞全能性的角度来理解细胞分化——

- **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



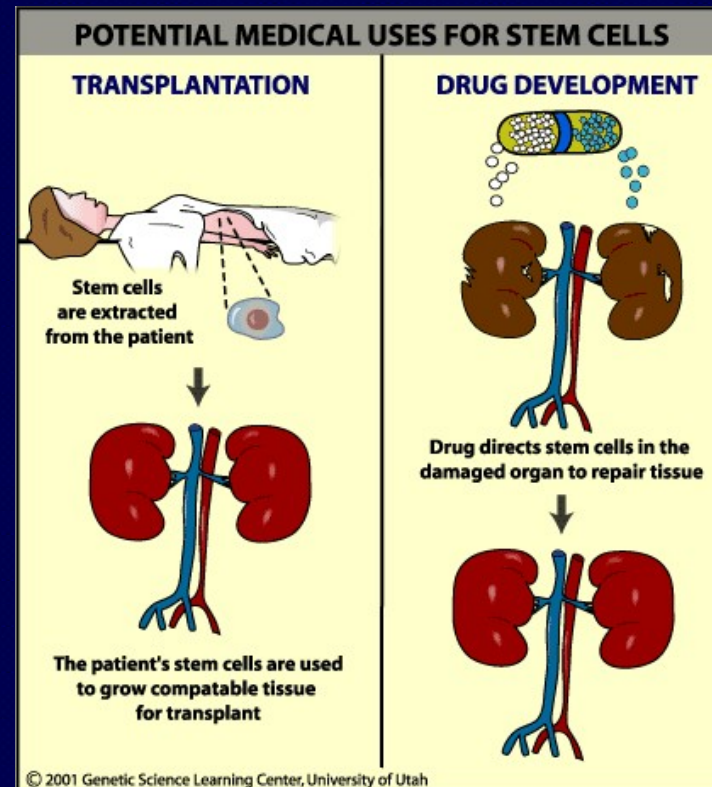
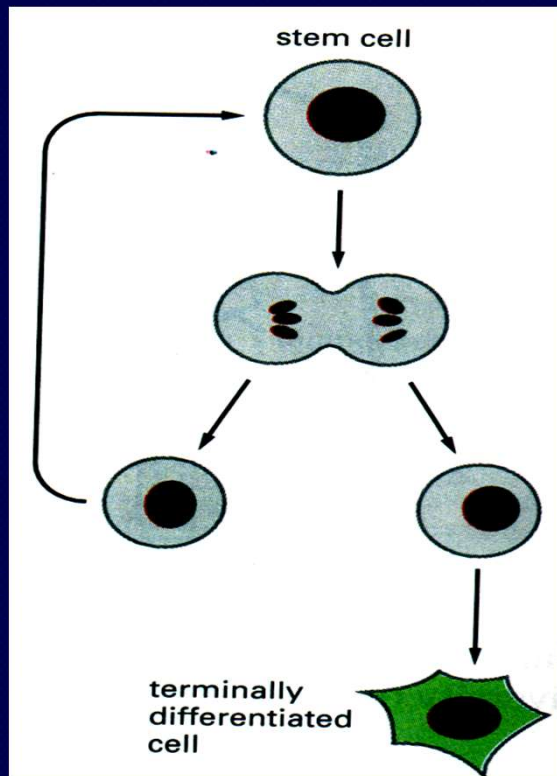
11.3 干细胞 (stem cell)

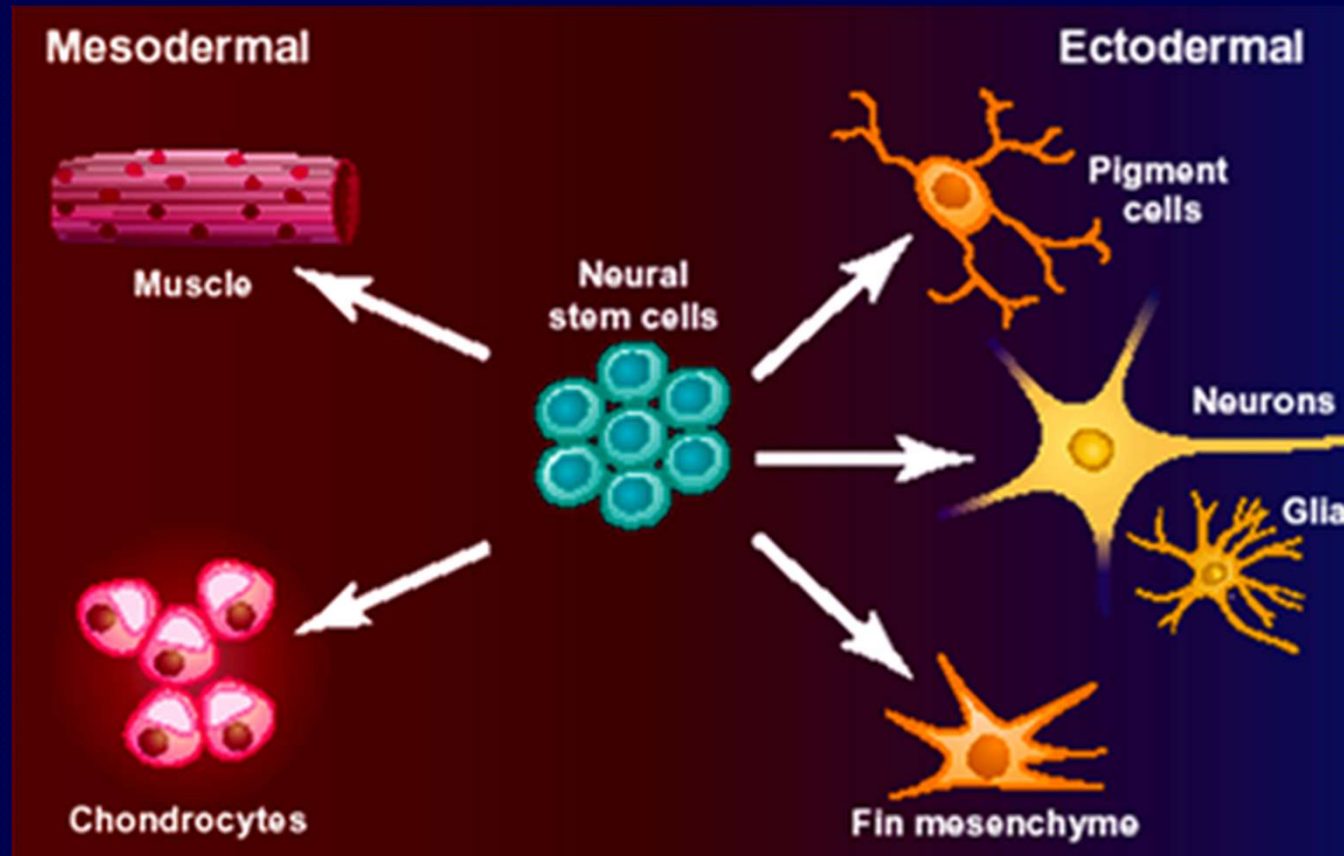
(高等) 动物细胞随着胚胎的发育, 体细胞逐渐丧失发育成个体的能力, 仅具有分化成有限细胞类型及构建组织的潜能, 成为多潜能性, 这种细胞成为干细胞。



