

第九章 细胞增殖分化的分子机制



制作：梅志强

第一节 细胞增殖的分子基础

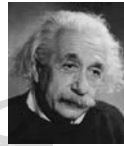
一、细胞增殖 (proliferation) 是生长主要因素之一

- ❖ 初生婴儿有 10^{12} 个细胞，成人 10^{14} 个，约 200 种类型。
- ❖ 一个大肠杆菌若按 20 分钟分裂一次，并保持这一速度，则两天即可超过地球的重量。



细胞寿命

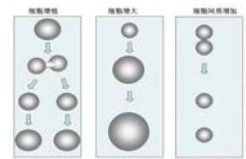
- ❖ 白细胞 1天
- ❖ 红细胞 120天
- ❖ 绒毛膜上皮细胞 2-3天
- ❖ 皮肤细胞 5天
- ❖ 神经元细胞 一生



- ❖ 重要性：通过实验 例如（放射小鼠）

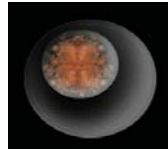
❖ 生物生长包括：

- 细胞数目增多(成纤维细胞、血细胞等)
 - 细胞体积增大（脂肪细胞、神经元细胞等）
 - 细胞外基质的合成（骨基质）
- ❖ 生长速度
- 细胞死亡 + 细胞增殖

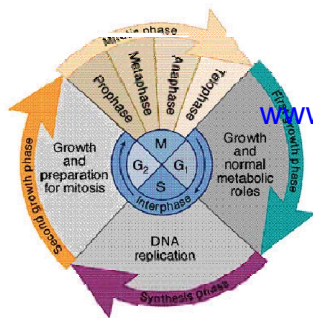


二、细胞周期 (cell cycle) 是细胞分裂过程的有序事件

- ❖ 生命的更新性
- ❖ 生命的起始进化
- ❖ 遗传物质复制平均分配



- ❖ 人细胞 24小时,
- ❖ 人肝细胞：1年
- ❖ 蛙胚 30min
- ❖ 哺乳动物成纤维细胞 20h
- ❖ 酵母 90分钟（馒头发酵快）
- ❖ fly 8min
- ❖ 乌龟



www.med126.com

三、细胞周期蛋白调剂细胞周期不同时相转换

(一) 细胞周期蛋白的发现

发现 cdc (cell division cycle gene)
Cyclin (Cyc)

- 特点
- ❖ 在细胞周期中呈周期性变化



Timothy Hunt

发现 Cyclin 蛋白

- ❖ 海胆的卵裂
 - 两种蛋白质的含量随细胞周期振荡
 - 周期蛋白 cyclin A和B

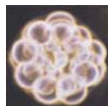


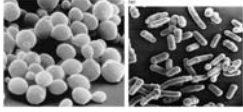
图 15-8 cyclin-Cdk 复合物 (引自 Alberts 等, 1994)

(二) 细胞周期蛋白依赖性激酶作用

- ❖ 周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent protein kinase, CDK) 家族，可与多种周期蛋白结合。

Leland Hartwell, Paul Nurse

- ❖ 芽殖、裂殖酵母 温度敏感突变株
 - 裂殖酵母cdc2、芽殖酵母cdc28突变型
 - 限制温度下无法分裂
- ❖ cdc2和cdc28 (小写代表基因)
- ❖ 激活CDK, 引导CDK作用于不同底物编码蛋白激酶 34KD
 - CDC2、CDC28 (大写代表蛋白)



不同类型的周期蛋白

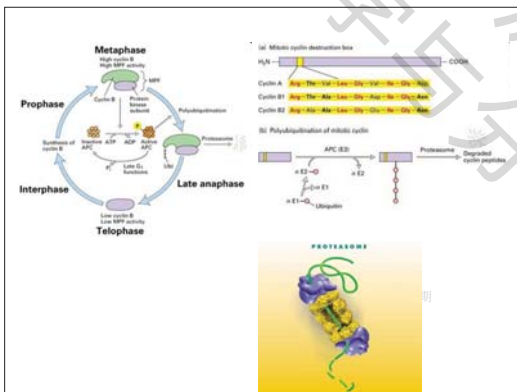
激酶复合体	脊椎动物	
	Cyclin	CDK
G ₁ -CDK	Cyclin D*	CDK4、6
G ₁ /S-CDK	Cyclin E	CDK2
S-CDK	Cyclin A	CDK2
M-CDK	Cyclin B	CDK1(CDC2)

