

第十四章细胞分化

Chapter 14 Cell differentiation

金晶 副教授

中山大学药学院, 336室

Tel: 020-39943034-808

E-mail: jinjing@mail.sysu.edu.cn





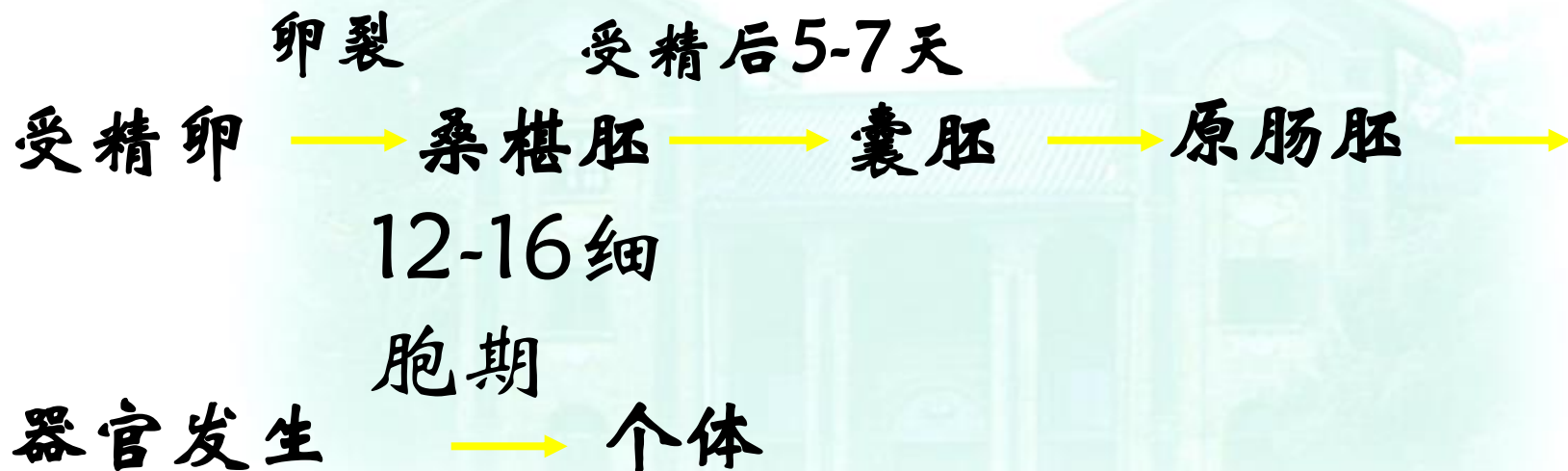
第一节 细胞分化的基本概念

细胞分化的概念

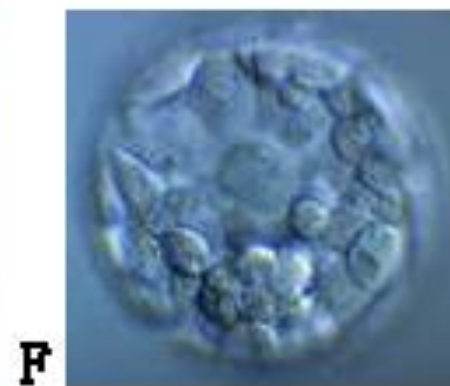
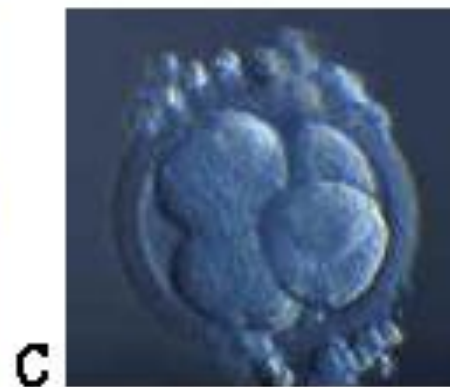
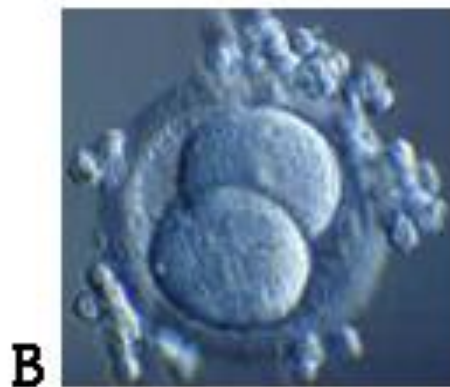
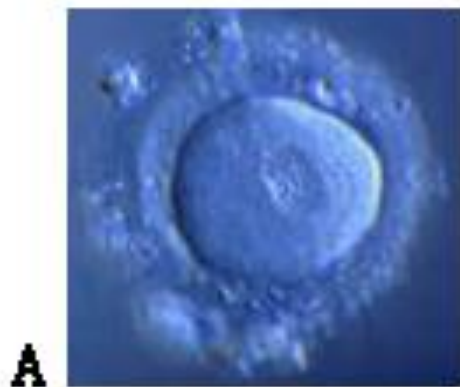
细胞分化(cell differentiation)：由单个受精卵产生的细胞，在形态结构、生化组成和功能等方面均有明显的差异，将个体发育中形成这种稳定性差异的过程称为细胞分化。

