

## 干细胞专题

## 干细胞研究进展消息

干细胞是人体及其各种组织细胞的最初来源,具有高度自我复制、高度增殖和多向分化的潜能。干细胞研究正在向现代生命科学和医学的各个领域交叉渗透,干细胞技术也从一种实验室概念逐渐转变成能够看得见的现实。干细胞研究已成为生命科学中的热点。鉴于此,本刊将就干细胞的最新研究进展情况设立专栏,为广大读者提供了解干细胞研究的平台。

**Blood:** 血液循环在胚胎早期发育阶段调控造血干细胞发育分化的分子机制

近日中国科学家发现了血液循环在胚胎早期发育阶段调控造血干细胞发育分化的分子机制,研究成果8月17日在线发表在*Blood*上。

中国科学院动物研究所血液和心血管发育研究组的研究人员以斑马鱼为模式生物,应用遗传学、发育生物学、分子生物学和小分子化合物处理等方法发现:血液循环调控造血干细胞的编程过程。遗传突变体*silent heart*可以产生最初的造血干细胞,但却不能继续其后续的命运,造成造血干细胞缺失,也不能分化产生T淋巴细胞等。这一发现在另外两个血液循环缺陷的突变体中得到了证实。进一步研究发现血液循环的应激因子,血管特异性表达的转录因子KLF2在这一过程中有重要作用。KLF2通过直接转录调控一氧化氮合酶(eNOS)的表达水平,从而进一步调控造血干细胞的主控基因*RUNX1*和*cMYB*,最终影响造血干细胞编程。

该研究系统阐述了血液循环在胚胎早期发育阶段调控造血干细胞发育分化的分子机理,为体外扩增可用于移植的造血干细胞提供了新的思路。

Wang L, Zhang P, Wei Y, Gao Y, Patient R, Liu F. A blood flow-dependent klf2a-NO signalling cascade is required for stabilization of hematopoietic stem cell programming in zebrafish embryos. *Blood* 2011; doi:10.1182/blood-2011-05-353235.

**Blood:** 中国科学家发现造血发育和白血病发生过程中的关键调控因子

中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所、中国科学院干细胞生物

学重点实验室发育与疾病研究组的研究人员发表文章,分析了造血发育和白血病发生过程中的关键调控因子*C/ebpα*和*Bmi1*在早期造血干/祖细胞生存和自我更新能力维持方面的作用,这一研究成果公布在*Blood*上。

刘廷析研究组以新兴模式生物斑马鱼为研究对象,利用早期造血组织特异性的*lmo2*启动子和Cre-loxP系统,在斑马鱼原始造血干细胞(primitive hematopoietic stem/progenitor cells)中特异性表达了白血病关键因子*dominant-negative C/ebpα*蛋白和*Bmi1*蛋白。结果显示,在早期造血干/祖细胞中,特异性表达*dominant-negative C/ebpα*蛋白可以延长这群自我更新(self-renewal)能力有限的短程干细胞(short-lived stem cells)的细胞寿命,直到胚胎定向造血(definitive hematopoiesis)阶段,并进一步诱发红系造血异常(erythropoietic dysplasia)。

进一步分子学实验证实:*C/ebpα*蛋白可通过结合*Bmi1*基因启动子区的*C/EBP*结合序列,使*dominant-negative C/ebpα*转基因系的*Bmi1*表达特异性上升;在斑马鱼早期造血干/祖细胞特异性过表达*Bmi1*时,可获得与*dominant-negative C/ebpα*转基因鱼系非常相似的表型,反之则可以使*dominant-negative C/ebpα*导致的异常表型基本消失。这些结果提示:表观遗传学调控因子*Bmi1*可能是*C/ebpα*蛋白的直接下游,*dominant-negative C/ebpα*正是通过上调*Bmi1*影响早期造血干/祖细胞的生存及自我更新能力。此研究为了解造血干细胞自我更新的分子调控机制,并进一步揭示造血系统发育和血液系统疾病发生的机理提供了宝贵的资料。

Zhou T, Wang L, Zhu KY, Dong M, Xu PF, Chen Y, et al. Dominant-negative *C/ebpα* and polycomb group protein

Bmi1 extends short-lived hematopoietic stem/progenitor cells lifespan and induces lethal dyserythropoiesis. *Blood* 2011; doi:10.1182/blood-2010-12-327908.

