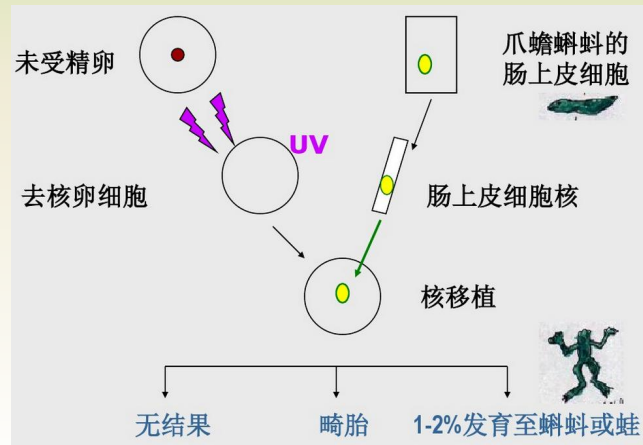


# 细胞分化的分子机制



# 1.分化细胞的核的特征

## 1.1成熟分化的细胞保留着全部核基因组（全能性）。



## 1.2核基因的选择性表达

细胞按其遗传潜能来说都是“全能”的，但其携带的遗传信息在发育过程中并不能都表达，而是按严格的**时空顺序**有选择的表达其中一部分。

- ①基因表达的时间特异性：只在发育的特定时期表达。
- ②基因表达的空间特异性：只在特定的组织细胞表达。



*HoxC5*基因在小鼠胚胎中的时空表达模式

生物体细胞中含有决定生长分裂和分化的全部基因信息，按其于细胞分化的关系，可将这些基因分为两大类：**管家基因和奢侈基因**。

- 管家基因（**house keeping gene**）：维持细胞基本结构和代谢活动所必需的基因。
- 奢侈基因(**Luxury gene**)：即组织特异性基因（**tissue-specific genes**），是指不同类型细胞中特异性表达的基因，其产物赋予各种类型细胞特异的形态结构特征与功能。
- 细胞分化主要是奢侈基因中某种（某些）特定基因选择性表达的结果。

