

· 科学论坛 ·

# 器官发育与再生的细胞谱系建立机制<sup>\*</sup>

赵天宇<sup>1</sup> 李 礼<sup>2</sup> 孟庆峰<sup>3</sup> 冯雪莲<sup>4</sup> 田艳艳<sup>4\*\*</sup>

1. 重庆医科大学, 重庆 400016
2. 西南大学, 重庆 400715
3. 国家自然科学基金委员会 政策局, 北京 100085
4. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085

**[摘要]** 在第198期双清论坛上, 专家围绕“器官发育与再生的细胞和分子基础”这一主题, 从分子机制、技术方法应用、学科交叉等不同层面、角度探讨了器官发育与再生相关的细胞谱系的研究背景、主要进展、现阶段的主要瓶颈及新技术与新方法对推进细胞谱系研究的作用等重要内容。与会专家一致认为细胞谱系研究是器官发育与再生的研究核心, 利用新技术和新方法推进细胞谱系研究对于器官发育与再生研究领域意义重大。论坛主要从以下6个方面凝练了器官发育与再生研究领域关键科学问题: (1) 细胞谱系示踪和实时追踪新方法与新模型的建立; (2) 器官发育的细胞谱系图谱绘制; (3) 器官发育的细胞谱系建立机制; (4) 器官发育异常的细胞谱系建立缺陷及病理机制; (5) 器官再生的细胞谱系建立及其调控机制; (6) 植物器官发育与再生中位置效应调控细胞谱系及机制。在现有的研究基础上, 通过发挥国内多学科交叉的优势组织协同研究, 并在新技术与新方法方面大力创新, 必将进一步推进器官发育与再生研究领域的进展, 为最终探明器官发育与再生的分子机理、预防和治疗临床相关疾病、造福人类社会提供坚实保障。

**[关键词]** 器官发育; 器官再生; 细胞谱系

2018年4月26—27日, 国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)第198期双清论坛“器官发育与再生的细胞和分子基础”在重庆召开。与会专家对器官发育与再生的细胞谱系研究现状与趋势、未来主要研究方向和科学问题进行了梳理, 并提出了主题相关领域的国家自然科学基金资助战略。

## 1 器官发育与再生研究及细胞谱系

### 1.1 器官发育与再生研究的重要意义

个体身体健康是人类社会的基本诉求。大多临床疾病, 如心血管疾病、代谢性疾病、免疫相关疾病、肿瘤等的发生原因都与机体器官的关键细胞类型或重要调控因子及通路的异常密切相关。器官受损后的有效修复再生是机体功能恢复并提高生活质量的重



**田艳艳** 博士, 国家自然科学基金委员会生命科学部生理学与整合生物学项目主任, 研究员。自2011年起在国家自然科学基金委员会生命科学部工作, 先后任发育生物学与生殖生物学项目主任、细胞生物学项目主任、生理学与整合生物学项目主任。



**赵天宇** 重庆医科大学研究员, 博士生导师。2008年获德国汉诺威大学博士学位, 后于美国加州大学戴维斯分校从事博士后研究。长期以小鼠为模式动物从事组织器官的发育研究, 主持包括国家自然科学基金在内的多个研究项目, 发表学术论文10余篇。2017年起在国家自然科学基金委员会生命科学部担任发育生物学与