干细胞 (stem cell)

Has two abilities: (1)Self-renewing (2)Differentiating

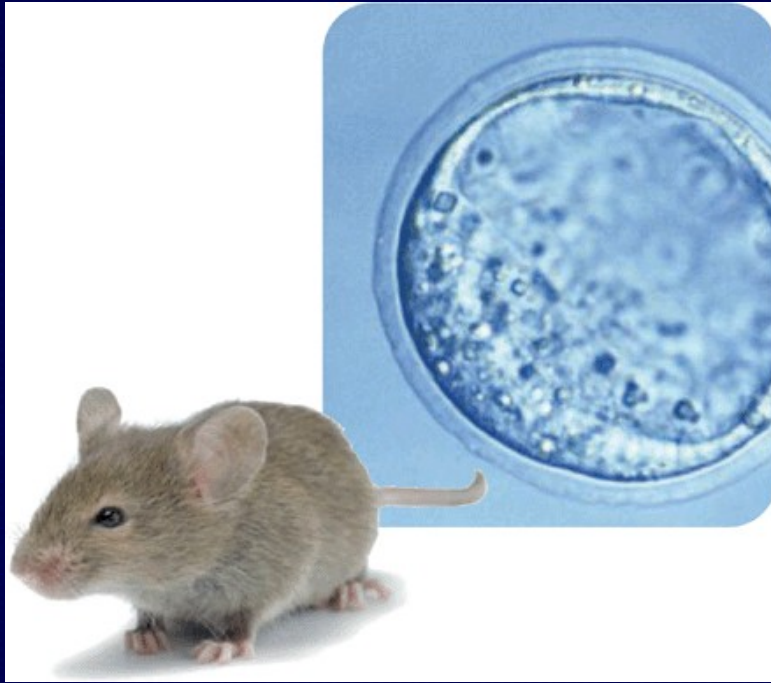




Regeneration of new tissues from our own cells will not be **far** behind

Science, December 6, 2002: 1901





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'group)

Science 7 July, 2006

**2012: 利用这类细胞来人工培养出那些均一
型的器官恐怕还有很长的路要走!**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



Photo: U. Montan
Sir John B. Gurdon
Prize share: 1/2



Photo: U. Montan
Shinya Yamanaka
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka *"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"*



了解

2012-10-26 饶毅:

取其精华 去其失误: 析2012年诺贝尔奖

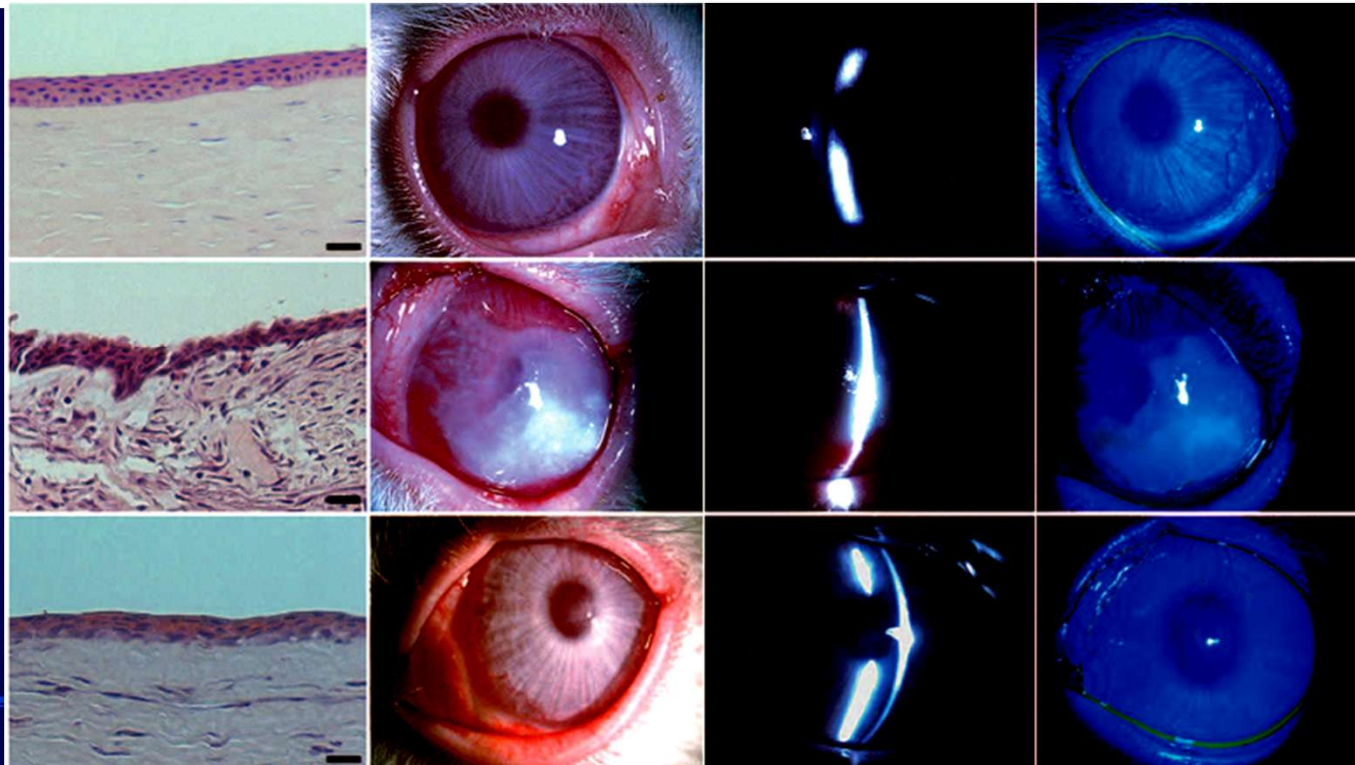
<http://blog.sciencenet.cn/blog-2237-626274.html>

