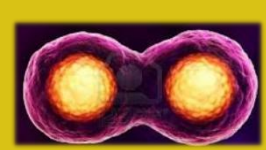


Chapter 7

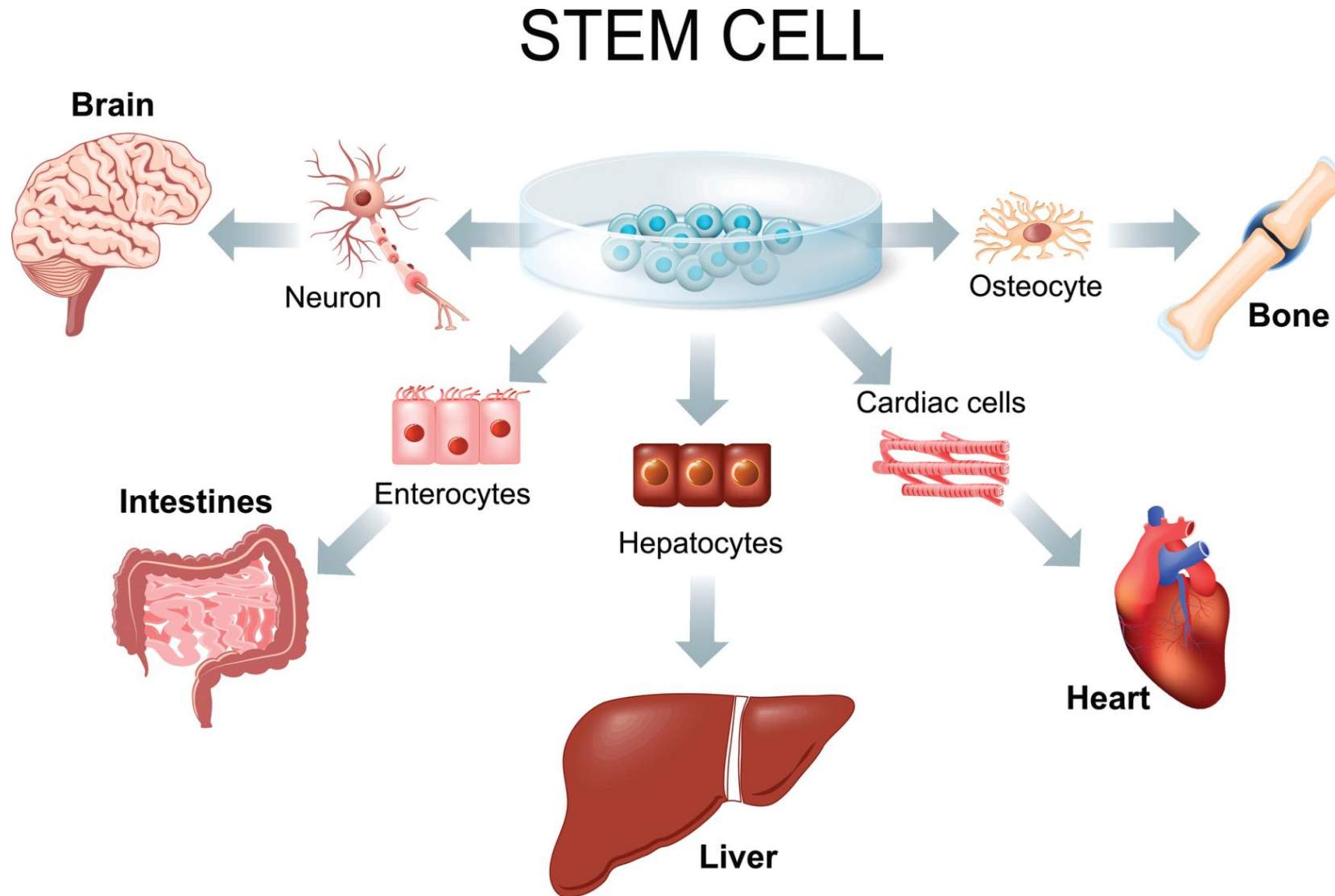
细胞的增殖、 分化与凋亡

丁岩





4. 细胞分化





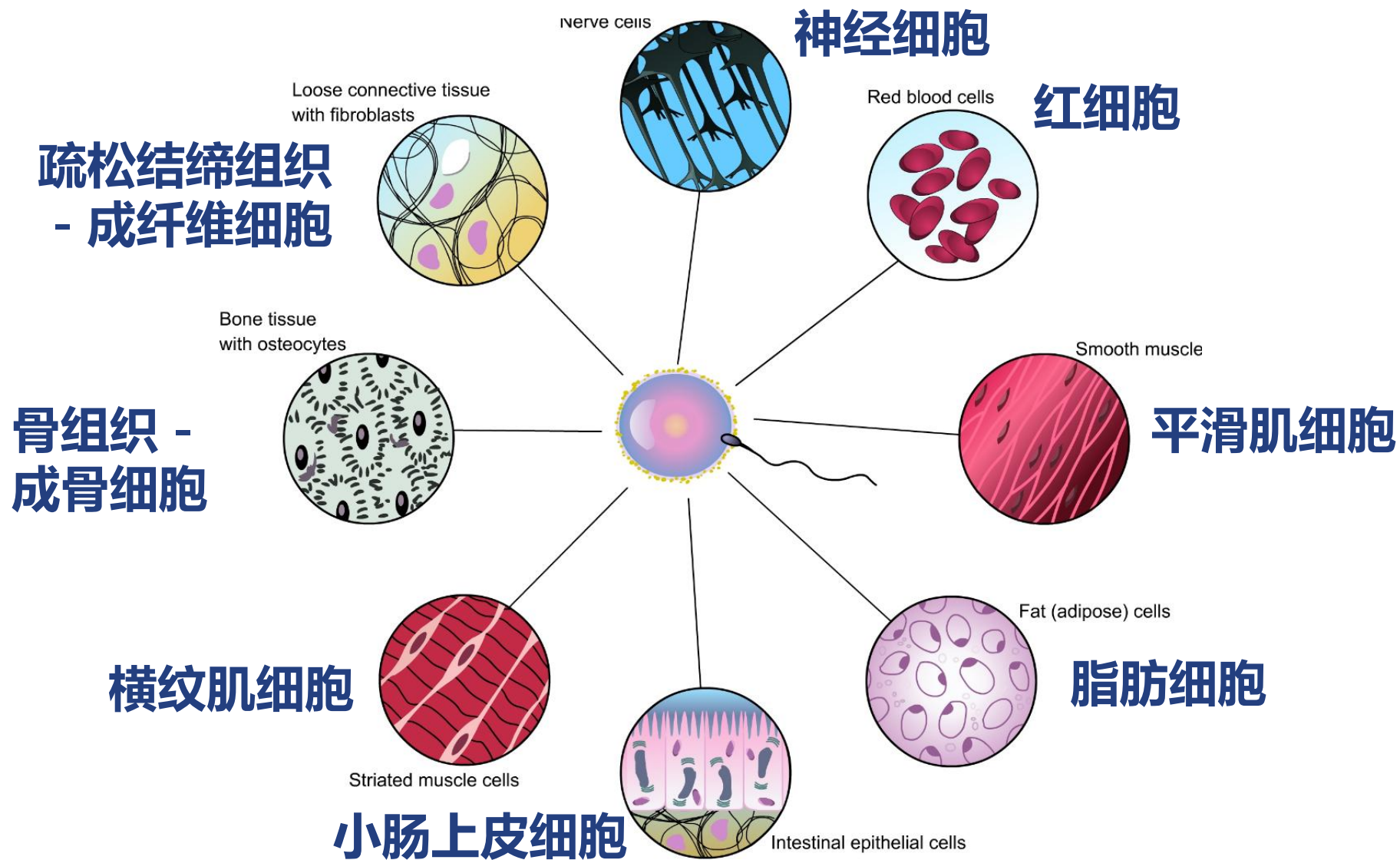
4.1 细胞分化概述

❖ 在个体发育过程中，同一种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**，产生不同的细胞类群的过程称**细胞分化**
(Cell differentiation)

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

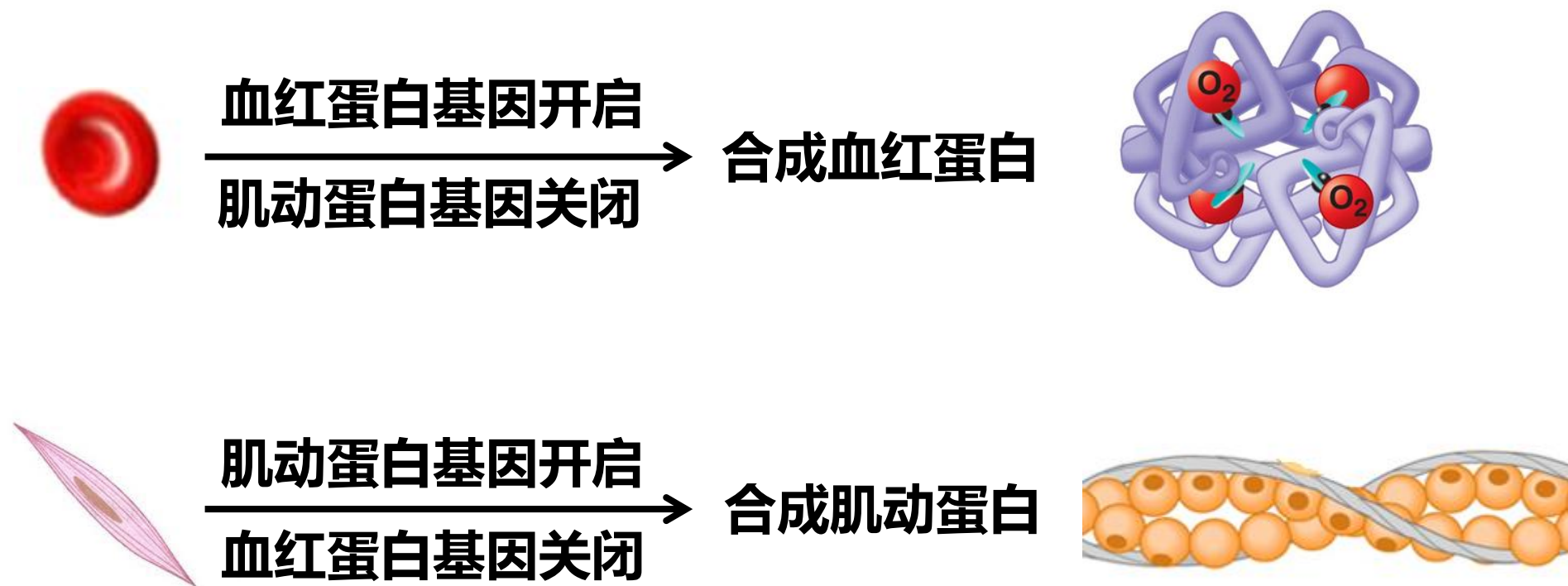
几种生物的细胞数目与类型

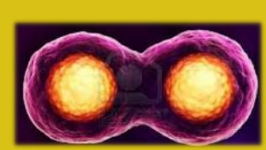
从受精卵产生不同类型的细胞



稳定性差异

- ❖ 在动物胚胎发育过程中，红细胞和心肌细胞都是来自中胚层，但是后来红细胞能够合成血红蛋白，而心肌细胞则能够合成肌动蛋白和肌球蛋白，这两种细胞的稳定性差异是不可逆转的



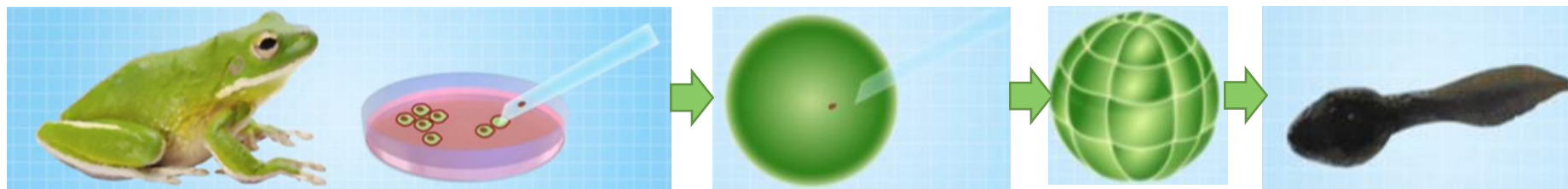


**为什么同一种类型的细胞在分裂的过程中
会产生不同类型的细胞？**

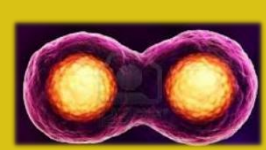
基因的选择性丢失?

选择性表达!

