



<http://www.cella.cn>

第十四章 细胞分化

CELL DIFFERENTIATION



Dr Tian 2008

- 不同生物具有不同的发育模式，但都涉及：
 - ①细胞增殖
 - ②细胞分化
 - ③细胞间的相互作用。
- 细胞分化（differentiation）是指细胞后代在形态、结构和功能上发生差异的过程。





<http://www.cella.cn>

第一节 细胞分化的特点

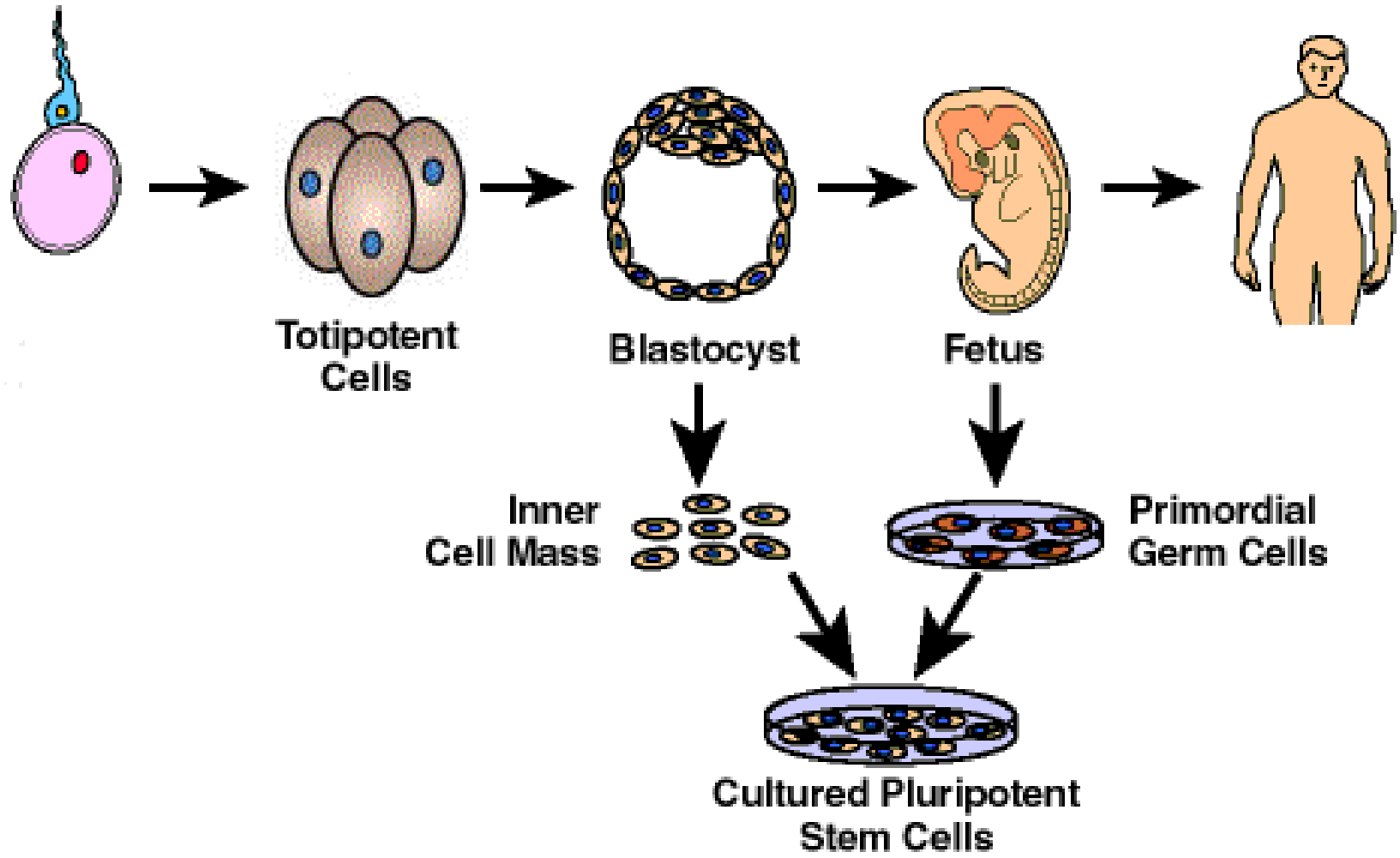


一、细胞的分化潜能

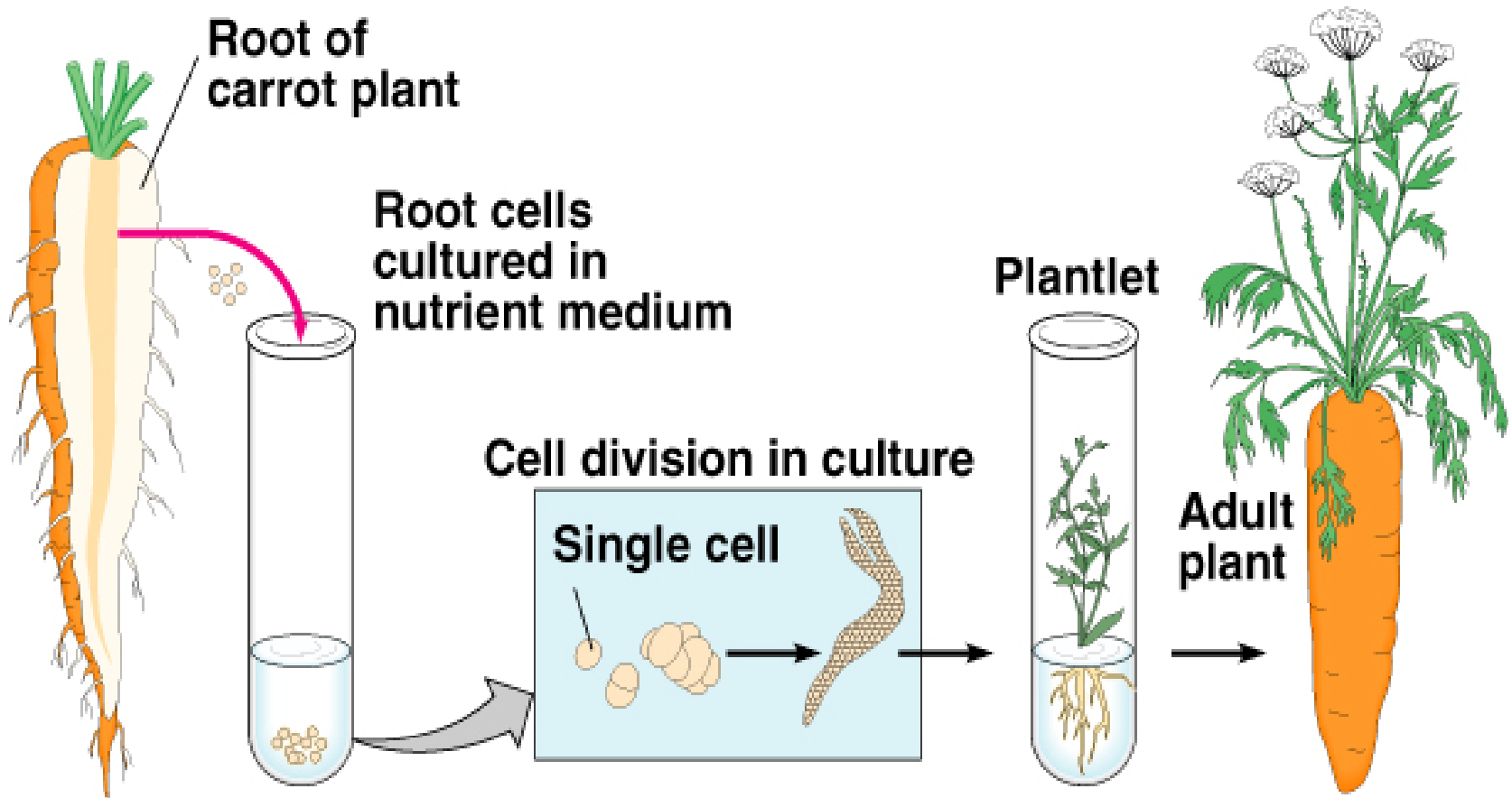
- 细胞分化能力的强弱称为分化潜能。
- 动物受精卵的分化潜能称为全能性。
- 干细胞：有分化潜能的动物细胞。分为：全能干细胞、多能干细胞、单能干细胞。
- 单能干细胞只能分化为一种类型的细胞，也称为祖细胞，自我更新能力有限。