生殖生物学流动项目主任。

要前提, 而发育过程中的细胞构建及精准调控对其

收稿日期: 2019-03-07; 修回日期: 2019-07-15

\* 本文根据第198期“双清论坛”讨论内容整理。

\*\* 通信作者, Email: tianyy@nscf.gov.cn

有着重要的借鉴意义。因此,深入研究器官发育与再生的细胞和分子基础意义重大,它是发育生物学研究的重要核心内容之一。

发育生物学作为生命科学重要的基础分支学科之一,主要应用现代生物学技术研究多细胞生物体从生殖细胞的发生、受精到胚胎发育、个体生长等生命发展的过程和机制。不同于传统的胚胎学,发育生物学是20世纪50年代以后,随着分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学等学科的发展和与胚胎学的相互渗透,逐渐形成和发展的一门新兴学科,并已逐渐成为当代最活跃的生命科学研究领域之一<sup>[1]</sup>。发育生物学的研究产生了一个网络,将分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学、胚胎学、生理学、解剖学、免疫学和进化学,甚至生态学等多门生命科学学科都整合在一起,引领着现代生命科学的前沿发展。发育生物学既是重要的生命科学基础理论,其成果又具有广阔的应用前景,对于解决人口、健康、农业生产发展和生物资源利用等问题都具有极其重要的意义<sup>[1]</sup>。

发育生物学所关注的核心问题之一是器官的发育与再生。器官发育一般指脊椎动物个体发育中,由器官原基演变为器官的过程。各种器官经过形态发生和组织分化,逐渐获得了特定的形态结构并执行一定的生理功能。在受精卵的各个胚层形成以后,胚层的细胞便建立了一定的空间关系,奠定了胚胎器官发育的基本格局,即以中胚层的脊索为中轴,背方是来自外胚层的神经管,腹方为来自内胚层的原始肠管,两侧排列着预定体节和侧部中胚层,来自外胚层的表皮覆盖着整个胚胎。在以后的发育中,这些胚层的细胞分别形成各种器官原基,最终通过组织分化发育为成体器官<sup>[1]</sup>。

成熟器官的稳态维持是一个衰老细胞不断死亡和新细胞不断产生并补充到功能器官的过程,一旦稳态失衡,器官就会产生病变,从而致残,严重影响健康和生命质量。近年来,随着室外活动的增加和社会老龄化趋势的呈现,生理、病理等各种因素造成的急性和慢性器官损伤越来越多,在全球范围内给病人、家庭以及社会造成了巨大的经济负担。由此,对于损伤快速修复和组织完美再生的需求也日益迫切。由稳态失衡导致器官退行性病变或由病理或机械损伤等其它原因导致器官损伤后,内源性器官再生修复是恢复器官功能最常见的方式。虽然对于器官再生的研究已取得显著进展,但还远远没有达到人类所期望的目标。一方面是由于损伤组织快速

的瘢痕形成是高等动物的一种自我保护机制,另一方面是因为损伤部位涉及的组织种类多,而不同种类的组织由于遗传与发育等因素的影响,在器官再生的启动过程、信号网络、调节机制与影响因素等诸多方面并不完全相同,因而阻碍了器官再生<sup>[2,3]</sup>。器官再生被认为是再次发育的过程,但人们对器官发育尤其是再生的发生过程和调控机制仍未能完全认知,这也阻碍了有效促进完整的组织或器官功能再生的进行。

因此,深入理解器官发育与再生的细胞和分子机制,充分利用最新的技术方法,并与多个学科进行交叉合作,从不同层面、不同角度研究阐明器官发育与再生领域的重要基础科学问题,将为最终探明器官发育与再生的分子机理,预防和治疗临床相关疾病,惠及患者并造福人类提供坚实保障。

## 1.2 器官发育与再生过程中的细胞谱系

器官发育过程的细胞谱系建立是正常发育的核心,受到严格的内外因素调控,众多重要因子在时空上紧密协调,保证了细胞的有序增殖、迁移、分化和最终的谱系建立及器官功能形成<sup>[4]</sup>。众多疾病的发生都与器官发育的谱系建立异常或缺陷有关系,如出生缺陷相关疾病(先天性心脏病、巨结肠等)、白血病、免疫缺陷相关疾病等。因此,对于器官发育的细胞和分子基础,尤其是谱系的研究既是回答最基本生命科学问题之所需,也是探明众多疾病发生原因的关键。跟器官发育过程类似,器官损伤后再生修复过程的核心,是某种类型细胞向受损功能细胞类型的身份转变并且在空间位置上整合到受损器官。器官再生需要解析的最重要的问题,就是新生细胞的来源,以及来源细胞到新生功能细胞的谱系建立过程和调控机制。在实现对这两个问题深入理解的基础上,才有望实现对器官再生的有效人工促进。

