



视觉中国供图

## 建立三维培养系统、绘制分子和形态发育全景图 人类胚胎早期发育的黑匣子 正在缓缓打开?

本报记者 赵汉斌

人的生命起源于早期胚胎,但人类胚胎着床后发育是怎样进行的?胎儿形成即原肠前胚胎和多能干细胞的发育过程有没有图迹可循?科学家们一直在为这些生命难题找寻答案。

国际顶级期刊《自然》日前以长文形式在线

发表了昆明理工大学灵长类转化医学研究院的李天晴教授和季维智院士等与云南省第一人民医院合作完成的一项研究成果,他们首次建立人类胚胎三维培养系统,首次系统揭示了原肠前胚胎和多能干细胞的发育过程。他们所绘制的分子和形态发育全景图,填补了相关领域的空白,为研究胚胎着床后早期发育建立了重要的研究基础。

### 从受精卵着床到第14天原肠胚形成前 人类胚胎发育仍是神秘“黑匣子”

人类受精卵的发育,始于一系列卵裂和形态发生重排,形成囊胚。晚期囊胚包含三个不同的细胞谱系,即上胚层细胞及内胚层细胞和滋养外胚层两个胚外组织。在进入子宫后,上胚层细胞产生三胚层细胞以及整个胎儿,而后两者分别产生卵黄囊和胎盘。对囊胚前胚胎的发育,科学家们已经开展广泛的研究,取得了一定进展。

然而,在发育的第7天,人胚胎需植入母亲的子宫中才能继续存活和发育。这个阶段胚胎在子宫发育时三维时空上受到复杂而精细的调控,受限于伦理和研究技术的限制,研究材料无法获得,同时又缺乏相应的体外研究体系,从受精卵着床到第14天的原肠胚形成前,胚胎的发育长期以来是一个神秘的“黑匣子”。

“原肠开始形成以后,神经系统开始形成,逐渐形成胎儿,就不是胚胎了。早期胚胎在子宫内究竟发生了什么样的变化?什么样的分子机制可以调控和维持它的正常发育?哪些因素又

可以影响它的正常发育?这些都是需要解决的问题。”李天晴告诉科技日报记者,其实人怀孕的前2至3周,是保证胎儿发育的核心关键期。

其中囊胚的产生,约在第5至6天时间内,形成了生命的第一次谱系分化;第二个阶段实际上就是开始着床的阶段,这是决定胚胎能不能往下发育的核心关键过程,如果着床后胚胎发育营养跟不上,发育正常,就可以顺利长成一个胎儿;第三个阶段就是原肠的形成,如果三胚层出现问题了,那么胎儿发育肯定会出现先天性发育缺陷,很多情况下会形成神经管发育不全、脑瘫、脊柱发育不全等疾病。第一个阶段当前研究比较多,对第三个阶段,由于存在较大的伦理问题,目前还无法开展相关研究。

因此,原肠前着床阶段的研究,对胚胎发育关键事件的理解,以及对人类干细胞、组织器官再生研究和应用,同时对不孕症、早期发育疾病的预防与治疗极为关键。

什么样的变化。也就是说,我们的研究有望打开人类胚胎最初阶段的“黑匣子”,有望对生命的认知获得突破。”李天晴说。

研究组首次将人囊胚在三维(3D)条件下培养到第14天的原条阶段,但未出现早期神经系统的发育,符合胚胎研究的国际伦理准则。研究取得的突破,主要是揭示了上胚层细胞、下胚层细胞和滋养层细胞谱系分化和发育的动态及分子调控网络;其次,研究发现羊膜上皮细胞是上胚层细胞分离出来的第一类细胞系,不同于啮齿类动物,羊膜上皮细胞发生于原条形成之前,但其特性和分子机制还不清楚。研究组发现,与上胚层细胞相比,羊膜上皮细胞显著地下调多能性基因,其形成与基底膜的缺失显著相关,并有独特的分子表达谱。他们还首次阐明细胞滋养层、绒毛外细胞滋养层和合体滋养层细胞在胚胎着床后的分化以及引起分化的信号和转录因子,揭示了绒毛外细胞滋养层在早期胚胎中不同于中、后期胎盘的功能。

此外,他们还揭示了上胚层细胞即多能干

细胞着床后,就很快从“原始态”向“始发态”的转变。其多能干细胞表达谱的变化,主要发生在内细胞团到着床前上胚层细胞以及原条产生的两个阶段。多能干细胞在着床到第14天期间,保持相对稳定状态,其发育和转化是由不同的多能因子协调作用所决定的。通过人和猴子胚胎的转录组分析,研究组发现猴子和人上胚层细胞在代谢上具有明显差异,而在维持干细胞多能性以及发育的关键分子和信号通路上具有保守性。