- 1995瑞士巴塞尔生物中心的Walter Gehring实验室发现在果蝇中, 用一个基因可以诱导眼睛产生, 果蝇的这个基因称为*eyeless*、它在脊椎类动物的类似基因称为*Pax6*。
- 通过转基因将它表达到身体其他部分, 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——12年之后发展迅速



WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis

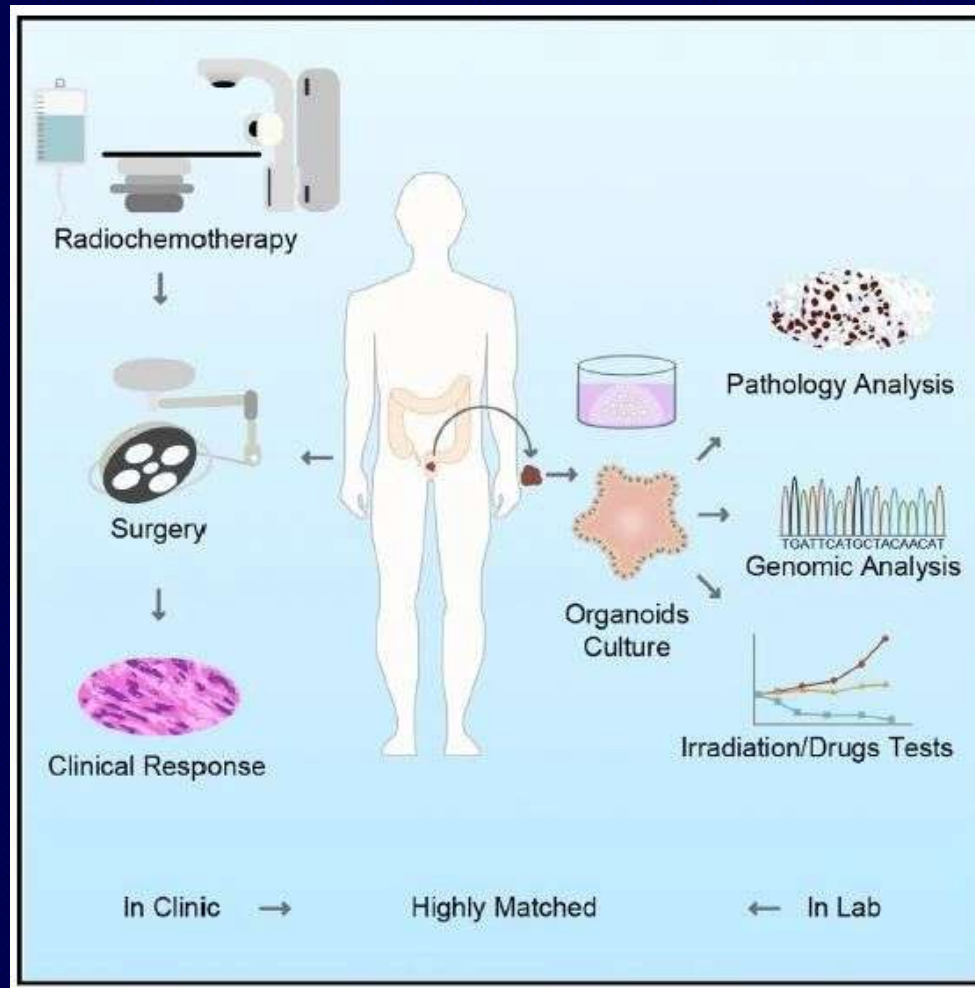
Hong Ouyang^{1,2}, Yuanchao Xue³, Ying Lin^{1,2}, Xiaohui Zhang^{2†}, Lei Xi^{1,2}, Sherrina Patel², Huimin Cai^{4,5}, Jing Luo², Meixia Zhang⁴, Ming Zhang⁴, Yang Yang^{2†}, Gen Li⁴, Hairi Li³, Wei Jiang⁴, Emily Yeh², Jonathan Lin², Michelle Pei², Jin Zhu², Guiqun Cao⁴, Liangfang Zhang^{2,6}, Benjamin Yu^{7,8}, Shaochen Chen^{2,6}, Xiang-Dong Fu^{2,3,8}, Yizhi Liu¹ & Kang Zhang^{1,2,4,8,9}



了解

人类类器官organoids——人类生物学和医学的模型系统

Nature: doi.org/11.1038/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>



THU-SLS

YAN

我国首个《干细胞通用要求》发布

今天(11月22日),我国首个《干细胞通用要求》(以下简称“要求”)在北京发布。该要求围绕干细胞制剂的安全性、有效性及稳定性等关键问题,建立了干细胞的供者筛查、组织采集、细胞分离、培养、冻存、复苏、运输及检测等的通用要求,有望推动干细胞领域的规范化和标准化。

中国细胞生物学干细胞生物学分会会长、中国科学院动物研究所所长周琪院士在发布会上指出:“经过多年发展,我国干细胞领域呈现百花齐放、百家争鸣的状态,逐渐从基础研究走向临床。应用中存在异质性及其带来的安全性威胁,亟待行业准则的建立。”

