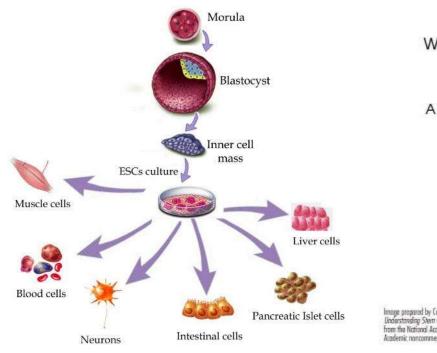
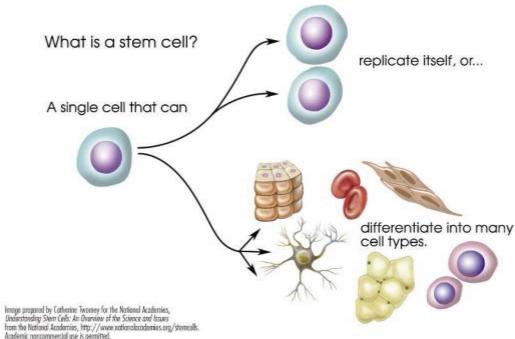
# 丁明孝 王喜忠 张传茂 陈建国 主编 细胞生物学 (第5版)

# 第十四章

# 细胞分化与干细胞





# 本章主要内容

01/细胞分化

02/干细胞

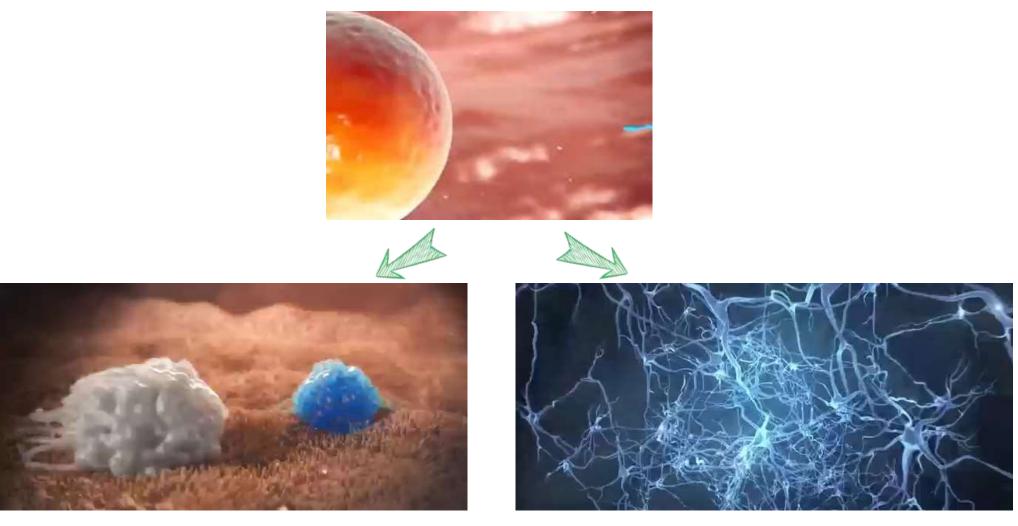
## 第一节

## 细胞分化

口 细胞分化的基本概念

口影响细胞分化的因素

## 细胞分化



• 细胞分化 (cell differentiation) : 在个体发育中,由一种相同细胞类型经细胞分裂后逐渐在形态、结构和功能上形成稳定性差异,产生不同细胞类群的过程

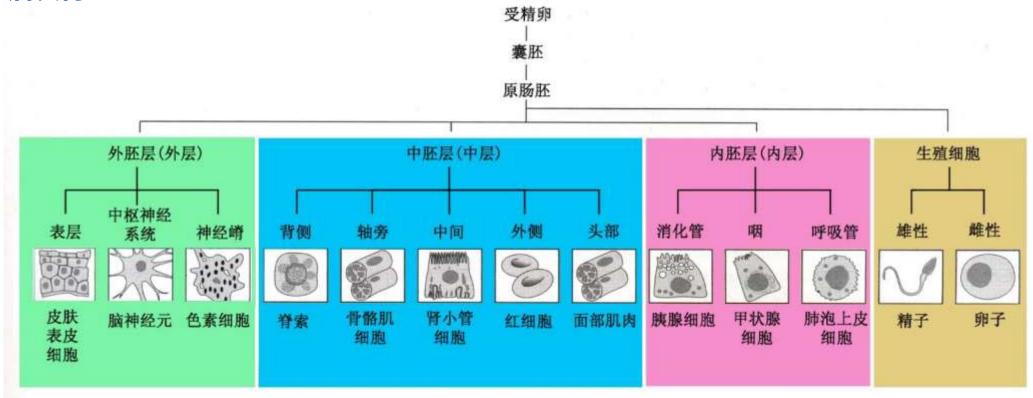
#### 细胞分化贯穿于多细胞生物个体发育的全过程

#### 多细胞生物的个体发育过程:

**胚胎发育**: 前者包括卵裂、囊胚、原肠胚等几个基本的发育阶段, 脊椎动物还要经过神经轴胚期

以及器官发生等阶段。细胞分化的明显改变开始于原肠胚形成之后

#### 胚后发育:



#### 一、细胞分化的基本概念

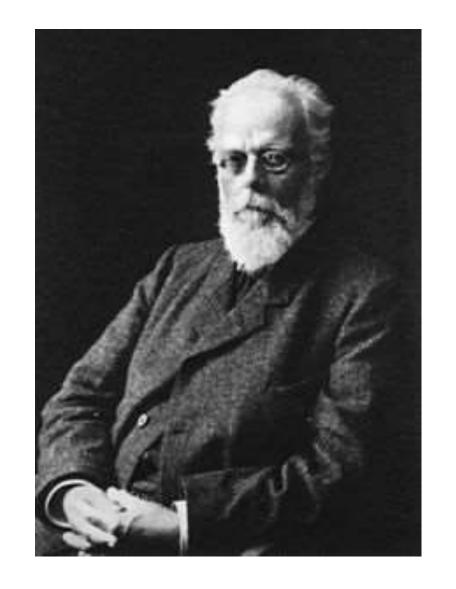
- 细胞分化 (cell differentiation): 在个体发育中,由一种相同细胞类型经细胞分裂后逐渐在形态、结构和功能上形成稳定性差异,产生不同细胞类群的过程
- 细胞分化的关键在于不同类型细胞中决定细胞 命运和功能的特异性转录因子网络的建立, 其实质是特异性基因在发育的特定时间和空 间中选择性的表达(调控主要发生在转录水平)
- 细胞分化是多细胞有机体发育的基础,也是目前干细胞(stem cell)研究中所面临的核心问题

#### 表14-1 几种生物的细胞数目与类型

物种	细胞数 / 个	细胞类型/种
团藻	10 <sup>2</sup>	2
海绵	10 <sup>3</sup>	5~10
水螅	10 <sup>5</sup>	10~20
涡虫	10 <sup>9</sup>	100
人	10 <sup>14</sup>	>200

## 遗传物质丢失学说 (1883年)

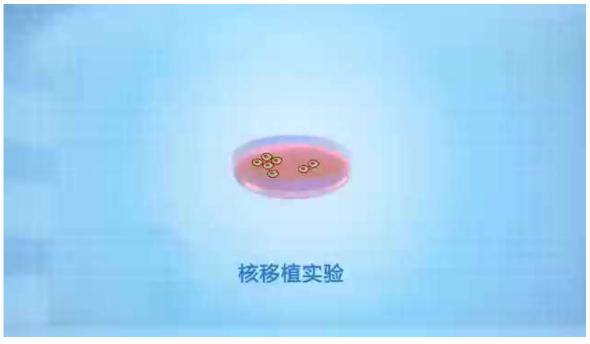
细胞分化是由于遗传物质丢失造成的,每 一种组织只保留了其特有的遗传物质。



August Weismann (魏斯曼)

## 细胞分化并非由于遗传信息丢失





#### (一) 细胞分化是基因选择性表达的结果

 不同类型的细胞各自表达一套特异的基因因,其产物不仅决定细胞的形态结构, 而且执行特定的生理功能

表14-2 分子杂交技术检测基因及其mRNA 的表达

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

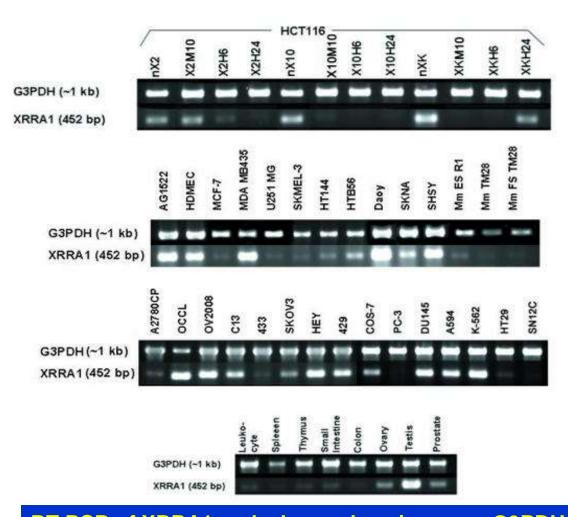
#### (二) 管家基因与组织特异性基因

#### ・管家基因 (house keeping gene)

- 几乎所有细胞中均表达;产物是维持细胞基本生命活动所必需的
- 可能仅占基因总数很少一部分; 一般在S 期早期复制

#### · 组织特异性基因 (tissue-specific gene)

- 不同类型细胞中特异性表达的基因;产物赋予各种类型细胞特异形态结构特征与特异的功能
- 占基因总数的绝大多数,调控并参与了细胞分化和组织织与器官的构建
- 一般在S期早期复制,但在不表达这类基因的细胞里, 则在S期晚期复制



RT-PCR of XRRA1 and a house-keeping gene G3PDH from HCT116 clones treated with X-radiation, various cancer and normal cells, and normal tissues/organs

