

**专家视点**

为了方便读者更全面、便捷地接触细胞生物学及其相关领域的最新科学研究信息,本刊开创了“专家视点”专题栏目。该栏目以介绍国内外最新发表的细胞生物学及其相关学科领域科学研究成果为表现形式,报道国内科学家提供的相关科研论文的概述和评析,以便大家更广泛、及时地进行科研成果信息的交流。

**Lkb1是造血干细胞的代谢感受器**

造血干细胞对机体生物能量的动态需求和机体应激非常敏感。当机体需要时,造血干细胞增加、分化成不同的血细胞;当机体不要时,造血干细胞处于静息状态。然而,维持造血干细胞的稳态平衡的机制一直不清楚。最近《自然》有三篇文章发现丝氨酸、苏氨酸激酶Lkb1是造血干细胞的代谢感受器。Lkb1长期以来被认为是肿瘤抑制因子,激活的Lkb1磷酸化激活AMPK,AMPK激活TSC,TSC抑制mTORC1(mTor复合体1),降低蛋白翻译和细胞生长。AMPK调控Foxo家族转录因子,调节能量代谢、细胞周期、细胞凋亡和氧化应激。这三个研究组用基因敲除的方法特异性地将Lkb1在造血干细胞中敲除,发现Lkb1敲除增加造血干细胞增殖,随后造成干细胞的耗竭,全血细胞减少。Lkb1缺失造血干细胞线粒体膜电位和ATP降低,中心体和纺锤丝异常。有趣的是造血缺陷不是通过AMPK和mTOR信号通路,Lkb1有可能通过转录共激活因子PGC-1而起作用。三个研究组的研究结果都表明Lkb1一方面维持造血干细胞处于静息状态,另一方面在机体需要时调节造血干细胞的自我更新。当Lkb1缺失时,造血静息状态不能维持,造成枯竭式“分化”造血干细胞对称性分裂,最终导致干细胞的枯竭。因此Lkb1是机体造血干细胞的代谢稳态调节感受器。

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7324/full/nature09571.html>

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7324/full/nature09572.html>

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7324/full/nature09595.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所  
李华顺 供稿)

**造血直通车——从人成纤维细胞未经多功能干细胞直接转化成血液前体细胞**

用转录因子诱导的多功能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS)应用于临床治疗病人目前有三个障碍:一是诱导效率极低,二是致肿瘤性,三是iPS的定向分化。最近,Szabo等可以将人成纤维细胞直接转化成多种血液细胞,无需经过多能干细胞阶段。他们在人成纤维细胞中高表达转录因子Oct4,辅之以细胞因子,成纤维细胞会开始表达泛白细胞标志分子CD45。这种诱导的CD45阳性细胞继而产生粒细胞、单核细胞、多核细胞和红细胞。基因芯片分析发现在此种CD45阳性细胞中,成体造血的基因组被激活,这与iPS分化的血液细胞形成显著区别,iPS分化的血液细胞是激活胚胎造血的基因组。这种单基因直接诱导成的造血干细胞,可能大大降低致肿瘤的可能性,同时为非基因直接诱导造血细胞提供了基础,为自体细胞代替治疗提供了光明的前景。

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7323/full/nature09591.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所  
李华顺 供稿)

**p53激活在癌症治疗中的潜在功能**

肿瘤抑制基因p53参与肿瘤发生发展的过程一

直以来都是癌症生物学领域的研究热点之一。由于在大约半数的人类癌症类型中，有超过一半患者的 *p53* 基因功能被抑制，因此科学家们推测，通过激活 *p53* 的表达或许可以抑制癌细胞的生长，从而达到治疗癌症的目的。

在《自然》杂志上最近发表的两篇文章发现，激活 *p53* 确实能够达到抑制癌细胞生长的目的，但是仅仅依靠激活 *p53* 的表达并不能彻底杀死癌细胞，尤其是不能达到抑制肿瘤发生的目的。通过采用不同的动物模型，两个研究小组分别对 *p53* 激活在肿瘤治疗中的潜在功能进行了研究。结果表明，*p53* 的重新激活对处于不同发展阶段的肿瘤细胞的生长具有不同的抑制效应。在发展阶段相对靠后，即恶性程度较高的肿瘤中，*p53* 的激活能够有效地抑制癌细胞的生长，并且在其中一部分细胞中诱导细胞凋亡的产生。但是，在刚形成的肿瘤组织中，*p53* 的激活并不能对肿瘤在这个阶段的形成和生长造成明显的抑制，说明 *p53* 在早期的肿瘤形成过程中不发挥决定性作用。

以上这些最新的研究结果表明，单纯依赖 *p53* 的激活并不能达到治愈癌症的目的。鉴于癌症的形成和发展涉及到细胞中许多癌基因和抑癌基因的异常调控，因此同时使用针对不同基因靶点设计的药物才可能是达到癌症治愈目的的更有效手段。

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7323/full/nature09526.html>

<http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7323/full/nature09535.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所  
李红昌 供稿)

## 人为什么聪明——“悬空”放射状胶质神经干细胞的发现

Arnold R. Kriegstein 实验室向来以动态细胞成像 (Time-lapse imaging) 技术为专长。此前已利用此技术发表数篇颇具影响力的文章，并在2001年与其他实验室同时提供证据表明，一直被认为是放射状胶质细胞(Radial glia)可以产生神经元，并且是在神经发育中的神经干细胞，生成大脑皮层中绝大部分的神经元。此前这一发现彻底改变了人们对放射状胶质细胞和神经元发育与生成的认识。今年三月的这篇文章，此团队再次利用动态细胞成像技术对人大脑发育和神经元生成进行了较系统的研究，并惊奇地发现另一组在亚室区的外层(outer subventricular zone, OSVZ)的放射状胶质细胞保持皮层表面接触，但缺失脑室表面接触。这种“悬空式”的放射状胶质细胞(oRG)与传统式的放射状胶质细胞(vRG)相比具有类似的分裂和生成神经元的属性，并主要在人脑发育中后期，而且 OSVZ 放射状胶质细胞是产生神经元的主要神经干细胞。文章最后还提供证据，活跃的 Notch 信号保持 oRG 的增殖属性并抑制神经元生成。此文章不仅发现 oRG 细胞类型，并进一步表明人与鼠在神经发育中的区别。由此推断 oRG 是人脑和鼠脑不同的原因，也可能是人比小鼠更聪明的原因。人类大脑远比我们想象的复杂，还有许多独特之处有待发现。

相关文章链接地址:

<http://www.nature.com/nature/journal/v464/n7288/full/nature08845.html>

(四川大学华西第二医院华西发育干细胞研究所  
李赫冬 供稿)