植物器官发生和形态建成影响了诸多作物产量性状。植物再生是作物组织培养、遗传转化等农业生物技术的基础。理解细胞谱系的作用,又是植物器官发生和再生中的关键科学问题<sup>[5]</sup>。以再生为例,2010年的一项研究表明,植物再生并非从任意细胞中产生,而是由特定的(类)中柱鞘细胞起始再生过程,因此(类)中柱鞘细胞谱系是否存在及其活性决定了再生能力<sup>[5]</sup>。此类细胞谱系的维持在不同植物、不同器官中差异巨大,也影响了不同植物的工厂化育苗和遗传转化能力。

由此可见,在动植物器官发育和再生过程中,细

胞谱系的建立是关键。因此, Scott F. Gilbert 教授所著的最经典的发育生物学教科书《Developmental Biology》在序言中写道“Multicellular systems develop from single cells through distinct lineages (多细胞生物体是由单个细胞通过形成不同的细胞谱系发育而来的)”<sup>[4]</sup>, 明确指出了细胞谱系建立的重要性。细胞谱系 (cell lineage) 是指某生命过程前后, 某一细胞与其子代细胞位置和身份的对应关系——包括子代细胞位置演变和身份变化两个方面。其中身份指细胞属性和所行使的功能。随着时间的推移, 细胞的位置和身份是细胞谱系建立中紧密协调又相互平衡的两个方面。谱系建立研究的核心, 就是在器官发育或再生的连贯过程中, 明确生物个体中单个细胞或细胞群的三维变化 (时间—位置—身份)。因此, 细胞谱系建立涉及细胞增殖、细胞迁移、细胞命运决定、细胞分化和功能建立、细胞—细胞和细胞—基质相互作用、细胞死亡、细胞去分化和转分化等一系列事件。对于细胞谱系建立的深入研究是理解器官发育和再生的根本基础, 也是发育生物学及再生医学的核心课题。

## 2 器官发育与再生中的细胞谱系研究现状和重要研究进展

### 2.1 细胞谱系研究的新模型和新方法

最早研究细胞谱系的方法源于利用亲脂性染料标记对原肠期后三个胚层中各个主要器官的前体细胞进行粗略定位<sup>[6-8]</sup>。近年来, 基于同源重组酶和组织特异性启动子的谱系示踪, 进一步拓展了对器官发育与再生修复过程中细胞谱系演变的解读<sup>[9-11]</sup>。虽然对于细胞谱系的研究已经有了长足进步, 但在哺乳动物中依赖于基于同源重组酶和组织特异性启动子的谱系示踪技术面临启动子并非真正特异和同源重组酶泄漏等问题, 且只能标记启动子具有活性的细胞群, 无法实现单细胞精确标记和活体实时追踪。在低等模式脊椎动物中, 除类似于哺乳动物具备基于同源重组酶和启动子的谱系示踪技术外, 已经初步建立的单细胞标记和短时间活体实时追踪体系易受荧光漂白和衰减, 目前无法在活体中实现单细胞分辨率的精确标记和长时间实时追踪<sup>[12,13]</sup>。

近年来, *Science* 杂志连续发表了 5 篇研究长文<sup>[14-18]</sup>, 介绍了研究人员利用“人工 DNA 条形码”作为谱系示踪分子标记并通过单细胞测序技术作为示踪手段分别在细胞培养、斑马鱼和爪蛙早期胚胎

发育过程中建立了基因表达动态图谱, 将相关数据以几分钟到几个小时的时间间隔组合在一起, 对细胞进行逐个描述, 并结合胚胎的形成过程, 建立了早期胚胎发育形成初始器官的谱系路线图, 开启了单个细胞构建早期生物体的完整动态过程研究。这些研究是“理解发育生物学基本问题的重大成果”, 开创了以人工 DNA 条形码和单细胞测序为基础的谱系示踪技术, 并初步实现单细胞分辨率和高通量。