	细胞总DNA			细胞总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		



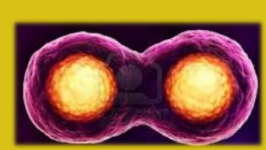
- 不同种类的细胞中拥有相同的DNA组成
- 不同细胞的差别来自于细胞的mRNA和蛋白水平的差异



4.2 细胞分化的发生

❖ 根据与细胞分化的关系，细胞中基因分为两大类：

- 管家基因 (House-keeping genes) : 3%
- 组织特异性基因 (Tissue-specific genes) : >95%



4.2 细胞分化的发生

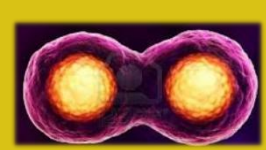
❖ 根据与细胞分化的关系，细胞中基因分为两大类：

■ 管家基因 (House-keeping genes) : 3%

- 是指所有细胞中均要表达的一类基因，其产物是对维持细胞基本生命活动所必需的
- 对分化只起辅助作用

如：核糖体蛋白基因、氧化磷酸化所需全部酶蛋白基因、糖酵解酶蛋白基因等

这些基因在**各类细胞**中都可以表达



4.2 细胞分化的发生

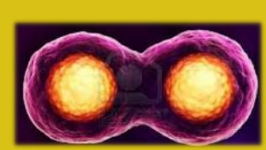
❖ 根据与细胞分化的关系，细胞中基因分为两大类：

■ **组织特异性基因 (Tissue-specific genes) : >95%**

- 是指不同的细胞类型特异性表达的基因，其产物赋予各种类型细胞特异的形态结构特征与特异的功能
- 编码特异性蛋白的基因，与各种分化细胞的特定性状直接相关，这类基因对细胞自身生存无直接影响

如：**胶原蛋白基因、角蛋白基因、血红蛋白基因、胰岛素基因**

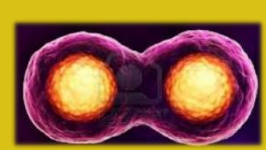
这些基因只在**特定的分化细胞** 中表达



基因差异表达影响了细胞分化

- ❖ 在胚胎发育和分化过程中各种不同的细胞类型的出现，是由于有关的**组织特异性基因**按一定的顺序相继活化的结果，这种现象称**基因的差异表达**（differential gene expression），又称为基因的**顺序表达**
- ❖ 某些基因的选择性表达合成了执行特定功能的蛋白质，从而产生特定的分化细胞类型

某些基因 **开/关** 组织特异性



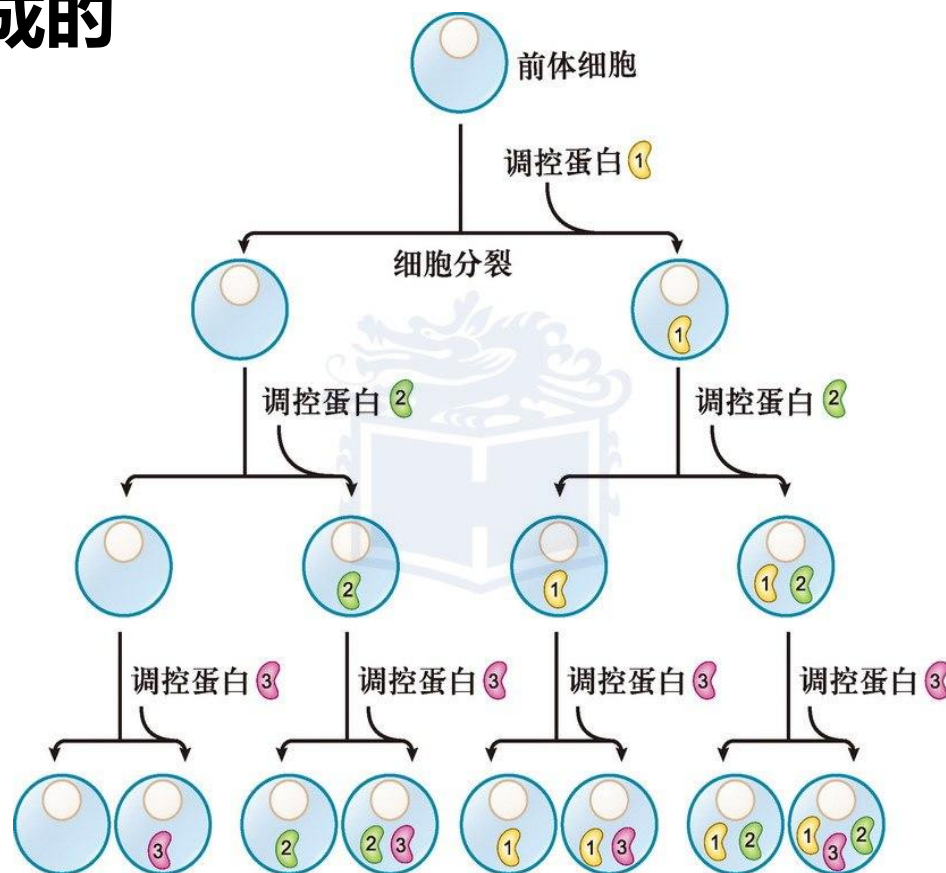
组织特异性基因调控的基本模式

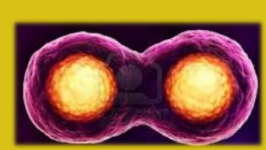
- ❖ 细胞分化过程是由一系列调控蛋白调控的
- ❖ 每个基因的表达都必须：
 - 在正确的细胞中
 - 在正确的时间
 - 对正确的信号产生正确的反应
 - 产生正确的表达水平

Question: 细胞是如何协调 (coordinate) 这一过程的?

组合调控引发组织特异性基因的表达

- ❖ 细胞分化是由多种调控蛋白共同调节完成的，这种机制称为**组合调控 (combinational control)**：有限的少量调控蛋白启动为数众多的特异细胞类型的分化的调控机制，即每种类型的细胞分化是由多种调控蛋白共同调节完成的





组合调控引发组织特异性基因的表达

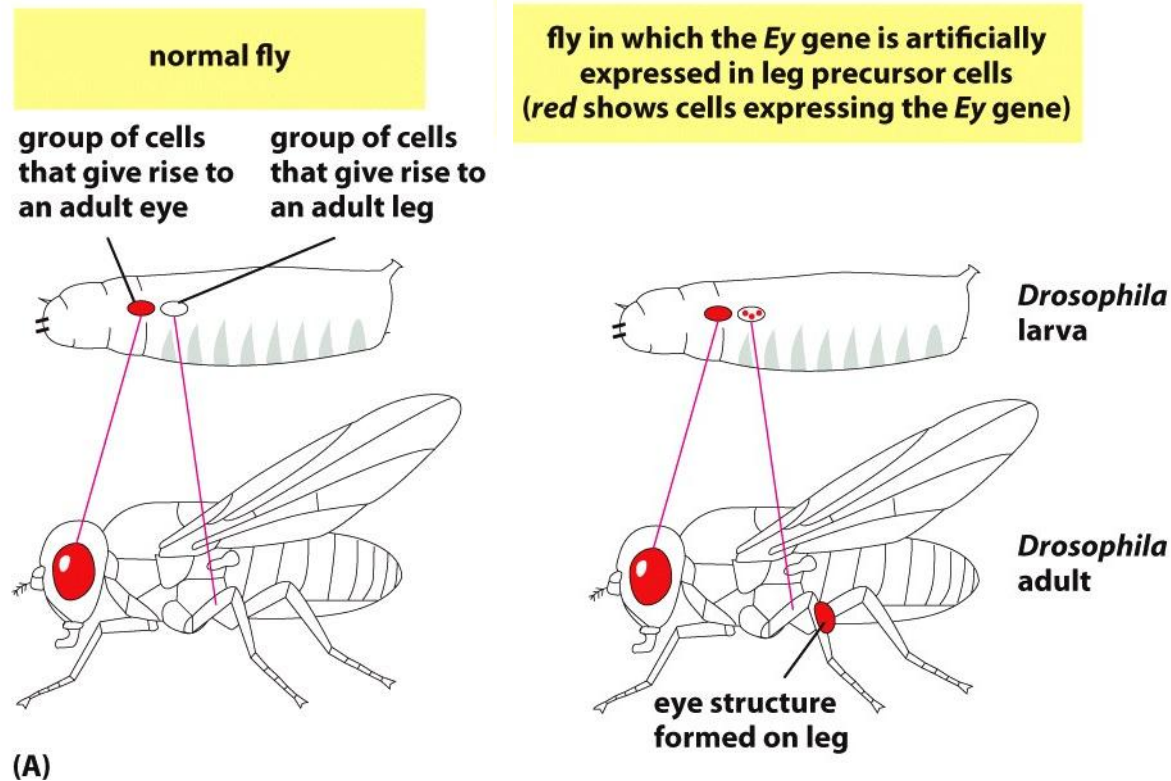
❖ 生物学作用：

借助于组合调控，一旦某种关键性基因调控蛋白与其它调控蛋白形成适当的调控蛋白组合，不仅可以将一种类型的细胞转化成另一种类型的细胞，而且遵循类似的机制，甚至可以诱发整个器官的形成（如眼的发育）

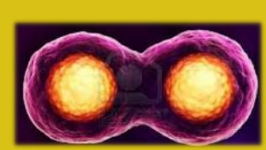
❖ 分化启动机制：

靠一种关键性调节蛋白通过对其他调节蛋白的**级联启动**

主导基因
(master gene)



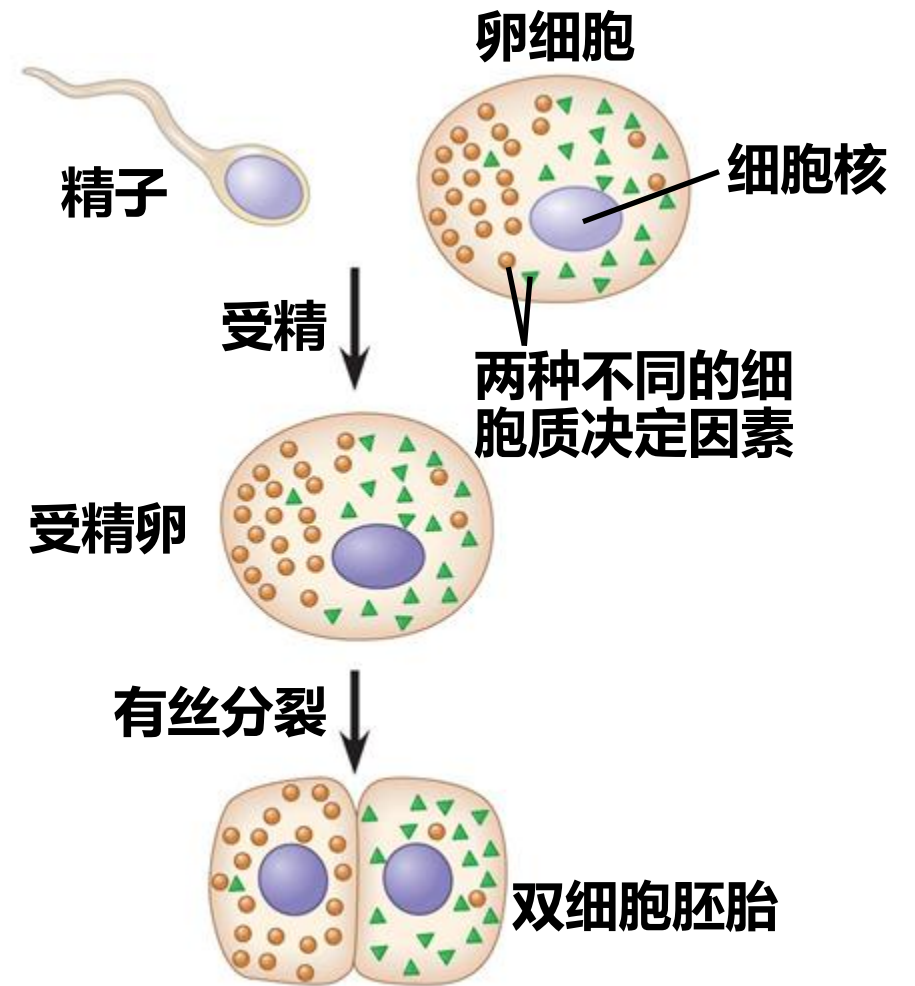
- ❖ 果蝇眼发育中，一种关键性基因调节蛋白（称为 E_y ）能决定眼的发育
- ❖ 若将 E_y 基因人为引入将要发育成腿的果蝇细胞，在腿部表达 E_y 蛋白的细胞发育成果蝇眼
- ❖ 提示 E_y 蛋白与一些基因调控区的结合位点结合后，通过组合调控直接调节这些基因的表达

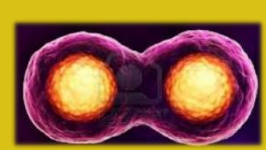


4.3 影响细胞分化的因素

1. 受精卵细胞质的不均一性:

- 动物卵细胞中贮存的mRNA和蛋白质的分布是不均匀的，各种mRNA在细胞中都定位分布
- 在细胞分裂时mRNA不均一的分配到子细胞中，导致受精卵细胞质的不均一性，从而决定细胞分化的命运

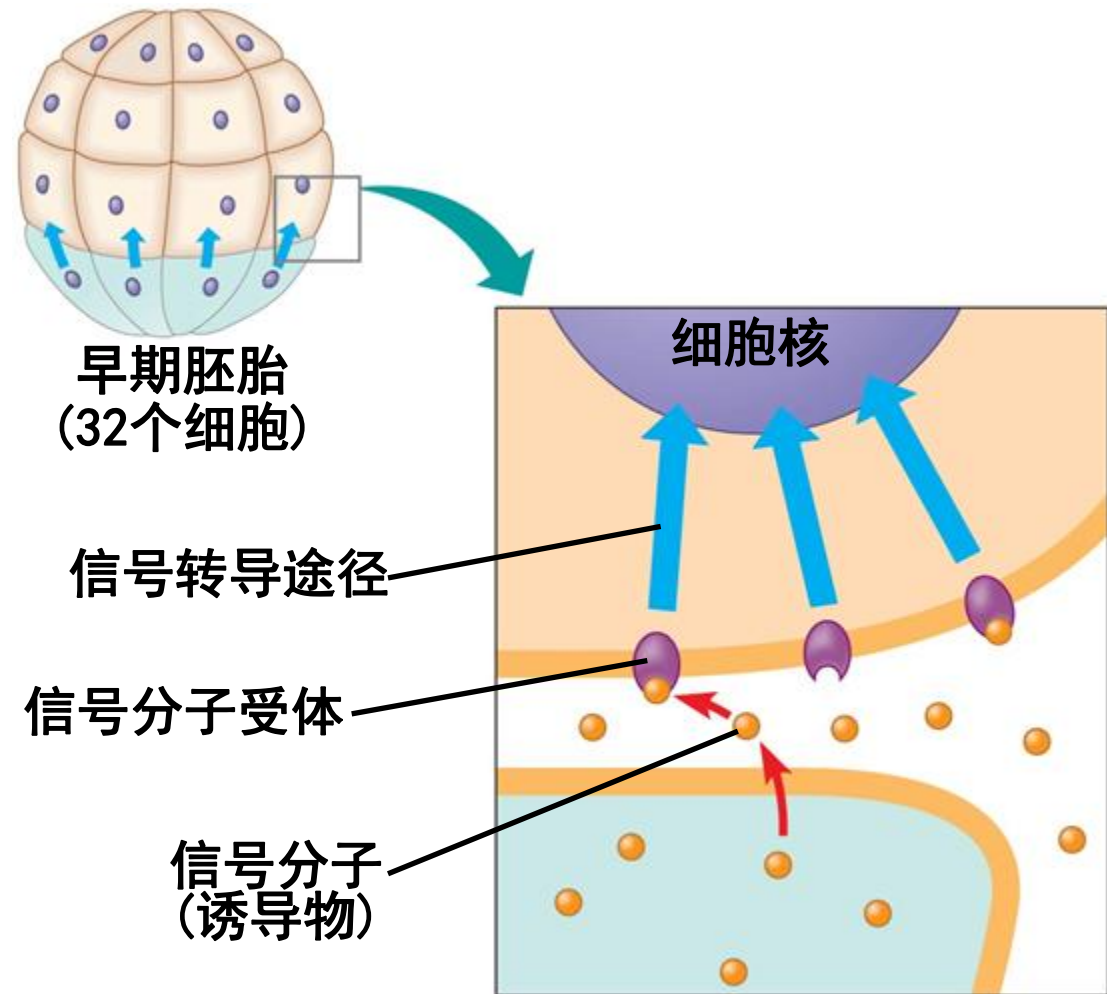


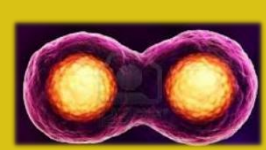


4.3 影响细胞分化的因素

2. 胞外信号分子对细胞分化的影响：

- **近端组织的相互作用：** 又叫胚胎诱导，早期胚胎发育过程中，一部分细胞会对邻近细胞产生影响，并决定邻近细胞分化方向及形态发生的过程
- 如：眼的发生，正常情况下，视泡诱导与其接触的外胚层上皮细胞发育为晶状体，实验证明，把视泡移植到头部其他部位，也能够诱导与之接触的外胚层发育为晶状体

