

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。

Cell Death and Differentiation: 中国科学家发表癌症研究新成果

中国药科大学的研究人员解析了脑胶质瘤发生发展的分子机制,首次证实在脑胶质瘤的发生和发展过程中,是HIF1a而非HIF2a在维持脑胶质瘤干细胞的生长中发挥重要的调节作用,相关研究论文发表在*Cell Death and Differentiation*上。

研究人员对少突胶质细胞瘤的基因中的编码蛋白区域进行了测序,之前的研究发现这种肿瘤具有特征性的染色体畸变,而该畸变与染色体1p和19q上存在的关键性的肿瘤抑制基因是一致的。研究人员通过实验发现在染色体19q上的*CIC*基因的以及在染色体1p上的*FUBP1*基因具有普遍的体细胞突变:在最初的7个少突胶质细胞瘤样本中,6个都发现了*CIC*基因变异,2个检测出*FUBP1*基因变异,进一步对27个样本进行全基因组扫描后发现,存在*CIC*基因变异的有12个,出现*FUBP1*基因变异的有3个。因此研究人员认为这些基因是这类癌症的基因变异。其中,*CIC*基因相当于果蝇中的回文基因,其编码的是一种转录抑制因子,当这一基因发生突变的时候会引起来果蝇胚胎形成头和尾部的结构但却没有头尾之间的节段。而*FUBP1*基因所编码的是一种可与DNA(其中包括*MYC*肿瘤基因的调控区)结合的蛋白质。由于这两个基因变异很少在其他肿瘤中出现,这意味着它们很可能是少突胶质细胞瘤特异基因。

该项研究结果提示在不同肿瘤发病和进展过程中,起关键调节作用的分子不同,为脑胶质瘤的药物研究及肿瘤的个体化治疗提供了新的理论依据。

Qiang L, Wu T, Zhang HW, Lu N, Hu R, Wang Y-J, *et al.* HIF-1 α is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling path-

way. *Cell Death Differ* 2011; doi: 10.1038/cdd.2011.95.

Cell Stem Cell: 成纤维细胞成功诱导运动神经元

来自哈佛大学、霍德华休斯医学院等地的研究人员成功将小鼠和人类的成纤维细胞诱变成诱导型运动神经元(induced motor neurons, iMNs),为神经机制研究、疾病治疗提供了新的理论信息,相关研究成果公布在*Cell Stem Cell*杂志上。

研究人员成功地利用转录因子将小鼠和人类的成纤维细胞诱变成诱导型运动神经元,这种细胞具有形态学、基因表达特征,而且具有电生理、突触功能,能与胚胎来源的运动神经元一样对刺激产生反应。这项研究证明成纤维细胞能直接转变成一种特异分化、具有功能的神经元,是继科学家们将人体皮肤细胞转变成神经元后的又一重要成果。

Son EY, Ichida JK, Wainger BJ, Toma JS, Rafuse VF, Woolf CJ, *et al.* Conversion of mouse and human fibroblasts into functional spinal motor neurons. *Cell Stem Cell* 2011; 9(3): 205-18.

Cell Stem Cell: 小鼠诱导多能干细胞的基因组稳定性研究

美国弗吉尼亚大学和Scripps研究所的研究人员通过对小鼠诱导多能干细胞(iPS)的基因组测序,发现重编程过程不会增加DNA重排或逆转录因子转座的风险。该研究成果发表于10月4日的*Cell Stem Cell*杂志上。

之前有研究报道人iPS细胞中的DNA拷贝数变异比胚胎干细胞多,基因组结构变异可能性大。该研究小组利用了一种名为HYDRA的算法,来寻找重排和逆转录转座子插入。该算法在末端配对定位模

式下检测结构变异的断裂点以及转座子插入。研究过程中,共检测了3个小鼠iPS细胞系,发现自发突变非常少,没有发现逆转录转座子插入。这些结果表明重编程过程中,基因组稳定性能够保持,且现有的重编程方法可以产生无基因干扰突变的iPS。但还需要进一步研究来确定人的iPS是否也保持着相同水平的基因组稳定性。