### 2.2 动植物器官发育的细胞谱系建立

受精卵形成之后的每一个细胞, 都会一步一步接收到正确的谱系建立信息, 这是随后正确的命运决定、正确的细胞分裂、沿正确轨迹运动并到达正确位置、正确接收和响应分化诱导信号的基础, 是器官正常发育的基础。反之, 对于成熟器官中的每一种甚至每一个成熟功能细胞, 都拥有其发育早期的谱系来源细胞。某种功能细胞谱系建立的某个环节出现异常往往导致功能细胞无法正常形成, 进而导致器官发育异常、出生缺陷甚至胚胎死亡。

人体大约有 40~60 万亿个细胞, 据粗略统计有 200 多种细胞类型, 并且还有多种细胞类型很可能并未得到鉴定。各种类型的细胞独立或相互协作以发挥生理功能。若要全面解读从单细胞受精卵到多器官、系统的生物个体的发育过程, 核心任务就是明确成熟生物个体中每种功能细胞是如何产生并到达正确位置的, 即每种功能细胞的细胞谱系是如何逐步建立的。理解器官发育过程中细胞谱系建立可分为三个层次: 第一是明确细胞谱系, 即明确某一前体细胞所有子代细胞的位置和身份; 第二是在明确细胞谱系的基础上, 揭示谱系建立的调控机制; 第三是在理解谱系建立机制的基础上, 探究导致器官发育异常的谱系建立缺陷, 理解器官发育异常及相关疾病的发生机制, 并实现体内细胞谱系逐步建立过程的体外人工重现。

植物发育与动物发育在概念上有诸多相似之处, 但同时也具有自己的特点。特别是植物细胞由于细胞壁的限制不能迁移, 而且植物细胞的全能型更强。前者使植物细胞的谱系追踪相对容易, 特别适合于研究细胞谱系建立、细胞不对称分裂和细胞分化。近年来, 由于动物细胞谱系追踪的难度很大, 植物叶片上的气孔细胞谱系、巨型细胞谱系等成为了独特的细胞谱系和命运研究体系, 为揭示细胞谱系发育的基本逻辑和机制做出了重要贡献。另一方面, 植物细胞更高的全能性使得细胞谱系更多受到位置效应的影响<sup>[19]</sup>。位置效应在动植物中对于细



胞谱系的建立均有影响,在植物中更为显著。解析位置效应,乃至环境效应,对细胞谱系建立的影响机制是理解植物发育的热点和难点。

### 2.3 器官损伤与再生

器官损伤(病理或机械损伤)后的完美修复再生是机体稳态恢复和功能重建的关键,对健康意义重大。因此,人们对于损伤快速修复和器官完美再生需求日益迫切。器官再生是受伤的组织 and 器官通过某种自身或人为的干预,恢复到损伤以前的解剖和功能状态。器官的再生能力随着物种的进化而明显降低<sup>[20,21]</sup>。高等脊椎动物中,除了胚胎期的部分器官可以再生,其它大部分成体期的器官再生能力减弱或消失,但低等动物如蝾螈和斑马鱼等的器官损伤后可以完全再生。因此,基于不同模式动物深入解析器官再生之谜并建立有效的促进器官再生体系和方法,对于促进和实现人体重要器官再生意义重大。

促进器官修复与再生的方法很多,低等动物主要依靠损伤器官局部细胞的去分化、转分化和干细胞的再激活等机制。高等动物体内的修复机制更加复杂,影响因素也更多。器官再生在一定程度上是器官发育过程的重现,在此过程中成体干细胞起着不可或缺的重要作用。因此,在器官修复再生中,阐明细胞谱系的演变,尤其是新生细胞和成体干细胞的谱系来源至关重要。理解器官再生过程中的细胞谱系可分为两个阶段:第一是明确细胞谱系,即在器官再生前后,明确同一细胞及其子代细胞的位置和身份对应关系,最佳状态是能够将细胞谱系明确到单细胞分辨率;第二是在明确细胞谱系的基础上,揭示谱系发生的调控机制。