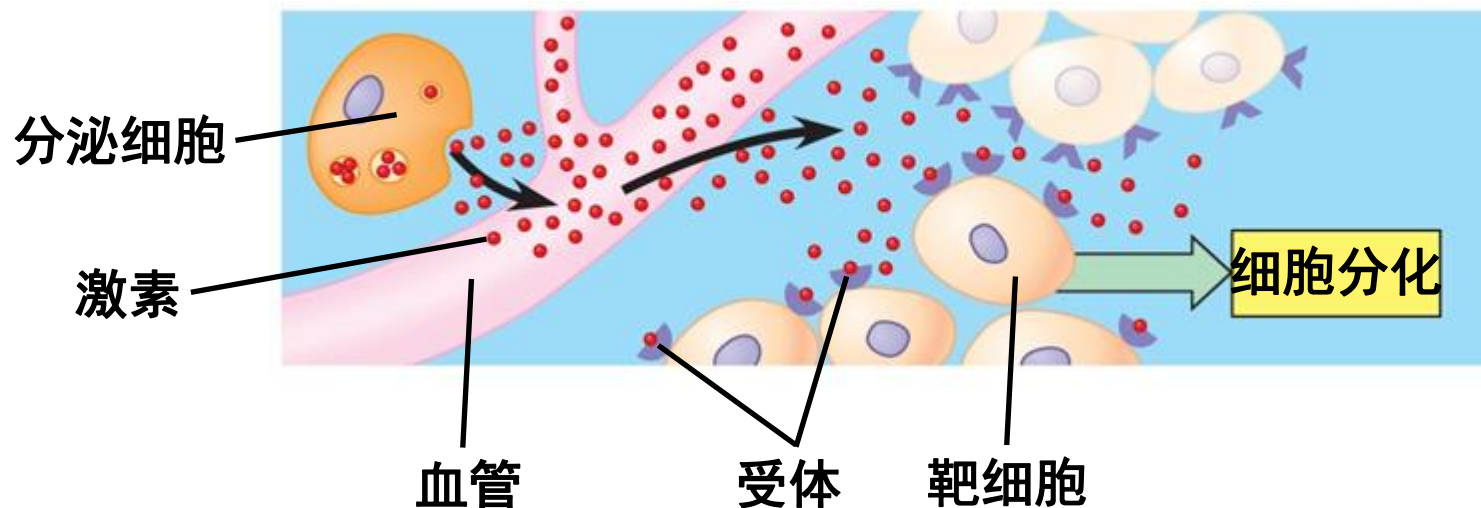




4.3 影响细胞分化的因素

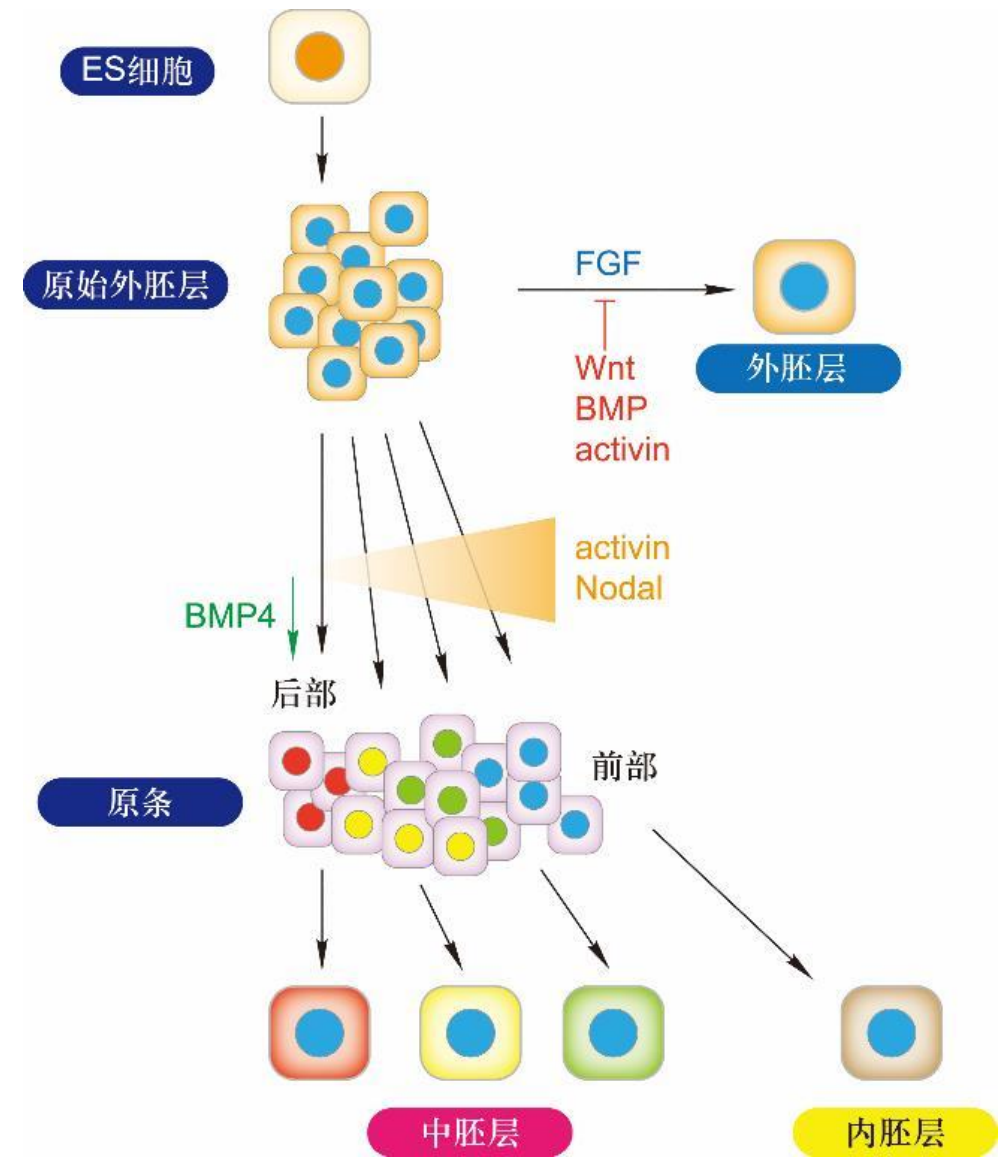
2. 胞外信号分子对细胞分化的影响：

- **远距离细胞的相互作用：**通过内分泌**激素**进行调节
- 这种作用出现在发育的晚期，激素引起的反应是按预先决定的分化程序进行的，其作用主要是引起靶细胞进行分化
- 如：无尾两栖类的幼体发育要经过一变态阶段，例如蝌蚪在此阶段中发生的变化有尾鳍和尾部的吸收、前后肢形成等，这些变化与甲状腺分泌的甲状腺素有关系



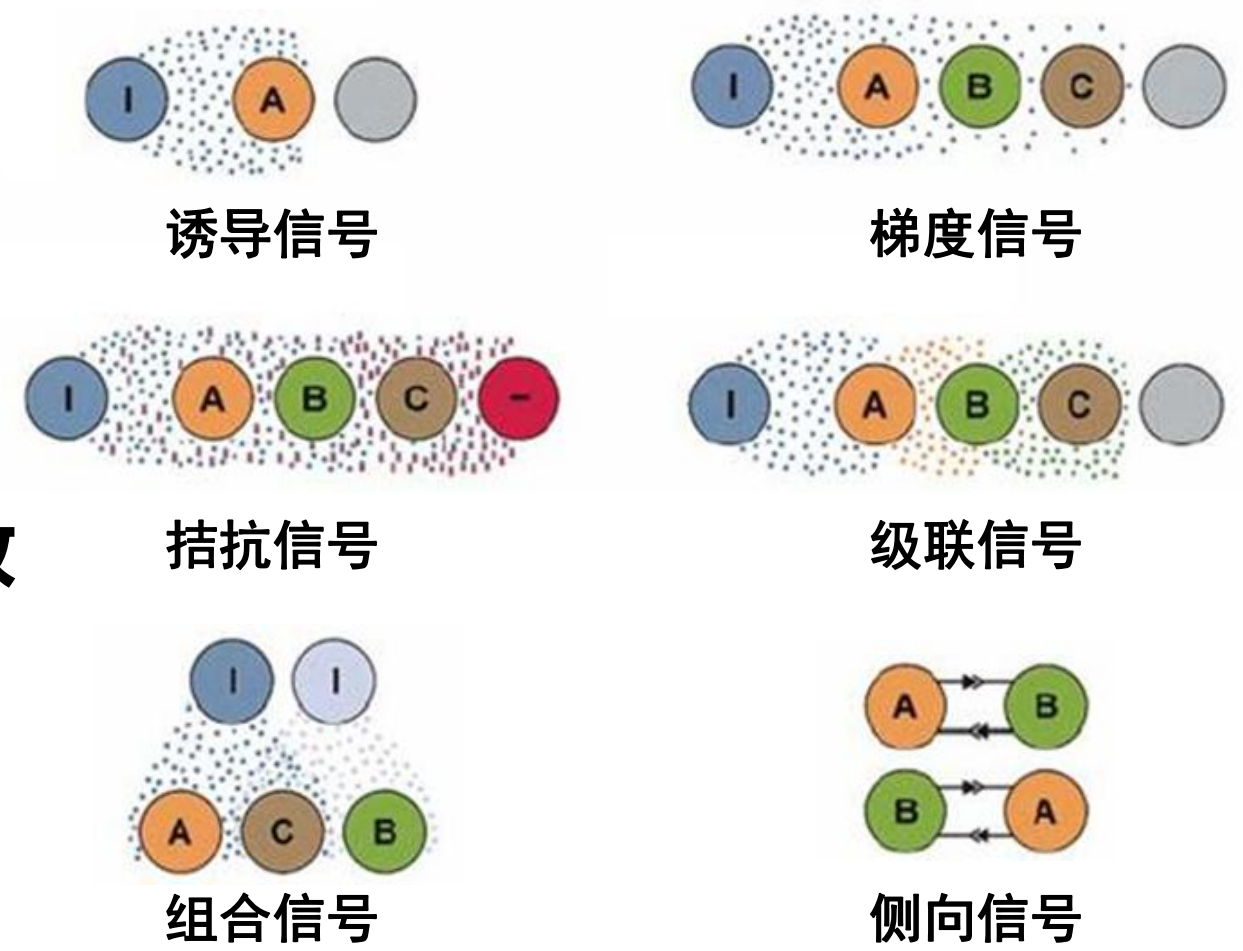
4.3 影响细胞分化的因素

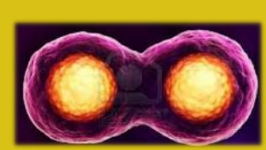
3. 位置效应：细胞所处的位置不同对细胞分化的命运也有明显的影响。实验证明，改变细胞所处的位置可导致细胞分化方向的改变，这种现象称位置效应



4.3 影响细胞分化的因素

3. 位置效应：细胞所处的位置同对细胞分化的命运也有明显影响。实验证明，改变细胞所的位置可导致细胞分化方向的改变，这种现象称位置效应



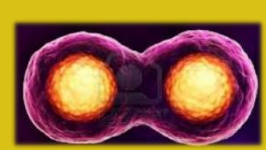


4.3 影响细胞分化的因素

4. 细胞记忆与决定：胞外信号分子作用时间短，但细胞可以储存这些记忆，使细胞向特定方向分化，细胞记忆使得细胞在其形态、结构和功能等分化特征尚未表现出来就已经确定了细胞的分化命运，这就是细胞决定

- 果蝇成虫盘是幼虫体内的未分化的细胞团，决定成虫的腿、翅、触角和躯体的其他结构，将幼虫的成虫盘一部分移植到另一幼虫体内，按决定方向发育分化
- 成虫盘移植到成虫体内，连续移植9年，细胞增殖1800多代，再取出移植到幼虫体内，当幼虫变态时，被移植的成虫盘细胞仍发育成相应结构