一、多细胞生物个体发育的一般过程与细胞分化潜能

(一) 个体发育简介



人体发生过程：



体外人胚胎的卵裂

A 受精卵； B 2 细胞阶段； C 4 细胞阶段； D 8 细胞阶段； E 桑椹胚； F 囊胚

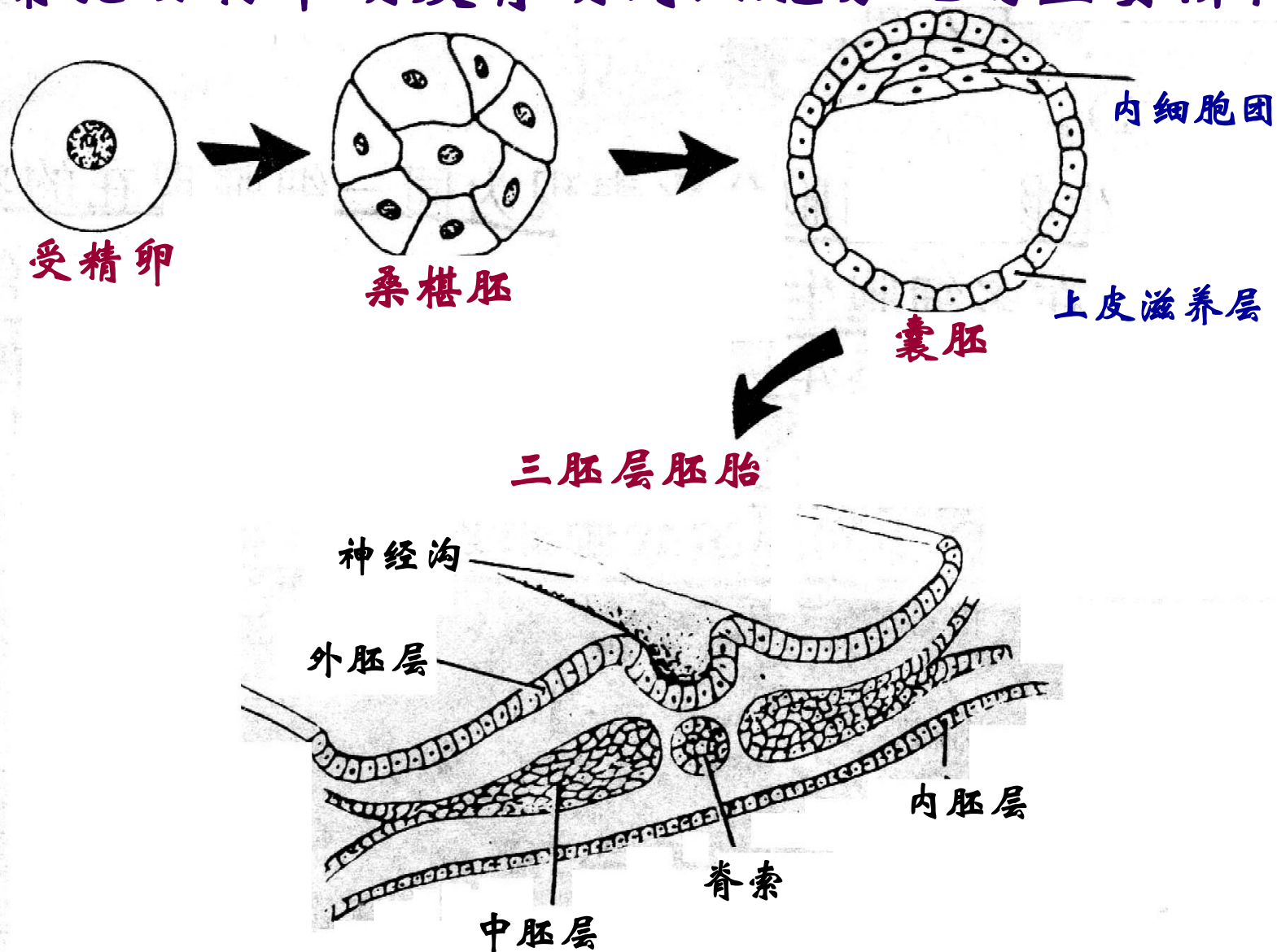
原腸胚

內胚層→消化管、咽和呼吸管

中胚層→結締組織；血液；肌肉；
骨骼；泌尿生殖系統

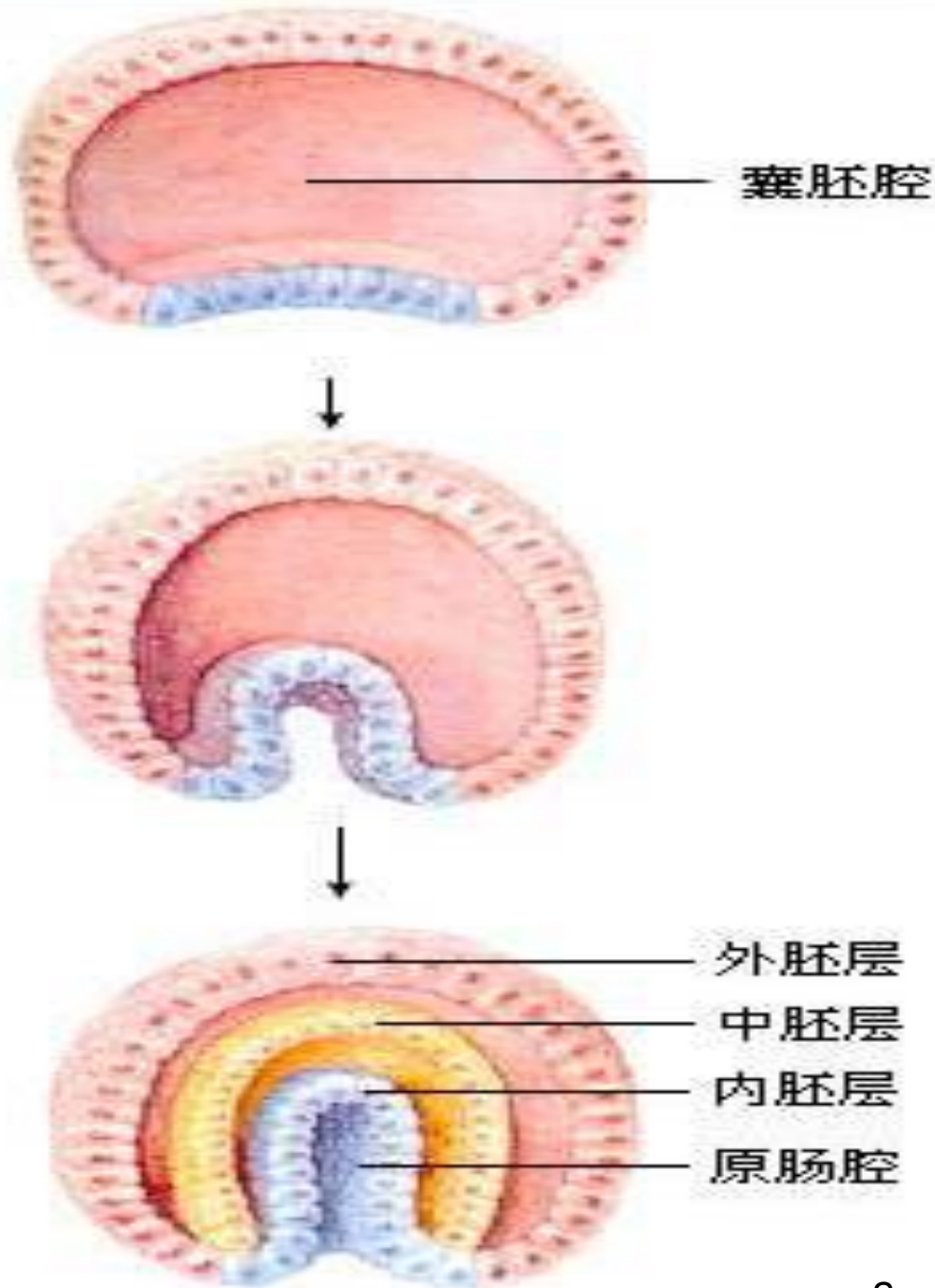
外胚層→体表結構；神經系統

哺乳动物早期发育期间细胞分化的主要阶段





原肠胚形成 (第三周) 原肠腔 + 三胚层结构



人胚胎的早期发育



A: 28天的人胚; B: 32天的人胚; C: 37天的人胚;
D: 44天的人胚; E: 54天的人胚

第5-8周胚体外形有明显的变化, 至第8周末已初具人形, 主要器官、系统在此期内形成, 故此期称为器官发生期。