■ 2001年10月8日美国人Leland Hartwell、英国人Paul Nurse、Timothy Hunt因对细胞周期调控机理的研究而获诺贝尔生理学奖。



(三) 细胞周期蛋白泛素降解过程

- ❖ 泛素 (ubiquitin):用于降解蛋白

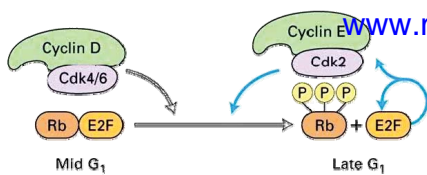


四、不同时相转换的关卡

(一) G₁期 到S期 (生长因子)

- 1、cyc D表达, 并与CDK4、CDK6结合
- 2、cyclinE结合CDK2
- 3、释放 转录因子E2F
- 4、cyclinA和CDK2结合

细胞周期基本模式



(二) G₂-M期

- ❖ MPF (Cyc B与CDK1结合) 活化, 引起染色质致密等, 最后又可以灭活姐妹染色体的复合体。

G₂-M期: MPF的发现

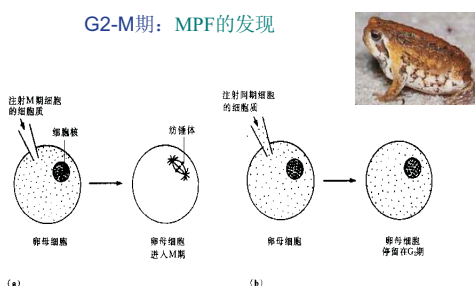
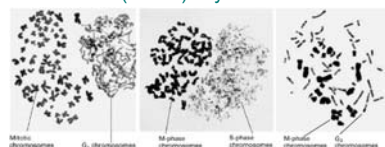


图 15-7 M期卵细胞质移植实验发现 MPF (引自 Alberts 等, 1994)

MPF的发现背景

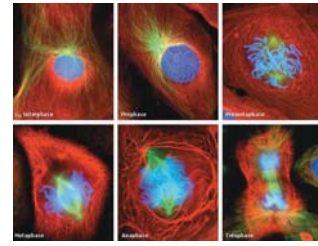
- ❖ M期细胞+间期细胞
 - PCC早熟凝集染色体 (prematurely condensed chromosome)
 - 促有丝分裂因子MPF (mitosis-promoting factor)
- ❖ MPF = CDC2(CDK1)+cyclin B



PCC的情况表

M期融合	PCC	DNA
G1	单线状	未复制
S	粉末状	正在复制 (断裂)
G2	双线状	复制完成

G2间期→前期→前中期→中期→后期→末期



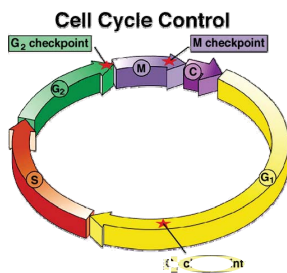
完成周期

- ❖ MPF活性达到最高时
 - 激活细胞分裂后期促进复合体(APC)
 - ❖ 将泛素连接在cyclinB上
 - ❖ cyclinB被蛋白酶体(proteasome)降解
 - ❖ 完成一个细胞周期

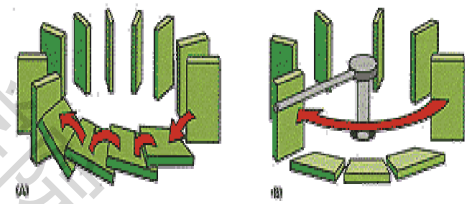
(三) 细胞周期蛋白激酶抑制因子INK4家族

- Ink4(Inhibitor of cdk 4):
 - ❖ P16^{ink4a}, P15^{ink4b}, P18^{ink4c}, P19^{ink4d}
 - ❖ CIP/KIP (Kinase inhibition protein)家族
- p21 (第一个被发现的)、p27、p57
 - ❖ 抑制 CDK2—CycA CDK2—Cyc E
- p21受p53调节
 - ❖ DNA损伤时引起G1期停滞, 在G2/M期重要作用

细胞周期检验点 (check point)



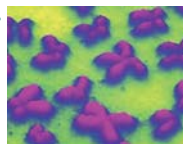
细胞周期的调控



主要检验点

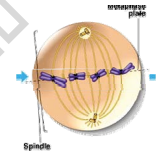
- ❖ G1/S检验点
 - DNA是否损伤?
 - 细胞外环境是否适宜?
 - 细胞体积是否足够大?。
- ❖ S期检验点:
 - DNA复制是否完成?