为此,中国细胞生物学学会干细胞生物学分会领导下,北京干细胞库、中国标准化研究院和中国计量科学研究院等单位参照国内外相关规定,并征询干细胞领域多方专家的建议共同起草制订,经广泛征求意见,最终修订发布该要求。

当前,干细胞在应用上进入发展瓶颈。以干细胞治疗黄斑变性为例,已有两例科学研究显示,用于治疗干细胞中可能含有有“收缩能力”的细胞、操作中使用的酶没有完全清除,导致了对视网膜和眼球结构的伤害。“根本原因在于标准的缺失,干细胞在使用中存在异质性。”标准工作组组长、中科院动物研究所研究员赵同标介绍。



- 2015年8月21日，国家卫生计生委与食品药品监管总局根据《干细胞临床研究管理办法（试行）》，共同组织制定了《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》。
- 2016年12月16日，国家食品药品监督管理总局药品审评中心对外发布了《细胞制品研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》，目前尚未被审议通过。意见稿中提到，当细胞治疗产品属于干细胞及多潜能细胞等情况时，建议开展更多的临床前研究。
- 为了推动我国干细胞临床转化工作，战略性先导科技专项、国家重点研发计划等先后启动了干细胞相关研究专项。但是，干细胞在稳定性和疗效上的特殊性，成为我国在干细胞医疗产品审评审批方面始终没有“破冰”的学术原因之一。
- “细胞治疗疗效是不确定的。”国家重点研发计划“干细胞及转化研究”专项专家组副组长王小宁表示，很大程度上是通过改变体内微环境产生继发效应实现疗效，有很强的个体差异性，“虽然罕见，但出现过不知道促发了什么，直接促进肿瘤生长的情况。”
- 此外，“活细胞的状态在不断变化，批次和生长阶段都会有差异。”左为说，因此现行的药审规程在一定程度上并不适用于干细胞领域。



第4次会议：我国会不会出现类似干细胞乱象的基因编辑乱象？

Session 4: Will there be disorder of gene editing like stem-cell chaos in mainland China?

地点：光华楼四楼第四会议室

11月17日 09:10-10:30

09:10-10:30	主持人：雷瑞鹏（华中科技大学）	
09:10-10:10	就基因编辑是否会在我国形成类似干细胞乱象那样的情况展开辩论	王洪奇（山西大学） 贾平（四川大学/St.Mary University） 睢素利（北京协和医学院） 谢广宽（北京大学） 张迪（北京协和医学院） 贺建奎（南方科技大学） 及其他与会者



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)



■ 分子杂交技术检测基因及其表达

	总 DNA			总 RNA		
	输卵管细胞	成红细胞	胰岛细胞	输卵管细胞	成红细胞	胰岛细胞
卵清蛋白基因	+	+	+	+	-	-
β -珠蛋白基因	+	+	+	-	+	-
胰岛素基因	+	+	+	-	-	+
实验方法	Southern 杂交			Northern 杂交		



11.4 细胞分化 (cell differentiation)