Yamanaka 团队建立的诱导多能干细胞(iPS)技术为再生器官提供了另一个重要的成体干细胞来源<sup>[22]</sup>。iPS 细胞一方面可以直接整合到受损器官处,与内源性成体干细胞一样建立细胞谱系并最终再生为有功能的器官。另一方面,科研工作者开始尝试建立合适的体外培养体系,并结合组织工程技术,促使 iPS 等多能干细胞在体外重现器官发育的谱系构建,并最终获得人造器官。与此同时,基于细胞去分化/转分化来创建人造器官进展显著。如我国的惠利健等团队将不同的细胞系(小鼠皮肤细胞、人纤维细胞等)转分化为肝细胞,建立了生物人工肝系统,并初步用于临床,造福了患者<sup>[23-25]</sup>。这些研究为器官再生提供更广阔的细胞供体来源,而最终

实现体外器官发育或者直接应用于在体的损伤修复还需要科研工作者对器官发育过程中细胞谱系演变的内外调控因素的充分解析。

## 3 器官发育与再生相关的细胞谱系研究面临的挑战和难题

### 3.1 细胞谱系的研究方法

虽然基于单细胞测序的人工条形码等技术大大拓展了精细解析细胞谱系的可能性,并对以往基于染料和重组酶介导的谱系追踪提供了重要的拓展,但细胞谱系研究,尤其在单细胞水平的精细谱系追踪仍面临诸多难题:(1) 随着单细胞测序技术的进一步改进以及成本降低,以 DNA 条形码和单细胞测序为基础的谱系追踪方法可以提高器官发育与再生的谱系研究细胞分辨率,但这种方法仍无法准确反映对象细胞的空间位置,并非实现单细胞分辨率谱系示踪的最理想手段。因此,今后在新技术方面应进一步考虑将传统同源重组酶、高分辨显微成像、人工 DNA 条形码、单细胞测序、光遗传学、热遗传学、细胞标记新材料等结合起来,发展出更理想的谱系示踪新方法,以实现单细胞分辨率、高通量、长时间甚至永久性细胞谱系示踪或活体实时追踪。(2) 随着不同模式动物的单细胞测序数据及对应的器官动态发育和再生过程的活体追踪和谱系示踪等数据的积累,迫切需要建立能处理大数据的数学模型及模拟器官发育和再生的谱系发生动态过程的计算模型,以解析不同模式动物的谱系建立过程及它们之间的区别和联系,进而探讨器官发育与再生的谱系建立保守性。因此,今后的研究应吸引更多数学和计算机领域的研究人员参与,通过学科交叉创建器官发育与再生的谱系研究新模型。(3) 非人灵长类动物在进化上与人最接近,基于非人灵长类动物模型的研究成果有助于更精准了解临床器官发育与再生相关疾病成因并提供更有效的治疗方案。因此,如何建立非人灵长类谱系示踪模型以开展器官发育与再生的细胞谱系建立和调控机制研究是今后需要加以关注的重要方向之一。(4) 将高通量测序和活体连续显微成像等技术应用于植物细胞谱系的研究,有望揭示植物发育和再生的分子机理和差异,为建立普适性的组培和转化技术,从而实现农业生物技术领域的技术升级提供理论基础和技术支撑。