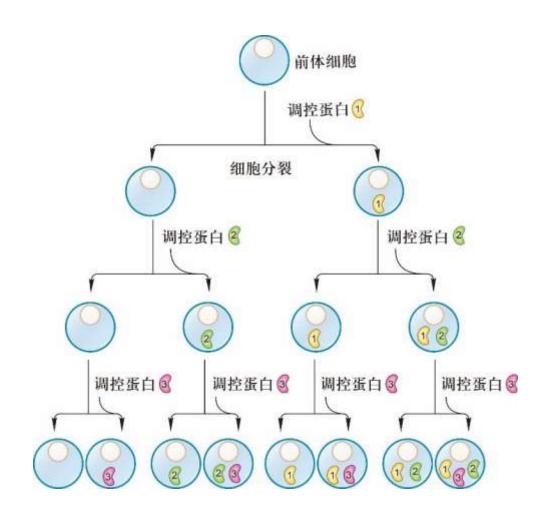
#### (三) 组合调控引发组织特异性基因的表达

· 组合调控 (combinational

control): 即每种类型的细胞分化

是由多种调控蛋白共同参与完成的

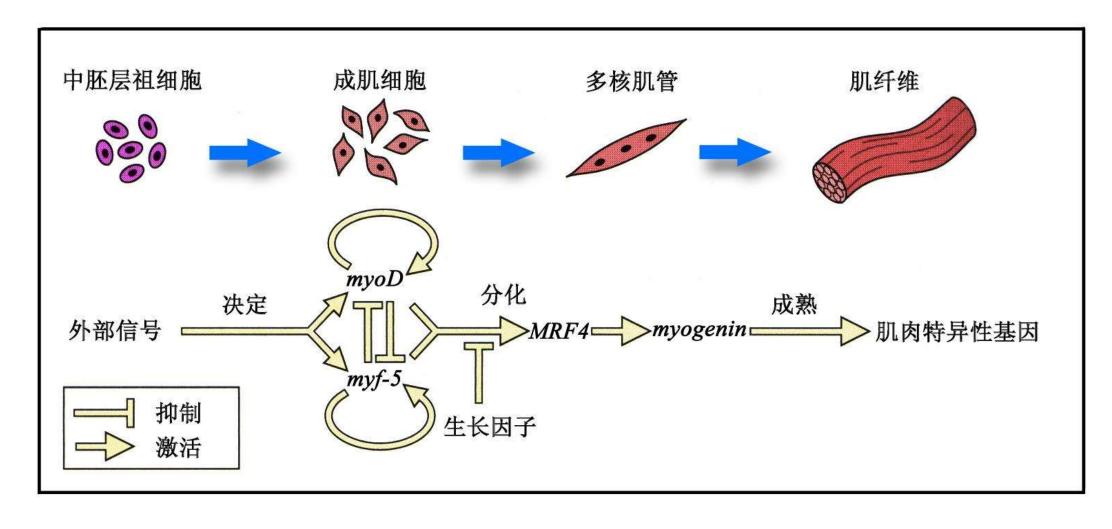
• 主导基因(master gene):编码细胞分化启动过程中起决定作用调控蛋白的基因;主导基因的表达就有可能启动整个细胞的分化过程



#### 图14-1 组合调控的作用机制示意图

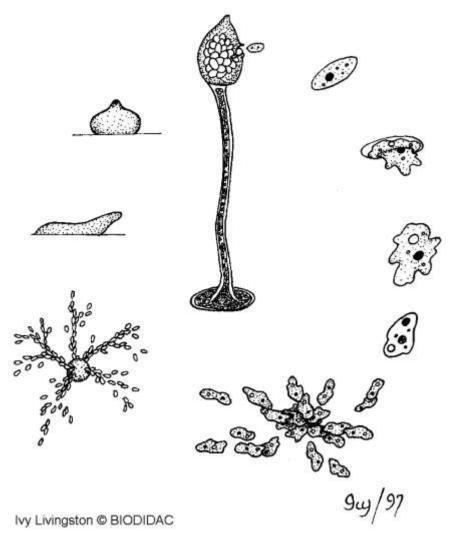
3种调控蛋白(分别以1、2、3表示)理论上可以调控产生8种不同类型的细胞

### MyoD 诱导的肌细胞分化



MyoD转入成纤维细胞中表达,使成纤维细胞表现出骨骼肌细胞的特征

#### (四)单细胞有机体的细胞分化



The life cycle of the slime molds

- 单细胞生物甚至原核生物为适应外界生活环境的改变也存在 细胞分化
- 单细胞有机体细胞分化多为直接适应外界环境的改变;多细胞有机体细胞分化是通过遗传程序控制的细胞分化构建执行不同功能的组织与器官,从而间接适应环境的改变。因此,多细胞有机体在其分化程序与调节机制方面显得更为复杂

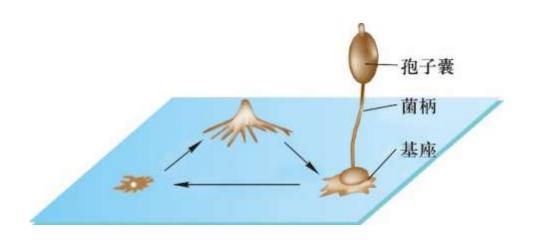


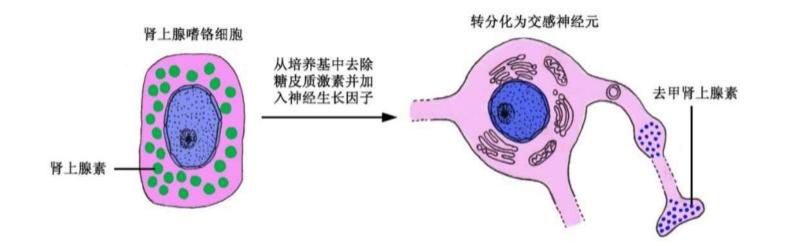
图14-2 黏菌繁殖过程示意图

### (五) 细胞谱系 (cell lineage)

- 又称 "细胞世系" : 指受精卵从第一次卵裂时起,到分化为各组织和器官的终末细胞时为止的 发育史
- 对于了解各类细胞和器官发育机制、比较不同种类生物早期发育之间的演化关系以及分离并获取具有生理功能的各种细胞等都有重要价值
- 利用细胞谱系示踪 (cell lineage tracing) 技术来标记细胞并追踪观察其所有后代的增殖、分化以及迁移等活动,进而获得细胞分化和发育的相关知识

#### (六) 转分化与再生

- **转分化** (transdifferentiation): 一种类型的分化细胞转变成另一种类型的分化细胞的现象
- **去分化 (dedifferentiation)** 又称脱分化,是指分化细胞失去其特有的结构与功能变成具有未分化细胞特征的过程
- **重编程 (reprogramming)** : 涉及DNA与组蛋白修饰的改变
- 再生 (regeneration) : 生物体缺失部分后重建的过程



远端切除

近端切除

原肢体

切除肢体

7天

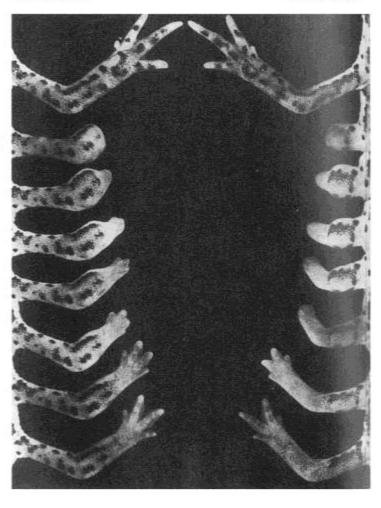
21天

25天

32天

42天

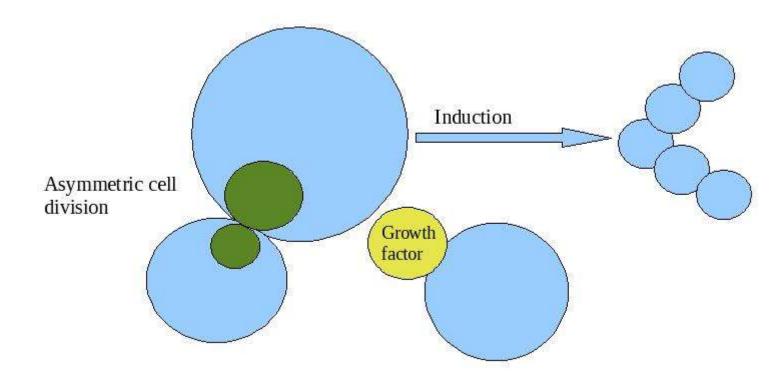
72天



蝾螈肢体的切除再生

#### 二、影响细胞分化的因素

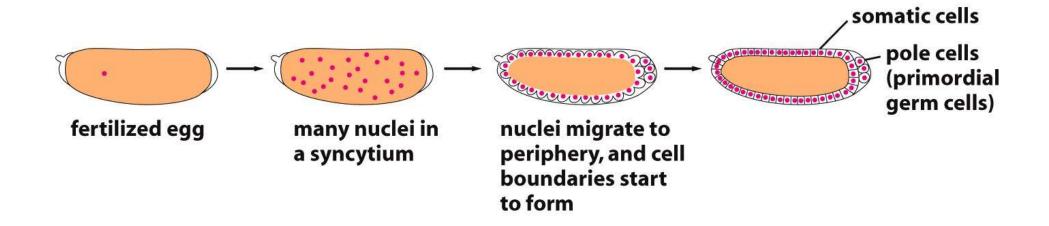
- ・基因的选择性表达主要是由调节蛋白所启动
- 调节蛋白的组合是影响细胞分化的主要的直接因素。一般来说,这种影响主要受胞外信号系统的调控,而胞外信号及细胞微环境又是通过细胞的信号转导调控网络来起作用



**Mechanisms of cellular differentiation** 

#### (一) 受精卵细胞质的不均一性对细胞分化的影响

- 隐蔽mRNA
- ・ 决定子 (determinent) 的不对称分裂

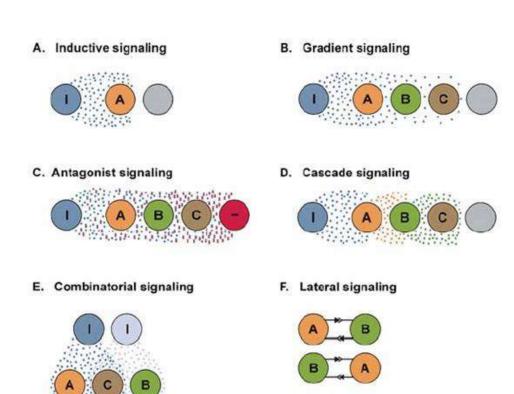


果蝇卵在受精后2小时内只进行核分裂,胞质不分裂,形成合胞体胚胎。随后核向卵边缘迁移,细胞的分化命运决定于核迁入不同的细胞质区域。迁入卵后端生殖质(germplasm)中的最终分化为生殖细胞。

证明了果蝇卵细胞后端存在决定生殖细胞分化的细胞质成分即生殖质就是种质细胞的决定子

### (二) 信号分子及细胞的位置信息决定细胞分化的命运

- 近端组织相互作用 (proximate tissue interaction) , 也称近端诱导 (proximate interaction) 或胚胎诱导 (embryonic induction) : 在胚胎发育过程中, 一部分细胞影响周围的细胞, 使其向一定方向分化的作用
- · 主要是通过信号细胞分泌产生的信号分子改变周围细胞(靶细胞)的分化方向来实现



#### 细胞分化与3个胚层发生的分子机理

- 细胞分化与3 个胚层发生过程,不仅依赖于各种信号分子的组合,而且与其浓度也就是细胞相互的位置密切相关
- 细胞所处的位置即细胞的微环境对细胞状态的维持以及分化的命运起着决定性作用