决定细胞向某一方向分化的初始信息存在于卵细胞中

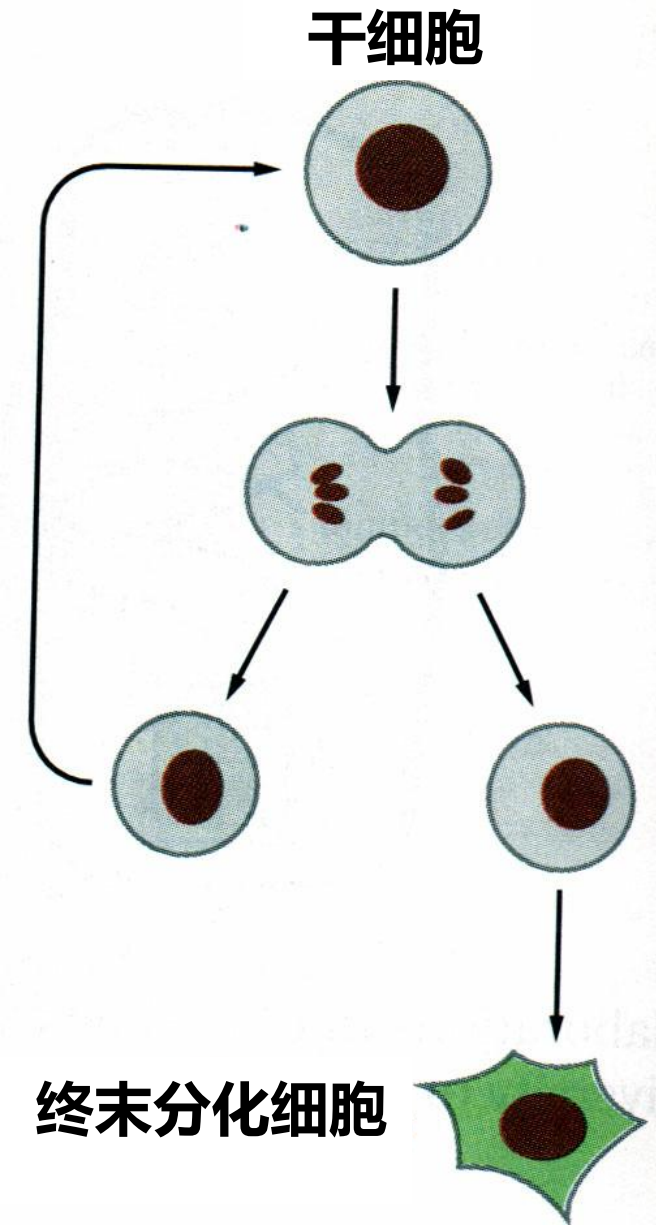


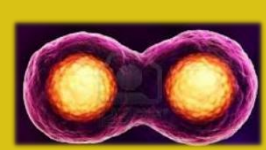
4.4 干细胞

干细胞 (stem cell) 是一类具有**自我更新能力 (self-renewing)** 并能够**分化**成多种类型细胞的多潜能细胞。

(1) 自我更新

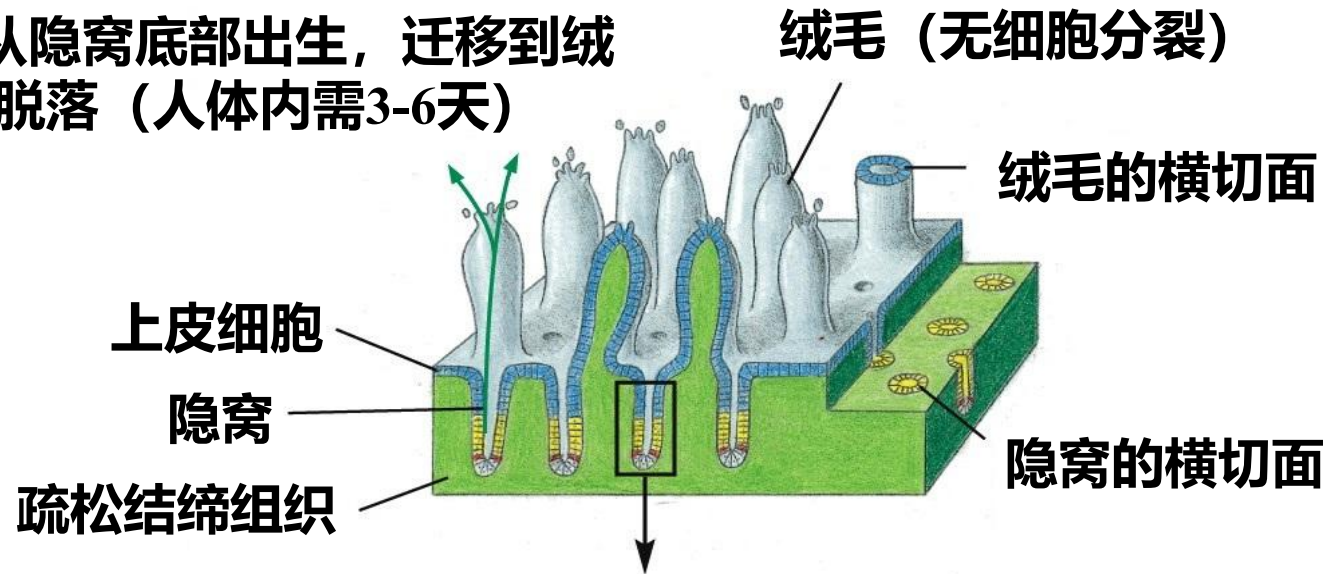
(2) 分化

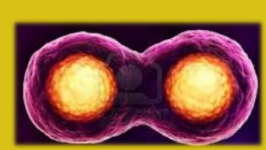




例：肠隐窝干细胞

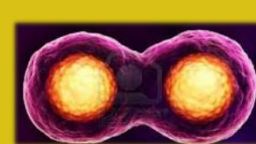
上皮细胞从隐窝底部出生，迁移到绒毛顶部脱落（人体内需3-6天）





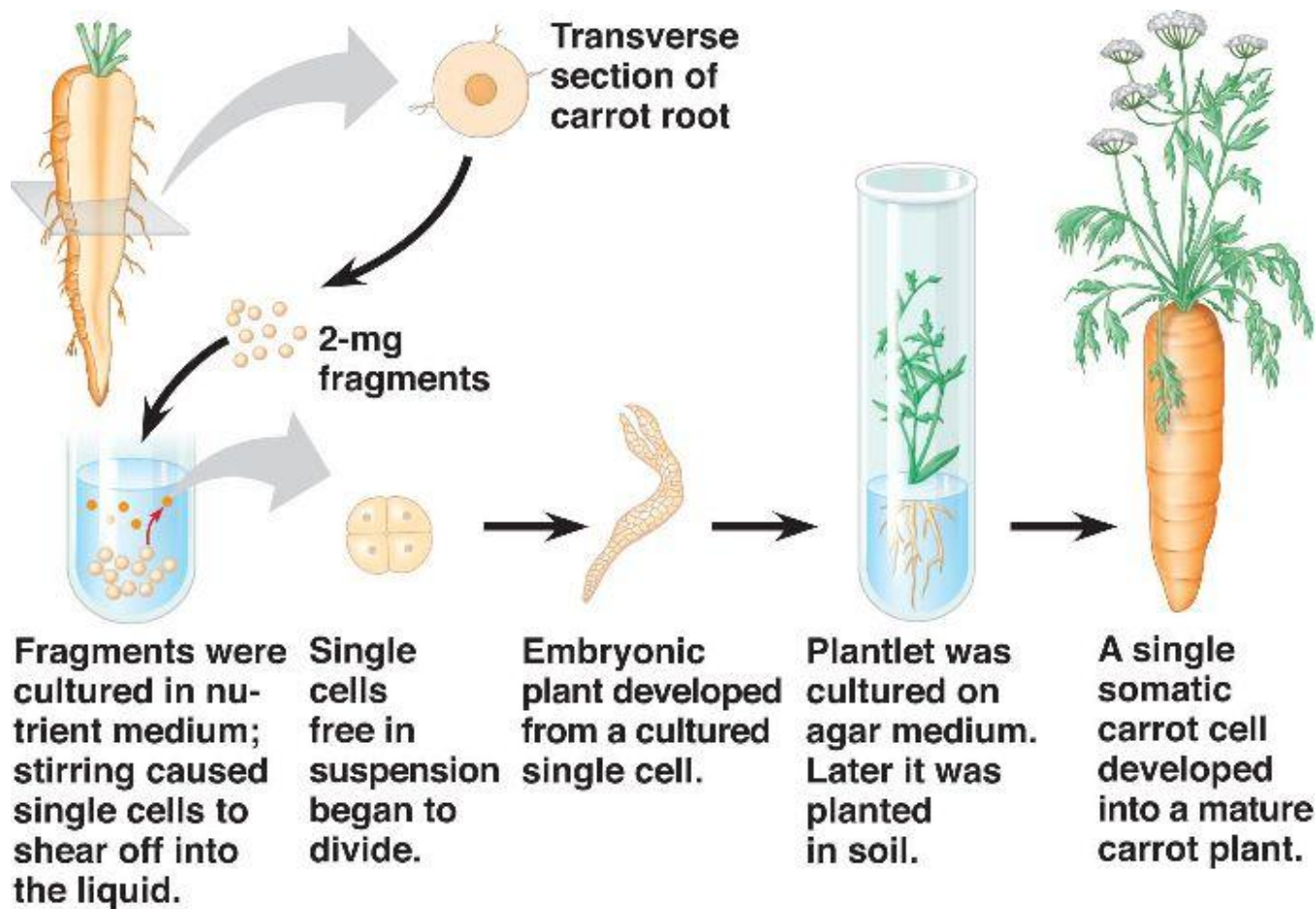
4.5 干细胞的分化潜能

- **全能性 (Totipotent)** : 具有分裂和产生一个机体所有细胞的能力
 - 包括胚胎发育支持细胞, 如胎盘
- **多潜能性 (Pluripotent)** : 发育成任意一种机体细胞的能力
 - 能够分化成三胚层中的任意一层
- **多能性 (Multipotent)** : 能分化成多种但是有限的细胞种类
 - 一般局限于同一胚层, 或某一特定的组织或器官
- **单能性 (Unipotent)** : 仅能分化成一种类型或几种密切相关的细胞类型
 - 寡能性 (Oligopotent)
 - 单能性 (Unipotent)

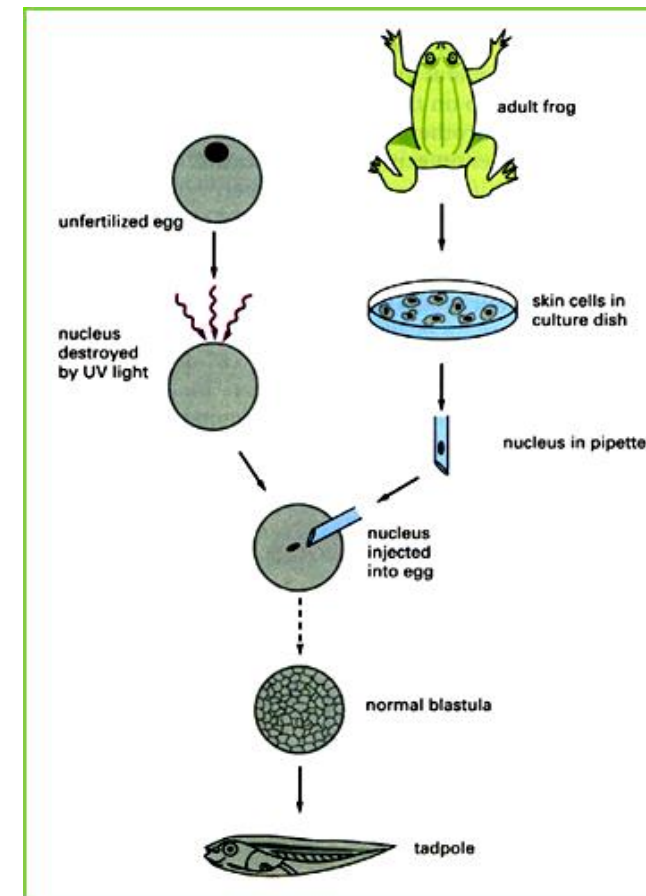


(1) 全能干细胞

植物细胞具有全能性，在适宜条件下可培育成完整植株，已广泛应用

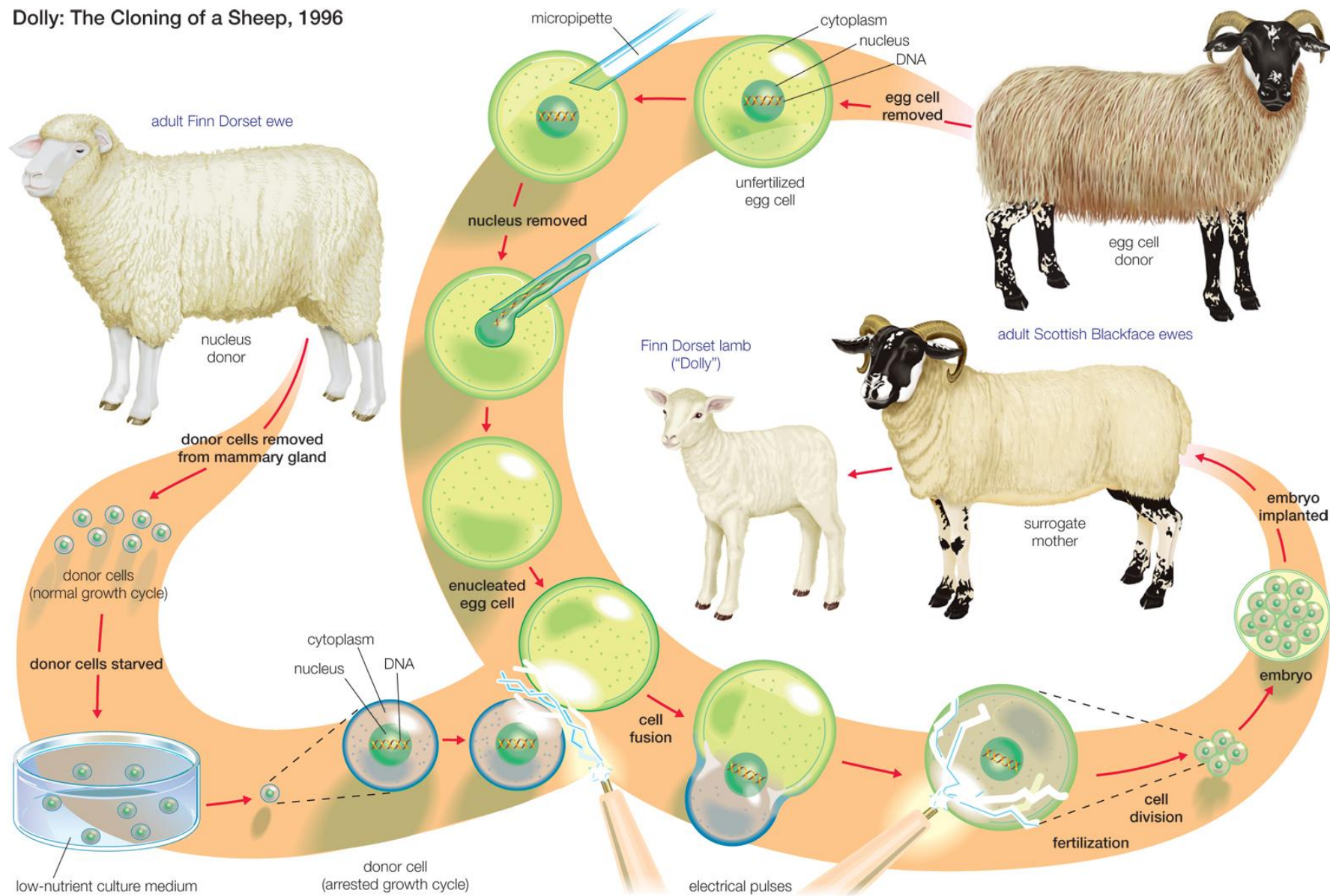


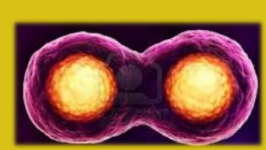
动物?