细胞分裂

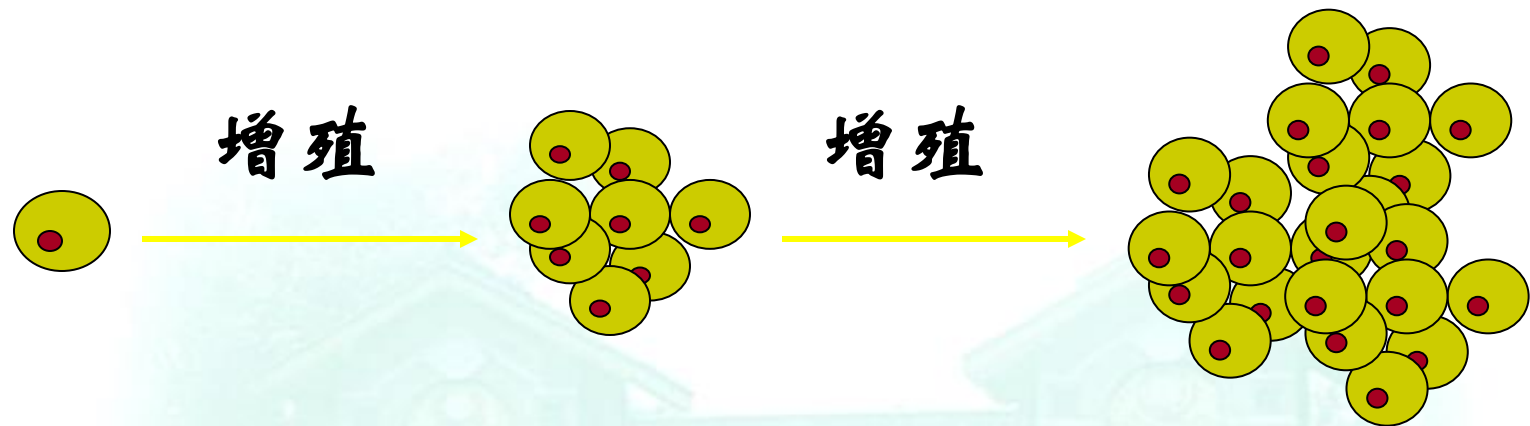
细胞分裂

受精卵 ————— 胎儿 ————— 成人

细胞分化

细胞分化





如果只有细胞增殖，没有细胞分化，
就只能形成一细胞团，而不能形成人体。

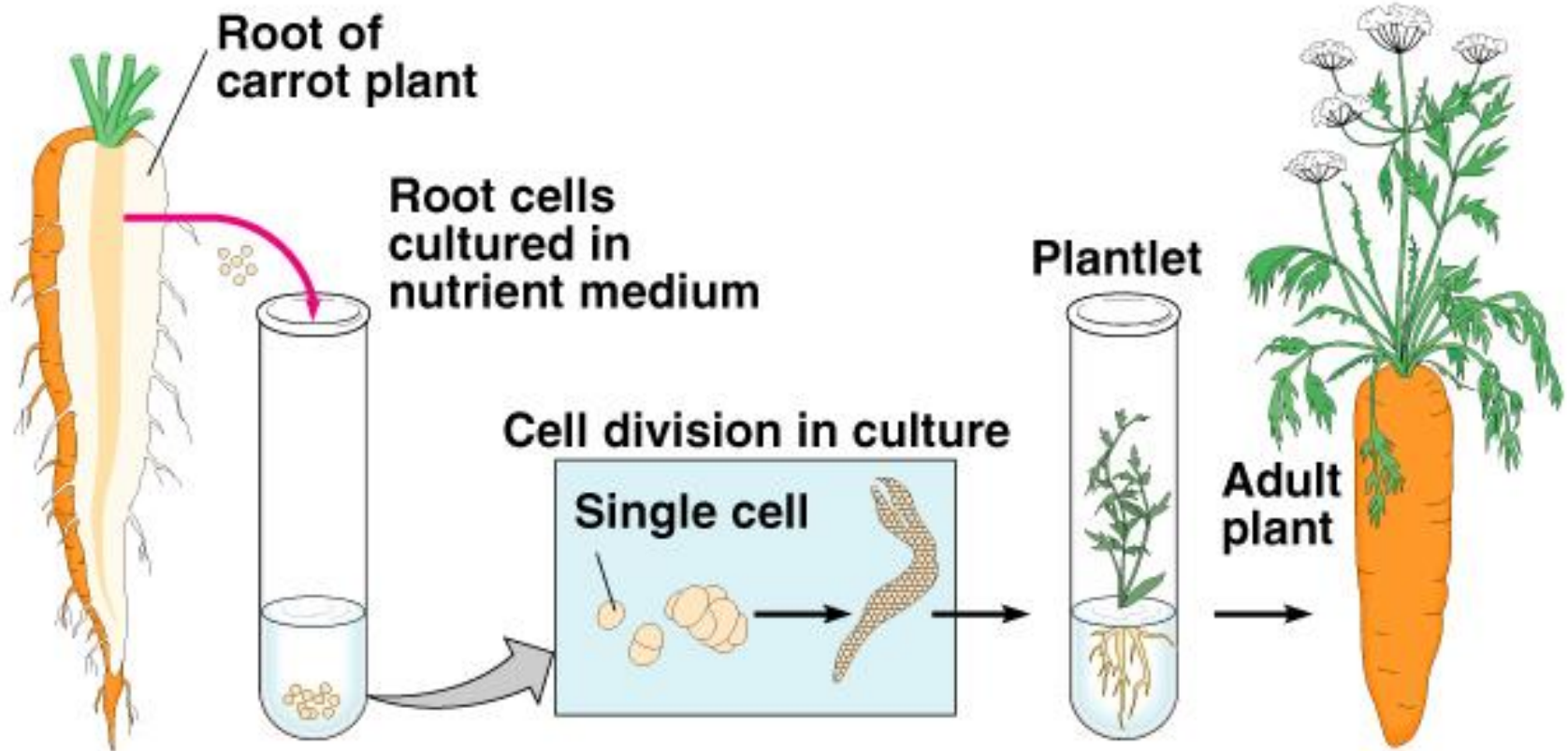
(二) 细胞分化的潜能随个体发育进程逐渐“缩窄”

1. 细胞的全能性

单个细胞经分裂和分化后仍具有发育成完整个体的能力，称为**细胞全能性**（totipotency）。

全能性细胞：具有这种潜能的细胞（两栖类动物在囊胚形成之前的卵裂球细胞、哺乳动物桑椹胚的8细胞期之前的细胞）

植物体细胞的全能性



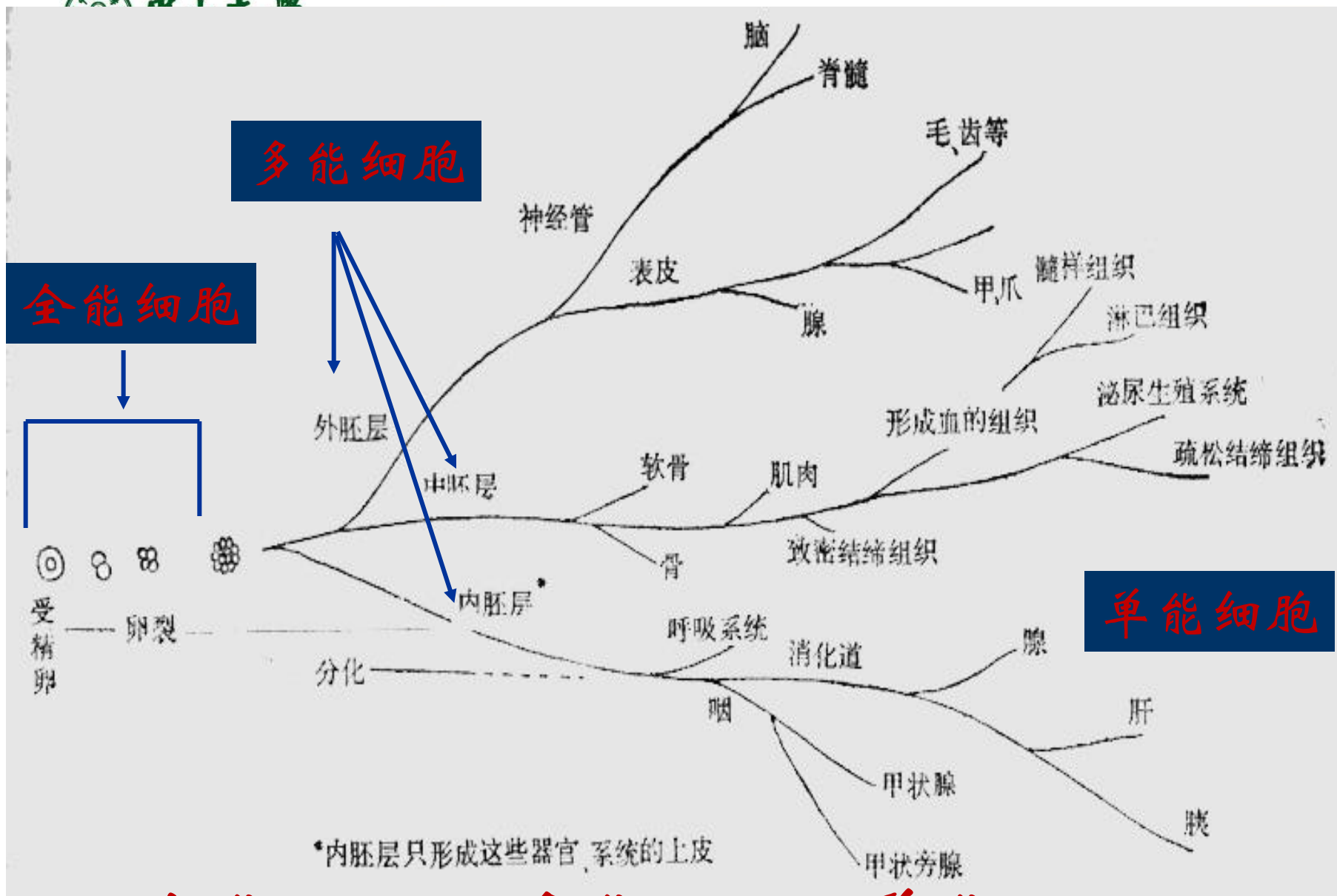
©Addison Wesley Longman, Inc.