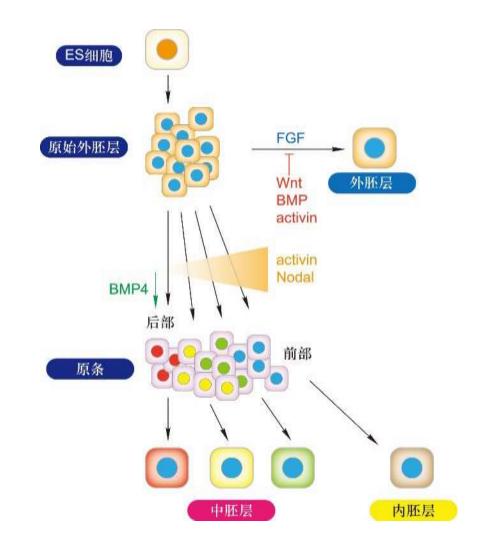
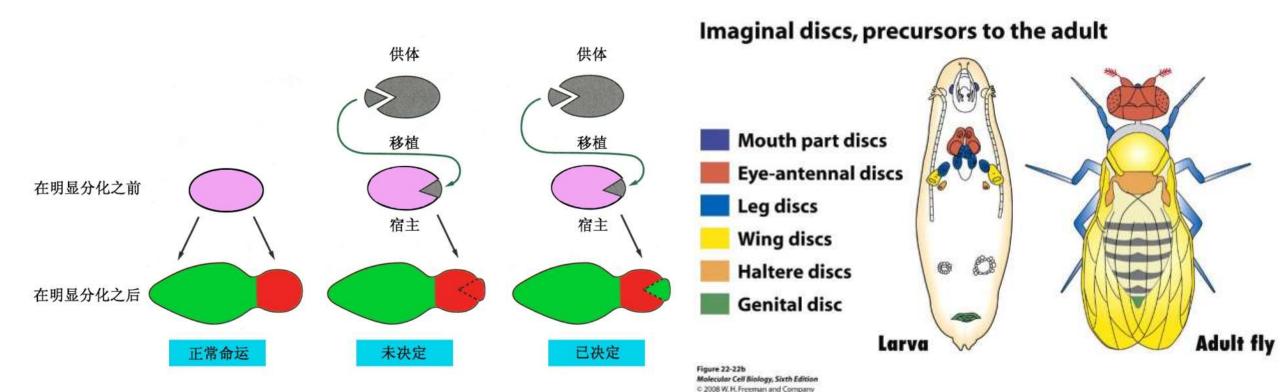


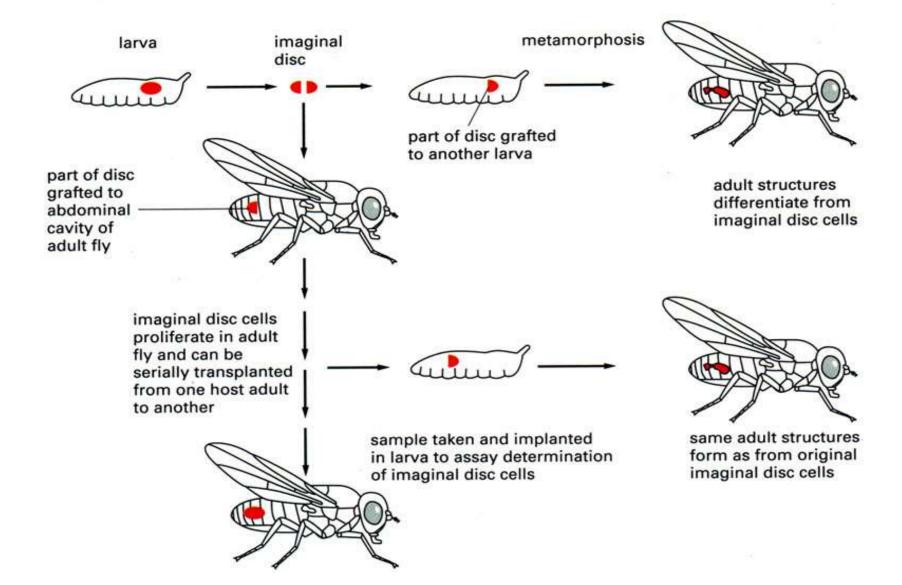
图14-4 细胞分化与3 个胚层发生的分子机理的示意图

#### (三)细胞记忆与决定

- 细胞可将信号分子短暂的有效作用储存起来形成长时间的记忆,逐渐向特定方向分化
- 果蝇幼虫的成虫盘 (imaginal disc) : 是一些未分化的细胞群,在幼虫变态过程中,不同的成虫盘发育为成虫不同的器官



### 成虫盘移植实验

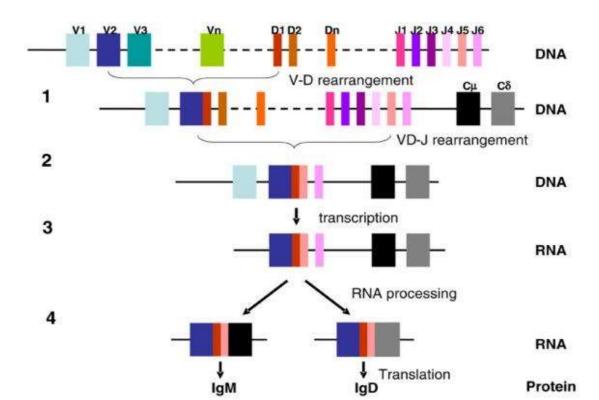


### 决定 (determination)

- 决定: 指一个细胞接受了某种指令,在发育中这一细胞及其子代细胞将区别于其他细胞而分化成某种特定的细胞类型,或者说在形态、结构与功能等分化特征尚未显现之前就已确定了细胞的分化命运
- "决定早于分化"
- •细胞的决定与细胞的记忆有关,而细胞记忆可能通过两种方式实现:
  - 一是正反馈途径(positive feedback loop),即细胞接受信号刺激后,激活转录调节因子,该因子不仅诱导自身基因的表达,还诱导其他组织特异性基因的表达
  - 二是染色体结构变化(DNA 与蛋白质相互作用及其修饰)的信息传到子代细胞

#### (四)染色质变化与基因重排对细胞分化的影响

- **染色体丢失**是细胞分化的特例:马蛔虫发育过程中,只有生殖细胞得到了完整染色体,而体细胞中的染色体只是部分染色体片段
- 基因重排是细胞分化的另一种特殊方式:在B淋巴细胞分化过程中,DNA通过体细胞重组,使DNA序列中不同部位的部分基因片段连接在一起,组成产生抗体mRNA的DNA序列

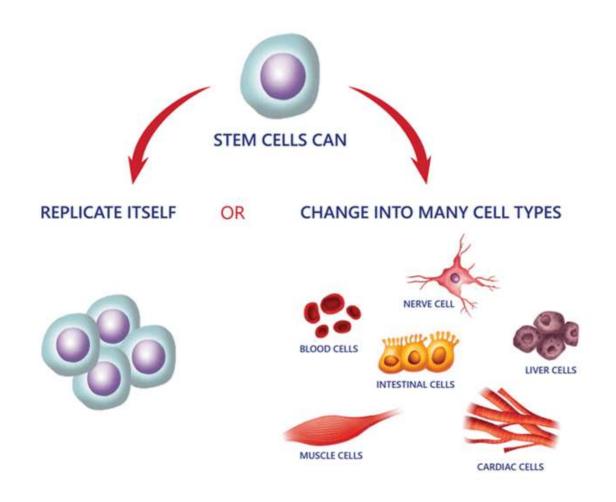


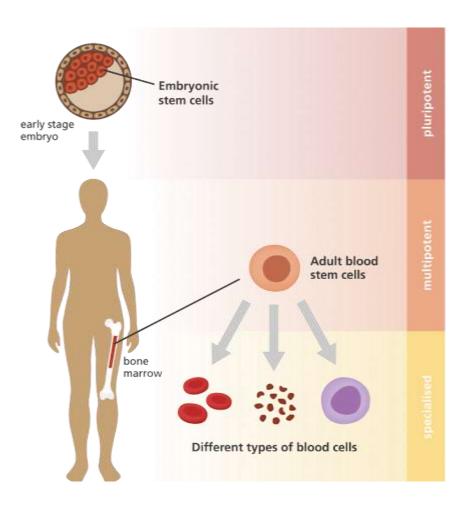
## 第二节

## 干细胞

- 口干细胞概念及其分类
- 口胚胎干细胞
- 口成体干细胞
- 口细胞命运重编程与诱导多能性干细胞
- 口谱系重编程
- 口干细胞应用

### 一、干细胞概念及其分类





#### (一) 干细胞概念

- 机体中能进行**自我更新**(产生与自身相同的子代细胞)并具有**多向分化潜能**(分化形成不同细胞类型)的一类细胞
- 在细胞分化, 个体发育和成体维持等生命过程中, 起着关键和决定性的作用

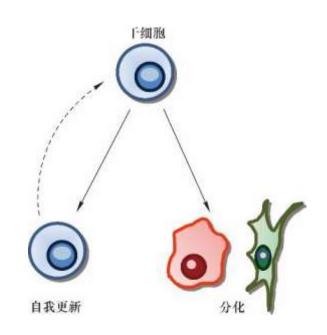
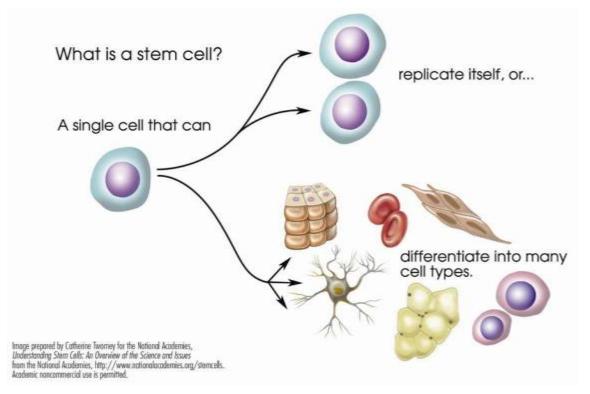


图14-5 干细胞基本特征示意图

干细胞能产生与自己相同的子代细胞,即自我更新能力。同时也具有分化成不同细胞类型的潜能



http://trizellion.com/?page\_id=40

#### (二) 干细胞分类

#### ・根据分化潜能不同

- ・全能干细胞 (totipotent stem cell)
- ・多潜能干细胞 (pluripotent stem cell)
- ・多能干细胞 (multipotent stem cell)
- ・ 単能干细胞 (unipotent stem cell)