奇怪的是,之前在人iPS研究中发现的一些遗传改变也未在小鼠iPS中找到,研究小组认为,这可能与重编程的程度有关,或与重编程所用的体细胞类型相关。

Quinlan AR, Boland MJ, Leibowitz ML, Shumilina S, Pehrson SM, Baldwin KK, *et al.* Genome sequencing of mouse induced pluripotent stem cells reveals retroelement stability and infrequent DNA rearrangement during reprogramming. *Cell Stem Cell* 2011; 9(4): 366-73.

Nature Methods: 人胚胎干细胞和诱导多能干细胞的蛋白质组比较

美国威斯康辛大学麦迪逊分校的研究人员比较了人胚胎干细胞和诱导多能干细胞的蛋白质组后发现,两者的蛋白表达和蛋白磷酸化存在微小但是可重复的差异,与分化能力有密切关系。该研究成果发表在最新一期的*Nature Methods*上。

之前有研究表明ES和iPS的整体基因表达水平相似,但在RNA水平、DNA甲基化等方面有微小差异。威斯康辛大学麦迪逊分校的研究人员利用了同位素标记和高质量精度质谱以及一个新近开发的软件工具进行分析,研究这两种细胞在蛋白质组和磷酸化蛋白质组上的差异。iPS的创始人之一James Thomson教授正是这项工作的主要领导者。

研究人员总共分析了8个细胞系,ES细胞系和iPS细胞系各4个,重复三次。研究发现其中293个蛋白和292个磷酸化蛋白在ES和iPS中差异较大;细胞系中某一蛋白量的差异与RNA转录本的差异没有关联,而且表现出磷酸化差异的蛋白与表达差异的蛋白不重叠。

研究人员将数据整合成一个新的、开放的数

据库,称为Stem Cell Omics Repository (SCOR),其中包含转录组、蛋白质组和翻译后修饰数据。研究人员认为,关于ES和iPS细胞的差异和相似性分析需要大规模的meta分析,这不可能由单个实验室完成。SCOR数据库的建立将有助于这类分析。

Phanstiel DH, Brumbaugh J, Wenger CD, Tian S, Probasco MD, Bailey DJ, *et al.* Proteomic and phosphoproteomic comparison of human ES and iPS cells. *Nat Meth* 2011; 8(10): 821-7.

Nature Biotechnology: 造血干细胞追踪新技术

美国斯坦福大学的研究人员开发了一种高通量新技术,能追踪单个造血干细胞。领导这一研究的Irving L Weissman教授最早发现、分离和纯化造血干细胞,被誉为“干细胞科学的鼻祖”。这一研究成果在线发表在10月2日的*Nature Biotechnology*杂志上。

由于各种血细胞群体的复杂性、不均一性以及造血干细胞的稀少,其功能分析和分化研究十分困难。研究人员开发了一种新型技术将genetic barcoding技术与高通量测序相结合,实现了在体内对单个造血干细胞分化过程的追踪观察。利用这一技术研究人员取得了与活体单细胞移植术(single-cell transplantation)一致的结果,且大大减少实验鼠数量,具有高通量特性。

此外,这一技术还具有高敏感性,可用于直接检测如HSCs这样的稀疏细胞群的克隆形成能力。HSC分化过程中克隆观测结果表明放射处理的受体小鼠中移植的HSCs并未均一地形成血细胞,而是以两种不同的形式同时在小鼠体内分化。研究人员表示此项高通量及高灵敏特性的造血干细胞追踪技术不仅可用于干细胞研究,还可广泛运用于体内外各种易受病毒感染的细胞类型实验研究。

Lu R, Neff NF, Quake SR, Weissman IL. Tracking single hematopoietic stem cells *in vivo* using high-throughput sequencing in conjunction with viral genetic barcoding. *Nat Biotechnol* 2011; doi: 10.1038/nbt.1977.