11.4.1 细胞分化是基因选择性表达的结果

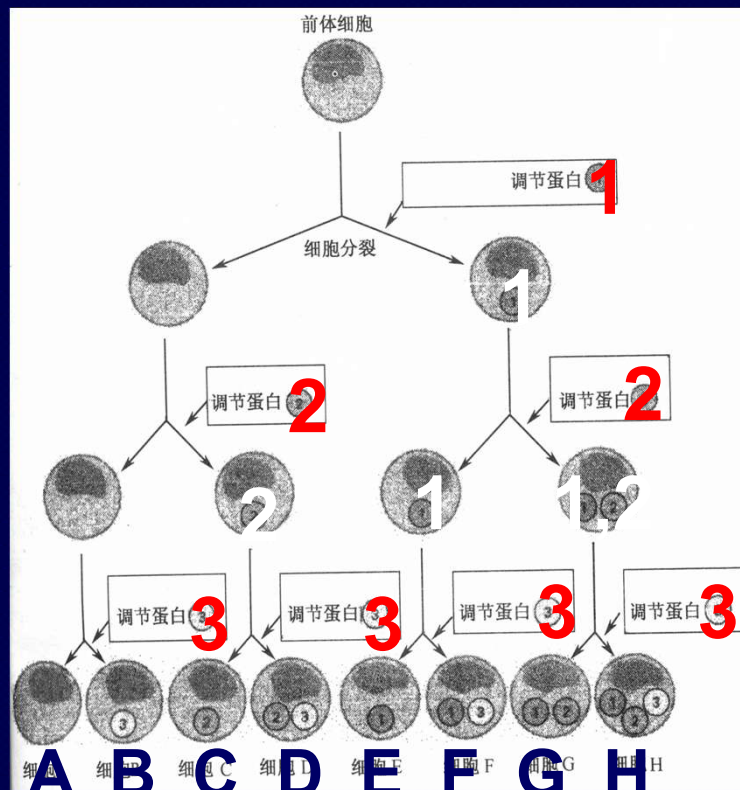
■ 组织特异性基因(奢侈基因)与管家基因

- 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



细胞分化分子机制---基因的选择性表达

How? ——调节基因



组合调控

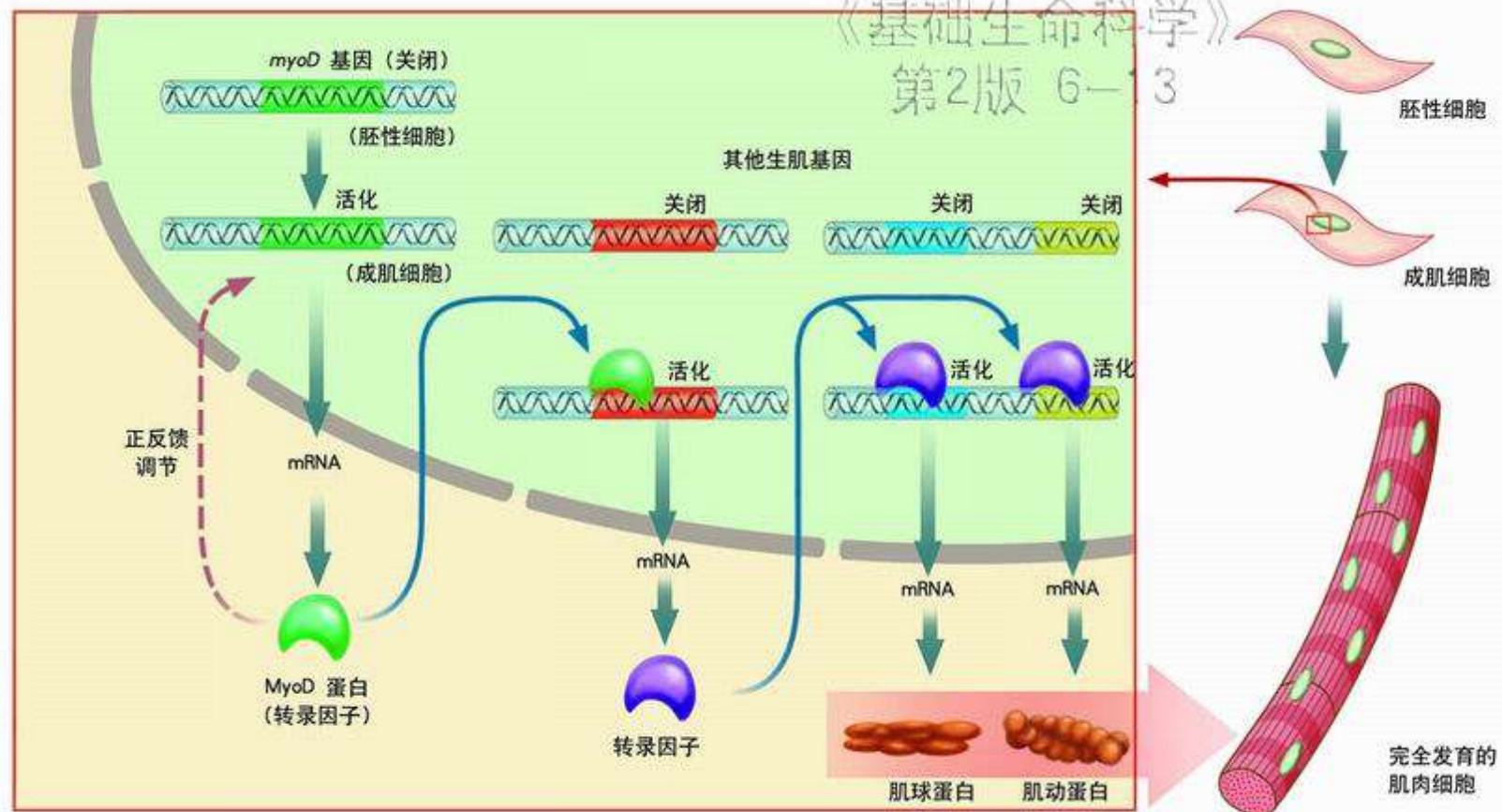
几种基因调节蛋白以不同的组合调节不同的专一基因表达，产生不同的细胞分化。



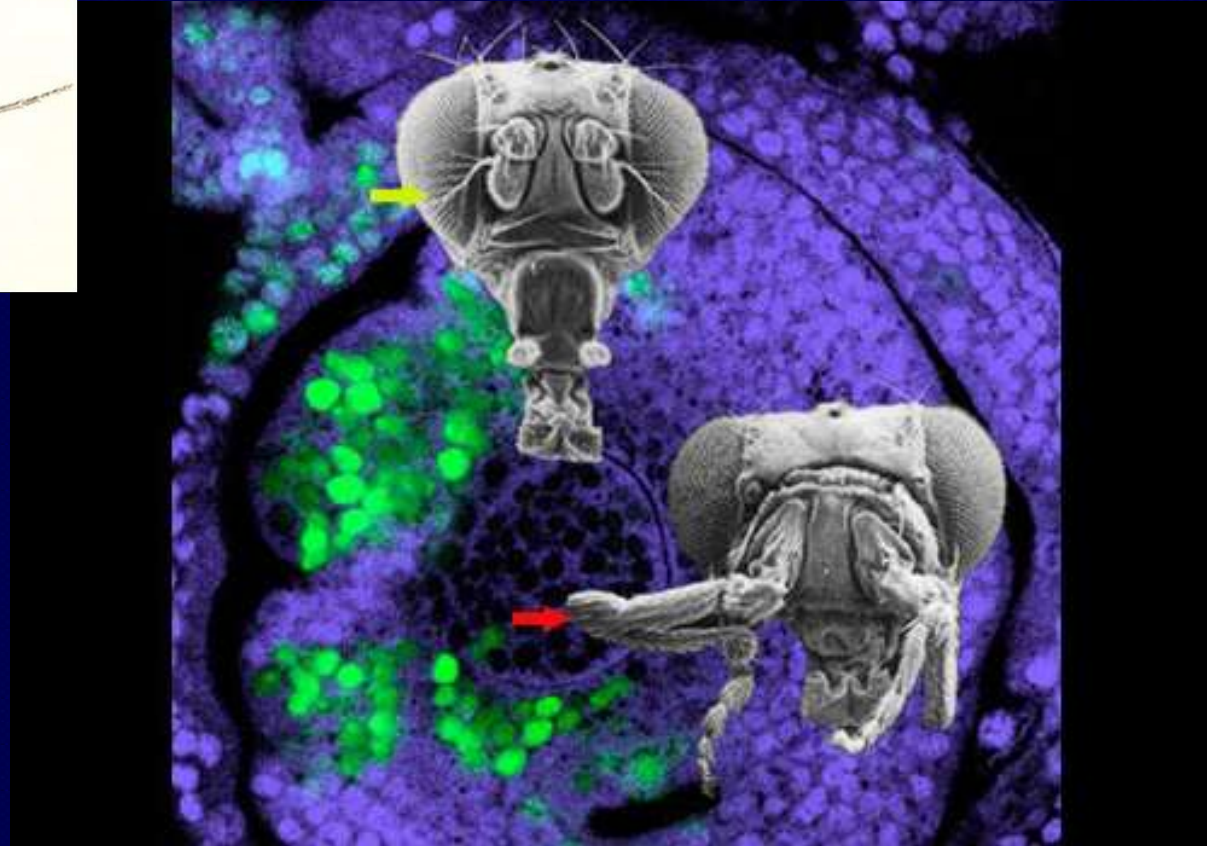
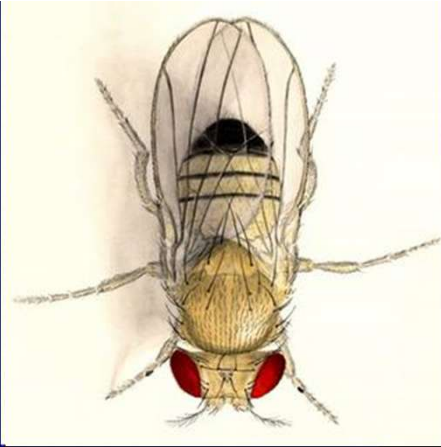
MyoD的发现