www.med126.com



主要检验点

- ❖ G2/M检验点⊗ (裂殖酵母最主要的)
 - DNA是否损伤?
 - 细胞体积是否足够大?
- ❖ 中-后期检验点: 纺锤体组装检验点, 并阻止成对姐妹染色单体分离



细胞周期检查点

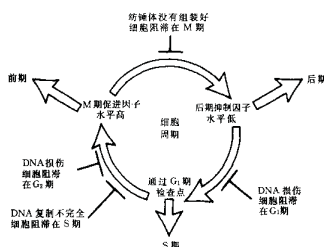


图 15-2 细胞周期中的检查点 (引自 Lodish 等, 2000)

五、生长因子具有调节细胞分化的作用

- ❖ 生长因子 (growth factor)
- ❖ 通过质膜上特异受体, 将信息传递至细胞内部, 调节细胞生长与增殖的多肽或蛋白
- ❖ 性质
 - 调节生长、分化、免疫、肿瘤、创伤愈合等

(一) 神经生长因子的发现:

- 1948 Bueker 小鼠肉瘤组织 植入胚胎体壁可使神经节增加, 还可使远端的增加 (NGF)
 - 1959 Cohen 从小鼠颌下腺提取发现表皮生长因子 EGF (美丽因子)
- 功能: 1、促进皮肤组织(化妆品)、角膜生长繁殖;
- 2、加速胃溃疡的治疗和抑制胃酸的分泌;
 - 3、对某些癌症的治疗
- 实验: 细胞培养必须加血清, 细胞才能增值生长



❖ 调节作用

- 促进: 红细胞生长素, 内皮素, 肝细胞生长因子、表皮生长因子 (EGF)、神经生长因子 (NGF) 白细胞介素、干扰素抗肿瘤
- 抑制
 - ❖ 抑素(chalone), 肿瘤坏死因子 TNF
- 双重调节
 - ❖ 转化生长因子 β (TGF- β), 对成纤维细胞促进生长, 对其他则相反。

(二) 生长因子通过旁分泌或自分泌发挥作用

❖ 主要的肽类生长因子家族

- 神经生长因子家族 NGF
- 表皮生长因子家族 EGF
- 转化生长因子 β 家族 TGF
- 胰岛素样生长因子家族 IGF (促进细胞生长) (带胰岛素样生长因子 (IGF-1) 的无毒病毒基因注入健康小鼠体内, 使基因与小鼠的基因结合, 结果使小鼠的肌肉从大小和力量上提高了30%)
- 生长因子受体



常见的某些生长因子

生长因子	来源	功能
表皮生长因子(EGF)	颌下腺	促进表皮与上皮细胞的生长
促红细胞生成素	肾、尿	调节红细胞的发育
类胰岛素生长因子(IGF)	血清	促进胰岛素参入到软组织
		促进软骨细胞的分裂对多种组织细胞起胰岛素样作用
神经生长因子(NGF)	颌下腺	营养交感及某些感觉神经元
血小板源生长因子(PDGF)	血小板	促进间质及胶质细胞的生长
转化生长因子 α (TGF α)	肿瘤细胞	类似于 EGF
	转化细胞	
转化生长因子 β (TGF β)	肾、血小板	对某些细胞呈促进与抑制双向作用

抑素



- ❖ 发现: 如果在细胞里加入纯化的生长因子, 细胞会不停地增殖。
- ❖ 如果加入血清则会在一定时候停止。
- ❖ 02年我国第一个血管抑制剂类基因工程抗肿瘤一类新药—重组人血管内皮抑制素 (YH-16) 正式进入临床研究。

(三) 生长因子通过受体发挥作用

- 1、酪氨酸蛋白激酶受体
- 2、丝氨酸和苏氨酸蛋白激酶受体

(四) 医学中的应用

- 肿瘤治疗
 - ❖ EGF 治疗 EGFR过度表达的乳腺癌细胞 (Abgenix公司进行了ABX-EGF的第三次I期临床试验。ABX-EGF是一种表皮生长因子受体拮抗剂)
 - ❖ IGF2 可以作为肝癌的诊断指标
- NGF 治疗神经退行性疾病
- bEGF促进创伤愈合、组织再生(烧伤、溃疡)