2. 随着胚胎的发育，高等动物细胞逐渐丧失了发育成个体的能力，仅具有分化成有限细胞类型的潜能，这种潜能称为细胞的多能性（pluripotency）。

多能性细胞：这种细胞称为多能性细胞，只能分化为本胚层组织器官的细胞（三胚层形成后）

3. 经过器官发生，各种组织细胞的发育命运最终确定，呈单能性（unipotency）。

单能细胞：形态特化、功能专一的终末分化细胞（器官形成后）

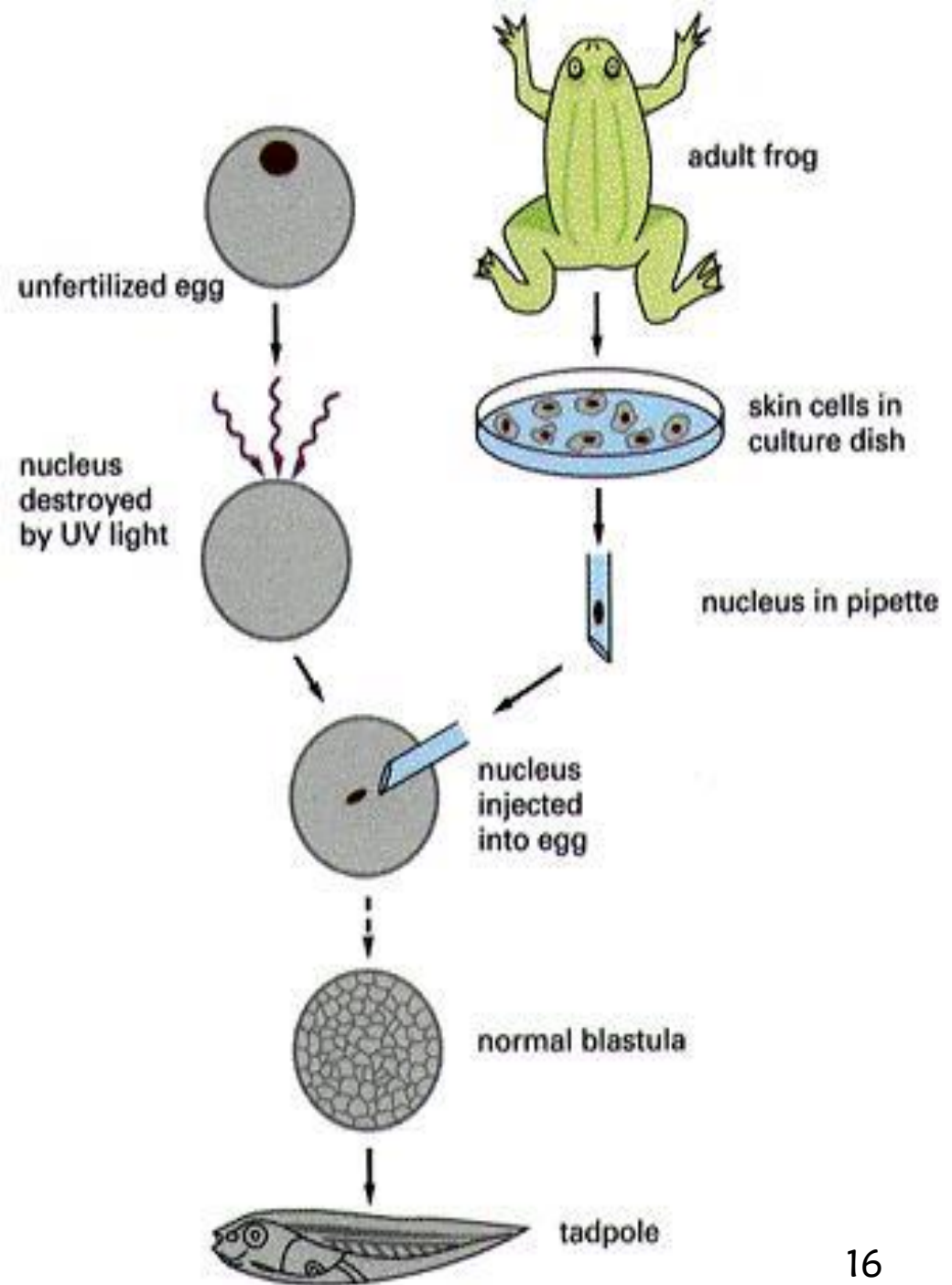


全能 → 多能 → 单能

(三) 终末分化细胞的 细胞核具有全能性

全能性细胞核

非洲爪蟾的核移植实验



① 从A绵羊的乳腺组织抽取细胞

② 细胞在实验室受控制的环境下，6天内不断分裂繁殖

④ 卵子在实验室内慢慢发展成胚胎

③ 从B绵羊取出卵子，利用电击将当中的遗传信息除去，并植入载有A绵羊遗传信息的乳腺细胞

⑤ C绵羊产下在遗传特质上与A绵羊完全相同的小绵羊

⑥ 将胚胎移植入C绵羊体内

“多利”是怎样“造”出来的？



已特化的体细胞核仍保留形成正常个体的全套基因,具有发育成一个有机体的潜能,这样的细胞核称为全能性细胞核(totipotent nucleus)。



Dolly的 标本和 伊恩博 士

Dolly: 1996.7.5.世界上第一只克隆羊Dolly由英国爱丁堡大学的伊恩博士研制成功, 2003.2.14.由于肺结核而被安乐死, 它的标本于2003年4月9日陈列于苏格兰首都爱丁堡国家博物馆。