## 2. 细胞分化根本原因

同一有机体的多种不同组织细胞具有完全相同的基因组，在发育过程中细胞核的潜能逐渐被限定，不能表现为发育的全能性。

□ 基因差异表达的原因：

①细胞内环境，卵质的分布不均匀；

②细胞外环境，接受不同的位置信息诱导。

# 3.基因差异表达的调控途径

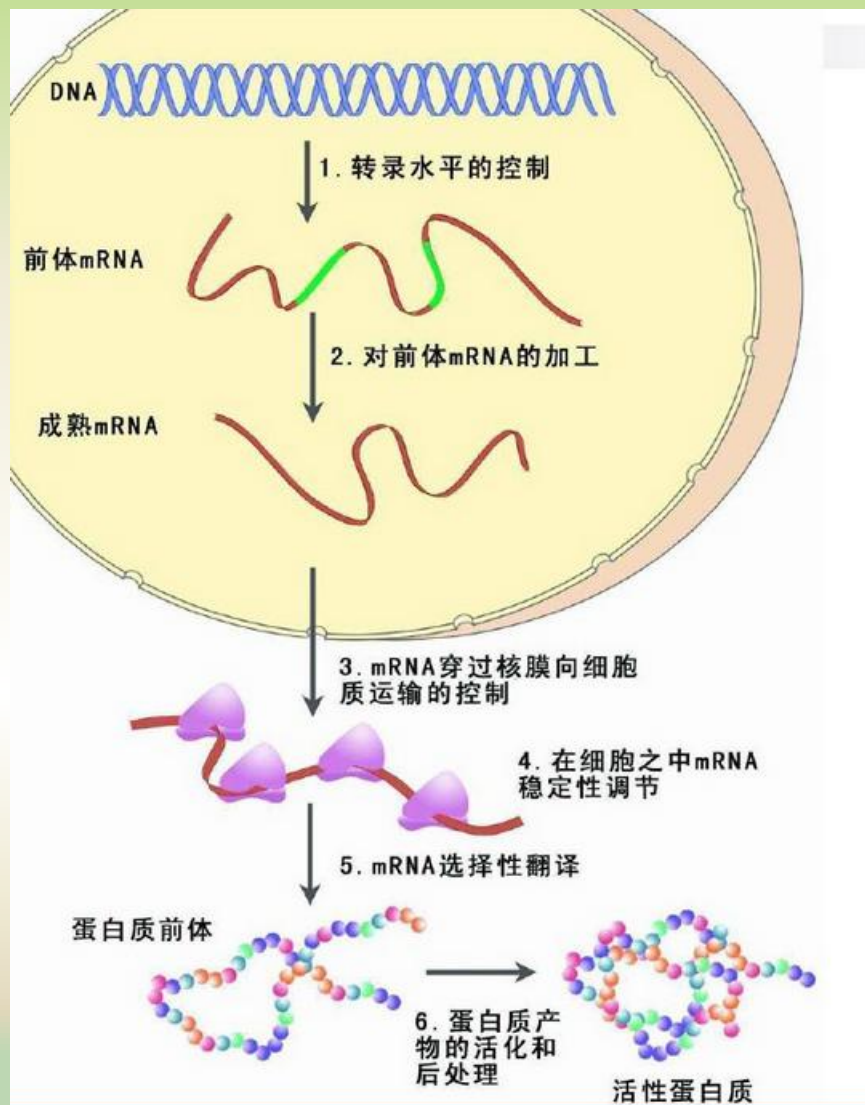
1.基因的差异转录（主要原因）

2.RNA前体的选择加工

3.mRNA的选择翻译

4.差异蛋白质的加工

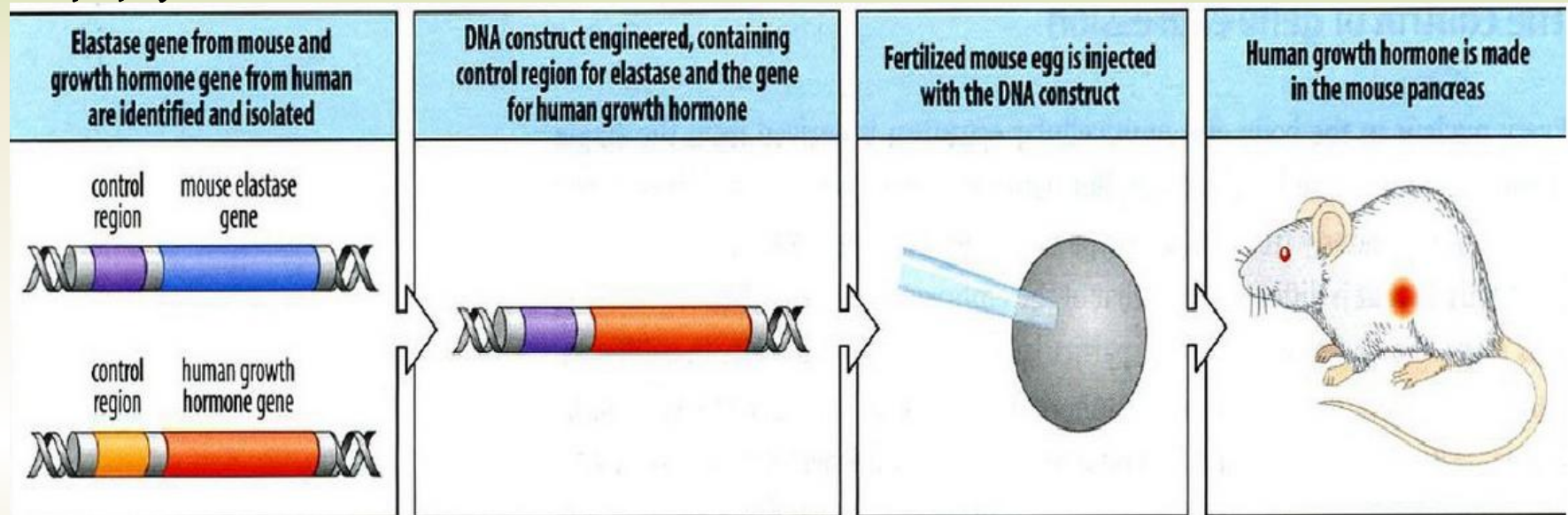
5.表观遗传的修饰





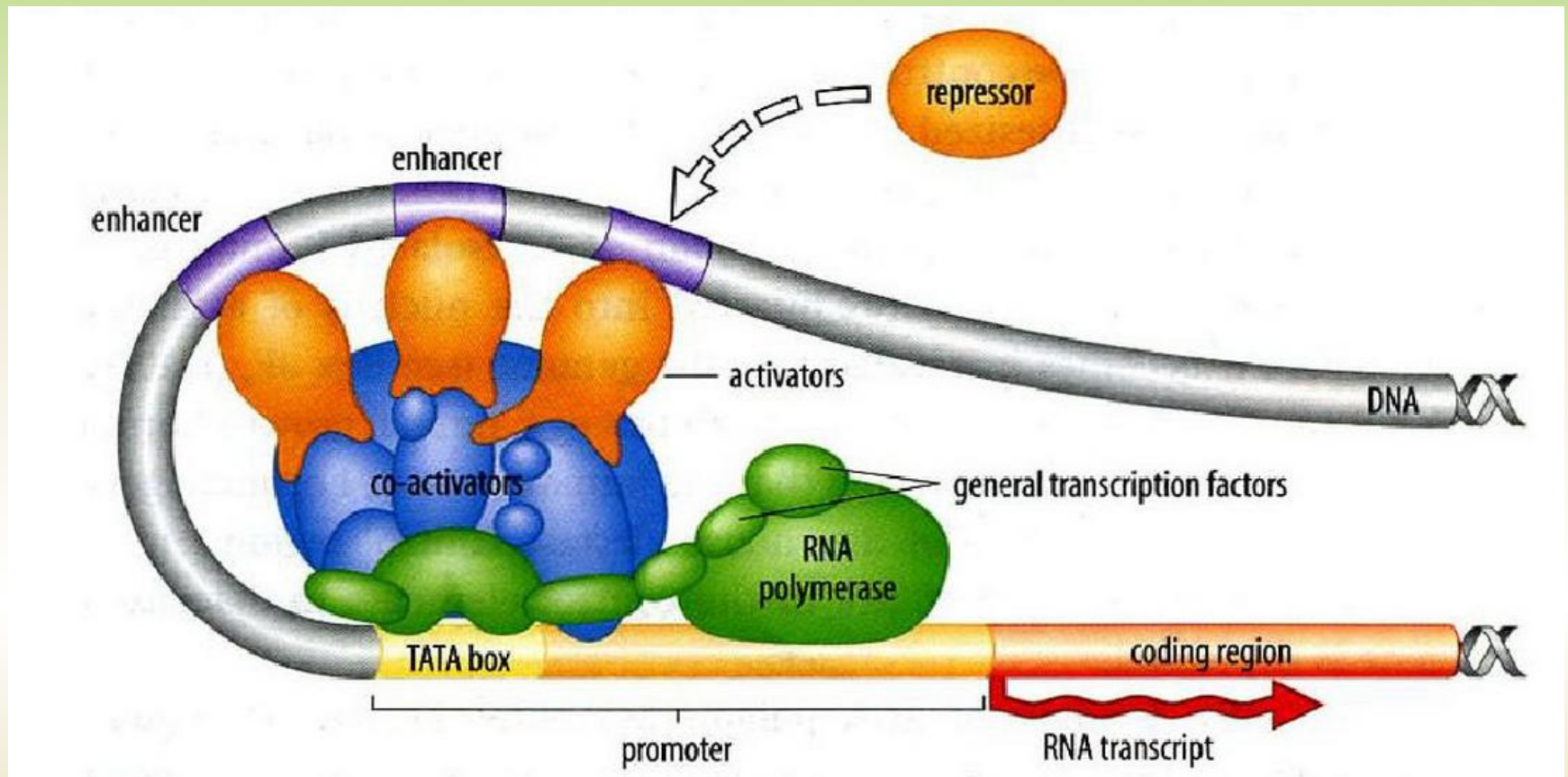
### 3.1 基因的差异转录:

基因转录调控涉及通用转录因子和组织特异性转录因子。



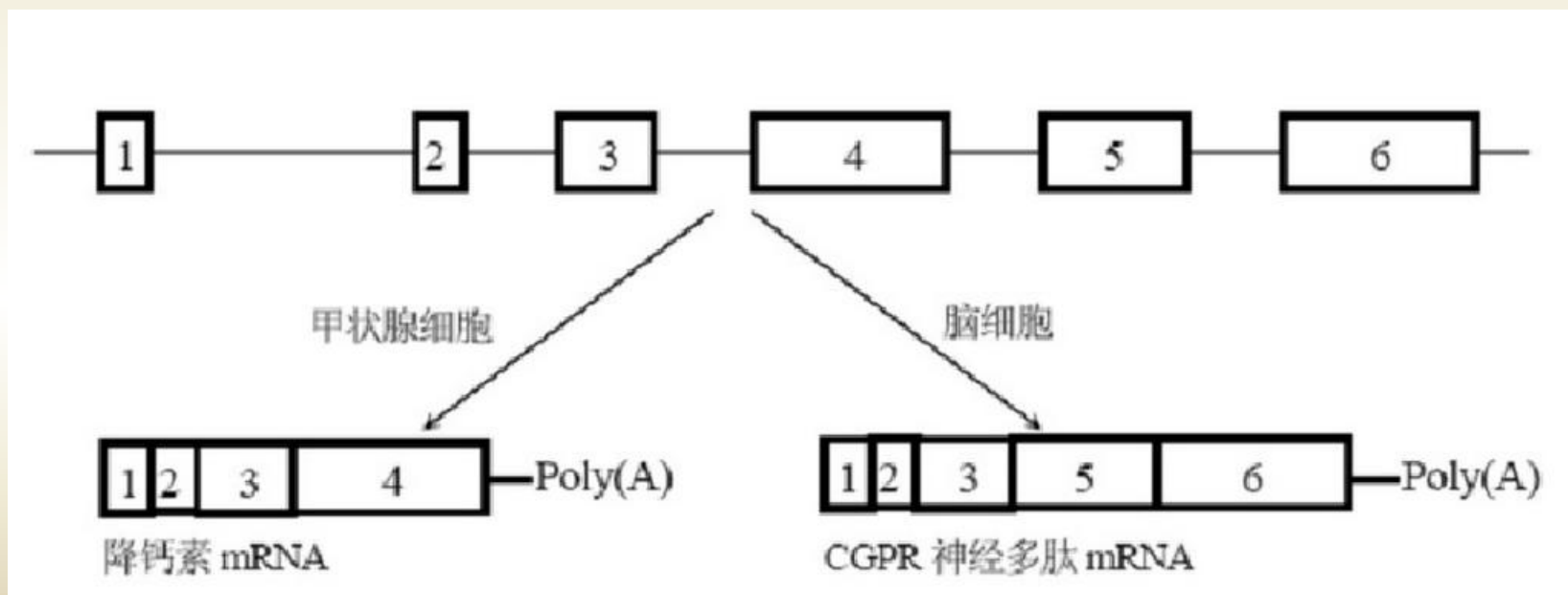


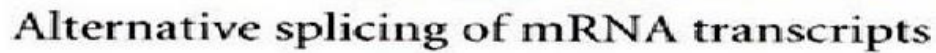
## 基因转录活性调节基本要素：



## 3.2 RNA前体的选择加工

- RNA加工有多种形式，例如多个可选择的5' 转录起始点，多个内含子的可变剪切，可选择3' 终止信号及RNA碱基的不同修饰。





Striated  
muscle (1)

Striated  
muscle (2)