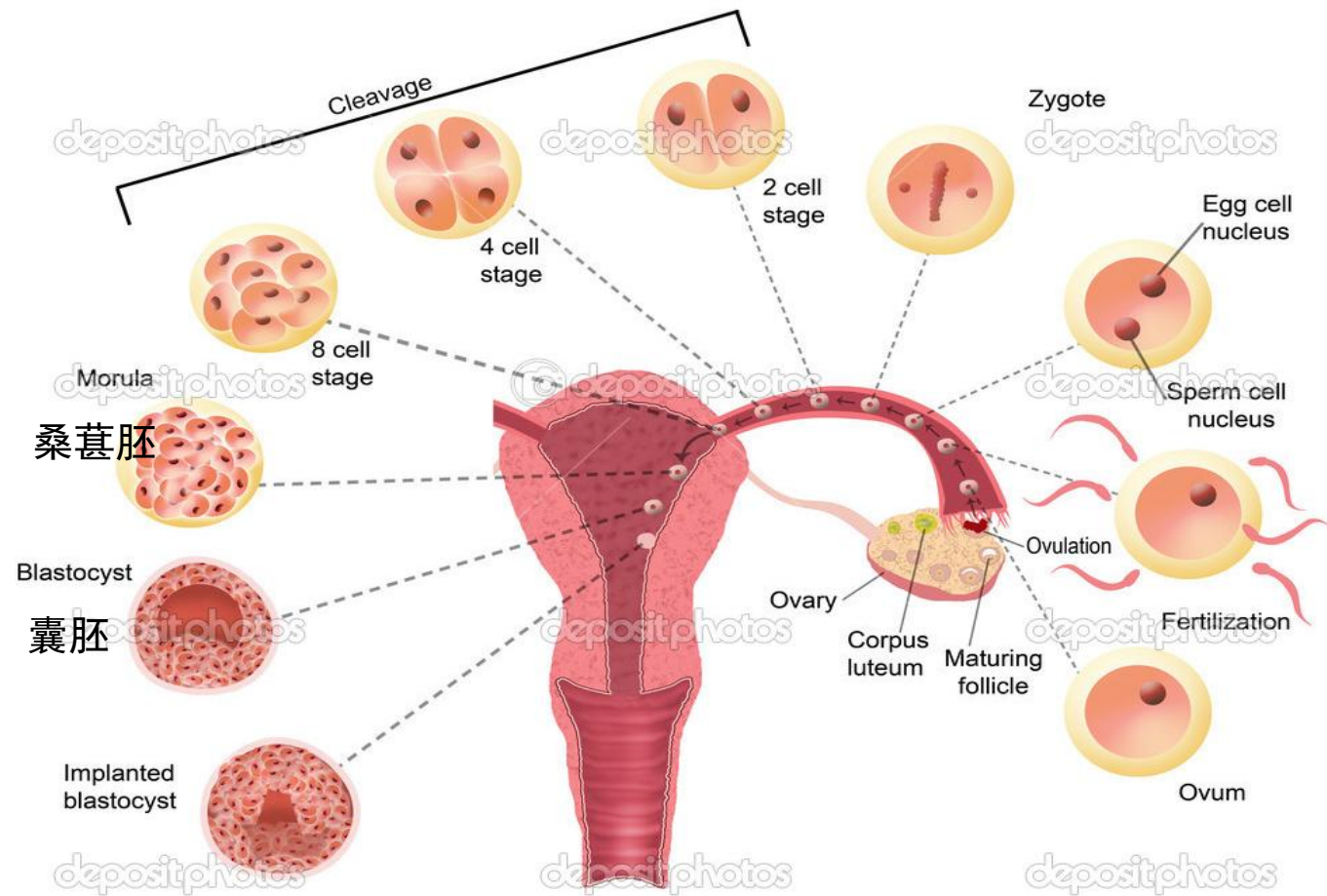
克隆羊Dolly的诞生，标志着高度分化的哺乳动物体细胞，其细胞核同样也包含全部的遗传信息，即具有发育为完整个体的“全能性”

Dolly: The Cloning of a Sheep, 1996

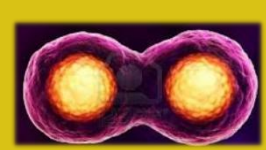




哺乳动物全能干细胞



受精卵和早期卵裂球细胞（含16个细胞）具有发育为完整个体的能力，是全能干细胞。

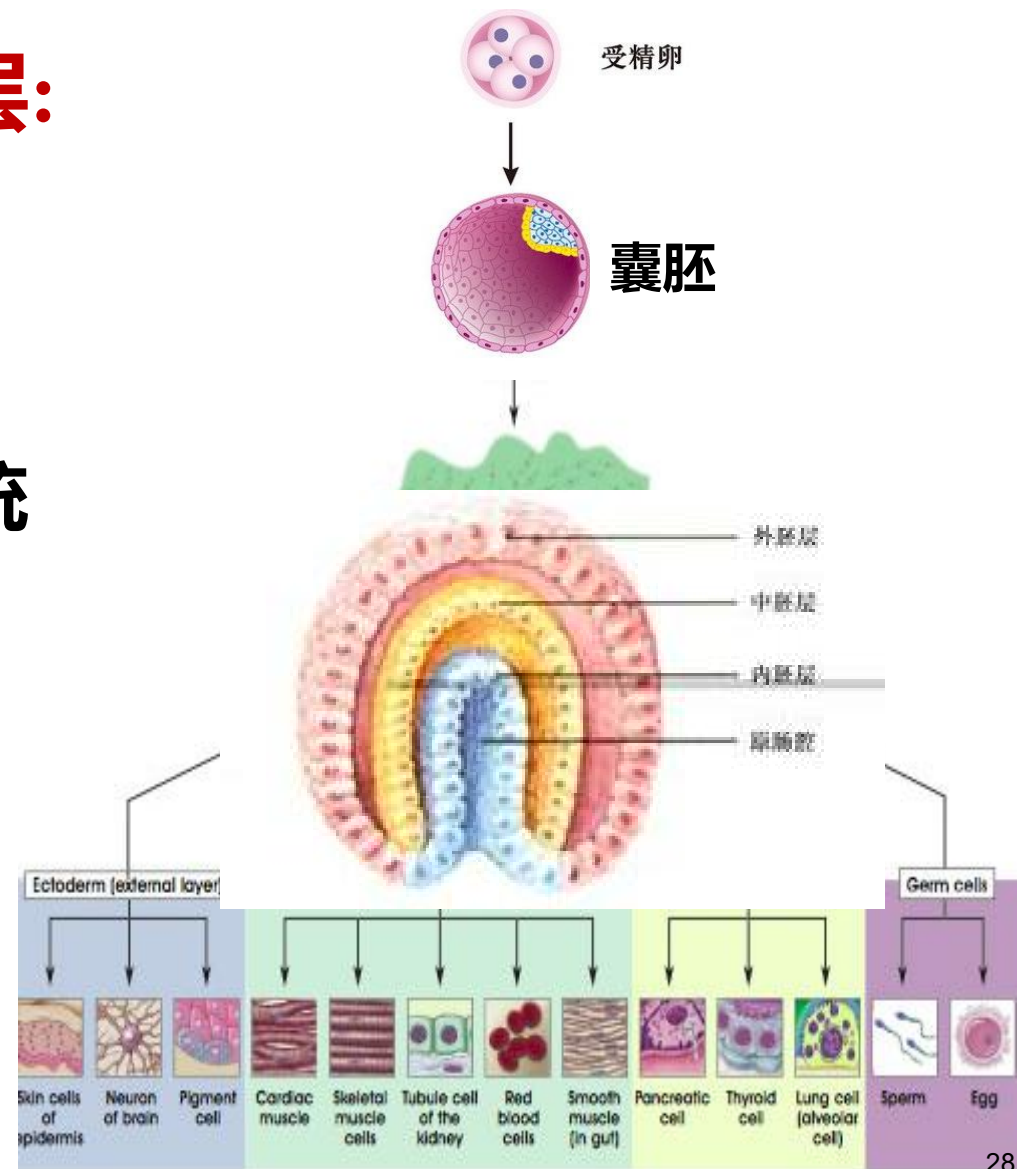


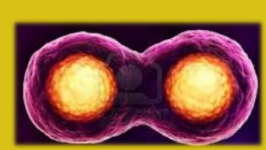
(2) 多潜能干细胞

能够分化成三胚层中的任意一层:

- **内胚层:**
肺和消化道脏器内壁
- **中胚层**
骨骼、肌肉、血液和生殖泌尿系统
- **外胚层**
表皮和神经组织

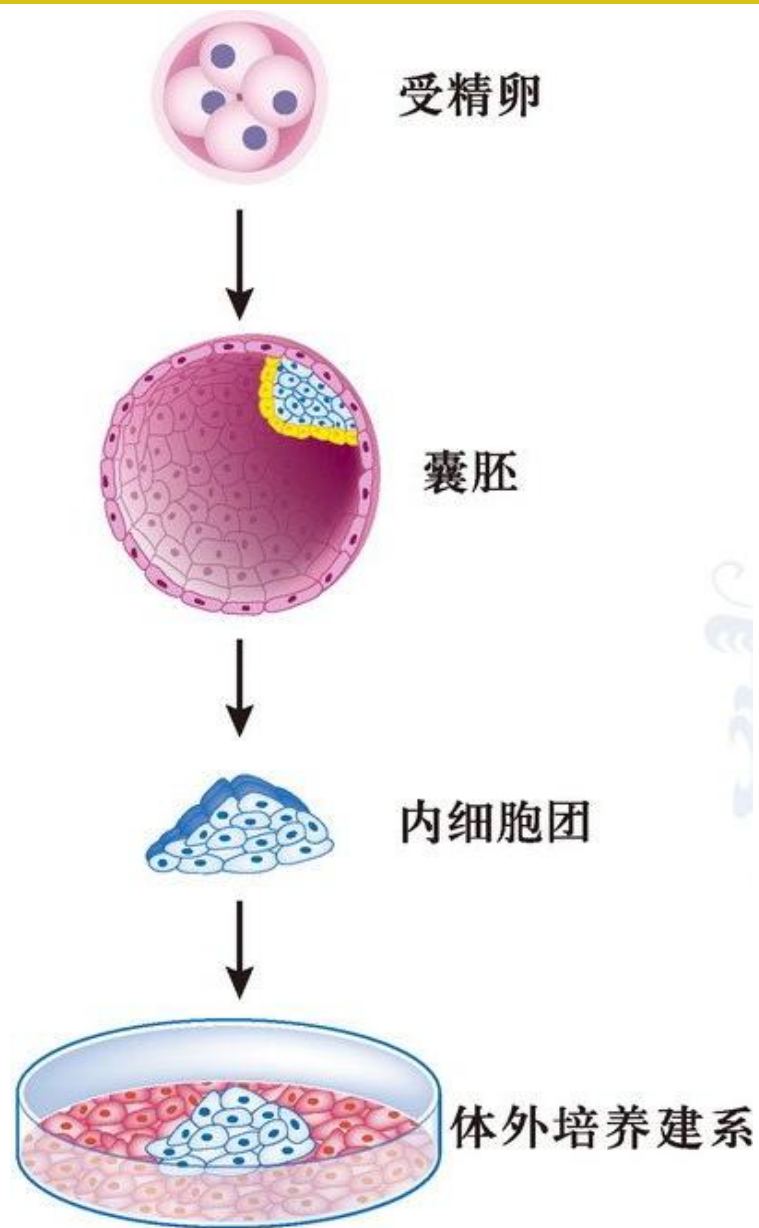
胚胎发育到囊胚时，内层细胞团具有分化成为各种细胞类型的能力，是多潜能干细胞。

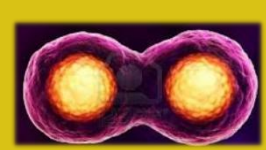




胚胎干细胞

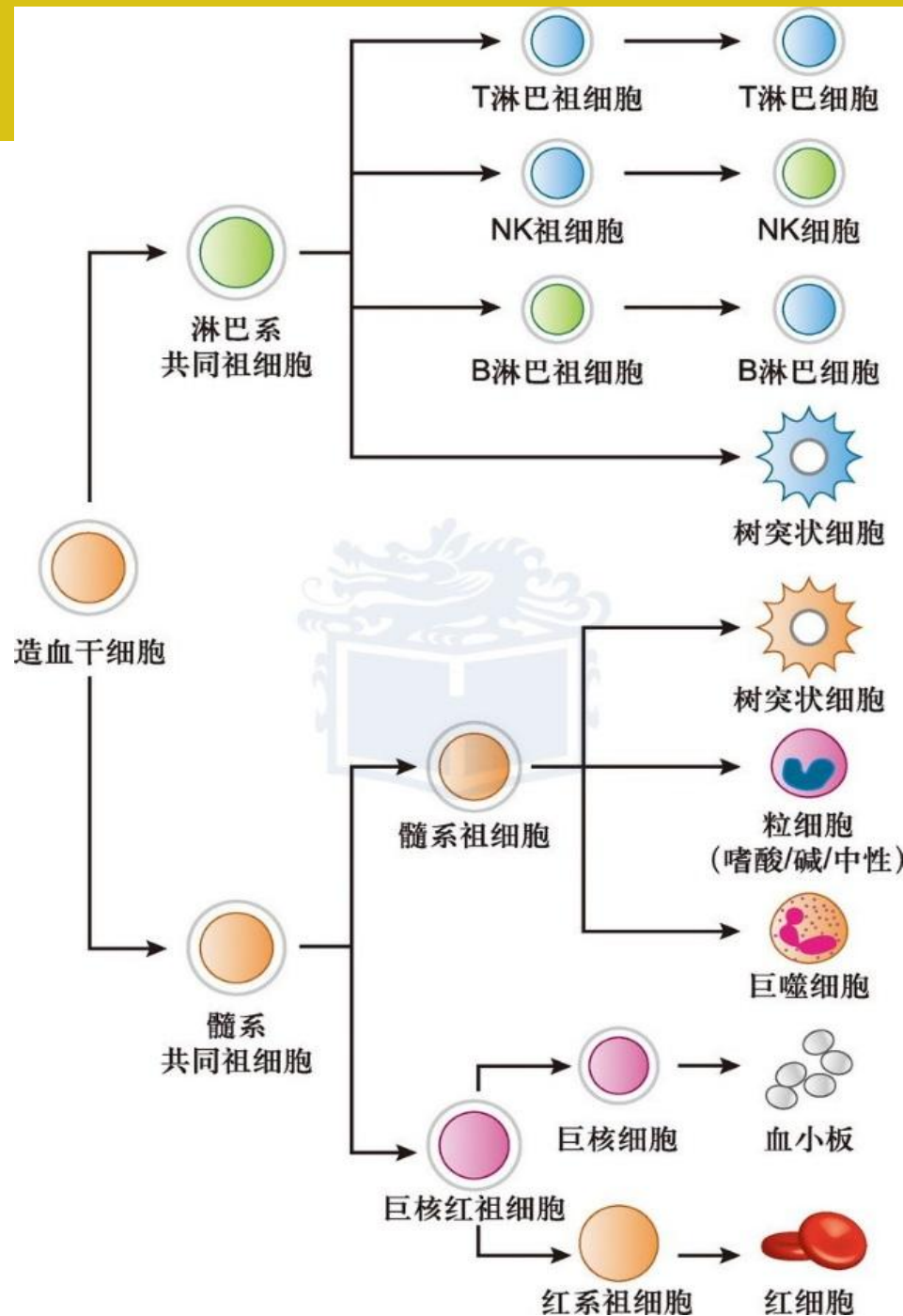
- 囊胚 (>64 cells) 的内细胞团
- 人类4-5天的受精卵

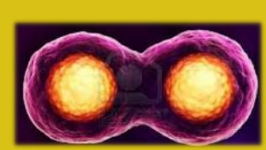




(3) 多能干细胞

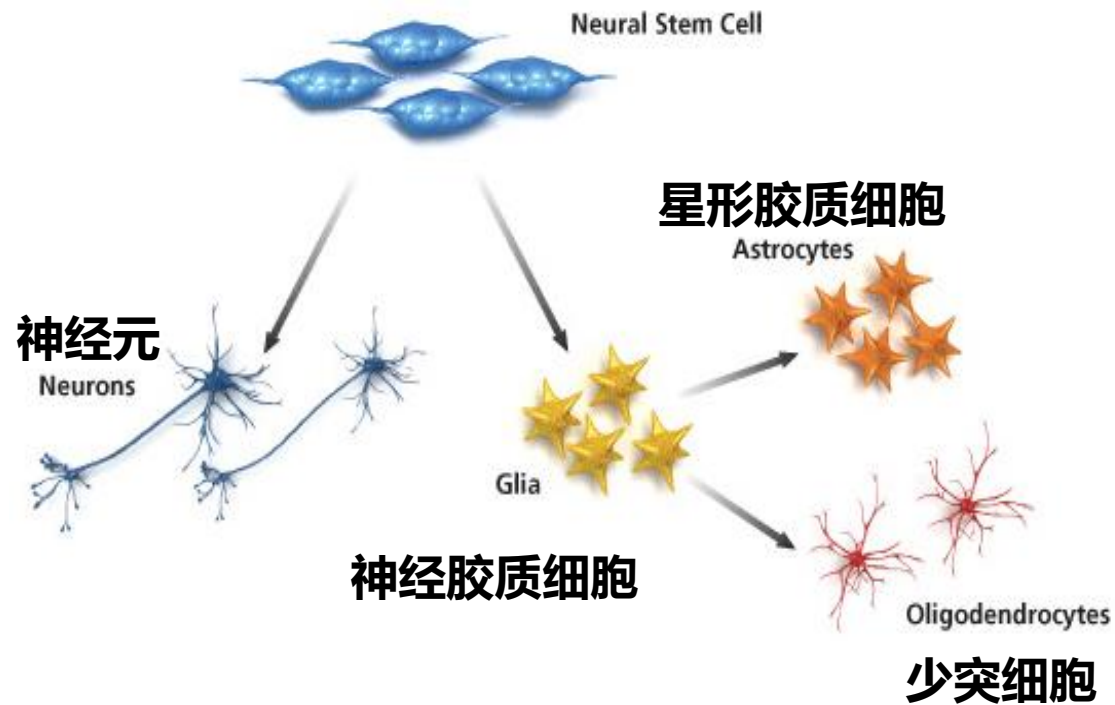
- 可以分化成多种但是相对有限的并且有关联细胞类型
- 一般局限于分化产生同一胚层的细胞类型