二、细胞决定与细胞分化

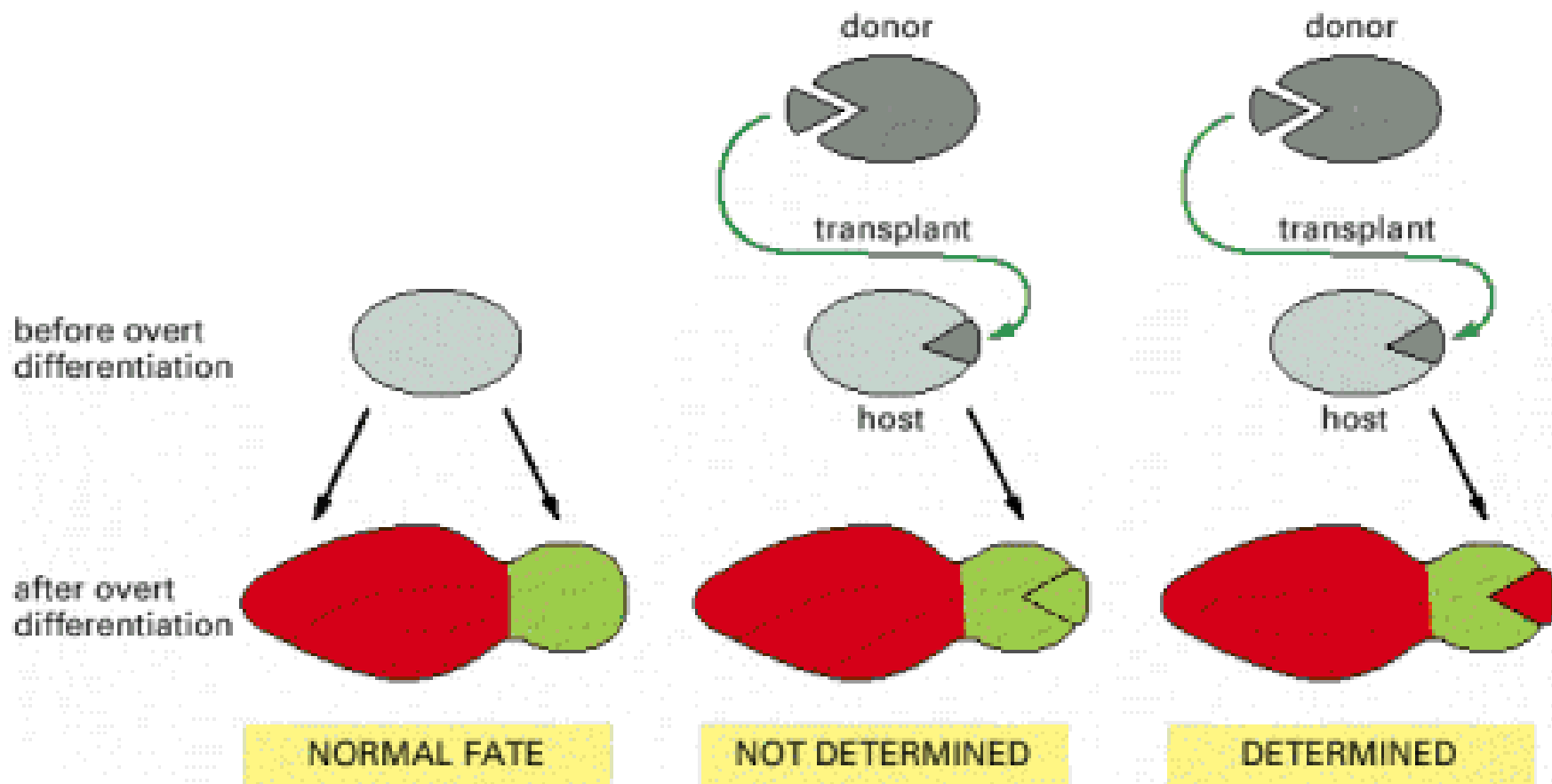
(一) 细胞决定先于细胞分化

并制约着分化的方向

细胞决定 (cell determination) :

在个体发育过程中, 细胞在发生可识别的分化特征之前就已经确定了未来的发育命运, 只能向特定方向分化的状态, 称之为细胞决定。

细胞决定的证明：胚胎移植实验



说明：在两栖类的早期原肠胚和晚期原肠胚之间的某个时期便开始了细胞决定。

(二) 细胞决定具有遗传稳定性

细胞命运的決定机制一直是细胞分化研究的重要课题

研究策略：模式生物；ES细胞

三、细胞分化的特点：

(一) 稳定性

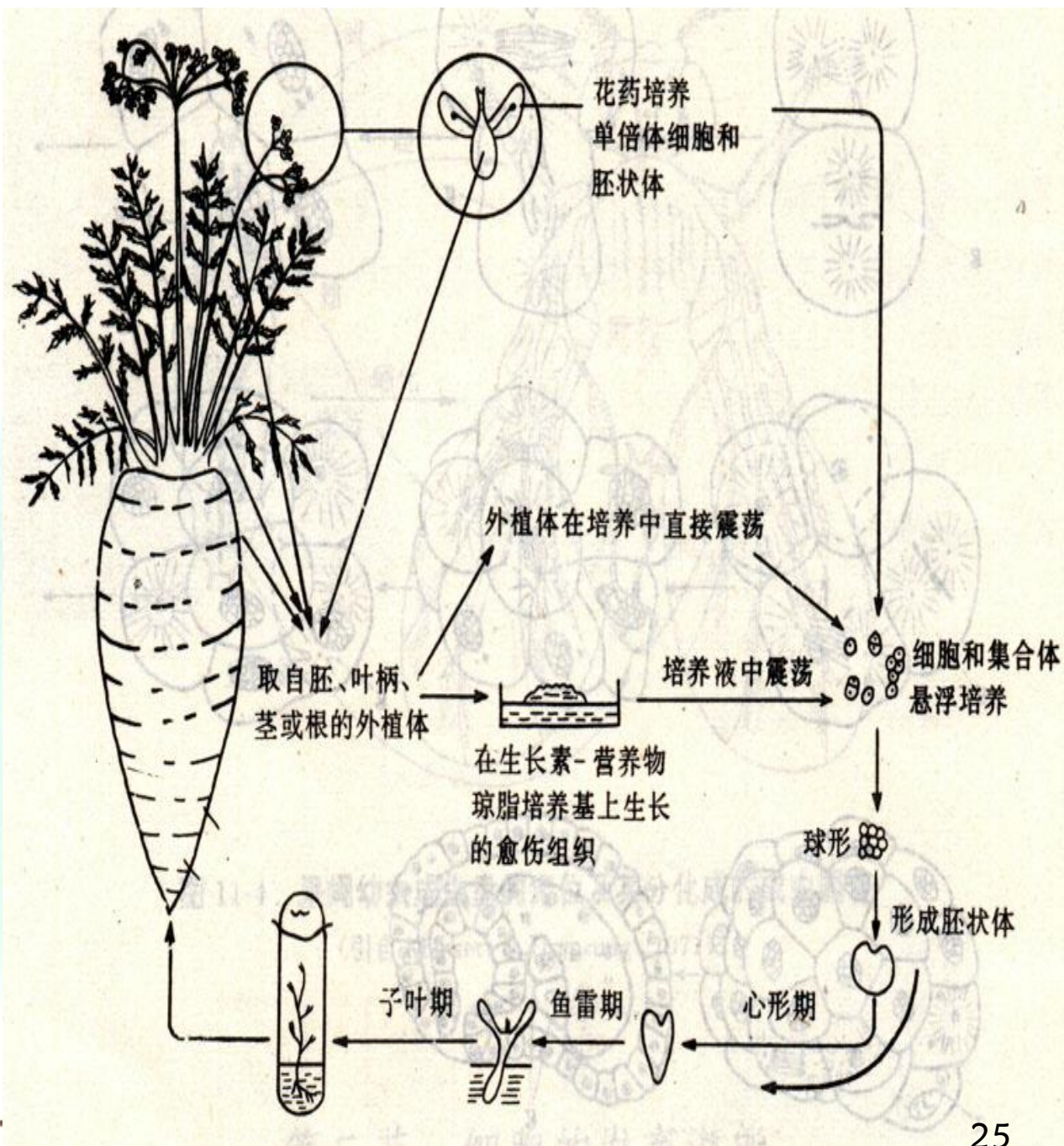
即在正常生理条件下，已经分化为某种特异的、稳定类型的细胞一般不可能逆转到未分化状态或者成为其他类型的分化细胞。例如：神经细胞终生为神经细胞，红细胞终生为红细胞……黑色素细胞在体外培养30多代后仍能合成黑色素。