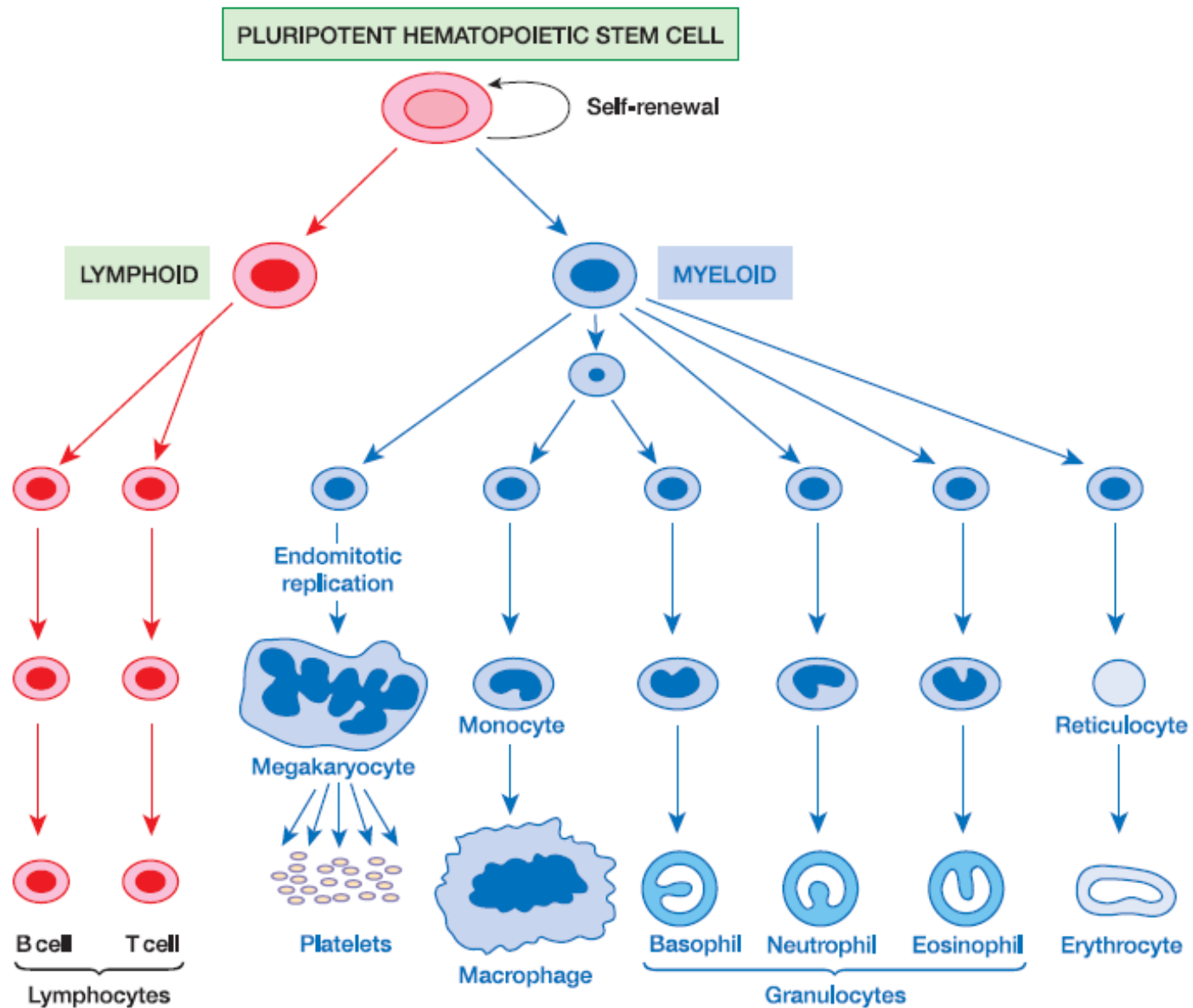


Fertilized ovum has totipotency



Well differentiated plant cells keep their totipotency





- Strachan T, Read A 2003

- 干细胞的特征：
 - ①终生保持未分化或低分化特征；
 - ②在机体的中的数目、位置相对恒定；
 - ③具有自我更新能力；
 - ④能无限制的分裂增殖；
 - ⑤具有多向分化潜能；
 - ⑥分裂的慢周期性，绝大多数处于G0期；
 - ⑦可行不对称分裂。



- 根据个体发育过程中出现的次序，干细胞又可分为胚胎干细胞和成体干细胞。
- 胚胎干细胞（ESC）是从胚胎内细胞团或原始生殖细胞筛选分离出的具有多能性或全能性的细胞。
- ESC的用途主要有：①动物克隆；②动物转基因；③组织工程。



二、细胞分化的特点

- 1. 时空性
- 细胞分化的实质是在细胞质（信号系统）和细胞核（基因组）共同作用下，选择性地表达特定的基因，称为差别基因表达。
- 已分化细胞的胞质RNA与核DNA杂交率低于10%。
- 细胞表达的基因分为：管家基因、组织特异性基因或奢侈基因。



- 高度分化的动物细胞也具有完整的基因组。
- 证明方法：原位杂交、核移植。
- Briggs和King（1952，1960），豹蛙（*Rana pipiens*）核移植。