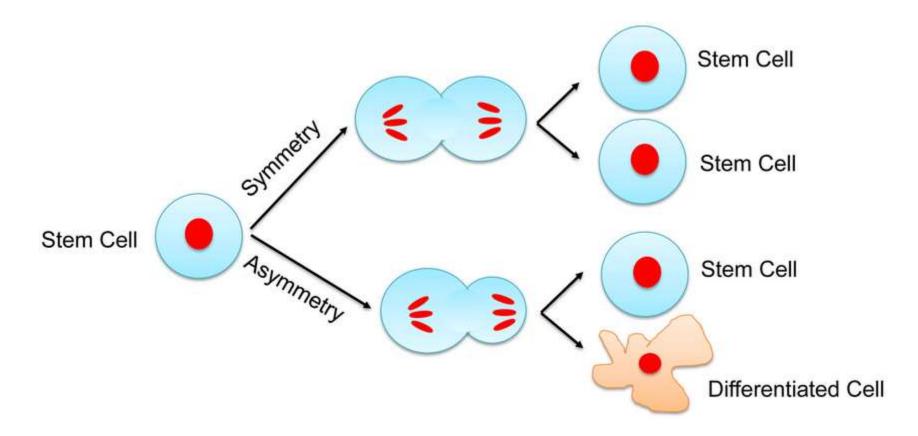
#### ・根据来源不同

- ・胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC)
- ・ 成体干细胞 (adult stem cell)

	Embryoni	Adult Stem Cells		
	In Vitro Fertilization	Nuclear Transfer	Adult Tissues	
Attributes	can produce all cell types     relatively easy to identify,     isolate, maintain, and     grow in the laboratory     large source of "excess"     blastocysts from IVF clinics	can produce all cell types     relatively easy to identify,     isolate, maintain, and grow     in the laboratory     stem cells may be genetically     matched to patient	demonstrated success in some treatments     stem cells may be geneticall matched to patient	
Limitations	Ilmited number of cell lines available for federally funded research     risk of creating teratomas (tumors) from implanting undifferentiated stem cells	not yet achieved with human cells     isk of creating teratomas     (tumors) from implanting     undifferentiated stem cells	produce limited number of cell types     not found in all tissues     difficult to identify, isolate, maintain, and grow in the laboratory	
Ethical Concerns	destruction of human blastocysts     donation of blastocysts requires informed consent	destruction of human     blastocysts     donation of eggs requires     informed consent     concern about misapplication     for reproductive cloning	no major ethical concerns have been raised	

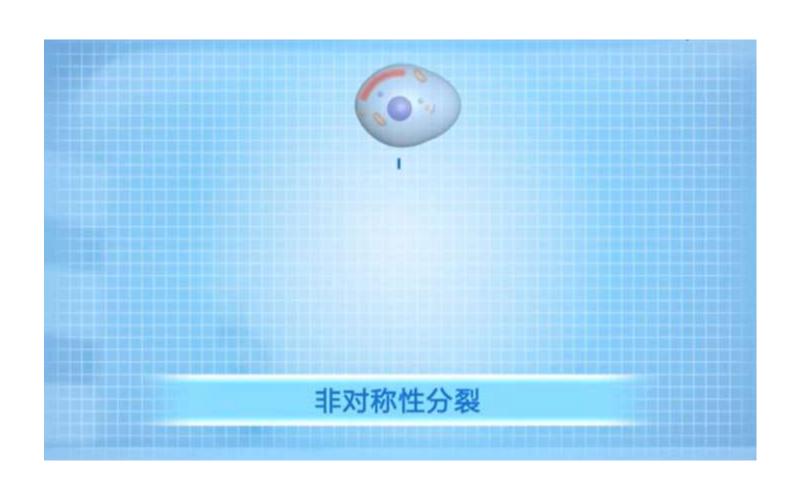
#### 干细胞增殖的2种方式:对称性分裂和不对称性分裂

- 对称性分裂常见于干细胞自身数目的扩增;不对称性分裂除自我更新外,还产生了分化的细胞
- 干细胞早期分化后产生一些细胞不再具有无限的自我更新能力,只能分裂有限次数,称之为祖细胞或前体细胞 (Precursor cells)



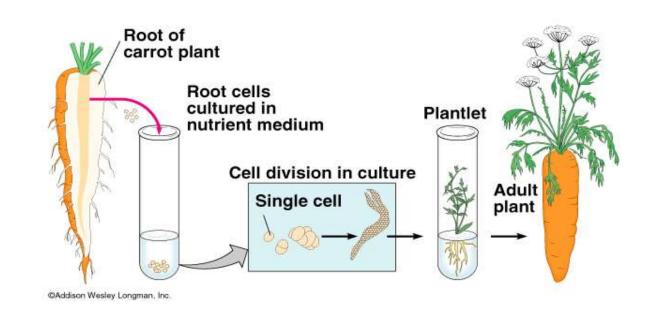
#### 干细胞增殖的2 种方式: 对称性分裂和不对称性分裂

• 对称性分裂常见于干细胞自身数目的扩增;不对称性分裂除自我更新外,还产生了分化的细胞



#### 细胞分化潜能随个体发育进程逐渐渐受到限制

- **全能细胞**: 在一定条件下,能够分化发育成为完整个体的细胞,如哺乳动物桑葚胚的8细胞期之前的细胞
- **多能细胞**:在胚胎发育的三胚层形成后,细胞的分化潜能受到限制,仅能向本胚层组织和器官方向分化发育的细胞
- 经过器官发生,各种组织细胞的命运最 终确定,呈**单能化**
- 细胞分化的一般规律: 在胚胎发育过程中,细胞逐渐由"全能"到"多能", 最后向"单能"的趋向



#### 高度分化的植物体细胞仍具有全能性

### 细胞分化可以被逆转

- 由发育早期的全能性细胞逐渐过渡为发育后期和成体中的多能和单能干细胞,最终形成特定细胞谱系的某一终末分化细胞类型
- 在特殊的情况下,可以被逆转





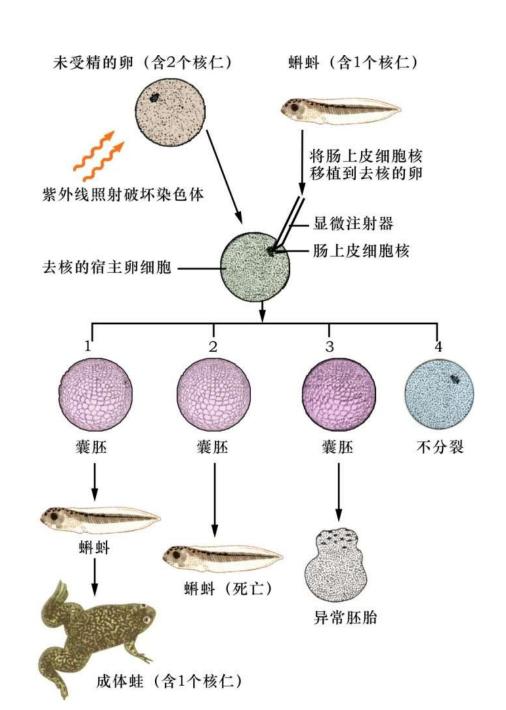
John B. Gurdon

**Ian Wilmut** 

#### 爪蟾核移植实验 1962

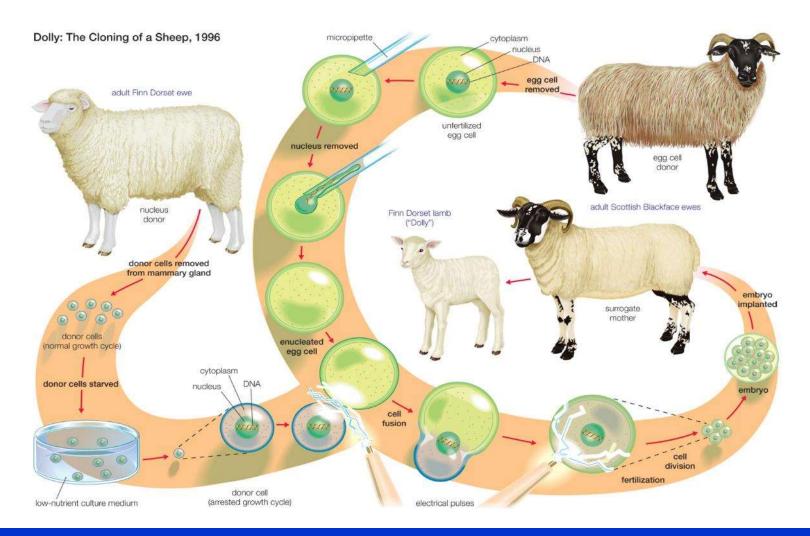
 John B. Gurdon eliminated the nucleus of a frog egg cell and replaced it with the nucleus from a specialized cell taken from a tadpole. The modified egg developed into a normal tadpole. Subsequent nuclear transfer experiments have generated cloned mammals

Gurdon, J.B. (1962). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. Journal of Embryology and Experimental Morphology 10:622-640.



#### 哺乳动物终末分化细胞的细胞核也具有全能性

体细胞核的重编程 (reprogramming)

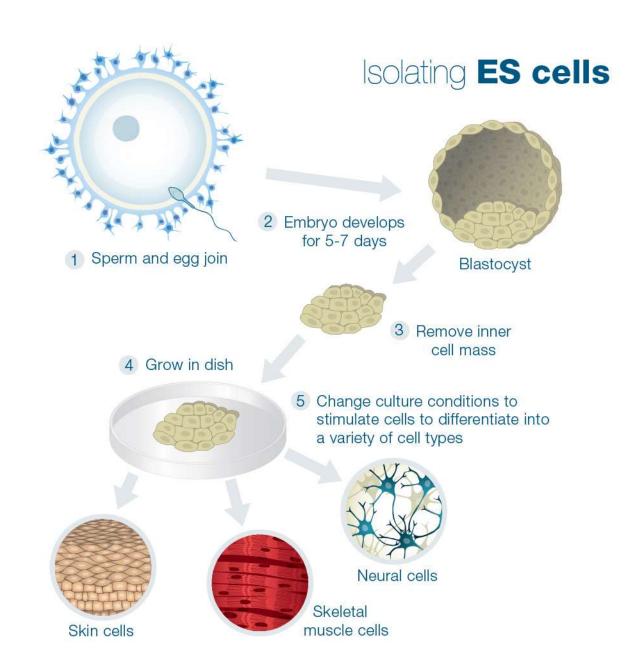


Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, 1997, 385(6619): 810-813.