(4)寡能干细胞

只能分化成少数几种特定的细胞



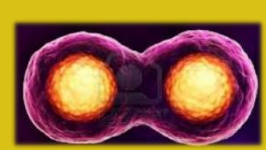
• 神经干细胞

绒毛
吸收性刷
状细胞
分泌黏液的
杯状细胞

隐窝

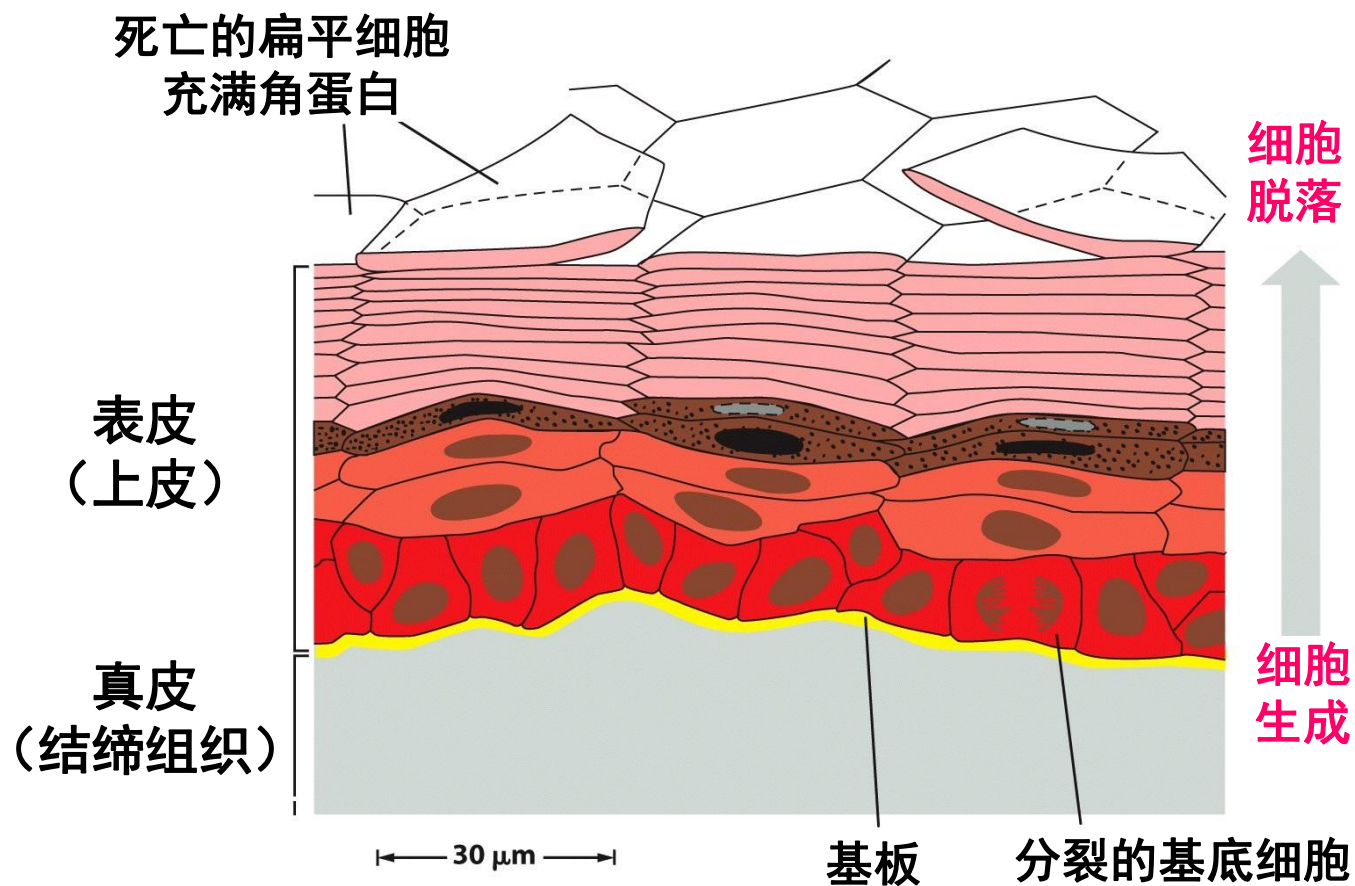


• 肠隐窝干细胞

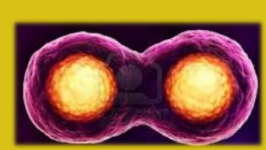


(5) 单能干细胞

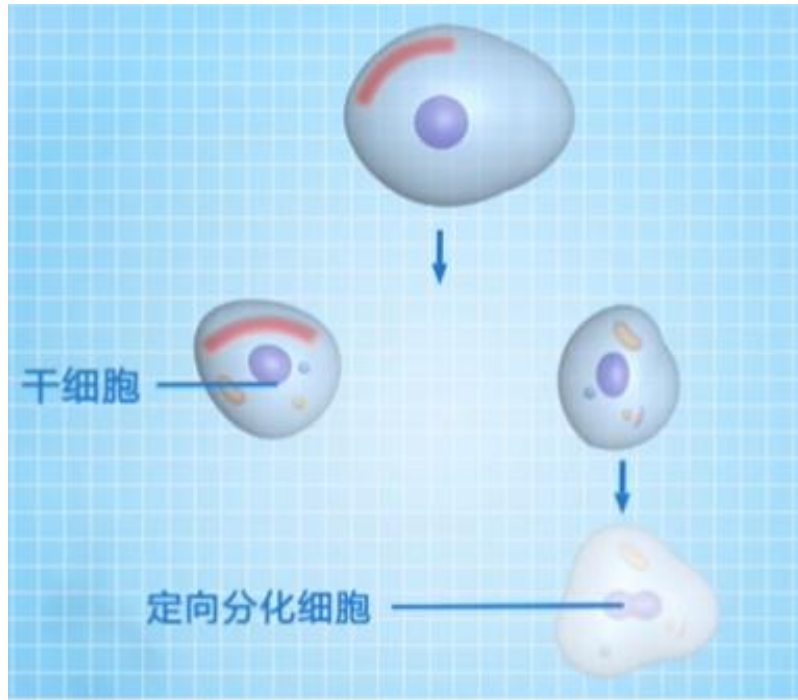
只能分化成一种细胞，因此又称前体细胞



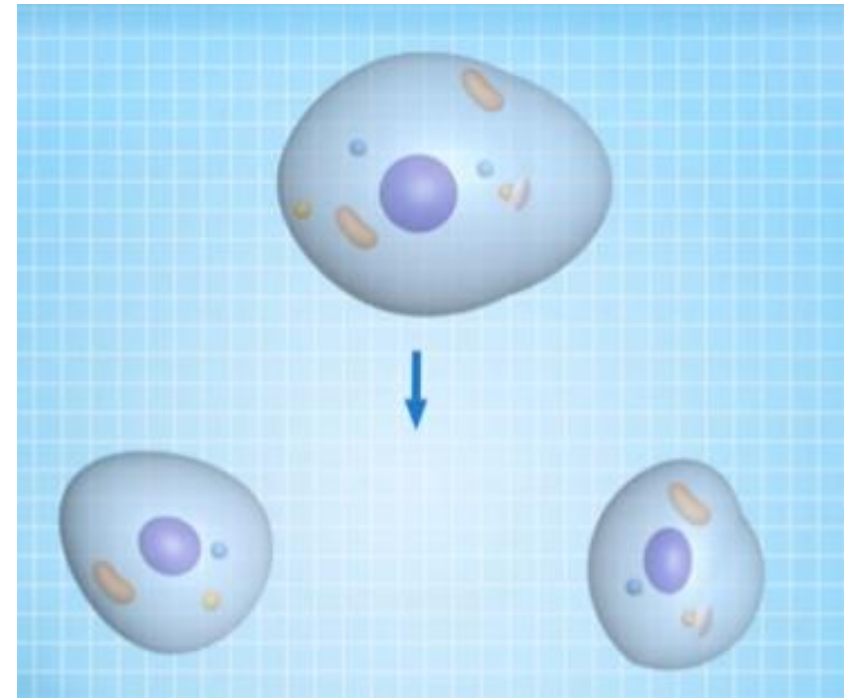
• 表皮干细胞



干细胞增殖方式

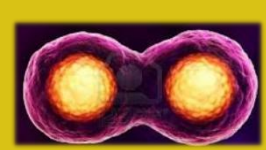


不对称分裂



独立选择

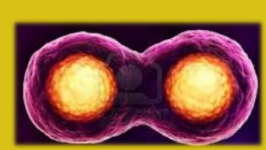
特定的微环境



干细胞的来源

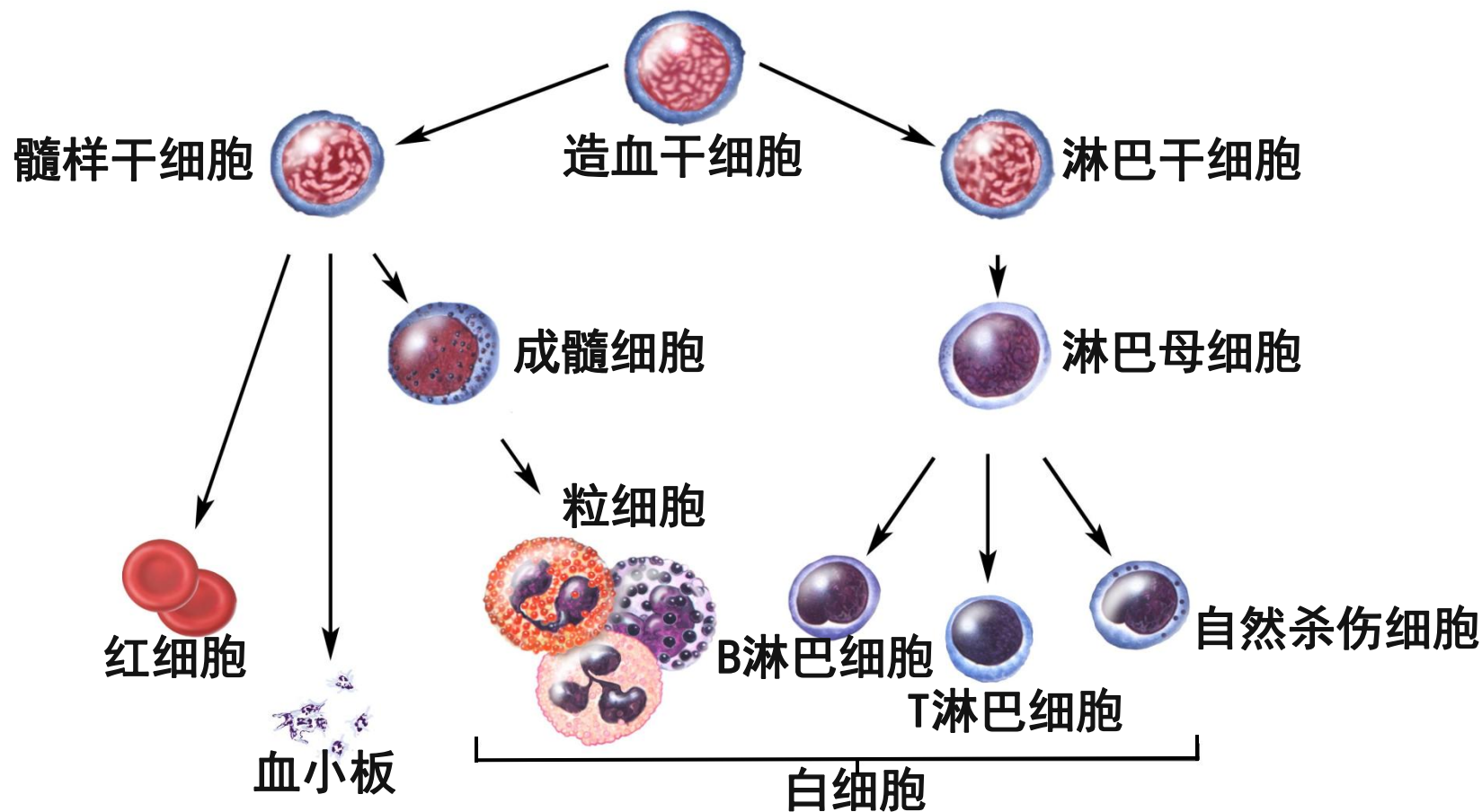
❖根据细胞的来源，干细胞分为：

- 成体干细胞 (Adult stem cell)：存在于一种已经分化组织中的未分化细胞，能够分化形成该组织中任意类型细胞
- 胚胎干细胞 (Embryonic stem cell, ES cell)：囊胚阶段的内细胞团，可以分化发育成任意一种机体细胞（三胚层中的任意一层）
- 诱导多能干细胞 (Induced pluripotent stem cell, iPS cell)



干细胞的来源

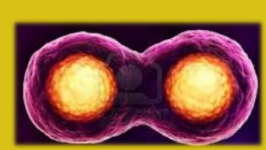
❖ **成体干细胞**：存在于一种已经分化组织中的未分化细胞，能够分化形成该组织中任意类型细胞



成体干细胞集群



摄于2001年9月，在老鼠胚胎成纤维细胞中培养的干细胞集群，直径不超过1厘米，但包含有成千上万的干细胞



➤ 胚胎干细胞

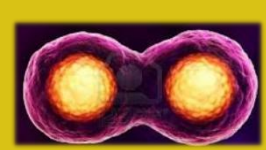
- 人类胚胎干细胞的研究工作引起了全世界范围内的很大争议，尤其在美国，胚胎干细胞研究一直是一个颇具争议的领域。



Legal Issues: Embryonic Stem Cell Research

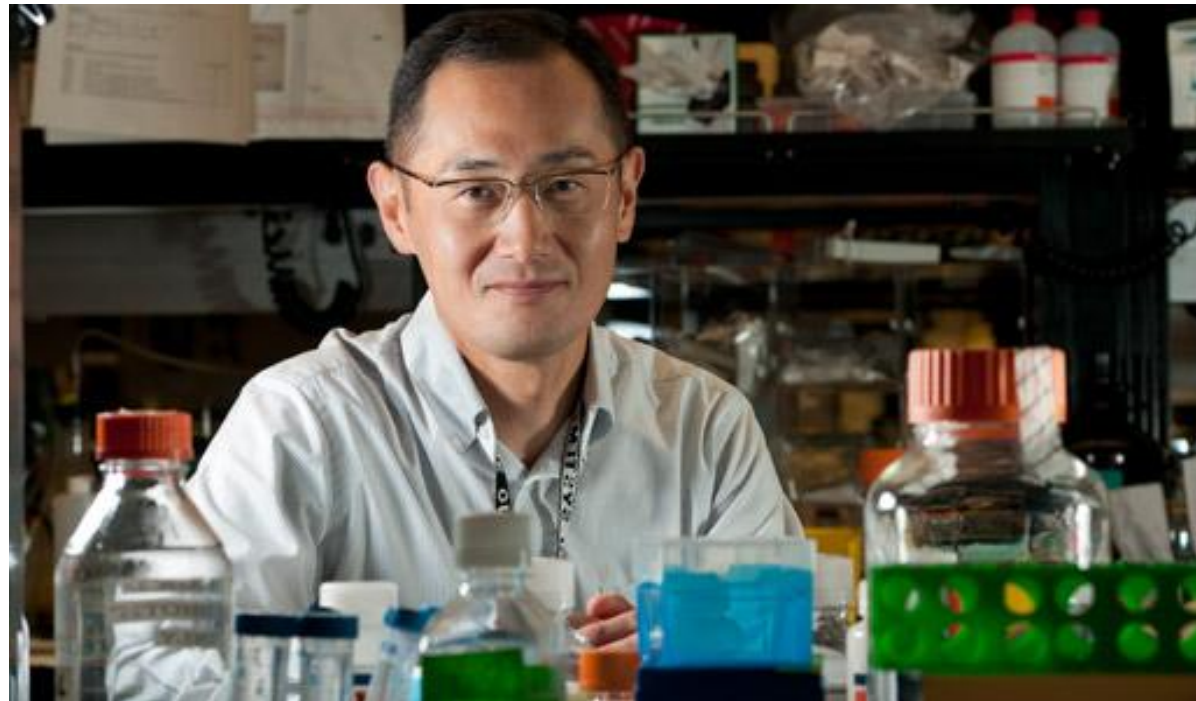


- 1990 – Congress voted to override the moratorium, vetoed by President George H.W. Bush
- 1993 – President Clinton lifted the ban
- 1994 – the Human Embryo Research Panel favored research, but Clinton overrode the panel
- 1995 – Congress banned federal funding



日本京都大学教授山中伸弥 (Shinya Yamanaka)

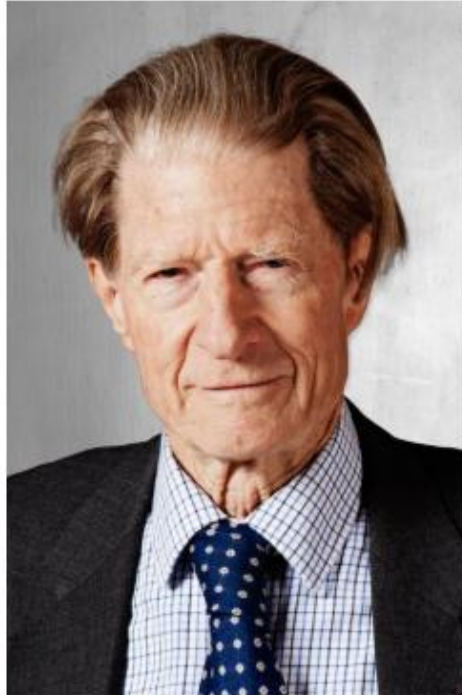
- ❖ 2006 年，选取了24 个对胚胎干细胞维持十分重要的基因，在小鼠的成纤维细胞中诱导表达，最后发现同时转入4 种基因 (*Oct4*、*Sox2*、*c-myc* 和 *KLF4*) 就可诱导产生一种多能干细胞，称 “**诱导性多潜能干细胞**” (induced pluripotent stem cell, iPS cell)





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

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



© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan

Sir John B. Gurdon

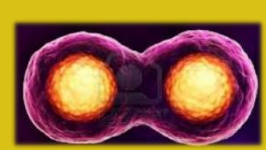
Prize share: 1/2



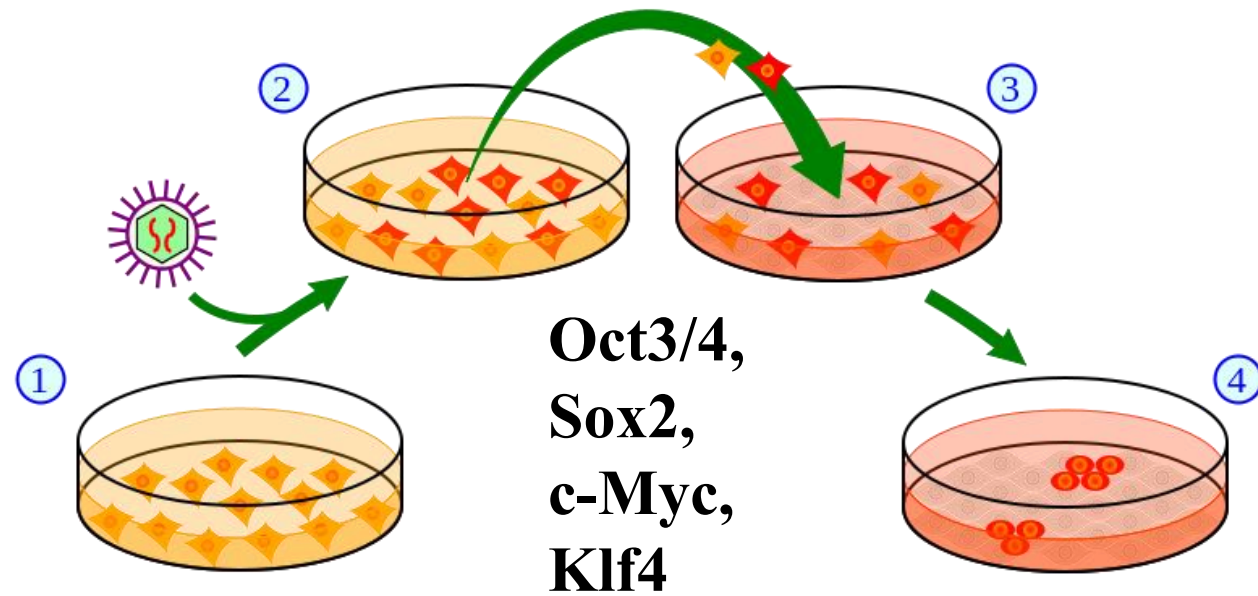
© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan

Shinya Yamanaka

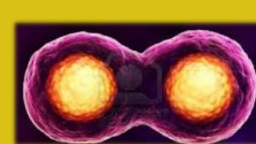
Prize share: 1/2



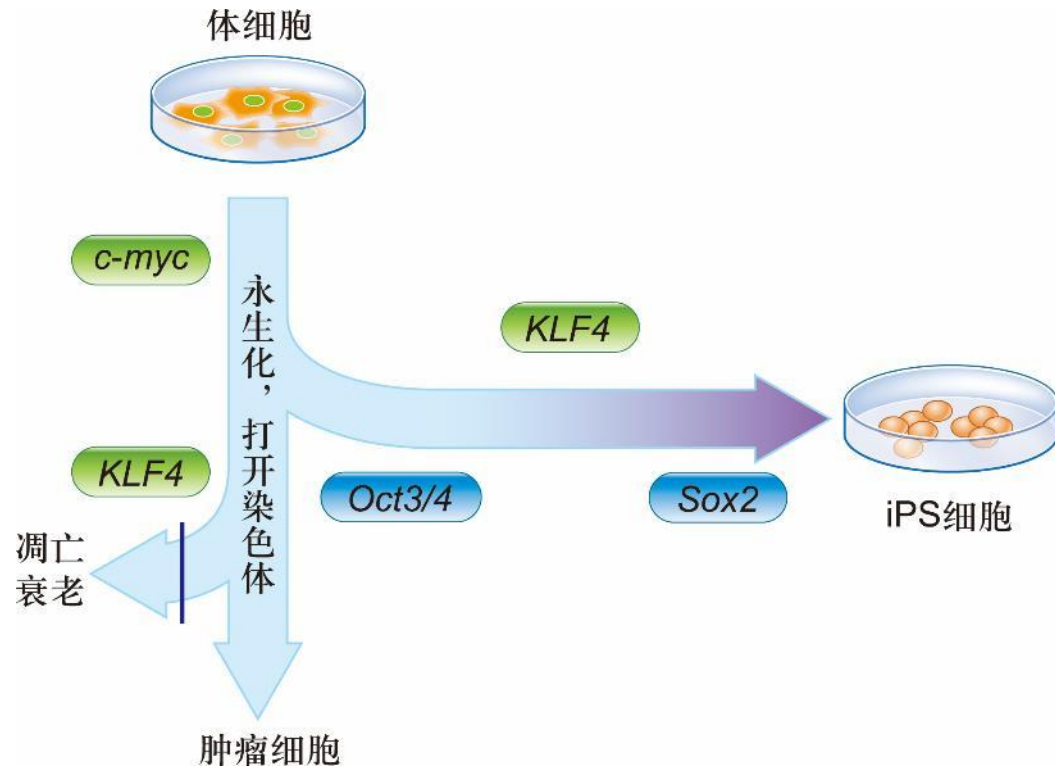
诱导多能干细胞 (iPS)