- 1987年美国Fred Hutchison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。
- 比较成纤维细胞和成肌细胞之间表达哪些不同的基因，找到三个差异表达的基因
- 他们将每一个基因单独转入成纤维细胞，结果其中一个可以将成纤维细胞变成成肌细胞，他们称这一基因为**MyoD**（成肌决定）（Davis et al., 1987）
- 其后，他们和多个实验室发现，**MyoD**可以将好些不同细胞变成成肌细胞，这是通过单个基因改变细胞命运的里程碑。





主导基因 *myoD* 对肌肉细胞分化的调控



antp 基因突变，触角变成腿



THU-SLS

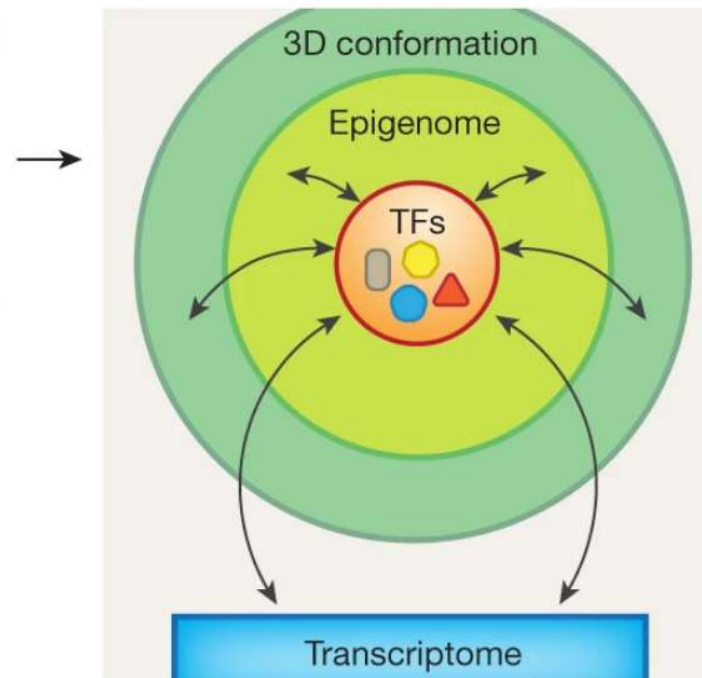
YAN

了解 Cell identity as a transcription-factor-driven emergent property

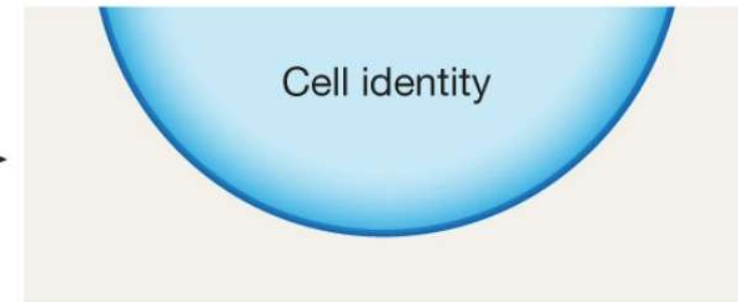