(二) 可逆性

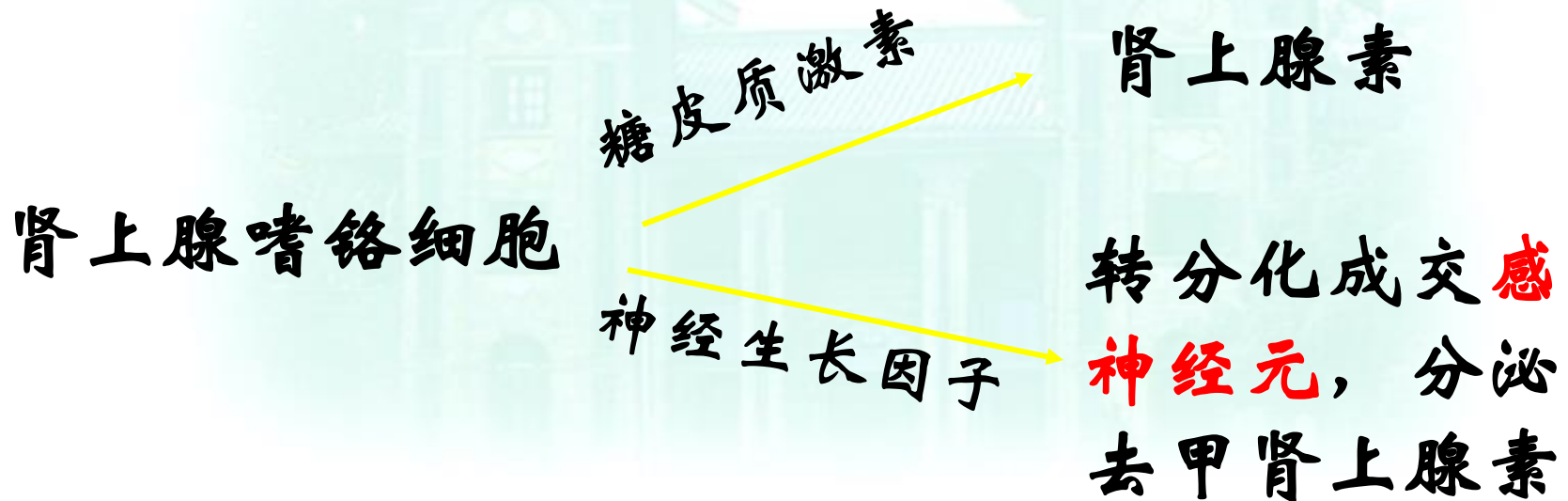
转分化和去分化

在某些条件下，分化了的细胞也不稳定，其基因活动模式也可发生可逆性的变化，而又回到未分化状态，这一变化过程叫做去分化 (dedifferentiation)，也称细胞分化的可逆性。

高度分化的植物
 细胞可以去分化
 成为全能性细胞，
 重新分裂，然后
 通过再分化形成
 根茎，最终发育
 成完整的新植株。



高度分化的动物细胞虽不能完全去分化发育为新个体，但在一定条件下，可以从一种分化状态转变为另一种分化状态，称为转分化（transdifferentiation）。



细胞分化的稳定性是普遍存在的，而可逆性，即去分化和转分化是有条件的。

四、细胞分化的时间性和空间性

不同的发育阶段细胞可以有不同的形态结构和功能，即时间上的分化；

同一种细胞的后代，由于所处的空间位置不同，可以有不同的形态和功能，即空间分化。

普遍性

思考：细胞分化发生在个体发育的（ ）

A 胚胎期

B 受精卵分裂期

C 整个生命过程

D 性成熟期

五、细胞分裂与细胞分化

细胞增殖和细胞分化是多细胞生物个体发育过程中的两个重要事件，两者关系密切。

细胞分化是在增殖基础上进行的，

一般来说，细胞分裂旺盛时分化变缓，分化较高时分裂速度减慢。



第二节 细胞分化的分子基础

一、基因组的活動模式

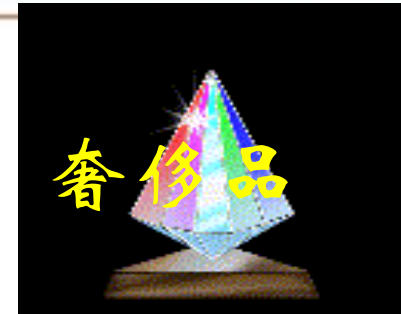
(一) 基因的选择性表达是细胞分化的普遍规律

管家基因(house keeping gene) 其表达的蛋白是维持细胞生存所必需的基本蛋白, 存在于所有分化类型的细胞中。如编码组蛋白、核糖体蛋白、线粒体蛋白的基因等。

衣
食
住



奢侈基因 (luxury gene) 通常将编码组织细胞特异性蛋白的基因称为奢侈基因。如编码血红蛋白、肌动蛋白、胶原蛋白的基因等。正是由于这些基因的表达，才导致了细胞的分化。



基因选择性表达 → 特异mRNA转录 → 奢侈蛋白合成 → 细胞分化

(二) 基因组改变是细胞分化的特例

如基因扩增、DNA重排和染色体丢失等。

但这些现象并不是细胞分化的普遍规律。

二、胞质中的细胞分化决定因子与传递方式

(一) 母源效应基因产物的极性分布决定了细胞分化与发育的命运

通常将在卵质中呈极性分布、在受精后被翻译为胚胎发育中起重要作用的蛋白的mRNA分子称为母源效应基因 (maternal effect gene, MEG) 产物。

(二) 胚胎细胞分裂时胞质的不均等分配影响细胞的分化命运

三、基因选择性表达的调控主要发生在转录水平

不同细胞：相同DNA

不同RNA

不同Protein

(一) 组织细胞特异性转录因子和活性染色质结构区决定了细胞特异性蛋白的表达

顺式调控元件

□ promoter (启动子) TATA CCAAT CACCC

决定基因是否转录

□ enhancer (增强子) 无位置及方向性, 但能有效增强基因转录效应的DNA片段

□ silencer (沉默子) 无位置及方向性, 但能有效减弱基因转录效应的DNA片段

反式调控因子

转录因子

作用：能识别并结合在基因调控区的相应结合位点上，促进或阻抑基因的转录。



转录因子

启动子

(二) 转录因子的顺序表达启动特定谱系细胞的分化



转录因子普遍作用方式



中山大學

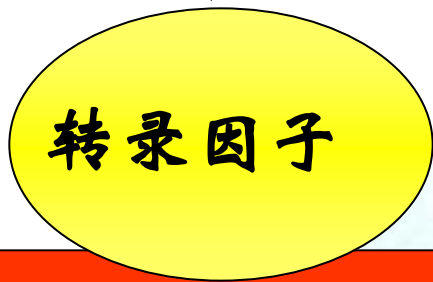
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

级联方式

基因1：细胞分化主导基因



转录因子



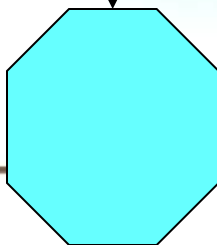
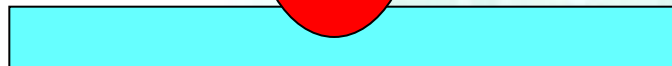
基因 2



转录
因子



基因 3



转录因子的顺序
表达启动特定谱
系细胞的分化

细胞分化

(三) 染色质成分的共价修饰制约基因的转录

1. DNA甲基化

DNA甲基化是指DNA复制后，在DNA甲基转移酶的作用下，将S-腺苷甲基转移到胞嘧啶上的过程。

作用：导致基因失活

机制：干扰转录因子与启动子的结合

2. 组蛋白的乙酰化和去乙酰化影响转录因子与DNA的结合

组蛋白乙酰化有利于基因转录

组蛋白去乙酰化抑制基因转录

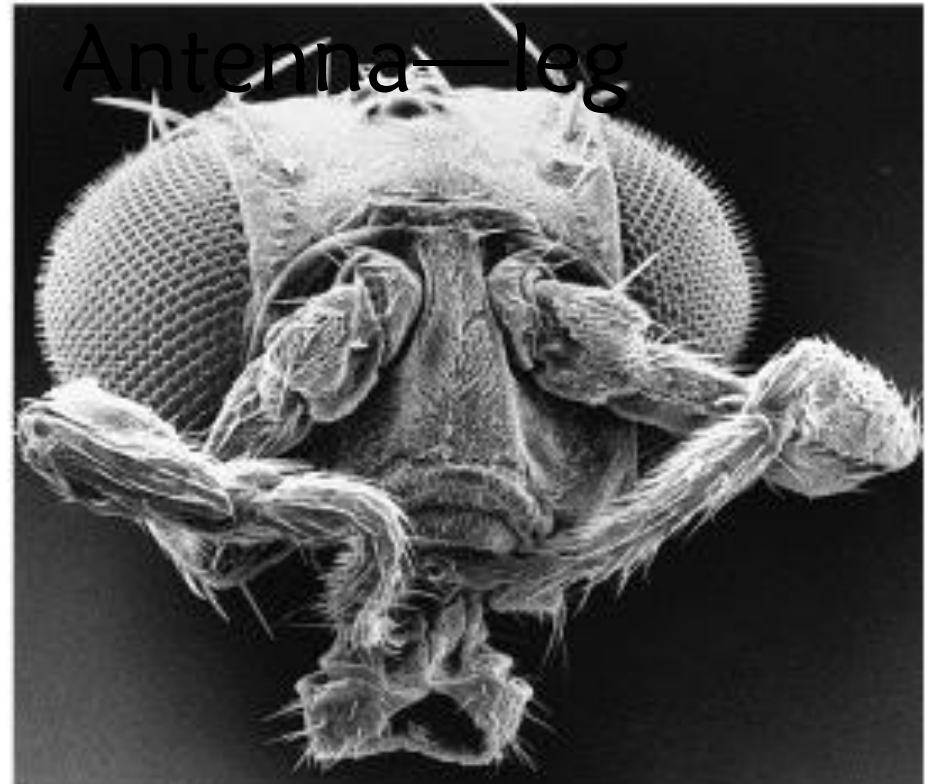


(四) 同源盒基因 (Homeobox gene)