### **Aging Cell:** 中科院研究人员揭示皮肤干细胞衰老新机制

不同种类的皮肤干细胞在体外的自我更新以及分化能力的提高是目前急需解决的关键性科学问题。研究人员发现,真皮来源的干细胞在环境改变的情况下将发生细胞衰老(cellular senescence)现象,并且这种现象最终将导致真皮干细胞自我更新能力的丧失。不同年龄的真皮干细胞对这种细胞衰老的过程具有不同的抵抗能力。研究结果发表于8月出版的*Aging Cell*。

中科院动物研究所段恩奎研究员领导的胚胎生物学研究组的一系列实验表明,真皮干细胞的衰老与PI3K-Akt信号通路具有密切的关系:应用LY294002及Akt inhibitor VIII抑制该信号通路,能够迅速促使真皮干细胞进入细胞衰老状态;与之相反,加入PDGF-AA以及bvp(pic)激活该通路则能够有效地抑制真皮干细胞的衰老,促进其自我更新,并且不会影响该细胞的分化能力。该研究不仅为探索人类皮肤衰老的细胞分子机制奠定了基础,并且为今后应用成体皮肤干细胞进行组织工程皮肤的构建以及应用再生医学与转化医学进行皮肤相关疾病的治疗提供了理论依据与技术支持。

Liu S, Liu S, Wang X, Zhou J, Cao Y, Wang F, *et al.* The PI3K-Akt pathway inhibits senescence and promotes self-renewal of human skin-derived precursors *in vitro*. *Aging Cell* 2011; 10(4): 661-74.

### **Nature Methods:** iPSC, 拯救濒危动物的新方法

美国斯克利普斯研究院、圣地亚哥动物园、加州大学圣地亚哥分校的研究人员利用濒危动物北白犀和西非猴身上取得的皮肤细胞重新编程,首次成功获得了诱导多能干细胞(iPSC),这为拯救濒危动物提出了一种新方法。这一研究成果公布在*Nature Methods*杂志上。

研究小组以北方白犀牛和非洲鬼狒的皮肤细胞为材料,通过逆转录酶病毒等现代生物工程工具对这些细胞进行“重置”,制造出可以分化成为多种功能细胞的干细胞,这项研究最令人兴奋之处在于

它应用于濒危动物保护领域的前景:如果能将濒危动物的干细胞转化为精子和卵子,就可以利用“试管婴儿”技术保证濒危动物的种群数量。研究人员还表示:希望能对目前十大最濒危动物进行同样的干细胞培植工作,并希望能通过这项研究,提醒大家关注目前濒危的动物。

Friedrich Ben-Nun I, Montague SC, Houck ML, Tran HT, Garitaonandia I, Leonardo TR, *et al.* Induced pluripotent stem cells from highly endangered species. *Nat Methods* 2011; doi: 10.1038/nmeth.1706.

### **Cell:** 干细胞命运决定子

加州大学伯克利分校的研究人员发现转录因子TAF3在决定胚胎干细胞(ES cells)的分化命运中扮演了重要角色。研究成果公布在最新一期的*Cell*杂志上,并作为封面推荐。

美国著名华裔生物化学家、加州大学伯克利分校生物化学与分子生物学系钱泽南(Robert Tjian)教授领导的研究小组对TAF3的功能进行了进一步探索研究,发现TAF3对内胚层标志基因表达起重要的调控作用。下调ES细胞中TAF3的表达水平,可导致内胚层标志基因的表达水平下降,阻碍内胚层的分化过程。而ES细胞中过表达TAF3则可促使ES细胞内胚层(endoderm)样分化,并抑制ES细胞向神经外胚层(neuroectoderm)和中胚层(mesoderm)定向分化。进一步的全基因组结合研究和分析表明,TAF3一方面通过TATA结合蛋白定位在核心启动子上,另一方面通过CTCF直接将TAF3招募至启动子远端位点,通过形成TAF3/CTCF/Cohesin介导DNA成环(looping),调控内胚层标志基因表达,促使ES细胞向内胚层方向分化。