Modifiers

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

Components

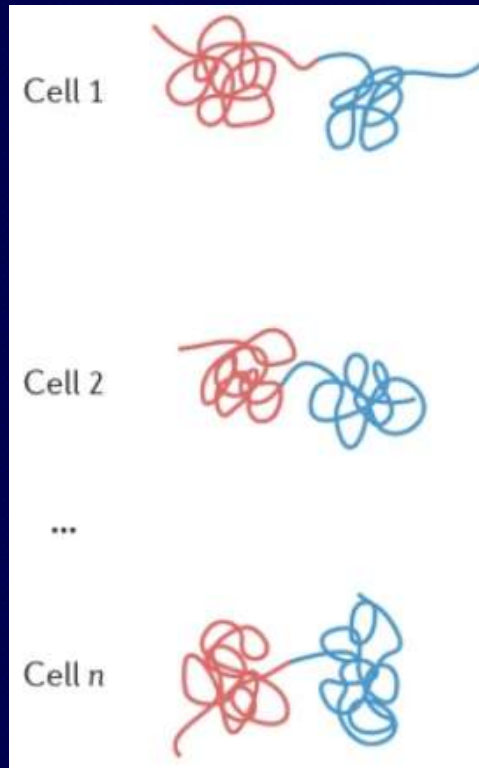


Emergent property



了解

Cell types

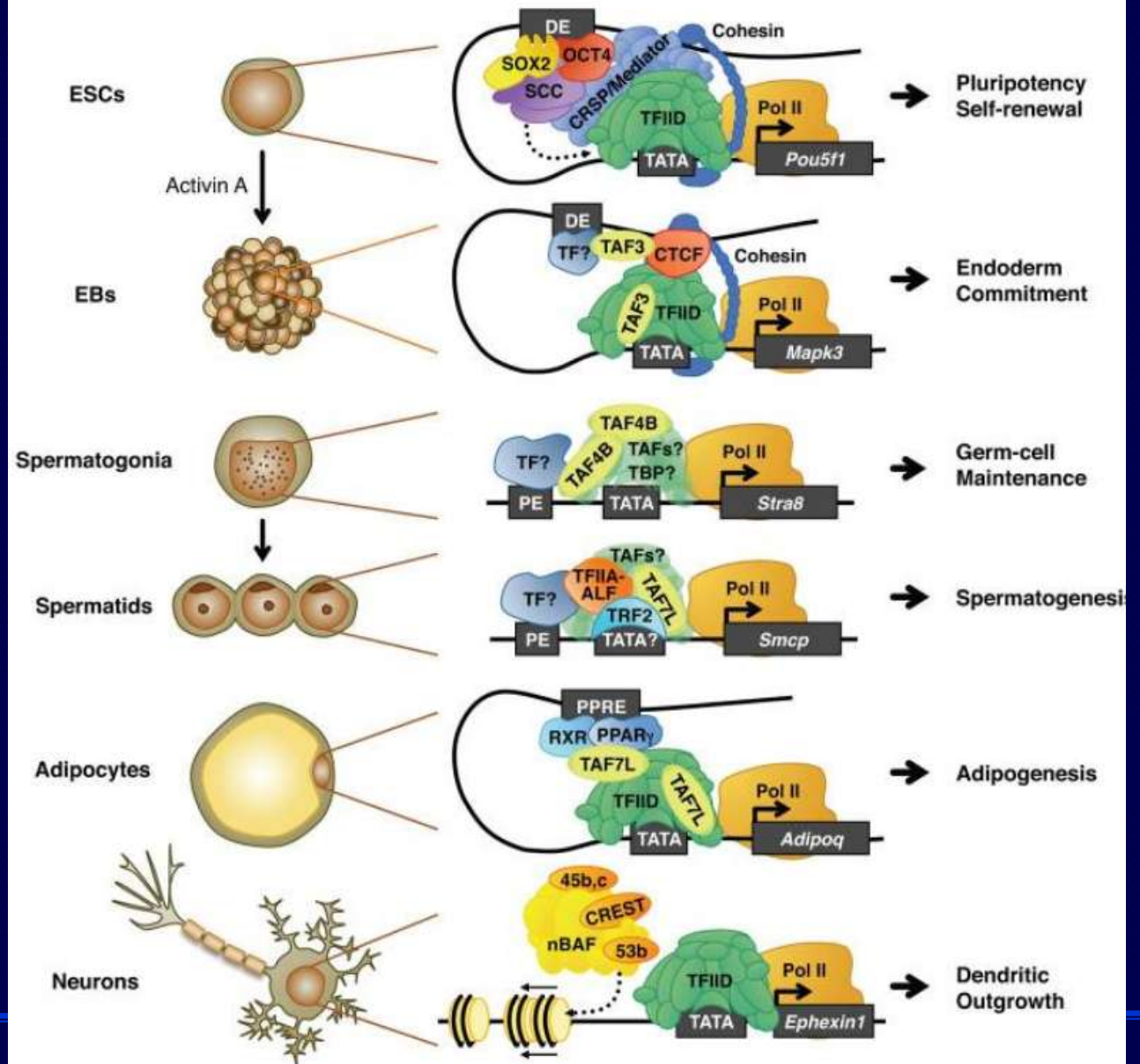


1. Cell. 2014 Mar 27; 157(1): 13–25.
doi: 10.1016/j.cell.2014.02.009
2. Nat Rev Genet (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41576-022-00526-0>



YAN

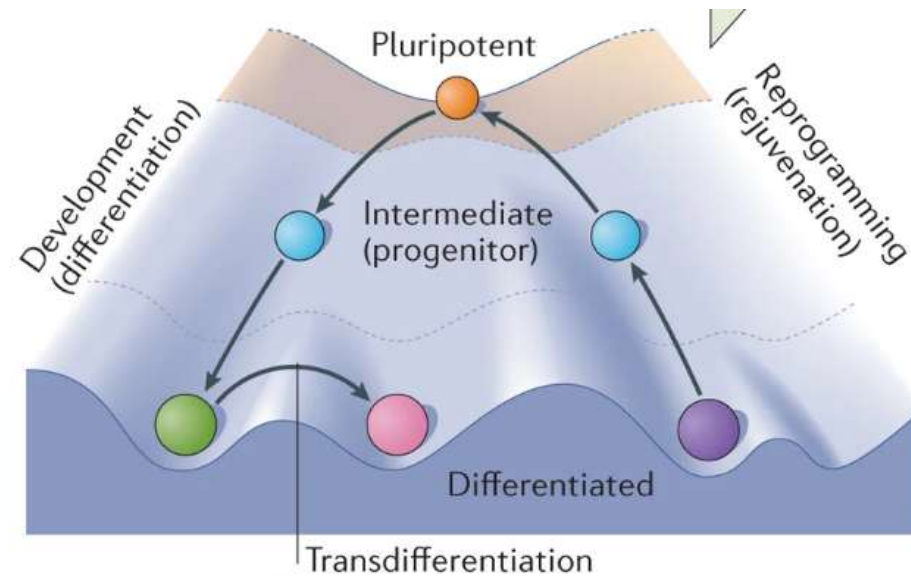
A. Cell-type specific Transcription Machinery