#### 二、胚胎干细胞

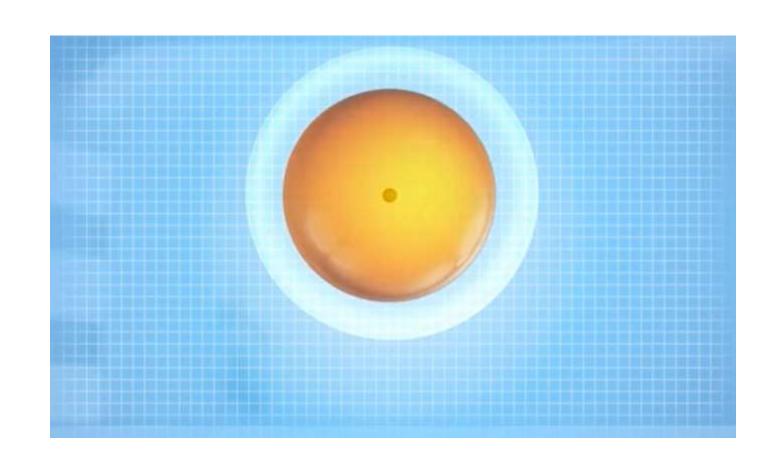
Embryonic stem (ES) cells
 are formed as a normal part
 of embryonic development.

 They can be isolated from an
 early embryo and grown in a
 dish.



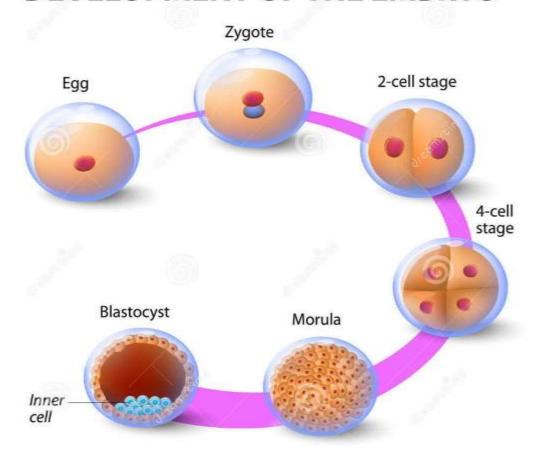
### 胚胎干细胞 (Embryonic stem cells, ES cells)

**胚胎干细胞**:是从囊胚(早期胚胎阶段)未分化的内部细胞团中得到的干细胞。它们具有全能性,可以发育成为身体内200多种细胞类型中的任何一种。



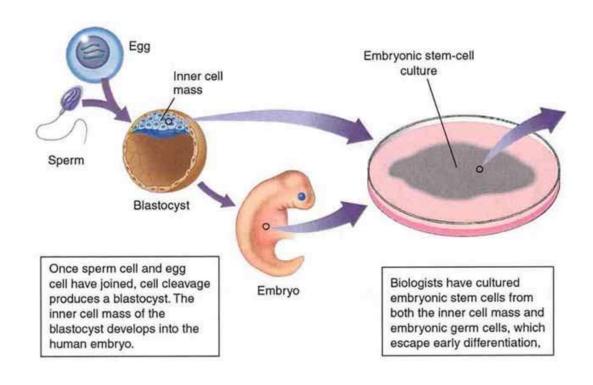
### 胚胎干细胞主要来源——内细胞团 (Inner Cell Mass, ICM)

#### **DEVELOPMENT OF THE EMBRYO**



#### 胚胎干细胞的建立

- 1981 年,首株小鼠胚胎干细胞由剑桥大学的Evan 和Kaufman 自小鼠的内细胞团分离建立
- 1998年,美国威斯康星大学J. A. Thomson 等在建立灵长类动物恒河猴胚胎干细胞系的基础上, 又成功地建立了人胚胎干细胞系
- 1998 年, 约翰霍普金斯大学的J. Gearhart 教授等采用了与Thomson 小组不同的方法,从5~9 周龄流产胎儿的生殖嵴中,也获得了具有正常核型的干细胞系,称为胚胎生殖嵴干细胞



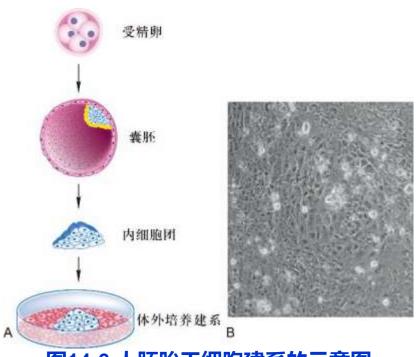
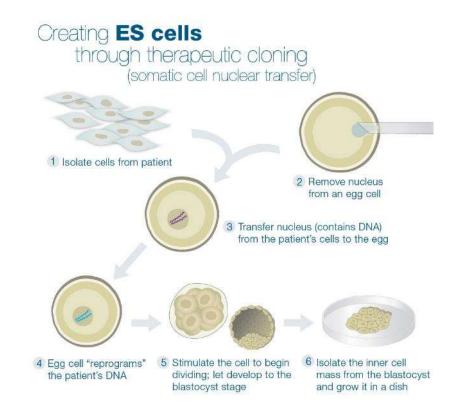


图14-6 人胚胎干细胞建系的示意图

## 再生医学 (regenerative medicine)

• 2001年B. Haseltine 提出了再生医学 (regenerative medicine) 的概念,旨在将治疗性克隆技术与人胚胎于细胞的制备相结合,利用体外构建的自身组织与器官来使患者得以康复



Therapeutic cloning is a method for creating patient-specific embryonic stem (ES) cells.

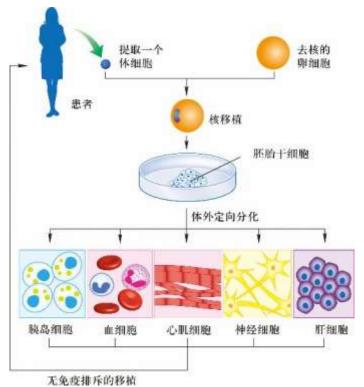


图14-7 人类的治疗性克隆与再生医学的设想

运用克隆技术获得患者'自身'的胚胎干细胞,然后在合适的条件下,定向分化成患者所需的各种细胞类型,如胰岛细胞可用于移植和糖尿病的治疗

#### 干细胞生物学特性的维持及其定向分化受控于不同类型信号分子的组合调控

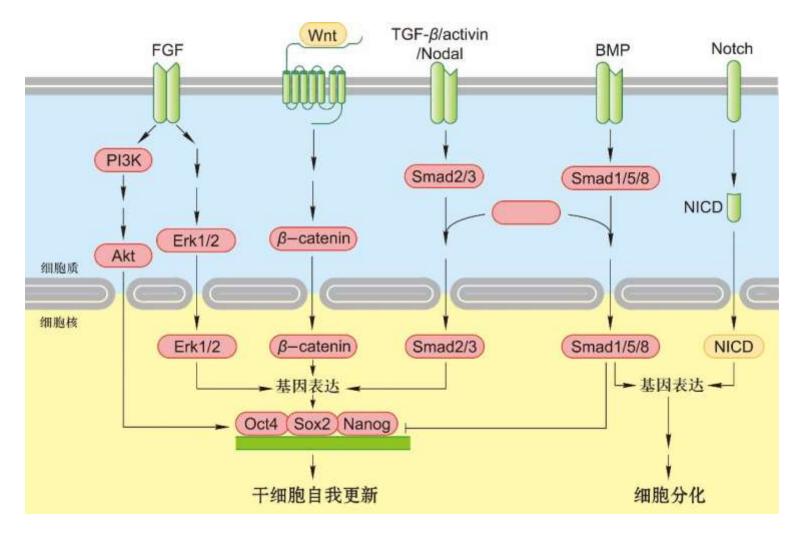
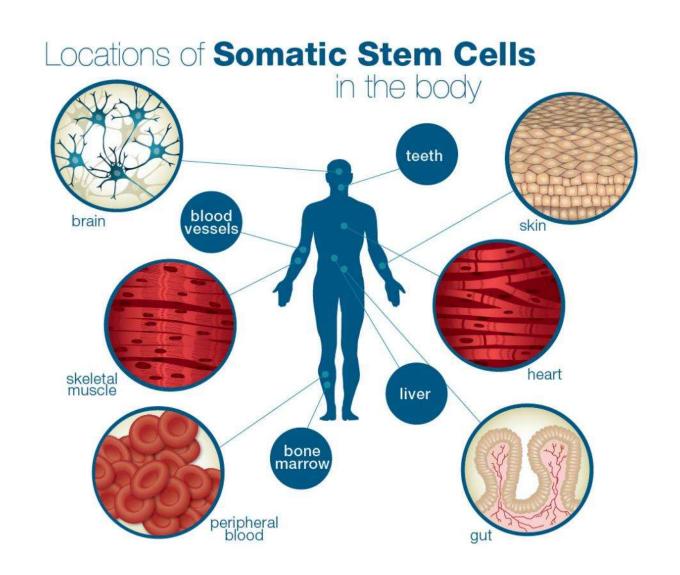


图14-8 人胚胎干细胞的自我更新与细胞分化相关的主要信号分子及信号通路

在FGF、Wnt 和TGF-β 等信号分子的作用下,转录因子Oct4、Sox2 和Nanog 等的基因得以表达,进而使相关的基因转录维持干细胞的状态。而TGF-β 超家族的另一成员——骨形成蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)具有抑制人胚胎干细胞的自我更新和诱导细胞分化的双重功能

#### 三、成体干细胞

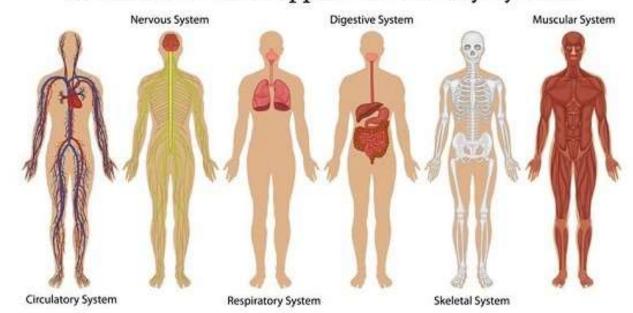
 Adult stem cells (also known as somatic stem cells or tissue stem cells) are rare populations of undifferentiated cells that are found in the body throughout the majority of postnatal life; they are capable of self-renewal and give rise to a limited number of mature cell types that build the tissue in which they reside.