Smooth  
muscle

## Myoblast

Nonmuscle/  
fibroblast

## Hepatoma

## Brain

### **$\alpha$ - 原肌球蛋白 mRNA ( $\alpha$ -tropomyosin)**

### 3.3 mRNA的选择翻译

- 分化细胞的细胞核中不限于选择性地转录某些所需要的mRNA而是转录出多种mRNA；这些不需要的mRNA或者在细胞核中即被降解，不进入细胞质，或者即使进入细胞质也不被翻译，而只有分化所需要的mRNA才选择性地被翻译。



## 3.4 差异蛋白质的加工

- ◆ 一些蛋白质合成后就具有功能，但更多的蛋白质必须经过适当的加工、修饰后才有功能。
  - 1) 一些蛋白质需要在分子伴侣作用下正确折叠成一定空间结构才有活性。
  - 2) 去除某些片段后，一些蛋白质才有活性。如胰岛素。
  - 3) 翻译后的修饰是许多蛋白质具有活性的必要环节，如糖基化、磷酸化、甲基化、乙酰化等。

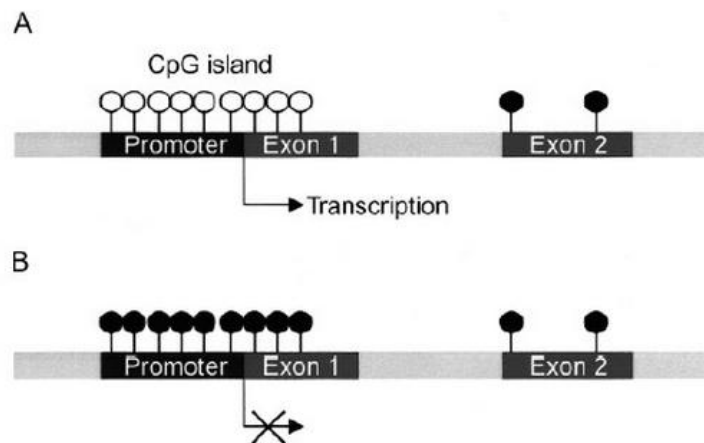
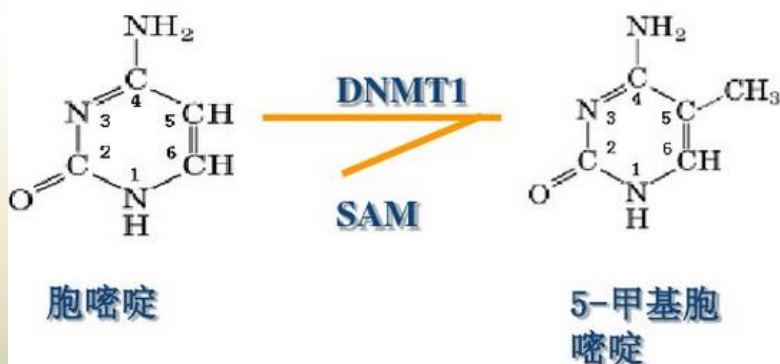
### □ 3.5 表观遗传的修饰

- **概念：** 基因的DNA序列不发生改变的情况下，基因的表达水平与功能发生改变，并产生可遗传的表型。
- **特征：** 可遗传；可逆性；DNA不变。
- **类型：** DNA甲基化、组蛋白N端的修饰、变异体及微小RNA (miRNA)等。



## DNA甲基化

- **DNA甲基化**: 在DNA甲基化转移酶 (DNMTs) 的作用下, 将一个甲基添加在DNA分子的碱基上, 最常见的是加在胞嘧啶上, 形成5-甲基胞嘧啶 (5mC)。
- **DNA甲基化抑制基因表达**
- 当一个基因的启动子序列中的CpG岛被甲基化以后, 尽管基因序列没有发生改变, 但基因不能启动转录, 也就不能发挥功能, 导致生物表型的改变。



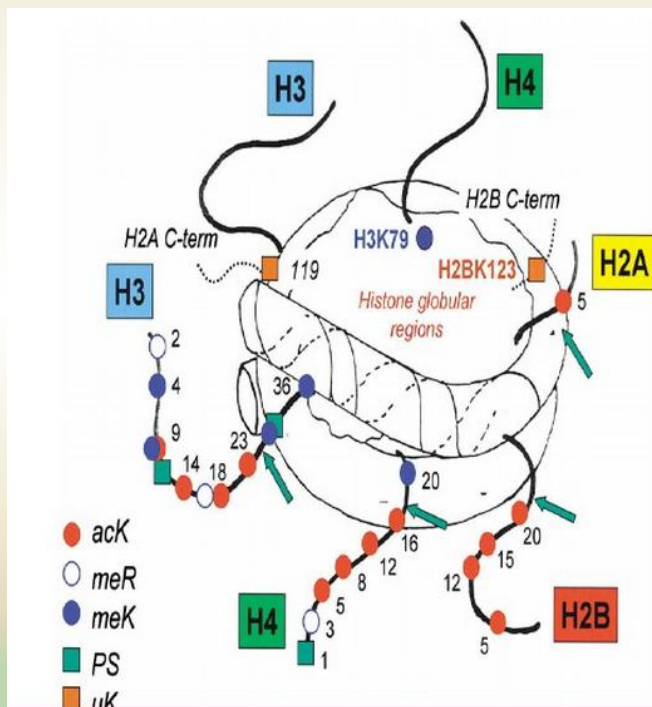
**Fig.** Unmethylated cytosines are found at high densities in CpG islands, which usually map to the promoter and first exon regions of housekeeping genes. (A) The fully unmethylated state of a promoter CpG island (open lollipops) is associated with transcriptional activity, whereas (B) dense methylation (closed lollipops) causes transcriptional silencing.

## 组蛋白N端的修饰

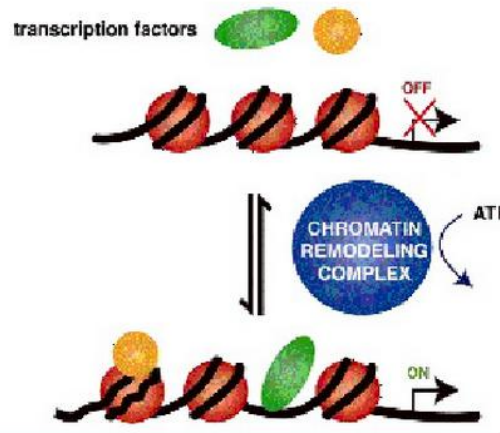
组蛋白的 **N端是不稳定的、无一定组织的亚单位**，其延伸至核小体以外，会受到不同的化学修饰，这种修饰往往与基因的表达调控密切相关。

被组蛋白覆盖的基因如果要表达，首先要改变组蛋白的修饰状态，使其与DNA的结合由紧变松，这样靶基因才能与转录复合物相互作用。因此，组蛋白是重要的染色体结构维持单元和基因表达的负控制因子。