李天晴表示,通过此项研究,我们对人生命的认识也更加深刻。未来,人们可以由此提高试管婴儿的成功率,解决人类生殖发育的一系列问题;其次,可能找到一些早期的标志物,比如如何筛选优质的胚胎实现优生优育;再次,这一研究还初步搞清了干细胞发育这一再生医学领域一个非常重要的难题。

### 三维人囊胚培养体系 为破解生命发育相关谜题提供全新平台

正如前文所述,此前学界无法获得自然受孕后早期着床阶段的人类胚胎,因此多用啮齿类胚胎或非人灵长类胚胎等模式生物替代研究,但这样就无法准确反映人类分子调控等规律的真实情况。同时,新近人类妊娠前胚胎发育的成果,包括《科学》杂志不久前发表的论文,仍然受到二维技术平台的限制,无法模拟体内条件。

李天晴介绍说,在获得严格的伦理允许和病人知情同意的条件下,研究组利用临床捐献的胚胎,首先通过改善培养基和培养方法,开发了一个三维(3D)人囊胚培养体系,克服二维(2D)无法模拟胚胎发育的缺陷,首次将人囊胚在3D条件下培养到第14天的原条阶段,以更接近体内的真实条件。

“建立3D胚胎的核心,在于细胞的生长需要有最接近人体生理环境的培养体系,这个体系可理解为供给细胞和胚胎的食物与胚胎生长的空间环境。此前,国内外在培养体系的研究

还有诸多缺陷,导致所培育的胚胎细胞无法保持空间的立体结构,如一滩水一样,表面塌陷,因此细胞只能和培养皿进行表面接触,成为2D环境,这样细胞之间也只能一对一或仅发生少量的连接,这对进一步研究细胞之间的相互作用具有重大缺陷。”李天晴表示,实际上,细胞与细胞之间的接触,原本是三维的环境,如同我们把一颗水珠悬起来,不让她塌下去。由于2D条件缺乏空间支撑的结构,胚胎到了一定时间就无法进一步发育,因此通常2D胚胎只能到第12天左右。

目前,他们自主研发的培养体系可实现3D胚胎的培育,并能高度地模拟体内胚胎的环境,胚胎经历不同形态的发育并自发组装成2D条件下无法产生的3D结构,包括胚胎双层杯盘、羊膜、基底膜、初级和灵长类独特的次级卵黄囊、前后轴和原条。李天晴深信,他们自主研发的培养体系,将给学界提供一个新平台,用以研究生命前沿的相关课题。

### 绘制分子和形态发育全景图 对早期胚胎发育的认知有望突破

“实际上,我们的研究,就是把人原肠前胚胎关键发育的分子机制,以及它的形态学发育过程画出一个完整的图,反映这个过程产生了

## 中外科学家携手对火山灰进行精确测年后发现 地球首次生物大灭绝持续时间仅20万年

实习生 季天宇 本报记者 张晔

进入显生宙以来,地球一共发生过5次全球性大规模集群灭绝事件。其中,发生在4亿多年前奥陶纪末的第一次生物大灭绝,其持续时间、过程和具体发生机制一直在争论中。

科技日报记者6日从中科院南京地质古生物研究所获悉,一个由中国、澳大利亚、美国等多国古生物学者组成的研究团队,揭开了这层神秘面纱。

他们发现,这次生物大灭绝事件,仅发生在短短

20万年之间。这一成果,为人类精确研究大灭绝的成因和发生机制提供了重要线索。相关研究成果已于近日发表在国际期刊《固体地球科学》上。

### 冰川导致奥陶纪末生物大灭绝

奥陶纪是古生代的第二个纪,气候温和,浅海分布广泛,现今1/3的陆地被浅海覆盖,海平面比现在高出400米,是地球历史上海侵最严重的时代。这一时期,海生生物空前发展,腕足动物、三叶虫、珊瑚、笔石等迅速演化,原始的脊椎动物开始出现,陆地上除了很低的植物,没有任何动物生存。

4.49亿年前,地球进入奥陶纪晚期,正当所有生物悠哉生活的时候,显生宙第一次大冰期的出现,导致了生物大灭绝,其灭绝规模位居第二,仅次于2.5亿年前的二叠纪末生物大灭绝。