#### 成体干细胞 adult stem cells

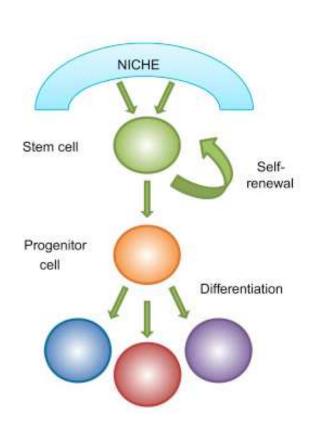
- 成体干细胞的基本功能: 分化产生某些类型或某些种类的终末分化细胞
- 成体干细胞广泛地存在于多种组织,如造血系统、皮肤、肠、卵巢、睾丸和肌肉中,甚至成年脑的某部位
- 某些组织中已分化的细胞仍具有很强再生能力,其中是否存在成体干细胞,仍未有定论(如肝脏和胰岛)

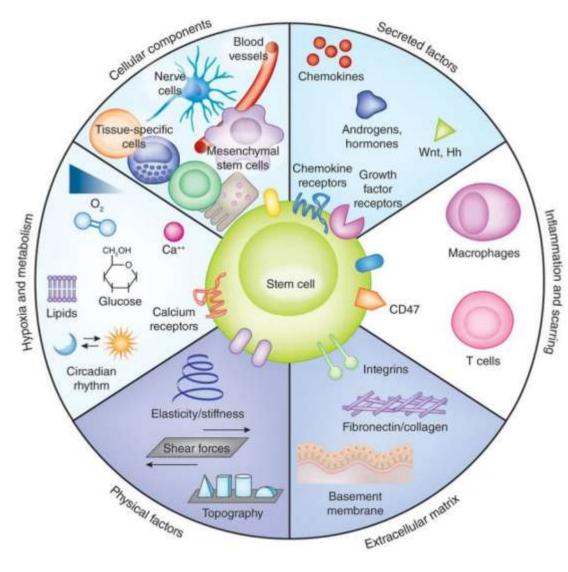
Adult Stem Cells Support These Body Systems



#### 成体干细胞的特征

- 成体干细胞可以均等分裂成两个子代干细胞,也可通过不均等分裂行成一个干细胞和一个祖细胞祖细胞
- 成体干细胞需要特定的微环境来维持它们的特性,这种提供特定的微环境称为干物定胞外信号的微环境称为干细胞巢 Stem-cell niche
- 成体干细胞通常细胞分裂很慢, 有些是受到外界信号刺激才会 分裂



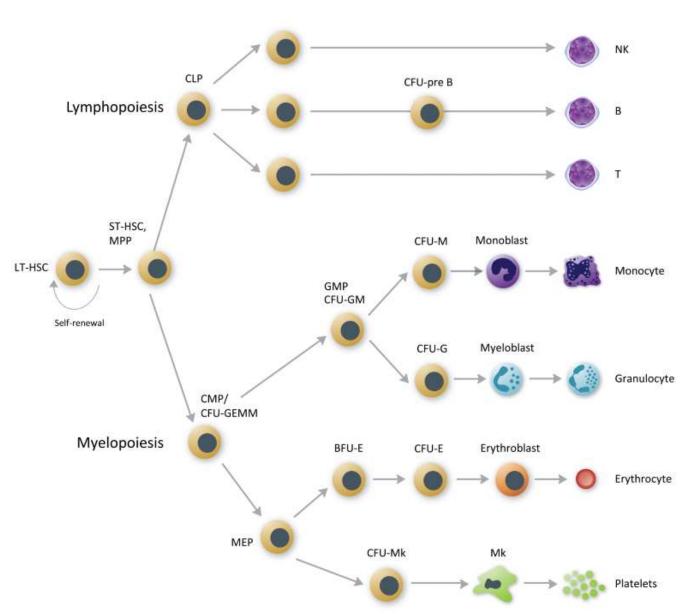


#### Fig. Composition of the niche

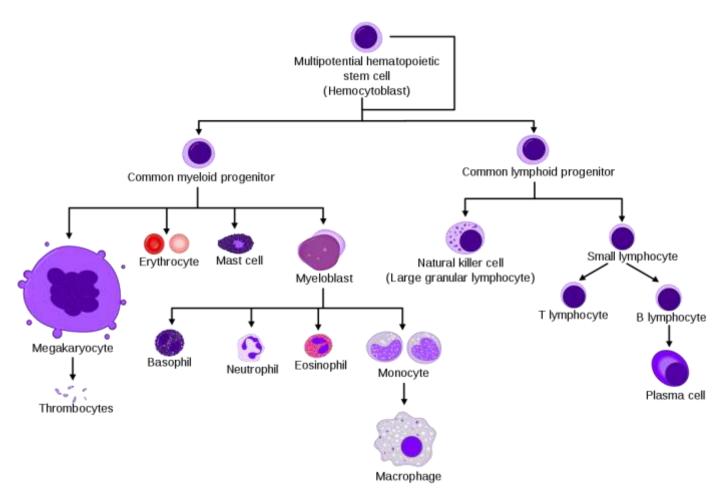
Stem cell niches are complex, heterotypic, dynamic structures, which include different cellular components, secreted factors, immunological control, ECM, physical parameters and metabolic control. The interactions between stem cells and their niches are bidirectional and reciprocal.

## (一) 造血干细胞 (hematopoietic stem cells, hsc)

- 成体哺乳动物的造血干细胞大部分存在于骨髓中, 多数造血干细胞处于相对静止的状态,即 G0 期
- 长效造血干细胞 (long-term hematopoietic stem cell, LT-HSC)
- 短效造血干细胞 (short-term hematopoietic stem cell, ST-HSC)
- 多能前体细胞 (multipotent progenitors, MPP)
- 共同淋巴系前体细胞 (common lymphoid progenitors, CLP)
- 共同髓系前体细胞 (common myeloid progenitors, CMP)



## (一) 造血干细胞 (hematopoietic stem cells, hsc)



#### Hematopoietic stem cell

髓系共同祖细胞 (CMP) 进一步分化为巨核细胞/红细胞系前体细胞 (MEP) 或粒细胞/单核细胞系前体细胞 (GMP): MEP 最终形成红细胞和血小板; GMP则最终形成巨噬细胞及各粒细胞。淋巴系共同祖细胞CLP)通过持续分化形成T淋巴细胞及B淋巴细胞、NK细胞等。树突状细胞 (DC)则有髓系与淋巴系两种来源

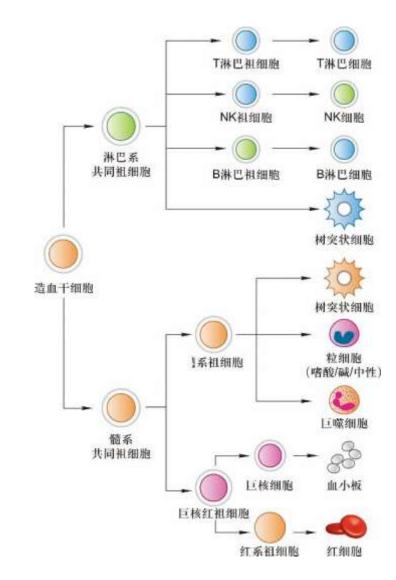


图14-9 造血干细胞逐级分化为各种类型的血细胞

## (二) 神经干细胞

- 胚胎神经干细胞 (embryonic neural stem cells) , 将发育成整个中枢神经系统
- 胚胎神经干细胞可通过对称分裂方式形成两个子代干细胞,也可以不对称分裂形成一个干细胞和另一个向外迁移的细胞,称之为短暂增殖细胞

(transient amplifying cells)。短暂增殖细胞可以形成神经祖细胞,向外迁移形成连续的神经层

・成年哺乳动物的脑中也存在神 经干细胞

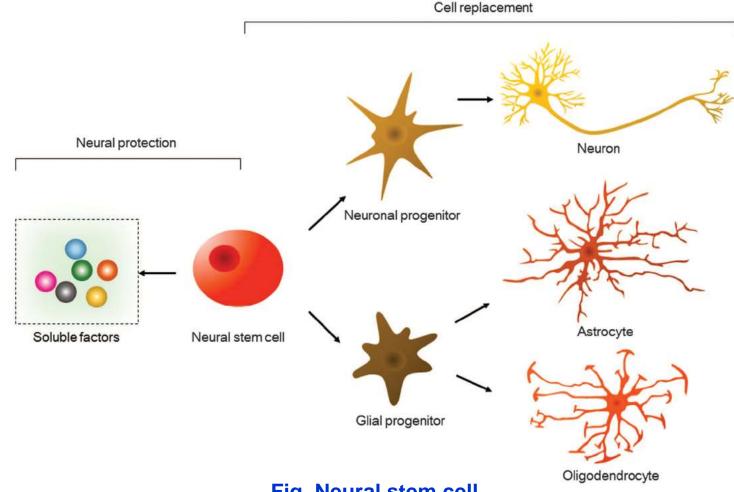
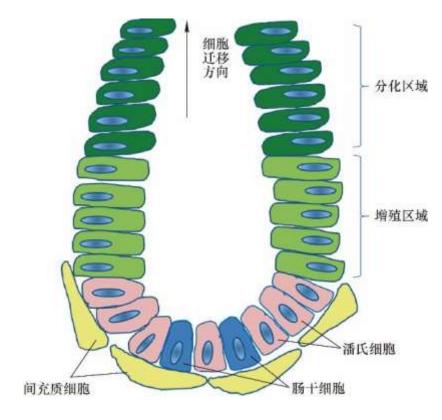


Fig. Neural stem cell

NSCs secrete soluble factors, including neurotrophic factors, growth factors and cytokines, thus protecting existing neural cells against damage in situ. Furthermore, they differentiate into neurons, astrocytes and oligodendrocytes via committed progenitor stages to replace lost neural cells. Either neural protection or cell replacement may aid in neurological functional recovery after acute or chronic injury via neural regeneration

## (三) 肠干细胞

- 肠干细胞存在于肠壁深处的隐窝(crypts)中,可连续不断地产生肠上皮细胞
- Wnt 信号对肠干细胞的维持有重要作用
- 潘氏细胞 (Paneth cells) 作为肠干细胞分化 而来的一群细胞,其分布在干细胞周围并形成干细胞巢来维持肠干细胞



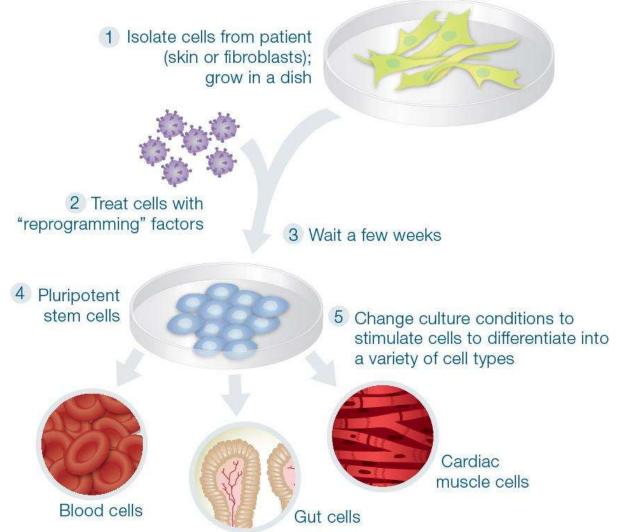
#### 图14-10 肠干细胞示意图

图中显示了一个肠隐窝中的肠干细胞(蓝色)和它分裂产生的增殖区(浅绿)和终端分化区(深绿)。潘氏细胞(粉色)存在于隐窝的底部,能够分泌一些抗菌蛋白并提供大部分的干细胞巢。间充质细胞(黄色)分布在隐窝底部的周围,也能分泌信号蛋白例如Wnt来维持干细胞的状态

#### 四、细胞命运重编程与诱导性多能干细胞

 Induced pluripotent stem (iPS) cells are created artificially in the lab "reprogramming" a patient's own cells, iPS cells can be made from readily available cells including fat, skin, and fibroblasts (cells that produce connective tissue).