修饰类型：乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化等。



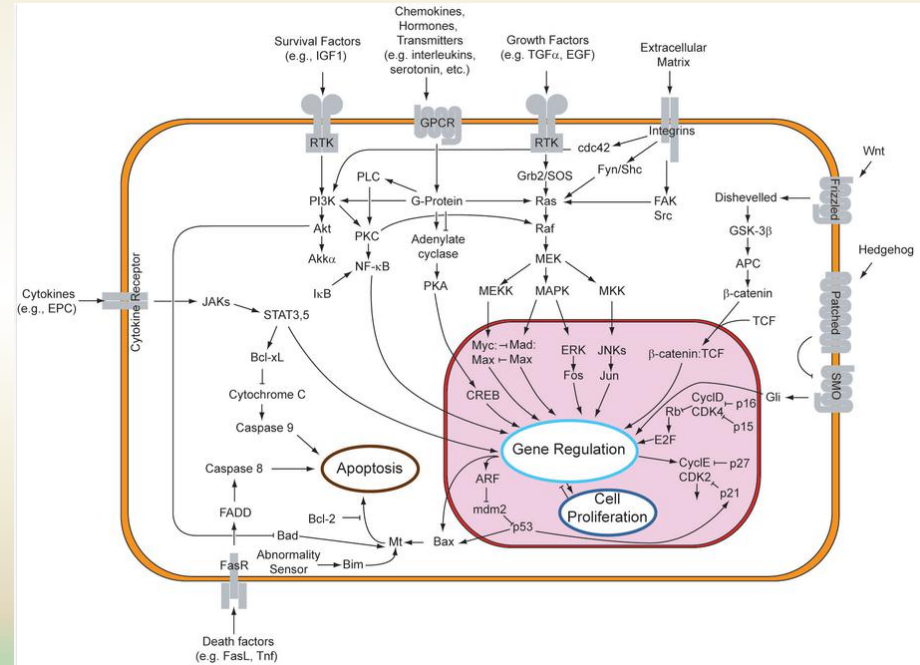
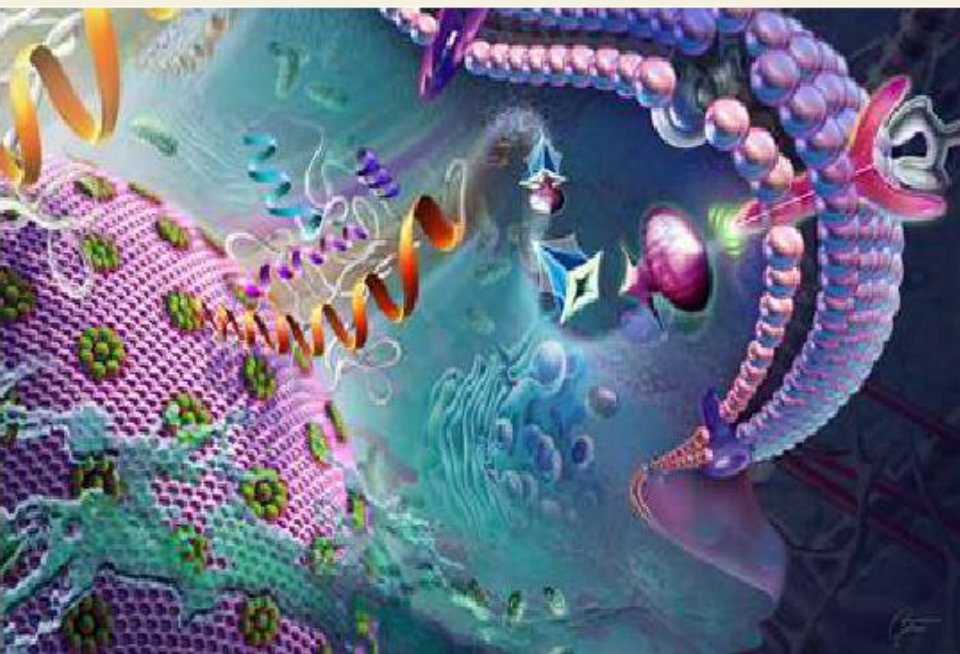
### ATP-DEPENDENT CHROMATIN REMODELING



# 发育中的信号转导与网络调控



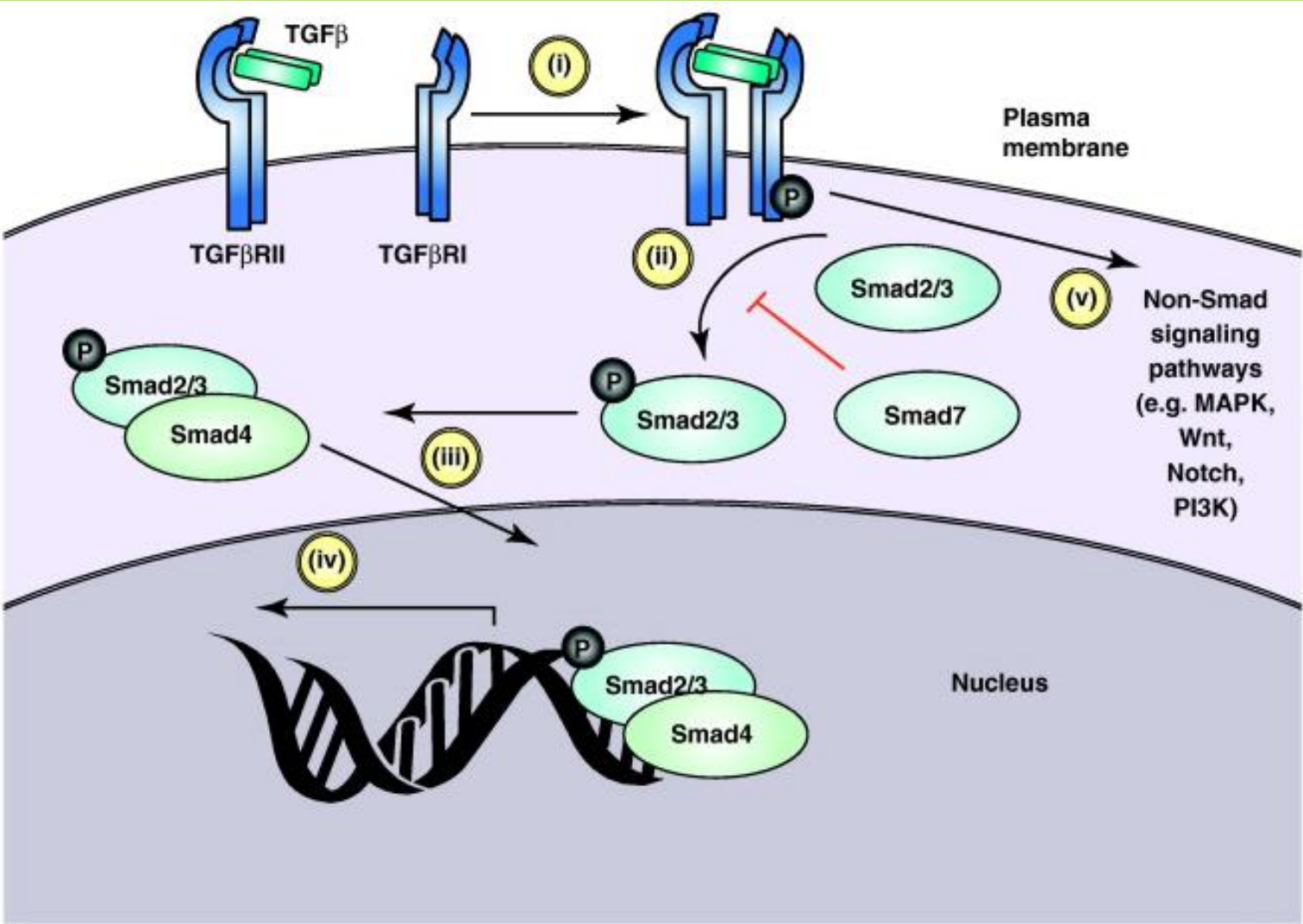
- 靶细胞通过特异性受体识别细胞外信号细胞产生的信号分子，并把细胞外信号转为细胞内信号，引起细胞发生反应，这一过程称为**信号转导**。



# 一、参与早期胚胎发育的信号调节途径

- ① **TGF $\beta$** 信号途径
- ② **Wnt**信号途径
- ③ **Hedgehog** 信号途径
- ④ **Notch**信号途径
- ⑤ 酪氨酸激酶受体 (**RTK**) 途径
- ⑥ **JAK-STAT**信号途径
- ⑦ 视黄酸 (**retinoic acid, RA**) 途径