- ① 分离培养供体细胞（小鼠成纤维细胞）；
- ② 转染干细胞相关基因（红色细胞为表达外源基因的细胞）；
- ③ 筛选转染成功细胞，与滋养层细胞（浅灰色）共培养；
- ④ 一小部分转染的细胞变成iPS细胞并产生胚胎干细胞样集落。

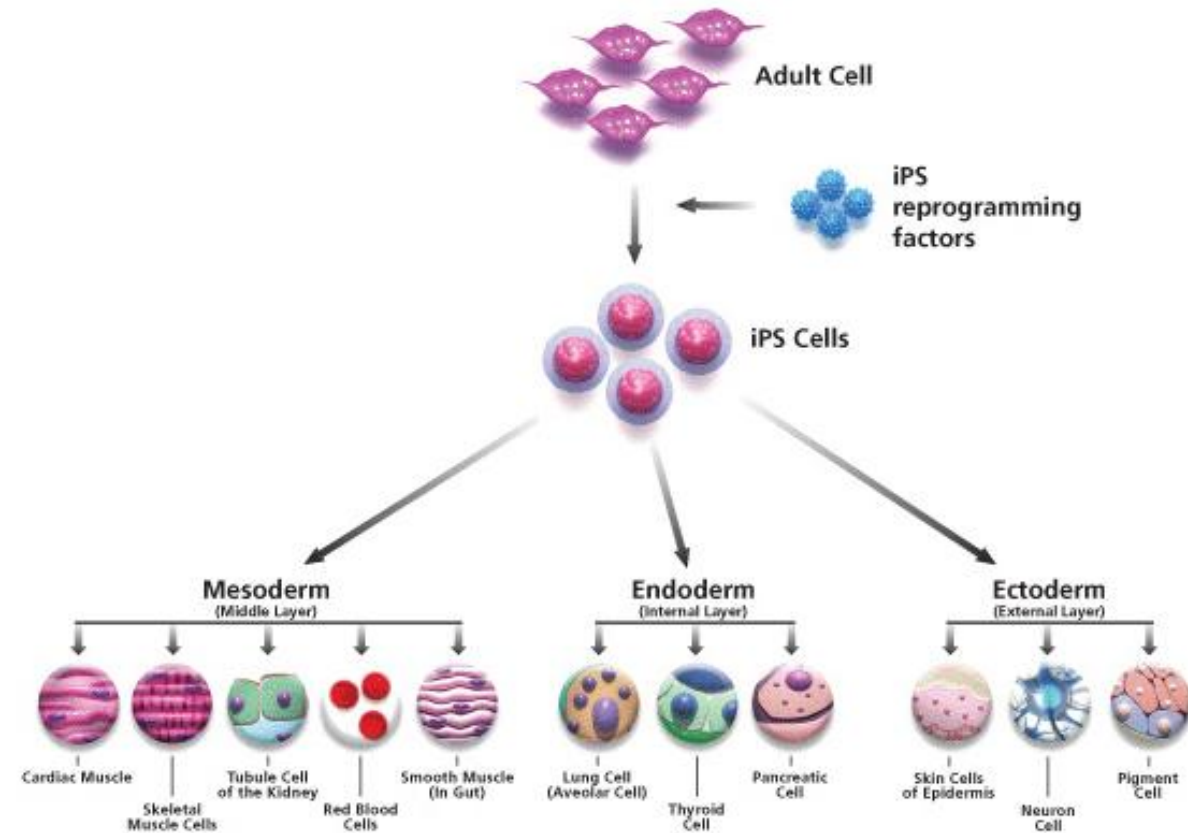


induced pluripotent stem cell, iPS cell

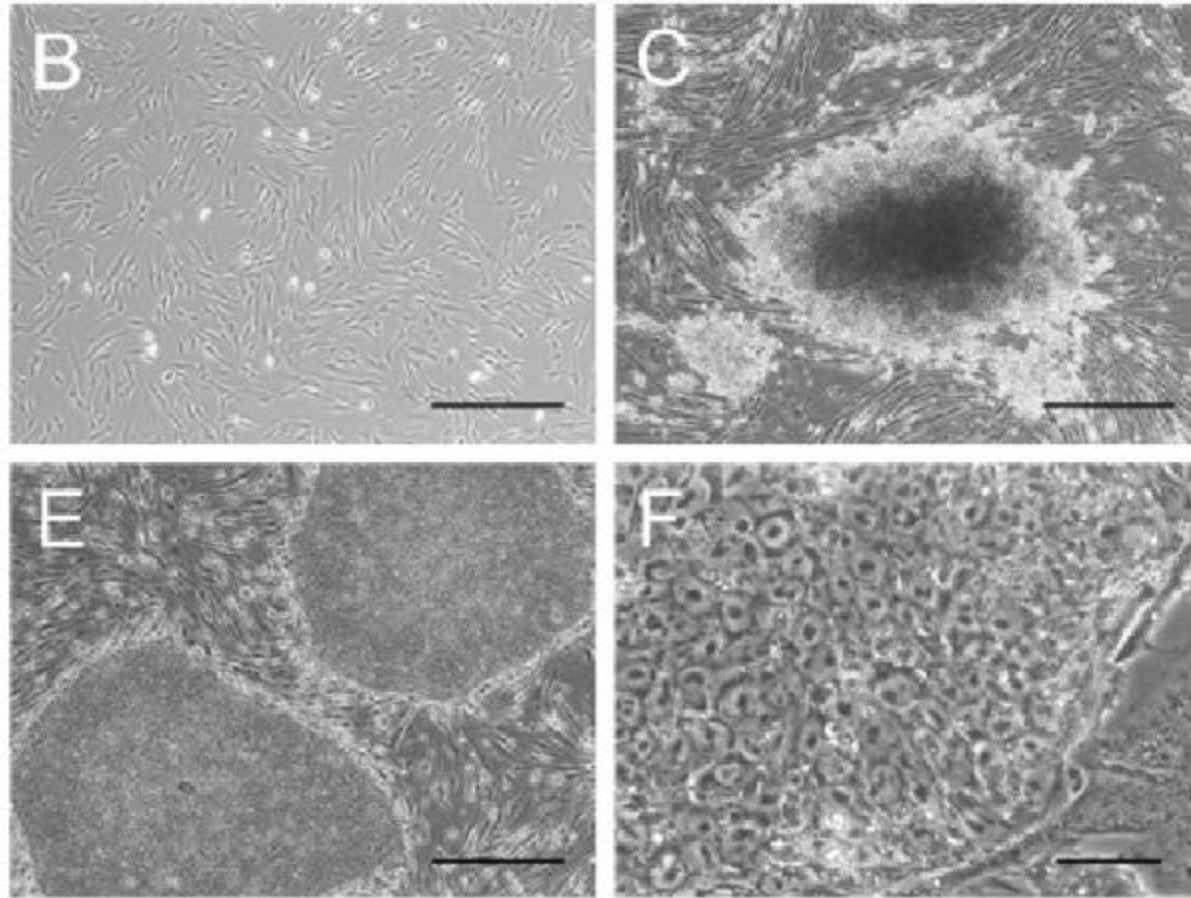


iPS 细胞建系过程的示意图

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程为多潜能干细胞。但是c-myc 是也原癌基因，有可能使细胞癌变



皮肤成纤维细胞被诱导为iPS细胞



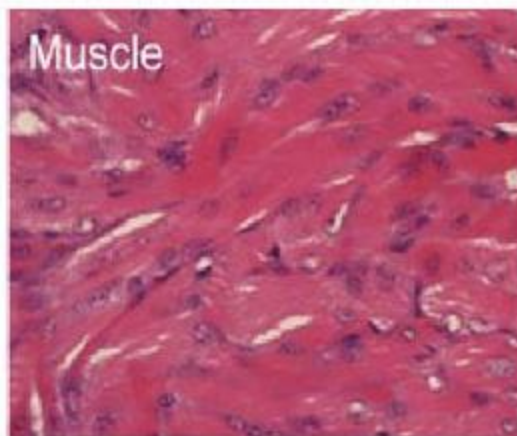
Takahashi K. *et al.*, Cell. 2007; 131: 1–12.

iPS细胞分化产生不同组织细胞

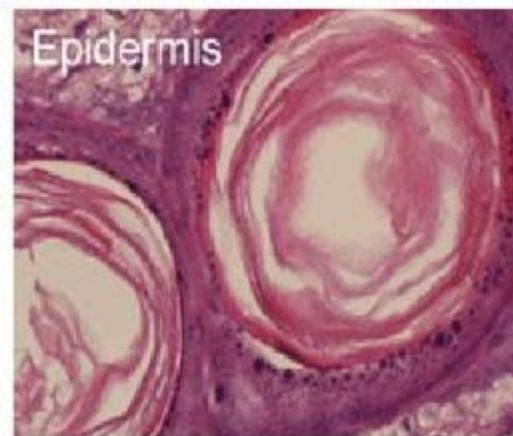
肠样上皮细胞



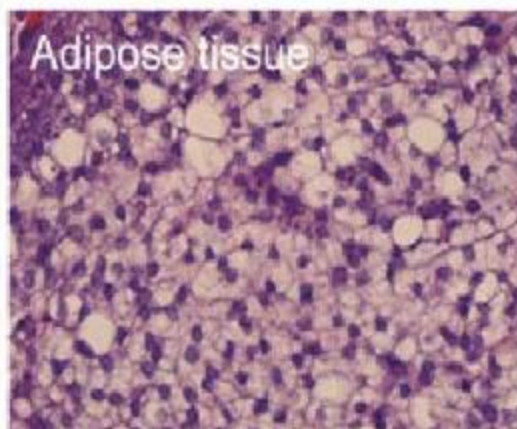
肌肉细胞



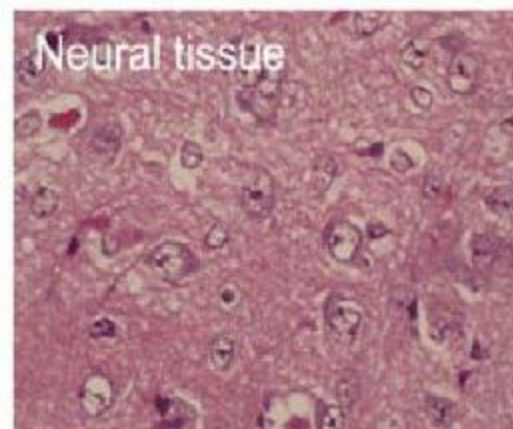
上皮细胞



软骨



脂肪细胞

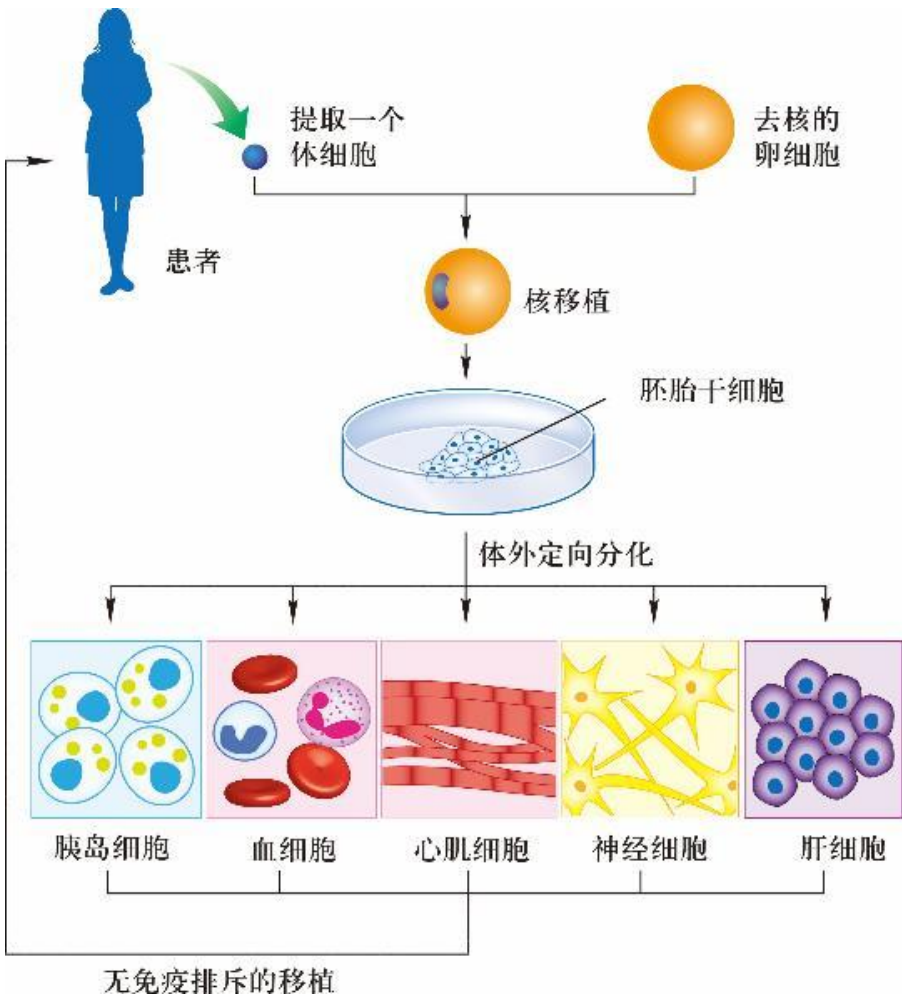


神经细胞

Takahashi K. *et al.*, Cell. 2007; 131: 1-12.

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干细胞的制备相结合，利用体外构建的自身组织与器官来使患者得以康复



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



小结

- ❖ **掌握细胞分化是基因选择性表达的结果**
- ❖ **掌握细胞分化潜能的类型及举例**