## Creating iPS cells

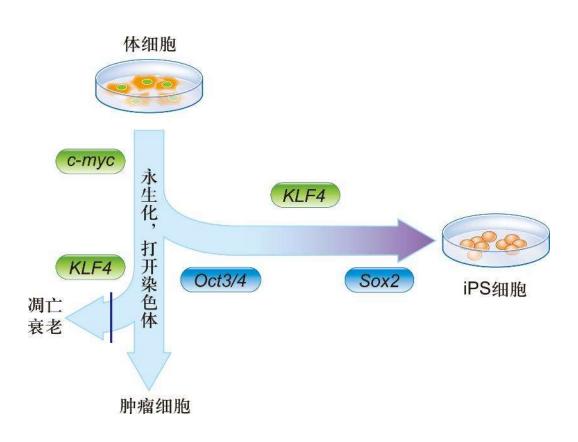


## 日本京都大学教授山中伸弥 (Shinya Yamanaka)

• 2006 年,选取了24 个对胚胎干细胞维持十分重要的基因,在小鼠的成纤维细胞中诱导表达,最后发现同时转入4 种基因(*Oct4、Sox2、c-myc* 和*KLF4*)就可诱导产生一种多能干细胞,称"诱导性多潜能干细胞"(induced pluripotent stem cell, iPS cell)

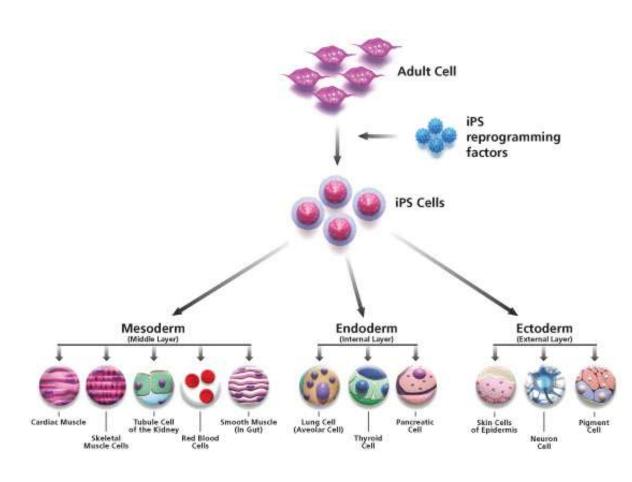


#### induced pluripotent stem cell, iPS cell



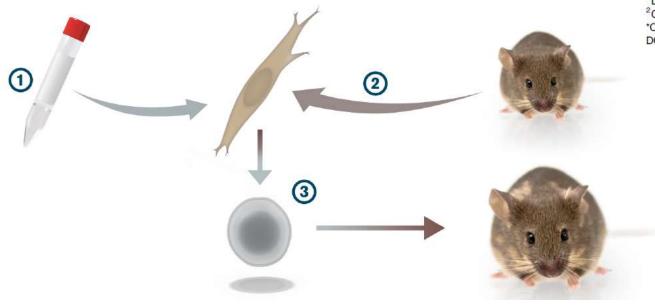
#### 图14-11 iPS 细胞建系过程的示意图

山中伸弥利用逆转录病毒将四个转录因子Oct4、Sox2、c-myc和 KLF4表达在鼠或者人的体细胞中,分化的体细胞可以重编成为多潜能干细胞。但是c-myc是也原癌基因,有可能使细胞癌变





## Reprogramming of an intact somatic differentiated cell to become pluripotent



# Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi<sup>1</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,\*</sup>

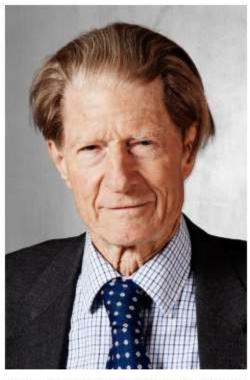
<sup>1</sup>Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan <sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

Cell, 2006,126: 663-676

Shinya Yamanaka studied genes that are important for stem cell function. When he transferred four such genes (1) into cells taken from the skin (2), they were reprogrammed into pluripotent stem cells (3) that could develop into all cell types of an adult mouse. He named these cells induced pluripotent stem (iPS) cells.

<sup>\*</sup>Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

#### The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan

Sir John B. Gurdon

Prize share: 1/2



© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan

Shinya Yamanaka

Prize share: 1/2

"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"

## 诱导性干细胞的缺陷

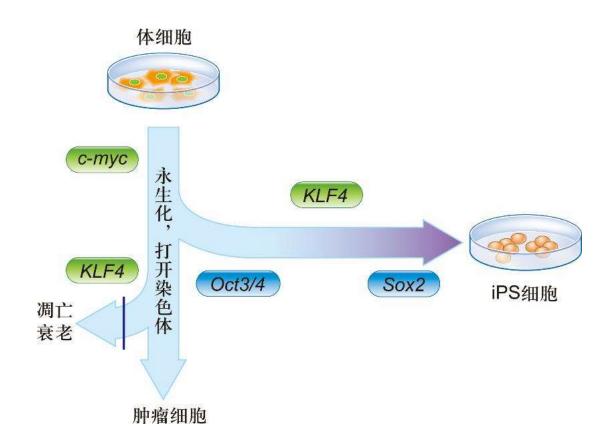
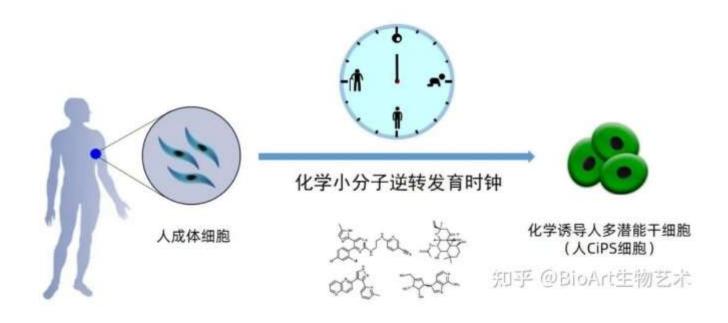


图14-11 iPS 细胞建系过程的示意图

山中伸弥利用逆转录病毒将四个转录因子Oct4、Sox2、c-myc 和 KLF4 表达在鼠或者人的体细胞中,分化的体细胞可以重编成为多潜 能干细胞。但是c-myc 是也原癌基因,有可能使细胞癌变。

## 化学诱导的多潜能干细胞 (Chemically induced pluripotent stem cell, CiPS cells)

新一代人多潜能干细胞制备技术



小分子诱导体细胞重编程的分子路径和细胞动态变化过程

#### 体外重编程的新途径

· 化学诱导的多潜能干细胞(Chemically induced pluripotent stem cell, CiPS cells)



#### 图14-12 化学小分子诱导多能性干细胞

Oct4-GFP 的小鼠胚胎成纤维细胞在小分子组合诱导下可以逐步成为GFP 阳性的克隆,最终在2i 培养基(CHIR99021 和PD0325901)中培养可获得化学诱导多潜能干细胞。VC6TFZ 为小分子缩写: V, VPA; C, CHIR99021; 6, 616452; T, Tranylcypromine; F, Forskolin; Z, DZNep。

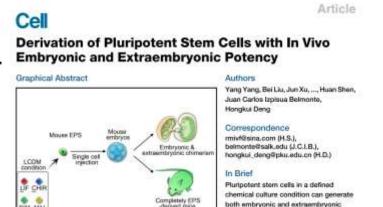
## CiPS研究的拓荒者——邓宏魁 教授



邓宏魁,北京大学

邓宏魁团队已经将化学重编程的策略拓展到了调控细胞命运的 不同方面应用上。该团队**利用化学小分子首次在国际上报道了使用** 化学小分子诱导人成体细胞转变为多潜能干细胞这一突破性研究成 果 (Nature, 2022)。实现了不同体细胞类型间的转变,直接将皮肤 细胞重编程为功能神经元(Cell Stem Cell, 2015; Cell Stem Cell, 2017) ; 建立了具有全能性功能特征的EPS细胞 (Cell, 2017) ; 解决了肝脏细胞功能体外难以长期维持的难题 (Science, 2019), 构建了具有再生能力的新型类器官模型(Cell Research, 2021), 实现了体内原位化学重编程 (Cell Discovery, 2021)。这一系列工 作体现了化学小分子调控细胞命运的普适性。





tissues at the single-cell level.



## CiPS研究的拓荒者——邓宏魁 教授



ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

#### CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia

Lei Xu. M.D., Ph.D., Jun Wang, M.D., Ph.D., Yulin Liu, B.S., Liangfu Xie, B.S., Bin Su, Ph.D., Danlei Mou, M.D., Ph.D., Longteng Wang, B.S., Tingting Liu, M.D., Xiaobao Wang, B.S., Bin Zhang, M.D., Ph.D., Long Zhao, Ph.D., Liangding Hu, M.D., at al.

 ZZ. References
 世界首例! 北大教授找到治疗艾滋病和白

 The safety of genome edit
 血病新方法

人民日報 PROPERT DATE

reasonable l

virus type 1

entry. We tr

cells (HSPC

Figures/Media

人民日报

2019-10-25 16:22 人民日报

关注

September 26, 2019

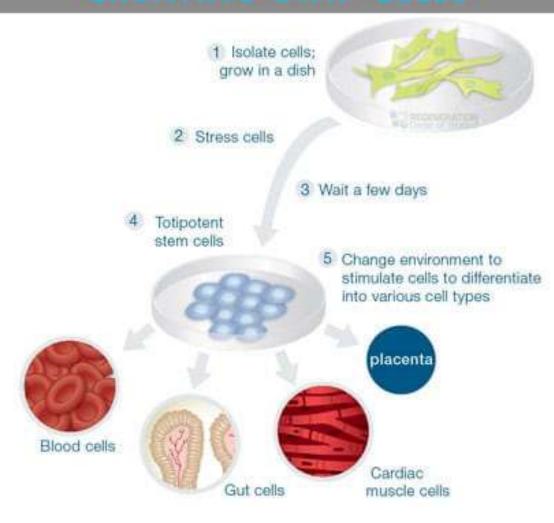
入选《自然》2019年度影响世界十大科学人物

北大教授邓宏魁把基因编辑变成了可以治疗艾滋病的工具。从实验到临床、从原理 到实践,数年的努力后,世界首例通过基因编辑干细胞治疗艾滋病和白血病患者的 案例初步报道。

他还是我们在坐各位的学长哦! 是不是很骄傲!