# TGFβ信号途径







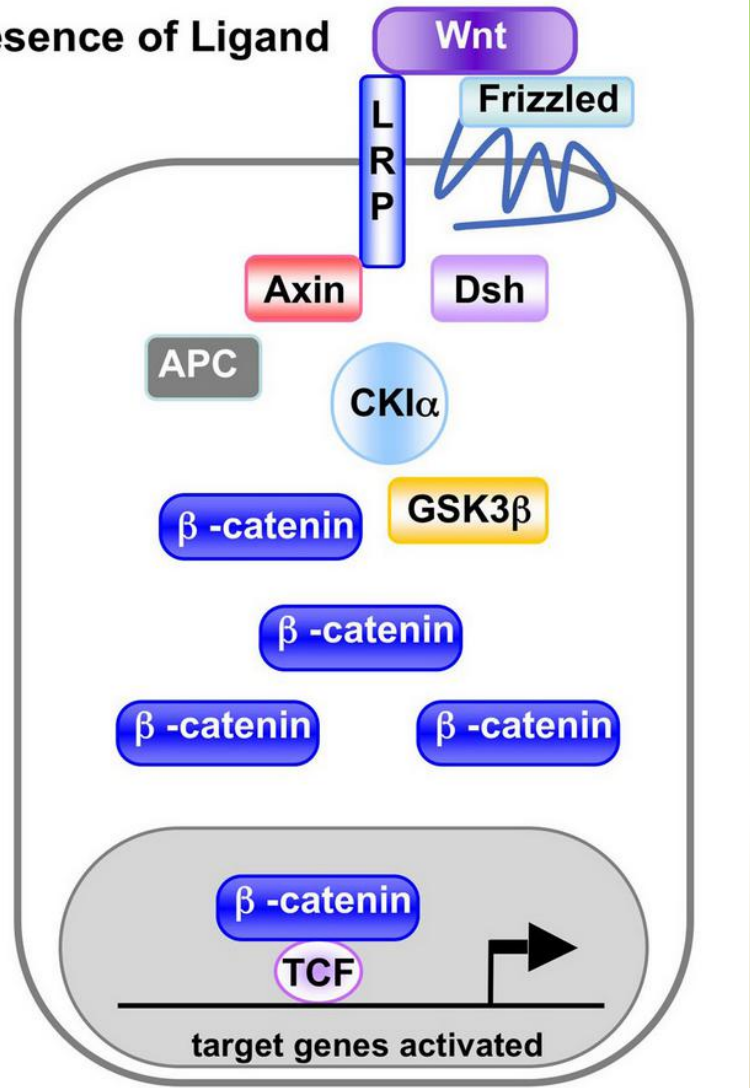
TGF-β家族成员及其受体与信号分子

TGFβ亚家族	TGF-β/Activin/Nodal	BMP/GDF/MIS
配体	TGF-β1~5、Activins、Nodal	BMP2~16, GDF1~15, MIS
II型受体	TβR-II, ActR-II, ActR-IIB	BMPR-II, ActR-II, ActR-IIB
I型受体	TβR-I, ActR-I, ActR-IB	BMPR-IA, BMPR-IB, ActR-I
通路特异性 Smads	Smads Smad 2, Smad 3	Smad 1, Smad 5, Smad 8
共性Smad	Smad 4	Smad 4
抑致性Smad	Smad 6、Smad 7	Smad 6、Smad 7
生物学效应	抑制有丝分裂；诱导细胞外基质合成；诱导背部中胚层的形成；诱导网织红细胞的分化；诱导促卵泡激素的释放。	诱导腹侧中胚层的形成；诱导软骨和骨的形成；诱导细胞凋亡。