“奥陶纪晚期的冰期和生物大灭绝交织在一起。虽然奥陶纪后发生过多次大灭绝,但这

些大灭绝事件都没有明显的冰期证据,而后面也发生过几次大冰期,也没有引发大规模灭绝。”此项研究主要组织者之一、中科院南京古生物研究所研究员詹仁斌认为,奥陶纪末生物大灭绝非常独特。

当时的海洋生物遭遇了灭顶之灾。“浅海生物对生活环境的要求相对较高,所以一旦环境发生突变,它们就难以适应,导致死亡。”詹仁斌说,像珊瑚、腕足动物、三叶虫等生物门类的多个类群几乎全军覆没,这次大灭绝重创了海洋生态系统,导致当时85%的海洋生物物种灭绝。科学界普遍认为,导致这场灾难的罪魁祸首就是晚奥陶世的冰川事件。

### 灭绝速度比想象的要快很多

以往的定年技术不够,科学家们仅从化石着手研究,比较公认的说法是,在奥陶纪末的100万年内,发生了这次大灭绝。

此次,中科院南京地质古生物研究所、广州地球化学研究所、澳大利亚国立大学以及美国加州大学伯克利分校科学家组成的研究团队,经过近8年努力,在我国华南考察了百余条奥陶系—志留系界线剖面,最终在我国云南永善县发现一个连续完整的奥陶系—志留系界线剖面。这段地层完整保留了首次生物大灭绝期间的化石沉积物记录,研究人员对其中保存的化石进行研

究,并对岩层进行精确定年。

“云南永善县发现的剖面比较特殊,近25米厚的剖面里高度凝缩了不同岩性的岩层。这些岩层主要由页岩和石灰岩组成,页岩主要是深水相沉积的沉积物,保存了笔石等生活在水体表面的漂浮生物;石灰岩在相对较浅的环境下形成,带壳的底栖生物曾在此大量繁育。”詹仁斌认为,这两种岩石交替堆砌,意味着当时的海水深度发生了多次规律性变化,环境动荡。

有火山活动的地方往往就会有火山灰,火山灰中的锆石可用于测量地质年龄。课题组在剖面中发现了23层火山灰沉积,并在其中分析出大量锆石,经过严格筛选后测得其中四层火山灰的精确年龄。再利用国际通行的方法进行测算,最终发现,奥陶纪末的这次大灭绝,发生在4.431亿年前到4.429亿年前,将原本以为100万年的大灭绝时间间隔压缩至短短20万年。

从100万年压缩到20万年内,奥陶纪末生物大灭绝发生的速率要比原先想象的要快得多。“这一时期形成了大规模冰盖,总规模达到1.5亿立方千米,是今天地球南北极和北极冰盖总和的6倍以上。”詹仁斌说。

20万年,与人类的文明史相比是相当长的一段时间,但从地质历史角度来看不过短短一瞬。当时,全球海平面急速下降100至150米,气温下降6—8摄氏度,一系列的快速变化让海洋生物来不及适应新环境,最终对海洋生物造成了致命打击。

### 新解

### 新发现的南方古猿化石 或将重绘人类演化谱系树

大约25年前,研究人员首次描述了湖畔南方古猿(Australopithecus anamensis)的化石。如今,这种一直被忽视的人类祖先终于迎来了自己的高光时刻。在埃塞俄比亚工作的研究人员发现了一颗几乎完整的颅骨化石,恰好属于这种已经消失很久的人科成员。

在人科中,除了智人,还包括一些已经灭绝的近亲,它们共同组成了人类谱系树。过去,湖畔南方古猿的化石主要来自下颌、牙齿及头部以下的骨骼碎片。而这枚来自380万年前的化石非常完整,可以帮助科学家揭开湖畔南方古猿从未展示在人们面前的面容。不过,根据标本上的某些显著特征,人类演化的谱系树或许又要重绘了。

从一些方面来看,湖畔南方古猿是我们能够明确的最古老的人科物种,有些化石甚至可追溯到420万年前。多年以来,它一直占据着人类谱系树的关键位置,因为它是阿法南方古猿的直系祖先,而阿法南方古猿已经公认是人属(Homo)的祖先了。根据已有化石的年龄和特征,科学家认为,湖畔南方古猿通过渐进演化(即从一个物种逐渐转变成了另一个物种)的方式变成了阿法南方古猿。然而,新的化石却极有可能改写这种理论。