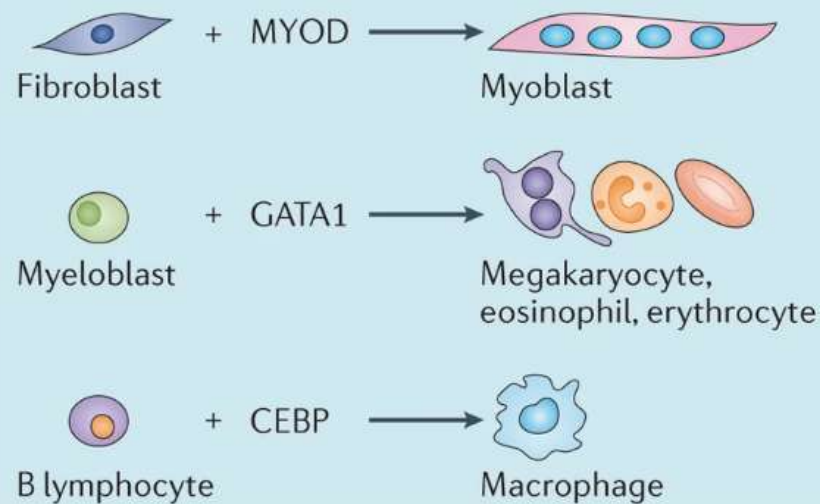
了解

Cell identity as a transcription-factor-driven emergent property

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



Direct cell conversion



THU-SLS

YAN

11.4.2 细胞分化的影响因素（了解）

1、细胞的全能性，多潜能性和终末分化；

2、胞外信号分子

信号分子，激素等多种细胞因子的调控

3、细胞记忆与决定

“细胞决定”（**cell determination**）：细胞从分化命运确定到显现特定形态的过程

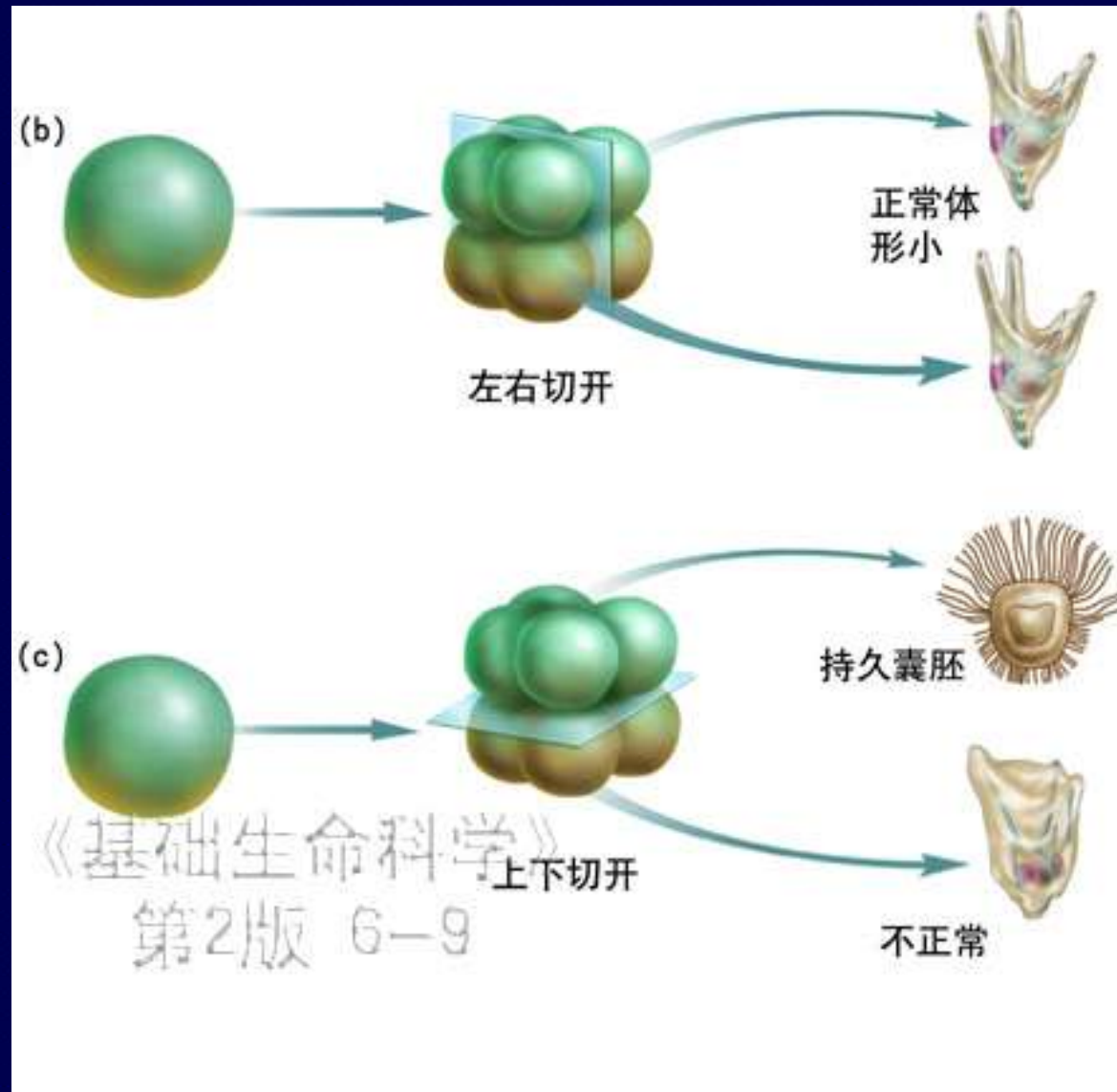
4、受精卵细胞质的不均一性

5、细胞间的相互作用与位置效应

6、环境等







11.4.3 细胞分化的特征

- 1、基因组全能性和差别基因表达；
- 2、分化过程一般是不可逆的；
多能造血干细胞→单能造血干细胞→血细胞

去分化 (**dedifferentiation**): 丧失分化细胞的正常生理功能而表现出某些未分化细胞的特征—如肿瘤细胞

转分化(**thansdifferentiation**): 一种类型的分化细胞转变为另一种类型的分化细胞 (经历去分化和再分化) —如再生

- 3、分化方向的限定早于形态差异的出现；
- 4、在分化中细胞保留记忆；



2018年11月23日，
清华大学孟安明院士
研究组与陶庆华教授
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

YAN

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

本节重点

- **细胞分化的特征**
 - 细胞分化是基因选择性表达的结果
 - 基因组全能性
 - 干细胞
 - 分化过程一般是不可逆的
- **胚胎发育的分子机理仍然是前沿问题，还需要更多的基础研究**



- **作业:见网络学堂（自学第6章相关部分）**
- **下节内容：细胞死亡、癌细胞和疾病（书上第十一章部分，有补充）**

Thanks for your attention!