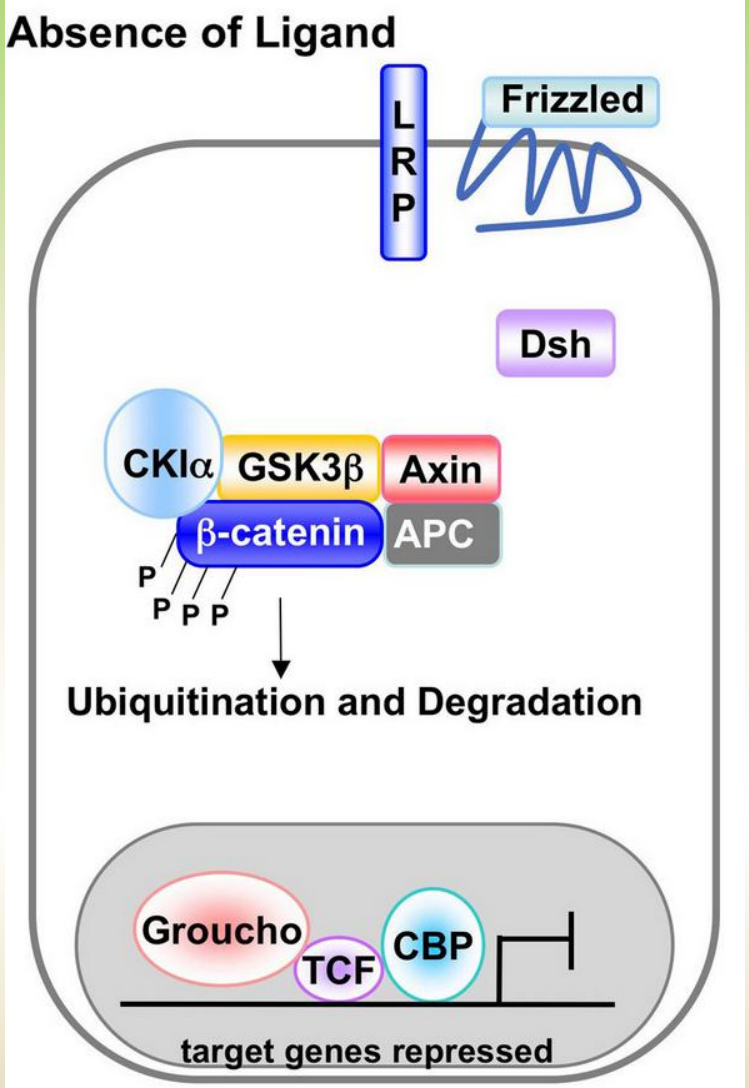


# Wnt信号途径（经典途径）

Presence of Ligand



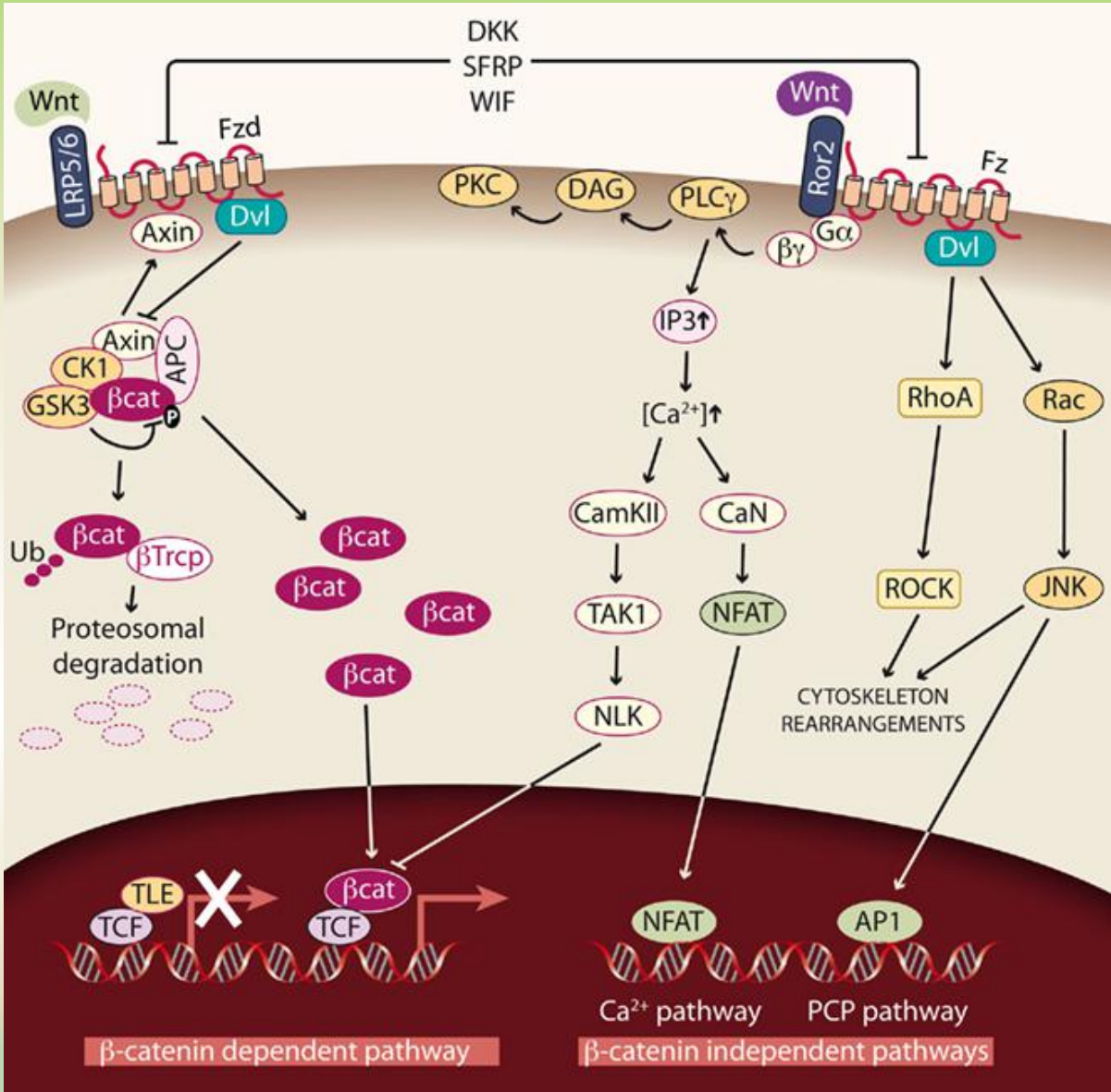
Absence of Ligand



- Wnt信号决定背腹轴的形成、胚层建立、体节分化、组织器官（脑、心脏、肺）形成；抑制头部形成；直接控制增殖、分化、极化、凋亡、肿瘤发生等。

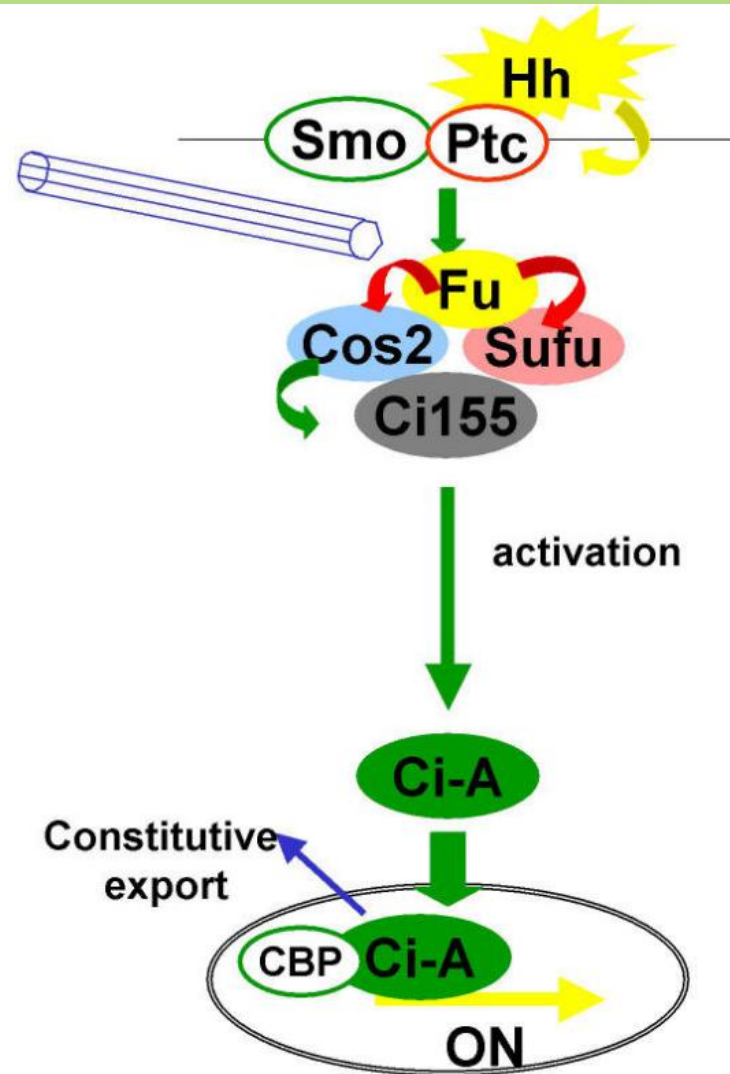
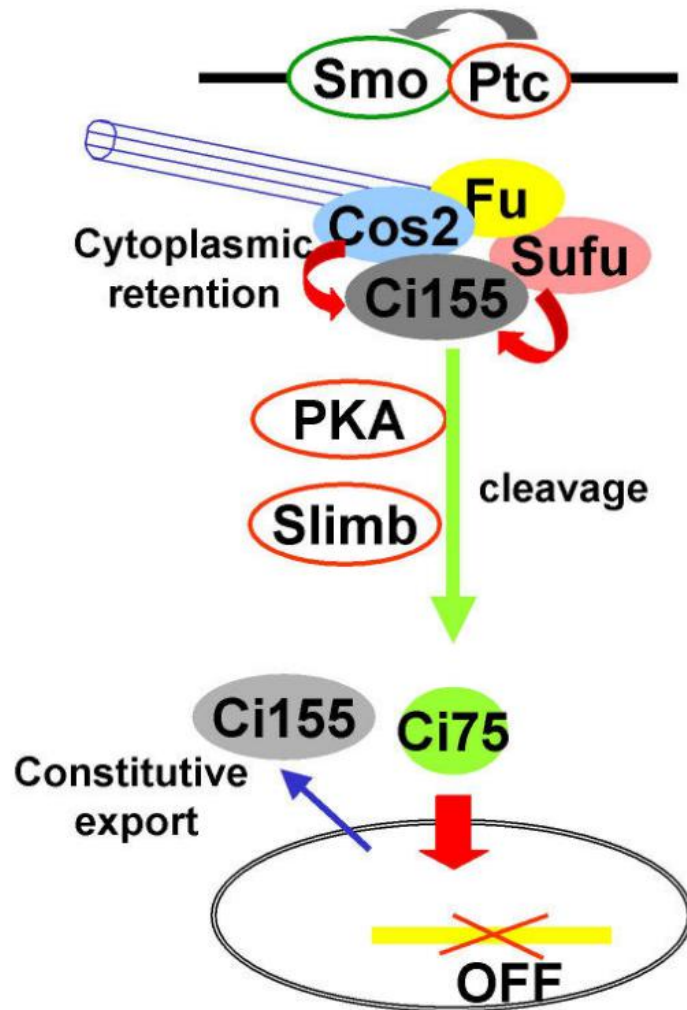