不同生物中的保守性很强的序列 编码转录因子



(a)



(b)



第三节 细胞分化的调节因素

一、细胞间相互作用可诱导细胞分化

(一) 胚胎诱导

胚胎诱导 (embryonic induction)
在胚胎发育过程中，一部分细胞对邻近的另一部分细胞产生影响，并决定其分化方向的作用称为胚胎诱导。

(二) 细胞间抑制作用

在胚胎发育过程中，已分化的细胞抑制邻近细胞进行相同分化而产生的负反馈调节作用，称为细胞间抑制。

作用：避免相同器官重复发生或过度发育，与分化诱导共同协调作用，维持正常细胞的分化和胚胎的发育过程。

二、 激素对细胞分化的影响

作用时间： 个体发育的晚期

作用方式： 激素由血液循环输送到各部位，将特定的分化信息传递给靶细胞，使其朝一定方向分化发展。

激素分类

甾类激素：分子小，脂溶性，进入细胞，形成受体-激素复合物，入核，结合到DNA上调控基因转录。如类固醇激素、雌激素等。

多肽类激素：分子大，非脂溶性，不进入细胞，而是与膜上受体结合，并通过细胞内信号转导过程将信号传递到细胞核。如生长激素、肾上腺素等。

三、环境因素对细胞分化的影响

物理的、化学的和生物性因素

例如：

鳄鱼的性别决定与分化受环境因素影响。



第四节 细胞分化与肿瘤细胞



瘤细胞为什么会发生？

一般认为，细胞癌变是细胞异常分化的结果，即已经分化的细胞回复到未分化状态，因此，癌细胞和胚胎细胞具有很多相似的生物学特性。

一、肿瘤细胞是异常分化的细胞

癌细胞主要表现出低分化高增殖的细胞特征。

失去接触抑制能力，无Hayflick界限（正常细胞在体外培养的条件下具有有限分裂次数的现象）。

二、肿瘤细胞可被诱导向正常细胞分化

分化障碍发生机制

(Mechanism of deregulation differentiation)

▲细胞的增殖和分化脱耦联

▲基因表达时空上失调

- 特异性分化基因表达受到抑制

- 胚胎性基因重现表达

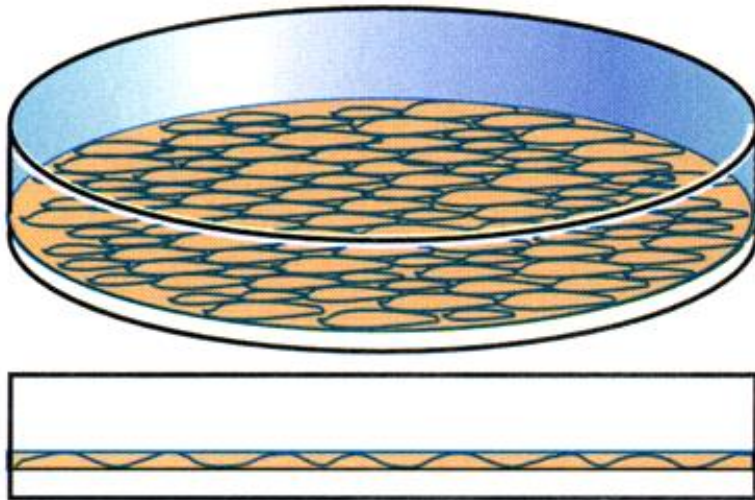
结肠癌合成CEA表达。

▲癌基因和抑癌基因的协同失衡

- 癌基因突变、甲基化程度降低等引起癌基因过度表达与激活。

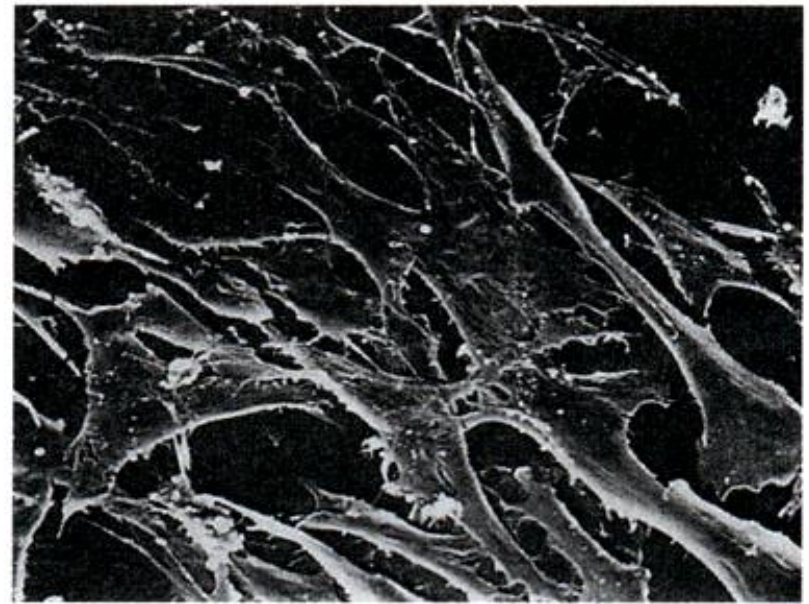
- 抑癌基因突变，削弱细胞分化和增殖调节系统

Normal cells



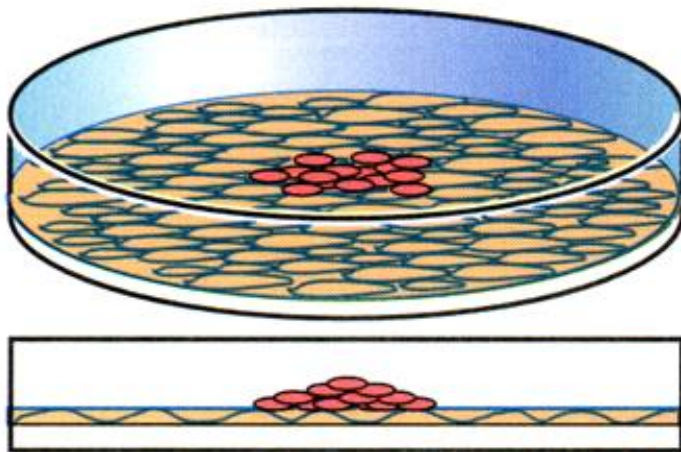
Normal cells grow in monolayer

(a)