### 3.2 器官发育研究

器官发育的研究已经开展多年,也取得了显著进展,但仍有许多悬而未决的重要问题:(1)胚胎发育早期某个细胞的子代细胞在组织器官最终形成后会贡献到哪些器官的哪些细胞类型?进一步精确的是贡献到器官具体哪个位置的哪些细胞类型?例如,哪些细胞是脑血管内皮细胞的前体细胞?哪些细胞是肝脏中胆管细胞的前体细胞?这些过程调控机制如何等?今后的研究重点应该是双向研究器官发育过程中的细胞谱系及机制研究:正向是明确每一个早期前体细胞的所有子代细胞的身份及其在成熟器官中的定位;反向是对于某一种成熟功能细胞,明确其前体细胞的胚胎发育早期的定位。(2)在成熟器官中,有一类细胞相对特殊,就是器官成体干细胞。作为成熟功能器官中具有多分化潜能的细胞,在每个器官中它们存在与否?存在的准确位置在哪里?在发育早期是否拥有特殊的前体细胞群?是否经历了特殊的发育途径?调控的分子机理是怎样的?因此,器官成体干细胞的谱系研究应该是重点方向之一。(3)植物的分生组织是如何形成器官的?三维器官形态建成的调控过程是怎么样的?发育不同阶段细胞谱系是如何建立和维持的?位置效应对植物细胞谱系维持和器官发育的作用和调控机理是怎样的?今后在植物器官发育的谱系研究方面应重点围绕这些问题开展,进而系统解析分生组织细胞维持和分化的调控网络,探索植物通过维持分生组织谱系实现永生潜能的机制。

### 3.3 器官再生研究

器官有效再生是恢复受损组织功能的关键,针对器官再生的研究也日益迫切。未来的研究需要重点关注以下的关键科学问题和挑战:(1)如何建立和优化不同模式动物的器官损伤再生模型来更好研究器官再生的谱系建立和调控机制?(2)器官损伤后的再生过程中,新生细胞是由哪些细胞通过怎样的生物学过程而贡献的,关键的调控机制是什么?(3)器官再生的关键诱导起始因素和终止决定因素是什么?(4)成体干细胞在器官稳态维持和再生修复中转变为哪些细胞类型并最终定位在哪里,重要的信号因子有哪些?(5)如何实现体内器官细胞谱系建立的体外人工重现并获得有功能的人造器官?(6)植物的激素和位置效应对再生过程中分生组织中心谱系建立的作用机制如何?这些在动植物器官再生中的谱系问题,是未来器官再生研究及成体干细胞研究的难题和关键。

## 4 本次论坛凝练的关键科学问题

### 4.1 细胞谱系示踪和实时追踪新方法与新模型的建立

以在活体中实现单细胞分辨率、高通量、长时间甚至永久性细胞谱系示踪或活体实时追踪为目标,通过结合DNA条形码、高分辨显微成像、单细胞测序、光遗传学、热遗传学、细胞标记新材料等手段,开发构建单细胞谱系示踪数学模型和实时追踪电脑模拟,发展细胞标记和谱系示踪的新方法和新技术;建立非人灵长类谱系示踪模型以开展器官发育与再生的细胞谱系建立和调控机制研究,特别关注非人灵长类与低等动物的区别。

### 4.2 器官发育的细胞谱系图谱绘制

以消化、呼吸、循环系统等器官为主要研究切入点,双向研究器官发育过程中的细胞谱系。正向是明确每一个早期前体细胞的所有子代细胞的身份及其在成熟器官中的定位;反向是对于某一种成熟功能细胞,明确其前体细胞的胚胎发育早期的定位。实施“器官全细胞计划”,推进“胚层全细胞计划”,重点是以单细胞分辨率绘制“发育早期所有前体细胞对应成熟器官中功能细胞”的全细胞谱系图谱。以此为基础,推进并力争完成单细胞分辨率全胚胎全细胞谱系图谱。

### 4.3 器官发育的细胞谱系建立机制

对于器官发育的细胞谱系建立机制,以器官发育的谱系图谱为基础,将重点关注在从前体细胞到成熟功能细胞的时间进程中细胞位置演变过程和身份变化步骤,以及两者受到的调控机制及相互协调机制;细胞内和细胞微环境中物质的不对称分布对细胞谱系建立的调控作用及机制;关注器官成体多能细胞在成熟器官中的精确定位,明确其分子标记,在早期胚胎中精确它们的前体细胞,研究从前体细胞到最终多能细胞的谱系建立途径及其调控机制,特别关注发育的谱系建立过程中这些细胞的多能性维持机制。