- Gurdon等（1975），成蛙蹼上皮细胞核移植。
- 童第周等20世纪60年代，鱼类核移植。
- Ian Wilmut（1997）克隆Do11y sheep。



- 2.定向性
- 随着细胞的分裂和分化，发育方向逐渐被限定，称为决定（determination）。
- 决定意味着基因活动模式改变。
 - 例：哺乳动物桑椹胚的内细胞团和外围细胞，前者形成胚胎、后者形成滋养层。
- 无脊椎动物早期的卵裂球已经决定，每个卵裂球只能形成身体的一部分。



- 3. 稳定性
- 动物细胞发生分化之后，其遗传表型保持稳定，通常是不可逆的。
- 例：果蝇幼虫的成虫盘移植到成虫体内不发生细胞分化，可继续增殖或移植。如将其再移植回变态期幼虫体内则又能按原来已决定的命运分化。



- 4. 条件可逆性
- 在特定条件下，分化细胞的基因活动模式可发生可逆的变化，又回到未分化状态，称为去分化。
- 例1：植物愈伤组织。
- 例2：果蝇触角成虫盘经多次移植后，部分成虫盘可分化为成体的腿、翅或口器，这种现象称为转决定。



- 5. 普遍性
- 个体一生中都在进行着细胞分化。干细胞是细胞更新和组织修复的基础。
- 一种组织的成体干细胞倾向于分化成该组织的各种细胞，但在特定条件下，可分化成其它组织的功能细胞，称为转分化或横向分化。
- 高度分化的细胞不再分裂，对电离辐射敏感性低，而各种干细胞则不然。