#### CREATING STAP CELLS



## 五、谱系重编程 (lineage reprogramming)

- 转分化(trans-differentiation)是谱系间重编程的一种方式,即一种类型已分化的细胞转变成为另一谱系的分化细胞。这样就不需要通过重编程,先把体细胞转化成iPS 细胞等原始状态的多潜能干细胞,再诱导分化为特定的细胞类型
- · 细胞命运转变的实质是细胞原有表观遗传修饰的擦除和新的细胞命运表观遗传修饰的重新建立

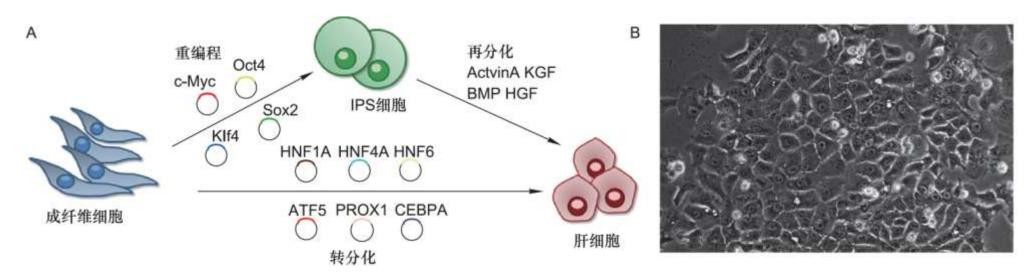
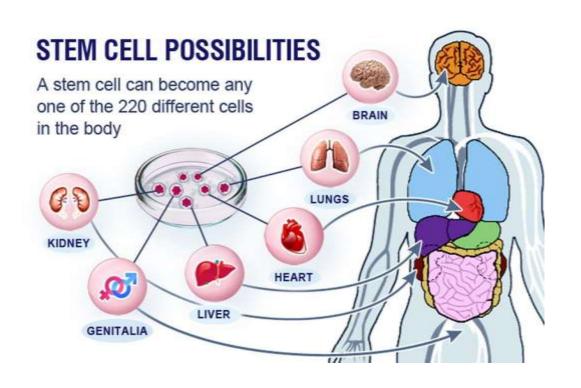


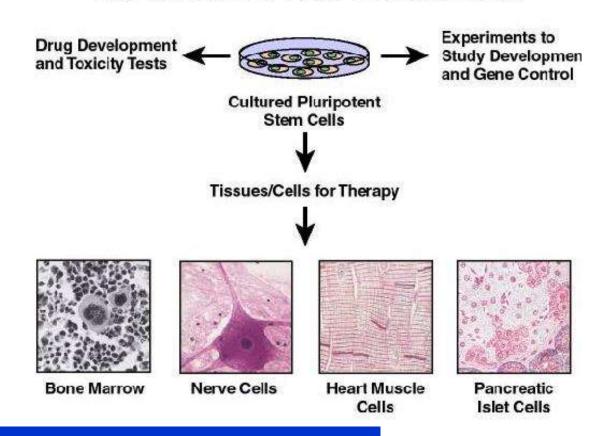
图14-13 重编程/ 再分化或转分化途径获得成熟肝细胞示意图

A. 用四种转录因子,通过细胞重编程,可将成纤维细胞转化为为iPS 细胞,再经过特定的信号分子的作用,再分化成肝细胞。此外, 也可以直接用六种转录因子,将成纤维细胞转分化为肝细胞。B. 通过转分化得到的人肝细胞的显微图片

## 六、干细胞的应用



#### The Promise of Stem Cell Research



Disease: Diabetes, Spinal cord injury, Parkinson's disease, heart disease

Genetic based Disease: Cystic fibrosis, Huntington's

#### The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990

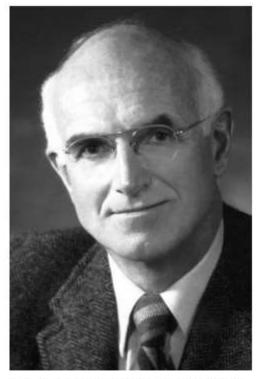


Photo from the Nobel Foundation archive.

Joseph E. Murray

Prize share: 1/2

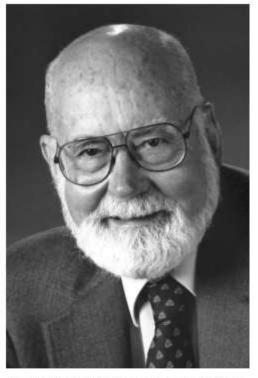


Photo from the Nobel Foundation archive.

E. Donnall Thomas

Prize share: 1/2

for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease

#### CCR5 基因缺陷的造血干细胞移植治愈艾滋病

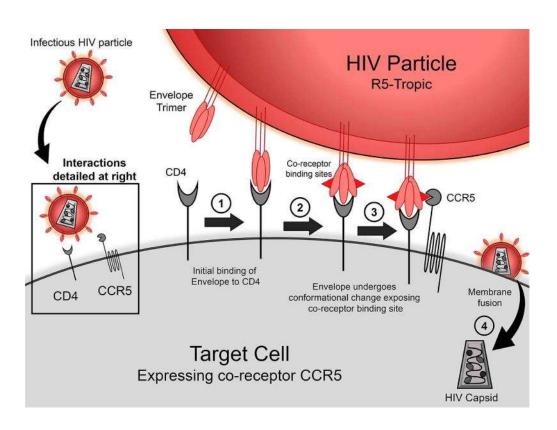
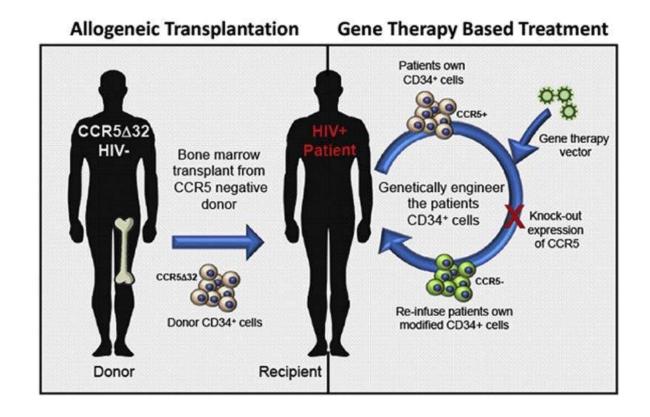


Figure 1. This illustration shows the interactions between HIV particle and cell surface receptors during virus entry



In 2007, an HIV-positive patient received a bone marrow transplant to treat his leukemia from an individual who was homozygous for a mutation in the CCR5 gene. This mutation, known as CCR5Δ32, prevents HIV replication by inhibiting the early stage of viral entry into cells, resulting in resistance to infection from the majority of HIV isolates

#### 贺建奎事件

#### 世界首例免疫艾滋病的基因编辑婴儿在中国诞生

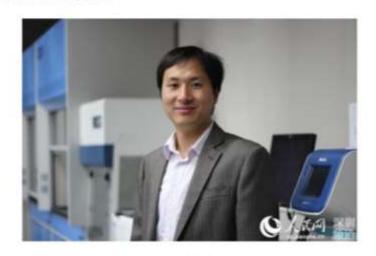
2018年11月26日 15:58 東西: 人呂肩







11月26日,来自中国深圳的科学家贸建查在第二届国际人类基因组编辑峰会召开前一天宣布,一对名为震露和挪挪的基因编辑婴儿于11月 在中国健康诞生。这对双胞胎的一个基因经过修改,使她们出生后即能天然抵抗艾滋病。这是世界首例免疫艾滋病的基因编辑婴儿,也意味着 中国在基因编辑技术用于疾病预防领域实现历史性突破。



智建章。 智建奎实验室 供图



请输入关键字

搜索

组织机构 科技政策 信息公开 科技计划 政务服务 党建工作 公众参与 专题专栏

当前位置:科技部门户 > 科技部工作

www.most.gov.cn

【字体:大中小】

#### 科学技术部关于对"基因编辑婴儿事件"调查结果的回应

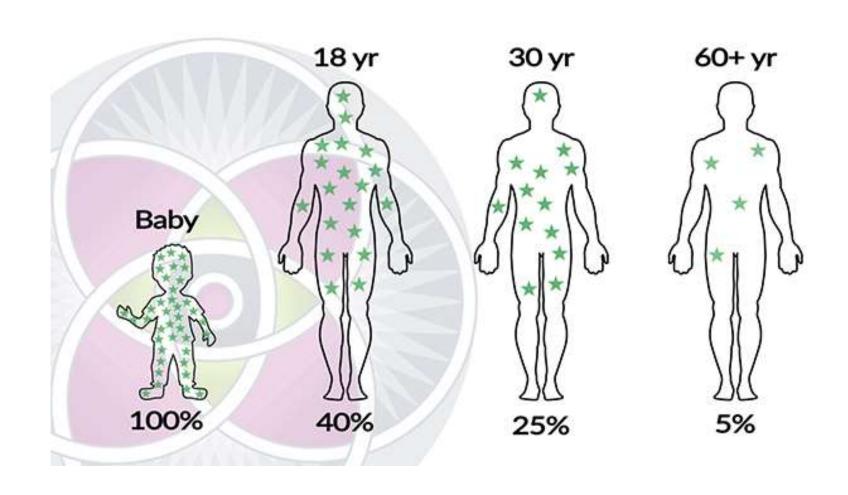
日期:2019年01月21日 来源:科技部

广东省"基因编辑婴儿事件"调查组初步查明,基因编辑婴儿事件是南方科技大学副教授贺建奎为追逐个 人名利, 自筹资金, 蓄意洮避监管, 私自组织有关人员, 实施国家明令禁止的以生殖为目的的人类胚胎基因编 辑活动。该事件性质恶劣,科技部对此坚决反对,已全面暂停相关人员的科技活动,并将依据调查事实和事件 定性,支持配合相关部门对涉事人员及机构依法依规进行严肃处理。下一步,科技部将与有关部门一道,共同 推动完善相关法律法规,健全包括生命科学在内的科研伦理审查制度。同时,科技部将一如既往地鼓励和支持 广大科研人员在合法合规前提下开展科学研究探索,使科学技术成果持续造福人类发展。

#### 干细胞领域目前面临的关键问题主要包括

- ・如何建立全能性干细胞
- ·如何维持多潜能干细胞体外扩增培养的稳定性
- ·如何实现干细胞分化过程中精细的时间和空间调控
- 如何产生功能成熟的各种细胞或者组织来应用于治疗各种疾病

#### As We Age Our Stem Cell Numbers Decrease and also Lose Vitality



## 本章内容提要

细胞分化

细胞分化的基本概念 影响细胞分化的因素

干细胞概念及其分类

胚胎干细胞

成体干细胞

细胞命运重编程与诱导多能性干细胞

谱系重编程

干细胞应用

细胞分化 与干细胞

干细胞