该研究首次发现了TAF3在调控ES细胞命运上的重要功能,对胚胎干细胞的分化调控机制、祖细胞中调控细胞命运的转录因子网络研究均有重要意义。

Liu Z, Scannell DR, Eisen MB, Tjian R. Control of embryonic stem cell lineage commitment by core promoter factor, TAF3. *Cell* 2011; 146(5): 720-31.

### **Stem Cells:** 基因FoxO3a可阻止恶性脑癌复发

日本山形国立大学和国立癌症研究中心的研究小组报告说,他们对成胶质细胞瘤的普通癌细胞和癌干细胞的基因进行了比较分析,结果发现一个

名为*FoxO3a*的基因在普通癌细胞中发挥作用,而在癌干细胞中处于沉睡状态。研究论文发表在新一期美国*Stem Cells*杂志网络版上。

成胶质细胞瘤是脑癌中常见的一种,手术切除肿瘤组织后容易复发,死亡率高。动物实验表明,如果激活癌干细胞中的*FoxO3a*基因,癌干细胞就变成了没有增殖能力的普通癌细胞,不会再无限分裂。

研究小组已经找到了可以让该基因发挥作用的物质,正准备以此为基础开发药物。

Sunayama J, Sato A, Matsuda K, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, *et al.* FoxO3a functions as a key integrator of cellular signals that control glioblastoma stem-like cell differentiation and tumorigenicity. *Stem Cells* 2011; 29(9): 1327-37.

朱丽华 整理

## 会 讯

# 中国细胞生物学学会干细胞生物学会 2011年年会会讯

近年来,干细胞研究已经成为生命科学和生物学界最活跃和最具影响的领域,尤其是以干细胞为核心的再生医学越来越受到科学家及临床工作者的关注。2010年10月,徐国彤教授在上海组织召开了第一届干细胞分会年会,取得很好的反响。为了促进我国干细胞生物学研究领域专家的交流与合作,扩大会的影响、加强学会的建设,反映干细胞生物学领域的最新进展,大力推进干细胞基础研究与临床应用的转化,中国干细胞学会(筹)和中国细胞生物学学会干细胞生物学会于2011年11月10-12日在中国北京国际会议中心举行中国细胞生物学学会干细胞生物学会2011年年会。

本届年会非常强调干细胞的临床应用研究,特别邀请加州大学Hans Keirstead教授做大会主题报告。Hans Keirstead教授研究的“胚胎干细胞诱导的少突胶质细胞治疗脊髓损伤”是第一个获得美国FDA批准的临床实验治疗项目。

本届年会还专门设置了:(1) 胚胎干细胞以及iPS特性;(2) 干细胞与生殖医学;(3) 神经干细胞与神经系统疾病;(4) 肿瘤干细胞与肿瘤;(5) 干细胞定向分化与疾病治疗;(6) 干细胞组织工程与骨、软骨的修复;(7) 疾病动物模型与药物筛选;(8) 缺血性疾病的干细胞治疗;(9) 干细胞的表观遗传调控;(10) 干细胞与眼科疾病等10个领域。此外,年会还设立了临床疾病的干细胞治疗分会,特别邀请心血管内外科、神经内外科、消化内外科、血液与免疫、生殖医学、肿瘤、内分泌以及创伤康复等临床专家到会交流。

会议详情请见<http://www.bitlifesciences.com/stemcells2011/>

中国细胞生物学学会会员享受注册费八折优惠!

期待您的参与!

北京大学干细胞研究中心  
中国细胞生物学学会干细胞生物学会