三、细胞分化和增殖的关系

- 增殖信号和分化信号同时作用于干细胞，表现为边分化边增殖（反之亦然）；
- 增殖和分化分别独立进行，一些干细胞只增殖不分化，另一些同类干细胞进入终末分化；
- 细胞分化与分裂平行进行，干细胞进行不对称分裂，产生的子细胞一个保持原有干细胞特性，一个则进入终末分化。





<http://www.cella.cn>

第二节 细胞分化的主要机制



- **autonomous mechanism:** 胚胎发育的早期细胞分裂由受精卵中的细胞质控制，不涉及细胞通信。
- **inductive mechanism:** 随着胚胎发育的进行细胞之间主要通过信号系统协调分裂、分化和细胞的行为，称为。
- 细胞的分化命运主要取决于：细胞的内部特性，外部环境。



一、细胞分裂的不对称性

- 卵细胞具有极性，细胞核靠近北极。
- 卵细胞中贮存有大量mRNA，是母源基因的产物，
- 维持卵细胞和早期胚胎代谢；呈非均匀分布，决定胚胎发育的图式（pattern）。
- 合子基因在卵裂后期才发挥作用。



- 用放线菌素D处理海胆受精卵，胚胎发育能进行至囊胚期；嘌呤霉素处理，受精卵停止发育。
- 果蝇母源基因在滋养细胞中转录后，输入卵细胞，沿微管转运到特定部位。基因产物沿卵的前后和背腹轴形成浓度梯度，决定胚胎形态，称为成形成素（morphogen）。
- 卵裂后的细胞质特性决定了子细胞的分化命运。



二、诱导机制

- 诱导（induction）是一部分细胞诱导其它细胞向特定方向分化的现象，也叫胚胎诱导。
- 对其它细胞起诱导作用的细胞称诱导者(inductor)，如脊索可诱导其顶部的外胚层发育成神经板，神经沟和神经管。
- 响应诱导信号的同类细胞叫做形态发生场。



三、分化抑制

- 分化成熟的细胞可以产生“抑素”，抑制相邻细胞发生同样的分化。如含有成蛙心组织的培养液培养蛙胚，则蛙胚不能发育出正常的心脏。
- “抑素”是TGF- β 家族的成员。如 myostatin是肌肉生长的负调控因子，GDF11（Wu等2003）通过上调细胞周期抑制因子p27抑制神经组织生长。