# Wnt信号途径（经典途径和非经典途径）

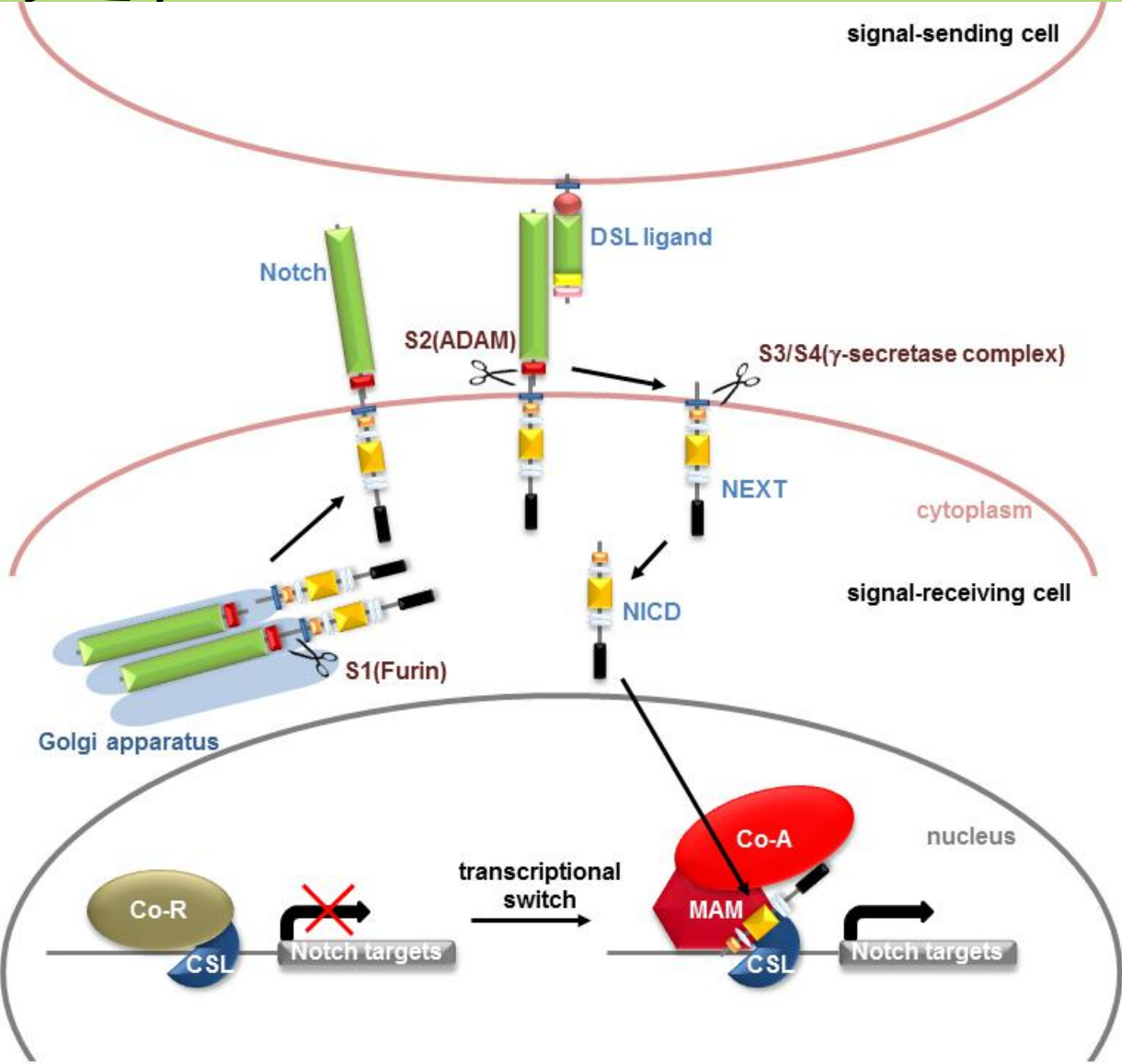




# Hedgehog 信号途径

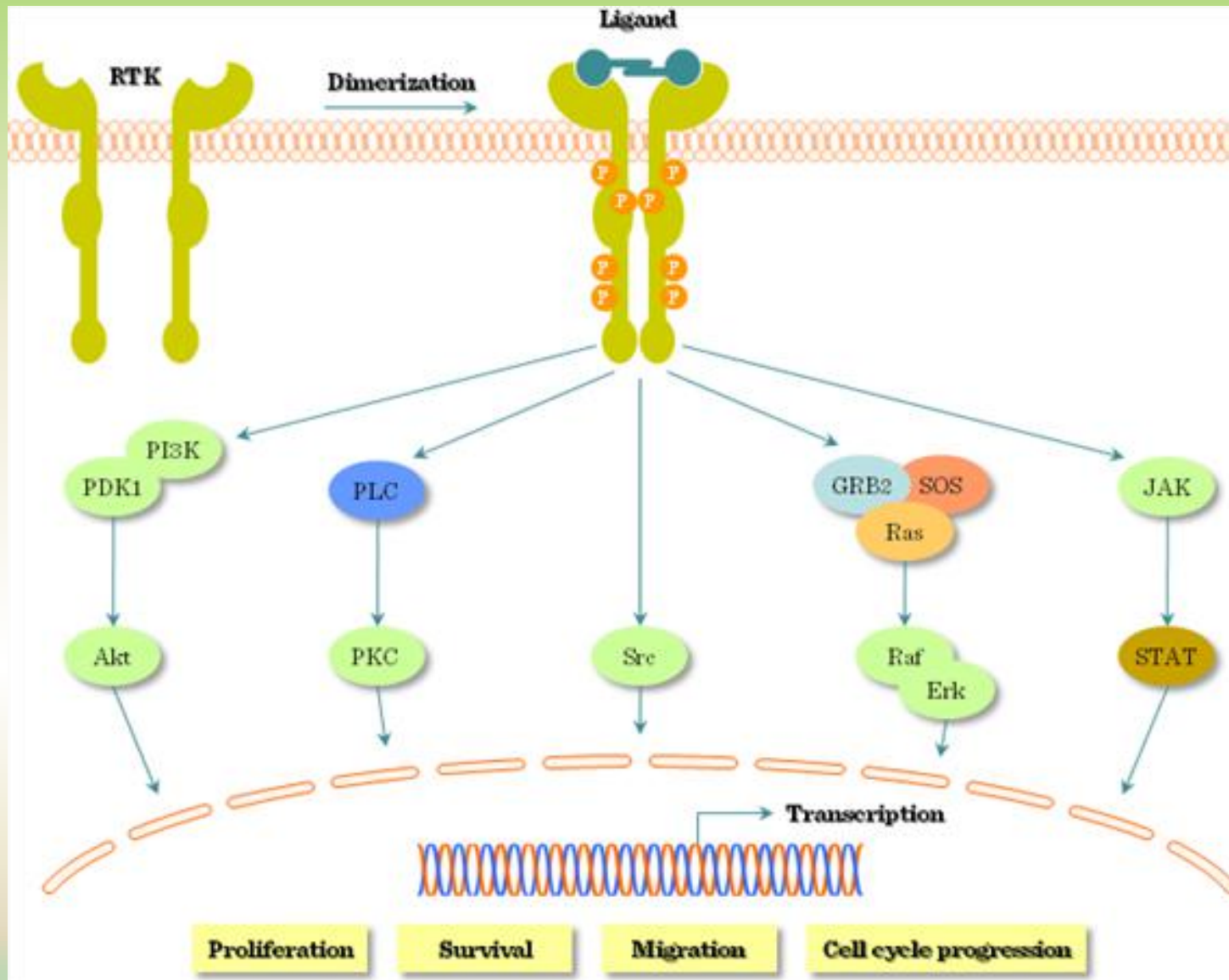


# Notch信号途径

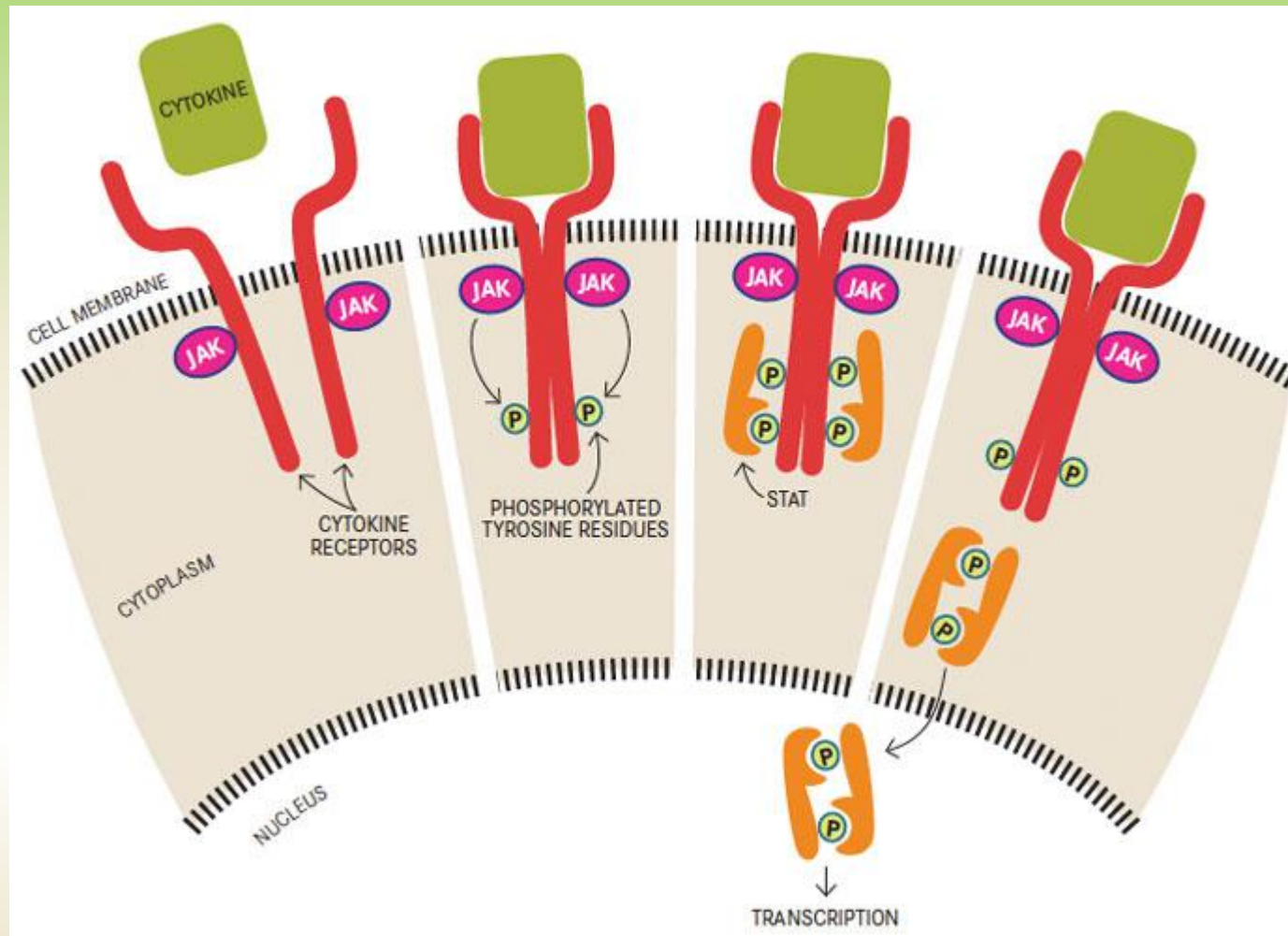




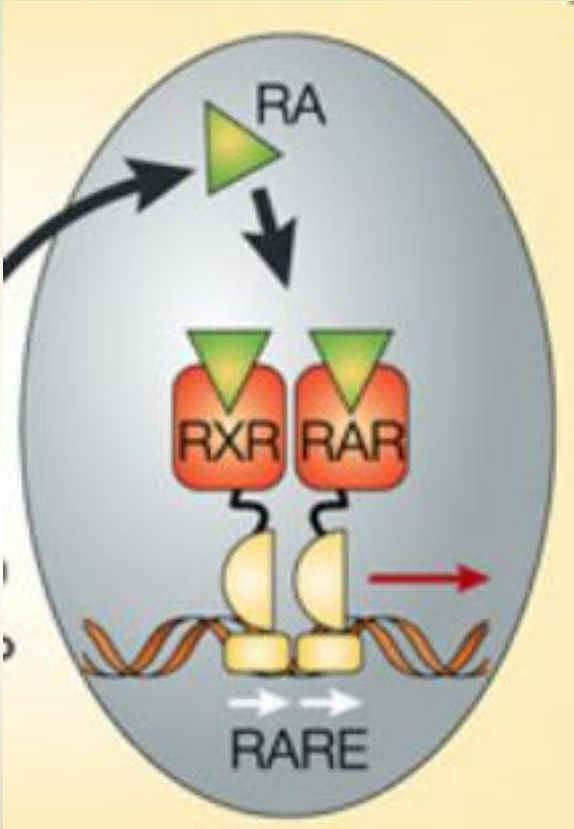
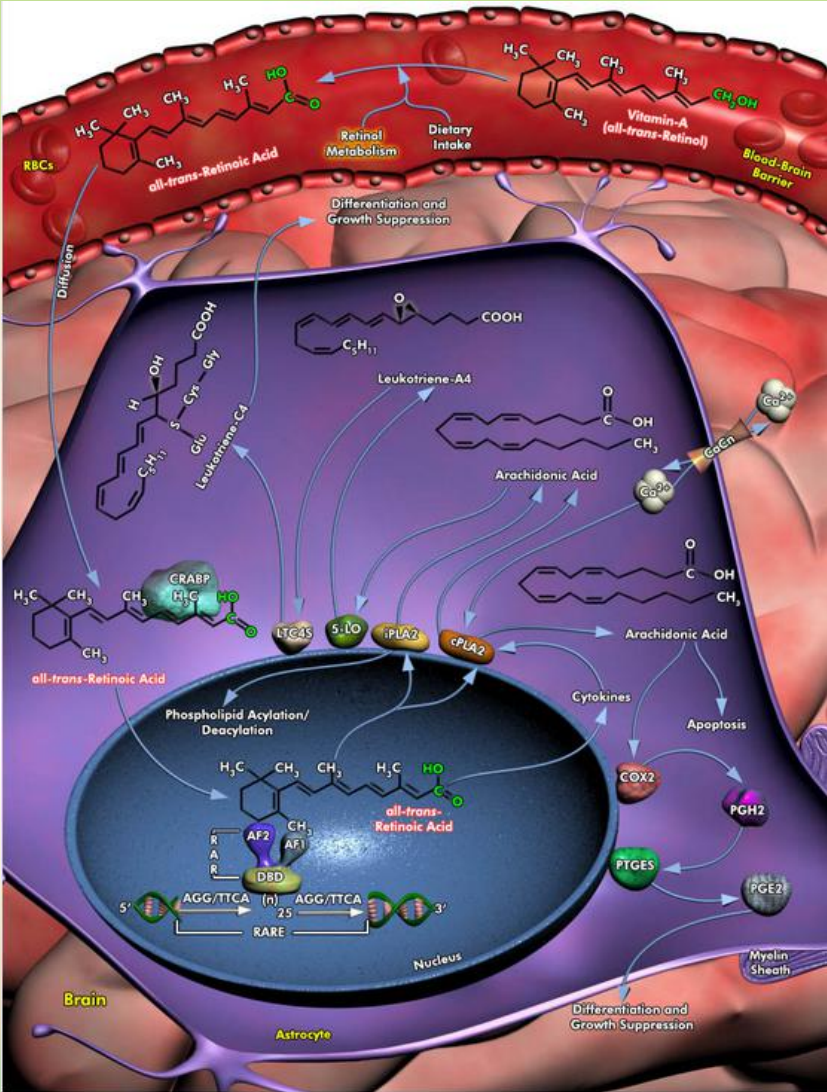
# 酪氨酸激酶受体途径



# • JAK-STAT信号途径



# 视黄酸（retinoic acid, RA）途径





## 二、信号途径的关联和整合

- **不同信号传递途径的相互关联：** 同一信号分子可同时激活多种下游传递链（RTK可同时激活MAPK、PKC、STAT等）；很多信号效应因子是多功能的，可调节其他途径信号因子的活性（活化的ERK可磷酸化Smad1、2、3，抑制它们向核内转运；STAT途径可激活Smad7的表达而抑制FGF $\beta$ 途径）；
- **信号途径特异性的调控：** 来自信号传递途径的转录调节信息与组织特异性转录调节信息在靶基因的顺式调控元件水平得以整合；
- **不同信号途径在靶基因增强子水平的整合：** 果蝇eve基因在肌肉前体细胞中的表达，受多个信号途径的调控。