第二节 细胞分化的分子机制

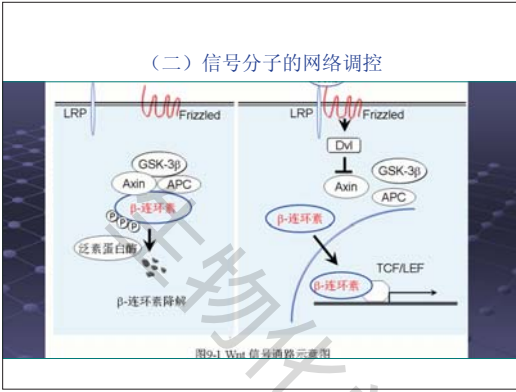
- ❖ 定义
 - 细胞分化 (differentiation): 胚胎细胞获得不同形态结构和功能特征的过程
 - 核心是 基因表达的变化





一、细胞分化是一渐进过程
 (一) 细胞分化贯穿生命全过程

- ❖ 具有渐进性
 - 早期限制事件
 - ❖ 三胚层
 - 限制点
 - ❖ 细胞命运的定向
 - 分化
 - ❖ 已被定向的细胞发育为特定细胞的过程

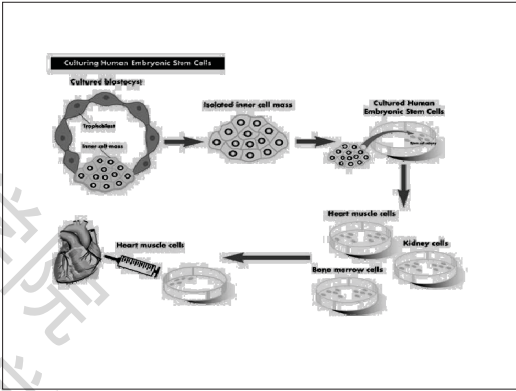


二、胚胎干细胞分化具有全能性
 (一) 胚胎干细胞具有分化为体内大多数细胞类型的
 能力

- 受精卵分化为所有类型细胞的能力
- 胚胎干细胞来源于胚胎
 - ❖ 最早期的未分化细胞
 - ❖ 胚胎干细胞可以分化出三个胚层

(二) 胚胎干细胞全能型的机制

- ❖ 胚胎干细胞 ES cell
 - 白血病抑制因子 LIF
 - ❖ 保持未分化状态
 - 转录因子 Oct-3/4 的浓度



脑 瘫

www.med126.com

- ❖ 05年女婴娜娜大脑多发脑萎缩，已是脑瘫前期。医院为娜娜进行了神经干细胞移植手术。医生先从流产胎儿大脑中取出脑组织，然后进行细胞培养和扩增。用探针将健康的神经干细胞种进娜娜受损的大脑。17天后，娜娜会笑了、智力发育已经追上了同龄宝宝。

三、成体细胞的横向分化

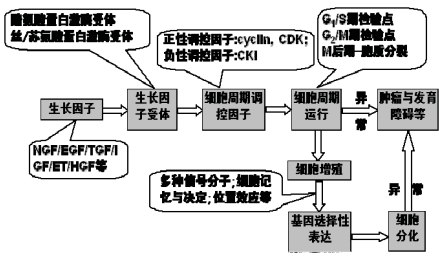
- ❖ 转分化：指一种已经分化的细胞类型不可逆地转化为另外一种正常分化的细胞类型。
 (伴随着不同基因的开启和关闭)
- ❖ 造血干细胞——神经细胞和肝细胞
- ❖ 脂肪干细胞——神经细胞

- ❖ 间充质干细胞：
 - 1、地塞米松、细胞因子等，可诱导分化为成骨细胞；
 - 2、成软骨细胞及脂肪细胞；
 - 3、两性霉素B等可诱导骨髓间充质干细胞分化为肌细胞和肌小管；
 - 4、在促进神经生长类因子的作用下，间充质干细胞可分化为神经细胞和星形胶质细胞。

四、再生医学

- ❖ 人的上皮组织、肝、骨组织等有一定再生能力
- ❖ 神经组织、心肌组织被认为不可再生
- ❖ 期待利用干细胞进行组织损伤修复

细胞增殖分化调节知识点一览图



思考题

- ❖ 名词解释：细胞周期、M期和间期PCC的形态、MPF、干细胞。
- ❖ 什么叫细胞分化？转分化？
- ❖ 干细胞的来源？特点？
- ❖ DNA 损伤对细胞周期的影响？

生物化学与分子生物学精品课程