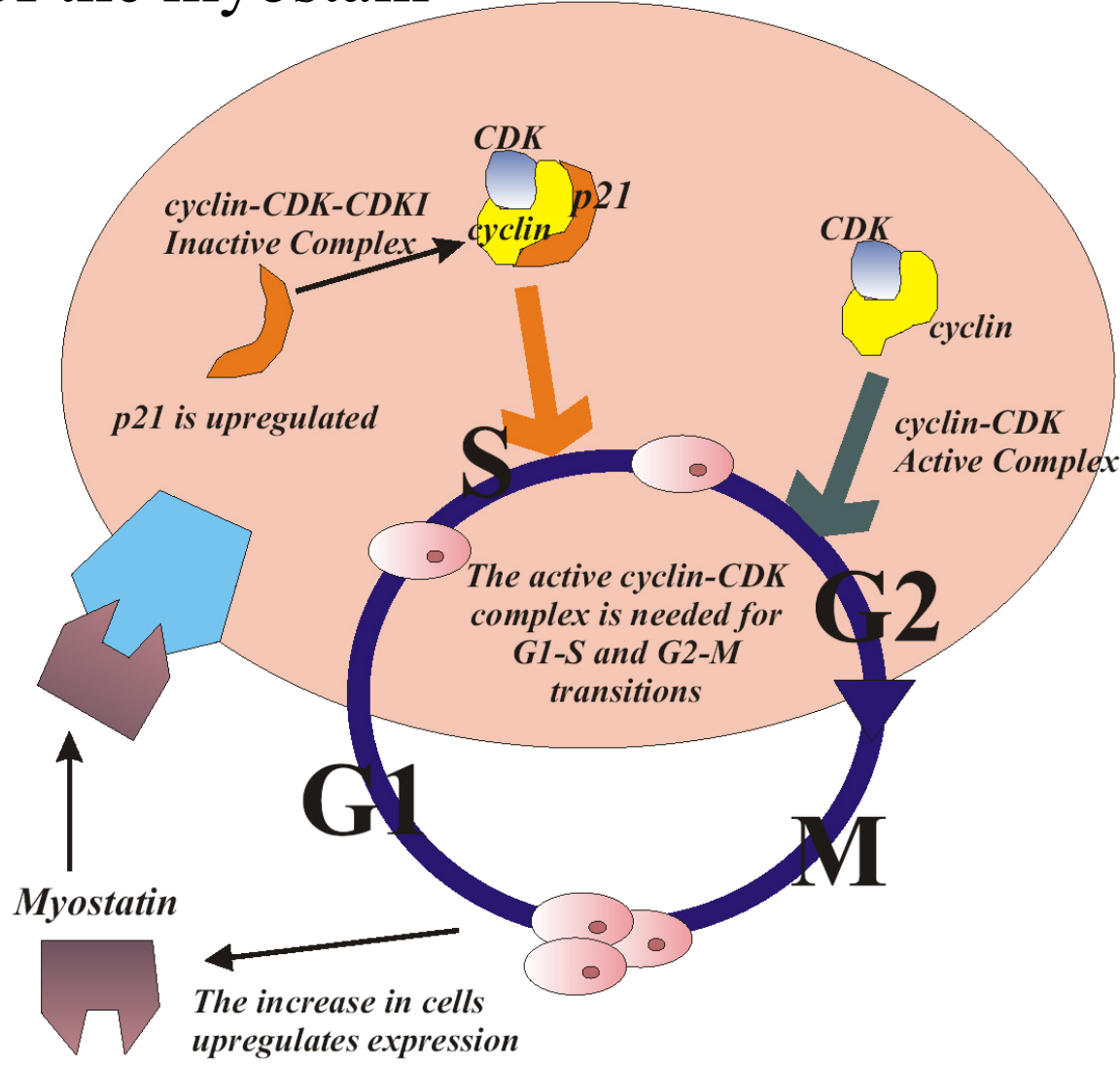


Double-muscled mouse



Mouse myostatin mutant (right)

Function of the myostatin



The so called chalone is the protein belonging to TGF-β family, such as myostatin

Belgian Blue bull——Double-muscled cattle



四、细胞数量效应

- 例1. 小鼠胚胎胰腺原基在体外培养，可发育成胰腺组织，如切成8小块分别培养，则不能。再把分开的小块合起来，又可形成胰腺组织。
- 例2. Fisher（1967）将大量肿瘤细胞注射到小鼠肝脏门静脉，小鼠很快死于肿瘤。只注射50个肿瘤细胞时，小鼠正常生存，手术检查未发现任何肿瘤。术后关腹饲养，发现小鼠很快死于肝肿瘤。



五、细胞外基质的影响

- ECM能与细胞表面的整合素相互作用，激活粘着斑激酶（FAK），FAK可以通过接头蛋白Grb2启动Ras信号途径，引起细胞增殖。
- 干细胞在IV型胶原和层粘连蛋白上形成上皮细胞；在I型胶原和纤粘连蛋白上分化为成纤维细胞；在II型胶原及软骨粘连蛋白上发育为软骨细胞。



六、激素的作用

- 例1. 哺乳动物雄性激素促进乌尔夫氏管，抑制缪勒氏管的发育，摘除胚胎睾丸，则促进缪勒氏管的发育，形成雌性生殖管道。
- 例2. 昆虫的保幼激素和脱皮激素，两者保持一定的比例时，幼虫脱皮而长大；当保幼激素含量减少时，幼虫化蛹，成虫器官发育。成虫期又开始合成保幼激素，促进性腺发育。