美国克利夫兰自然历史博物馆科学家约翰尼斯·海勒-塞拉西和同事在埃塞俄比亚东北阿法地区发现了这颗颅骨化石。此前,湖畔南方古猿只留下了一些骨骼碎片,而这颗颅骨上牙齿和颌部的特征,恰好将它与曾经确立的湖畔南方古猿联系在了一起。这枚化石特征明显,面部前突、犬齿巨大、颧骨醒目。它的头顶长有一个脊,能够固定强劲的颌部肌肉。颅腔狭长,可容纳和黑猩猩差不多大小的脑部。研究团队认为,它很有可能来自一只雄性的湖畔南方古猿。

至于如何颠覆传统观念,科学家提出了他们的证据和猜想。新发现的颅骨清晰完整地展示了湖畔南方古猿的解剖结构。海勒-塞拉西和同事指出,在埃塞俄比亚阿法地区还曾发现过一枚属于阿法南方古猿的颌骨化石,可能来自390万年前。以目前的化石记录来看,湖畔南方古猿生活在420万年至380万年前,而阿法南方古猿显然生活在390万年至300万年前。



视觉中国供图

如果海勒-塞拉西的推测是正确的,那么在阿法地区,这两个物种至少共同存在了10万年的时间。这种重叠意义重大,这说明湖畔南方古猿可能不是通过渐进演化的方式转变为阿法南方古猿的。相反,是湖畔南方古猿的一个分支发展成了阿法南方古猿,而湖畔南方古猿继续与它的子物种共存了一段时间。当一个物种的部分种群和其他种群隔离后,就可能向不同的方向演化,这也就是所谓的分支演化。

不过,这种观点(用分支演化取代渐进演化)完全建立在贝洛德利发现的颌骨确实属于阿法南方古猿的基础上,但目前还没有发现其他可以追溯到这个年代的阿法南方古猿遗骸。那么问题来了,当我们只有一枚湖畔南方古猿的颌骨(就是新发现的那枚)可以进行对比时,我们就无法排除这样的一种可能性:万一其他湖畔南方古猿的颌骨恰好类似于贝洛德利的那一枚颌骨呢?要解决这个问题,只有等科学家发现更多的化石证据。

翻译:程孙雪子  
来源:环球科学

### 小霸王龙不是“矮暴龙” 只是还没长大

新华社讯 关于本世纪初在美国西北部发现的两具“迷你版”霸王龙化石骨骼的分类,科学家一直有不同看法。美国研究人员分析这两具化石骨骼的微观结构认为,它们并不像此前某些人猜测的那样属于一种名为“矮暴龙”的独特暴龙,而是尚未成年的霸王龙。

新研究还揭示了霸王龙的成长发育过程,相关论文发表在新一期美国《科学进展》杂志上。

霸王龙学名雷克斯暴龙,体长可达12米左右,头部长约1.5米,坚固的牙齿可以咀嚼骨头,是体型最粗壮的肉食恐龙。

本世纪初,美国伯比自然历史博物馆研究人员在蒙大拿州找到两具“缩小版”霸王龙化石骨骼,个头仅比役用马略高,身长约是役用马两倍。研究人员将它们命名为“雅内”和“珀泰”。

有科学家提出,存在一种个头较小的霸王龙近亲“矮暴龙”,但这一观点一直备受争议。美国俄克拉何马州立大学等机构研究人员利用高倍显微镜观察“雅内”和“珀泰”的腿骨薄片后认为,它们并不是“矮暴龙”,而是幼年霸王龙。

恐龙骨骼上会留下类似树木年轮的生长痕迹,研究人员通过数“雅内”和“珀泰”骨骼切片上的“年轮”发现,它们的死亡年龄分别是13岁和15岁。

研究认为,幼年霸王龙生长速度与包括哺乳动物和鸟类在内的现代恒温动物接近。霸王龙要经过长达20年才能成年,因此它们在成长过程中可能经历了一些剧烈变化。例如,幼年霸王龙行动迅速,步伐敏捷,长着刀一样的锋利牙齿;而成年的霸王龙行动变得笨拙,牙齿粉碎骨头的能力更强。

研究还发现,为了在恶劣环境中生存下来,霸王龙成长过程中还会耍些“小花招”:如果某个年份食物匮乏它就会少长一些,而在食物充足的年份就多长一些。

领衔这项研究的俄克拉何马州立大学学者霍莉·伍德沃德解释说,化石骨骼上的“年轮”间隔距离记录了霸王龙个体每年的成长幅度。“雅内”和“珀泰”的骨骼“年轮”间距并不一致。



科研人员在云南永善县的奥陶系—志留系界线剖面考察。  
中科院南京地质古生物研究所供图