同样以消化、呼吸、循环系统等器官发育异常疾病为主要切入点,建立相关疾病的动物模型尤其是非人灵长类模型,明确导致器官发育异常的功能细胞类型;绘制发育异常器官的发育谱系图谱,与正常器官的发育谱系图谱对比;明确细胞谱系建立产生缺陷的时间和环节,以及缺陷发生的分子机制。

### 4.4 器官再生的细胞谱系建立及其调控机制

建立器官稳态维持和损伤后再生修复的动物模

型,明确新生功能细胞的来源;从细胞身份转变和位置改变两个方面揭示从来源细胞到新生功能细胞过程中的细胞行为和谱系建立途径,阐释其调控机制;重点关注器官再生的关键诱导起始因素和终止决定因素;对于非原位产生的新生功能细胞研究其整合到受损器官的途径和调控机制;利用低等和高等动物模型,通过对细胞谱系重建潜能的阐释来探索器官再生潜能的获得和丢失机制;探索利用重要调控因子和生物材料等实现器官再生的人工促进,明确细胞谱系重建在人工促进器官再生中的作用和机制。

#### 4.5 植物器官发育与再生中位置效应调控细胞谱系及机制

以植物茎、叶、根、胚胎、配子体及特化器官为对象,解析分生组织形成器官、三维器官形态建成的调控过程,揭示发育不同阶段细胞谱系的建立和维持;解析位置效应对植物细胞谱系维持和器官发育的调控作用,特别是非细胞自主性调控机制;系统解析分生组织细胞维持和分化的调控网络,探索植物通过维持分生组织谱系实现永生潜能的机制;揭示再生过程中细胞谱系的调控和细胞命运转换机制;探索激素对于再生过程中分生组织中心谱系建立的作用机制。

### 5 总结与展望

对器官发育与再生的细胞与分子基础的深入探索既是发育生物学研究领域的热点,又是深入理解相关疾病成因进而寻找有效的治疗和改善方案,从而提升人民健康水平和生活质量的根本所在。细胞谱系研究更是器官发育与再生的研究核心。虽然以往的研究对于探讨器官发育与再生的细胞谱系积累了坚实的基础,但是对于器官发育与再生中细胞谱系的时空精确度、动态过程、空间(位置)效应以及分子调控机理等仍需要深入解析。近年来,新技术和新方法的出现以及不同学科间的交叉融合优势,为进一步研究器官发育与再生的细胞谱系提供了重要的机遇和保障。

我国从事发育生物学尤其是器官发育与再生研究的科研工作者乐于探索,他们的一系列研究成果已处于国际前沿,平台建设、人才储备、技术基础等已日趋成熟,拥有协同攻坚的良好基础。围绕本次双清论坛凝练的关键科学问题,通过国家自然科学基金的战略支持和科研工作者众志成城的孜孜探索,必将在器官发育与再生的细胞谱系研究领域取

得更大突破,贡献中国智慧。

### 参 考 文 献

- [1] 张红卫. 发育生物学, 第3版, 高教出版社, 2012.
- [2] Hashimoto H, Olson E N, Bassel-Duby R. Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, 15(10): 585—600.
- [3] Loeffler J, Duda GN, Sass FA, et al. The metabolic microenvironment steers bone tissue regeneration. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2018, 29(2): 99—110.
- [4] Gilbert S F. *Developmental biology*. Sunderland, MA USA 10th Edition, 2014: 1—839.
- [5] Xu L, Huang H. Genetic and epigenetic controls of plant regeneration. *Current Topics Developmental Biology*, 2014, 108: 1—33.
- [6] Vogt W. Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit Örtlicher Vitalfärbung. *Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*, 1929, 120 (1): 384—706.
- [7] Serbedžija GN, Bronner-Fraser M, Fraser SE. A vital dye analysis of the timing and pathways of avian trunk neural crest cell migration. *Development*, 1989, 106 (4): 809—816.
- [8] Hsu Y-C. Theory and practice of lineage tracing. *Stem Cells*, 2015, 33(11): 3197—3204.
- [9] Casanova E, Lemberger T, Fehsenfeld S, et al. Alpha complementation in the Cre recombinase enzyme. *Genesis*, 2003, 37(1): 25—29.
- [10] Ito M, Liu YP, Yang ZX, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nature Medicine*, 2005, 11 (12): 1351—1354.
- [11] Barker N, van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 2007, 449(7165): 1003—U1.
- [12] Ando R, Hama H, Yamamoto-Hino M, et al. An optical marker based on the UV-induced green-to-red photoconversion of a fluorescent protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(20): 12651—12656.
- [13] Tumber T, Guasch G, Greco V, et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science*, 2004, 303(5656): 359—363.
- [14] Briggs JA, Weinreb C, Wagner DE, et al. The dynamics of gene expression in vertebrate embryogenesis at single-cell resolution. *Science*, 2018, 360(6392): 980—990.
- [15] Farrell JA, Wang Y, Riesenfeld SJ, et al. Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis. *Science*, 2018, 360(6392): 979—987.
- [16] Fincher CT, Wurtzel O, de Hoog T, et al. Cell type transcriptome atlas for the planarian *Schmidtea mediterranea*. *Science*, 2018, 360(6391): aaq1736.