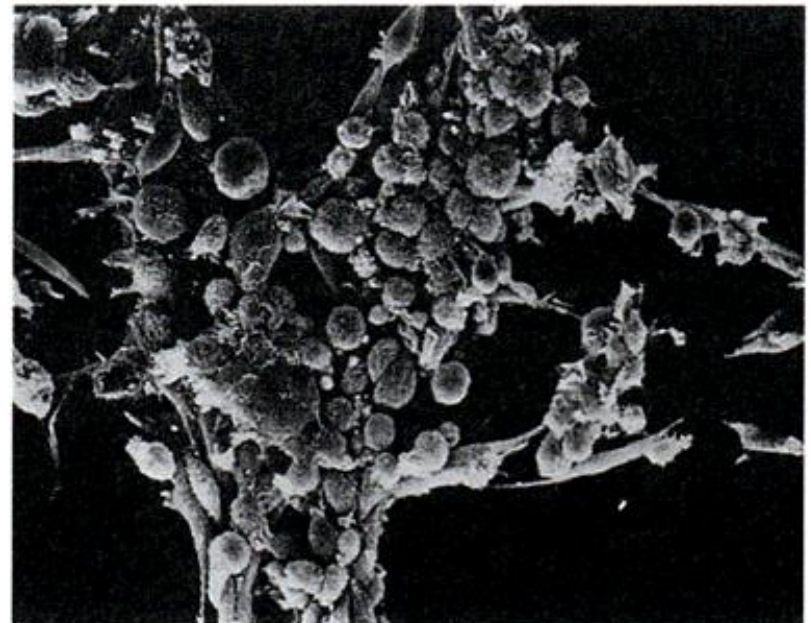
(b)

Cancer cells



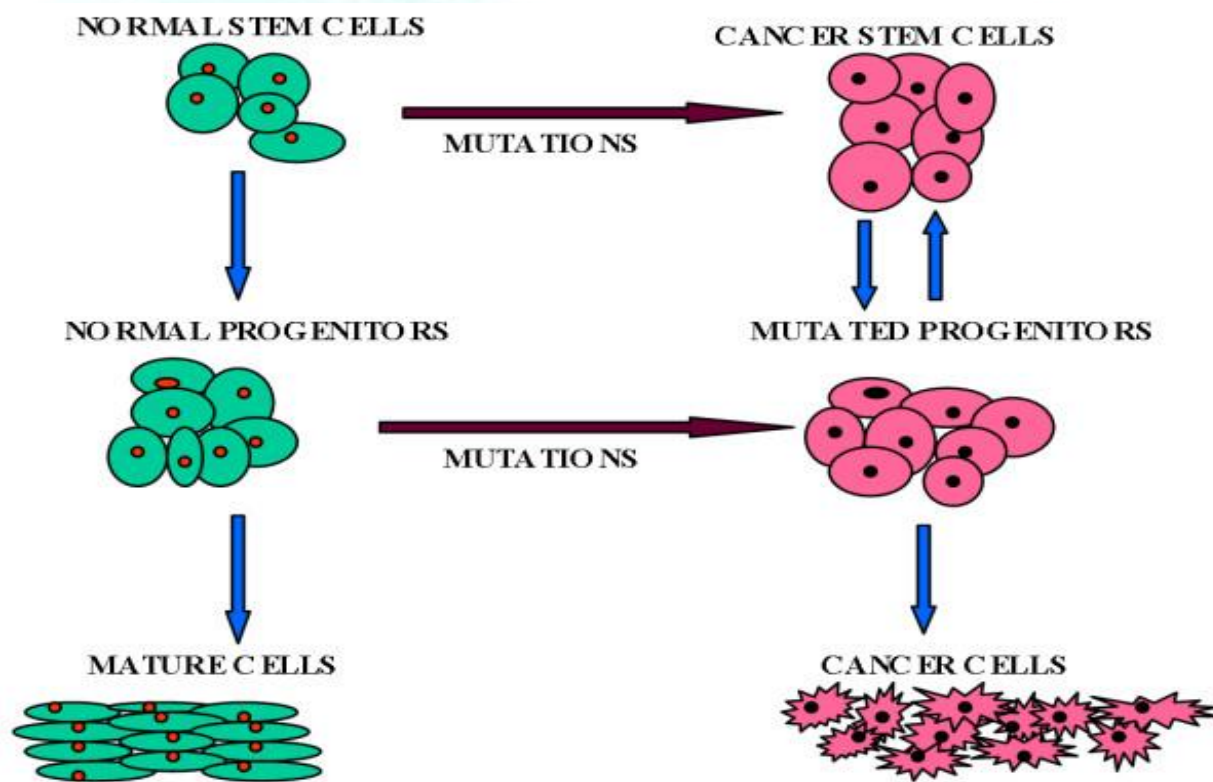
Cancer cells grow in clumps (foci)

(c)



(d)

肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中、极小一部分具有干细胞性质的细胞群体，具有自我更新的能力，是形成不同分化程度肿瘤细胞和肿瘤不断扩大的源泉。





中山大學
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

小鼠骨髓瘤细胞,体外培养仅
1/10000-
1/1000 癌细胞
能形成集落

正式提出Cancer
Stem Cell的概念

1958

1971

1997

2001

2003

移植小鼠白血病细胞仅有1-4%能形成克隆。

CD34⁺CD38⁻白血病细胞,移植到小鼠后形成克隆,而其他细胞都不具有肿瘤源性。

CD44⁺CD22⁻的乳腺癌细胞200个可小鼠身上形成乳腺癌;再从小鼠乳腺癌内分离癌细胞200个,又形成肿瘤。



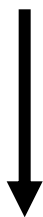
中山大学

SUN YAT-SEN UNIVERSITY

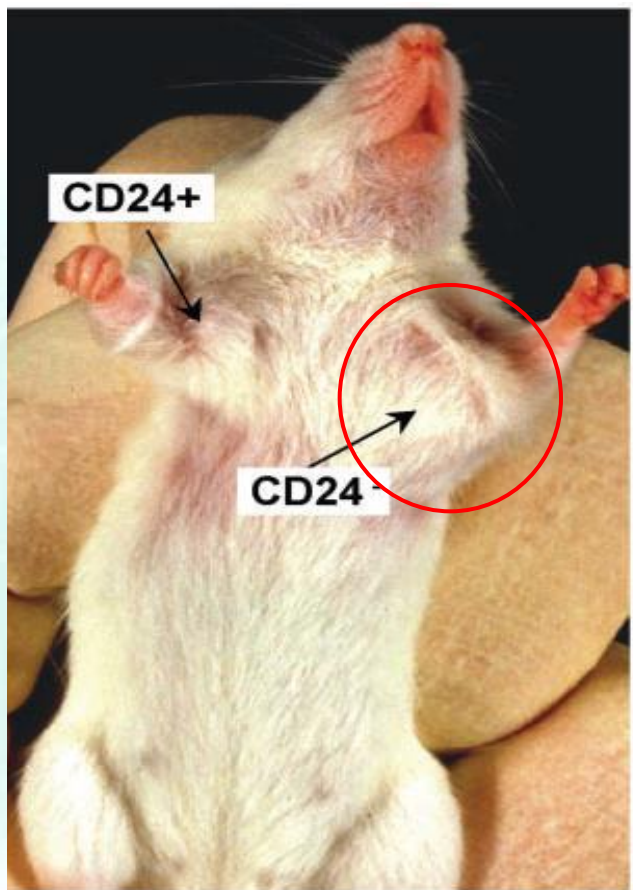
肿瘤中只有肿瘤干细胞能够无限增殖，产生更多的肿瘤干细胞和缺乏肿瘤源性潜力的肿瘤细胞。



人乳腺癌



CD44⁺CD24⁻ 细胞
接种的小鼠12w时出现明显肿瘤



分离移植乳腺癌
的细胞，再次接
种小鼠

乳腺癌细胞是功能上不均一的成分，仅有少量乳腺癌细胞能在重复移植后重建乳腺癌细胞型，且具有自我更新和多向分化能力。



未分类细胞 5×10^4
才能形成肿瘤，
CD44⁺CD24⁻ 细胞
只需200个即可再
次形成肿瘤。





第五节 细胞分化与再生

再生的概念

动物的整体或器官受外界因素作用发生创伤而部分丢失时，在剩余部分的基础上又生长出与丢失部分在形态结构和功能上相同的组织或器官的过程。

End

Thanks