七、细胞核与细胞分化

- (一) 染色体结构的变化
- 1. 基因删除：原生动物、节肢动物。
- 2. 基因扩增：多线染色体、爪蟾卵母细胞rDNA。
- 3. 基因重排：如Ig基因($10^6 \sim 10^8$ 种抗体)。
- 4. DNA甲基化与异染色质化：基因失活。



5. 基因印迹

- Genomic imprinting, 特点:
- ①性别特异, 同一等位基因仅表达父或母本基因;
- ②印迹发生于配子形成过程中;
- ③在胚胎的有丝分裂中能稳定传递给子细胞;
- ④遗传给下一代时消除上一代遗传的印迹, 建立新的与性别有关的印迹。



- 印迹基因的形成可能与差别修饰有关，如染色体特异性CpG岛的甲基化作用。甲基转移酶纯和缺失的小鼠H19、IGF2及IGF2R印迹基因表达异常。
- 父源表达和母源表达的印迹基因对胚胎发育的影响不同。
- 例.葡萄胎（hydatidiform mole）——父本印迹；卵巢畸胎瘤（ovarian teratoma）——母本印迹。



（二）基因对果蝇的胚胎早期发育的调控

- 调控基因：母源基因，分节基因和同源异形基因（homeotic gene, hox）。
- 母源基因的产物是转录因子，控制其它基因表达。
 - 前部系统，Bicoid (bcd)
 - 后部系统，Nanos (nos)
 - 末端系统，Torso (tor)
 - 背腹系统，背Dorsal (dl)，腹cactus (cat)



- 合子基因：分节基因、同源异形基因。
 - 分节基因：控制胚胎分节，分为：间隙基因、对控基因、体节极性基因。
 - 间隙基因，产物将胚分为相当于3个体节的区域。
 - 对控基因，将间隙基因分成的区域划分为体节。
 - 体节极性基因，在每个体节的前、后部细胞中表达，激活HOX基因，以形成和维持体节结构。
 - HOX基因，决定每一体节的性质与形态特征。



- HOX的产物含螺旋-环-螺旋结构，基因突变会引起同源形态结构变异。特点：
 - 1) 基因呈簇存在，形成连锁群；
 - 2) DNA序列相似；
 - 3) 进化上高度保守；
 - 4) 基因表达程序化：5' 端的基因表达空间靠近胚胎尾部区域；反之，靠近胚胎前部区域。
- 例：缺趾小鼠（Hoxa-13基因的杂合）、果蝇突变型。



HOX mutant

Antenna



(a)

leg



(b)

Bithorax mutant



Normal



***Ubx* mutant**

八、同工结构的变化

- 同工置换：在某一特定时期，一种细胞或分子被另一种相似、而能更好适应环境的同工型取代。
- 例，哺乳动物个体发育中：
 - 有核红细胞——无核红细胞
 - 透明软骨——长骨
 - 恒齿——乳齿
 - 血红蛋白从胚胎型、胎儿型到成年型过渡。



九、成体中的细胞分化

- ①已存在的细胞功能由弱、强、减退到丧失。经历新生→成熟→衰老→死亡的过程，如表皮细胞。
- ②已有的分化细胞通过分裂产生两个功能相同的细胞，如血管内皮细胞。
- ③干细胞的分裂与分化，如多能造血干细胞。



十、再生

- 广义来看再生是生命的普遍现象，从分子、细胞到组织器官都具有再生现象。
 - 1. 生理性再生：即细胞更新，如人的红细胞。
 - 2. 修复性再生：如壁虎、蝾螈、螃蟹、海参。
 - 3. 无性繁殖。





<http://www.cella.cn>

Class over



Dr Tian 2008