- [17] Plass M, Solana J, Wolf FA, et al. Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics. *Science*, 2018, 360(6391): eaaq1723.
- [18] Wagner DE, Weinreb C, Collins ZM, et al. Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo. *Science*, 2018, 360(6392): 981—987.
- [19] Kalve S, De Vos D, Beemster GTS. Leaf development: a cellular perspective. *Frontiers in Plant Science*, 2014, 5: 1—25.
- [20] Tanaka EM, Ferretti P. Considering the evolution of regeneration in the central nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(10): 713—723.
- [21] Chen CH, Poss KD. Regeneration genetics. *Annual Review of Genetics*, 2017, 51: 63—82.
- [22] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126(4): 663—676.
- [23] Huang PY, He ZY, Ji SY, et al. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature*, 2011, 475(7356): 386—U142.
- [24] Yu B, He ZY, You P, et al. Reprogramming fibroblasts into bipotential hepatic stem cells by defined factors. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(3): 328—340.
- [25] Huang PY, Zhang LD, Gao YM, et al. Direct reprogramming of human fibroblasts to functional and expandable hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 370—384.

## The Mechanisms of Cell Lineage Establishment for Organ Development and Regeneration

Zhao Tianyu<sup>1</sup> Li Li<sup>2</sup> Meng Qingfeng<sup>3</sup> Feng Xuelian<sup>4</sup> Tian Yanyan<sup>4\*</sup>

1. *Chongqing Medical University, Chongqing 400016*

2. *Southwest University, Chongqing 400715*

3. *Bureau of Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

4. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

**Abstract** The 198<sup>th</sup> Shuangqing Forum entitled “Cellular and Molecular basis of Organ Development and Regeneration” was held in Chongqing on April 26—27, 2018. This forum was sponsored by the National Natural Science Foundation of China and organized with the generous help of Southwest University. More than 40 scholars from 20 research institutions and universities attended the forum. They presented the latest research progress in the area of organ development and regeneration covering novel molecular mechanism, newly developed technology and interdisciplinary system. After thoroughly discussion, they concluded that the developing cell lineage conceals the essential information for regeneration and deciphering the cell lineage code with new technology will generate a significantly impact on both organ development and regeneration study. In the forum, 6 highlighted scientific issues were proposed: (1) establish novel model system for cell lineage tracing and real-time observation; (2) map the developing whole organ cell lineage; (3) approach the detailed mechanism behind cell lineage establishment; (4) disclose the mechanism of the defective cell lineage on abnormal organ development or disease; (5) investigate the replacement cells origin and map their lineage during organ regeneration; (6) explore the detailed cell lineage during plant organ development and regeneration. With innovation on both technology and methodology, our scientists would make great breakthrough in both fundamental research and clinical applications regarding organ development and regeneration.

**Keywords** organ development; organ regeneration; cell lineage

(责任编辑 齐昆鹏)

\* Corresponding Author, Email: tianyy@nsfc.gov.cn