

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 Stem Cell: 港科大发现骨骼肌干细胞新型蛋白质分子

香港科技大学近日宣布,生命科学部邬振国及其研究团队在骨骼肌干细胞中,首次发现一具重要功能的新型蛋白质分子Pax3/7BP。该发现有助于推动发展用骨骼肌干细胞治疗与肌肉相关的疾病,包括各类肌肉萎缩症。研究结果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

在动物包括人类发育的不同阶段,骨骼肌干细胞起着不同的作用。在骨骼肌中,Pax7为骨骼肌干细胞中特有的蛋白质分子,并对年幼动物的骨骼肌干细胞起着重要作用。邬振国及其研究团队利用酵母双杂交的筛选方法,发现一种从未被研究过的新型蛋白质分子,并将它命名为Pax7及Pax3结合蛋白质(Pax3/7BP)。Pax7和Pax3/7BP对年幼动物中骨骼肌干细胞的分裂生长的作用尤其重要。Pax3/7BP可以促进Pax7和一种特异的组蛋白修饰酶复合物结合,以调控众多Pax7靶基因的表达。进一步的研究揭示了Pax7的两个靶基因,它们均受Pax7、Pax3/7BP及组蛋白修饰酶的共同调控,并参与调控骨骼肌干细胞的分裂生长。

该研究加深了科学界对骨骼肌干细胞中Pax7作用的了解,有益于骨骼肌干细胞治疗与肌肉相关疾病的研究。

Diao Y, Guo X, Li Y, Sun K, Lu L, Jiang L, *et al.* Pax3/7BP is a Pax7- and Pax3-binding protein that regulates the proliferation of muscle precursor cells by an epigenetic mechanism. *Cell Stem Cell* 2012; 11(2): 231-41.

Cell Stem Cell: 干细胞保持“干性”的关键蛋白

山东大学医学院和密歇根大学的研究人员证实,组蛋白乙酰转移酶Mof是胚胎干细胞核心转录

网络的关键调控因子。相关成果发表在8月3日的*Cell Stem Cell*杂志上。

表观遗传调控,尤其是细胞核内染色体高级组织形式,是目前干细胞研究领域的前沿和热点问题。包括胚胎干细胞和诱导干细胞在内的多能干细胞能利用遗传学和表观遗传学的一种复杂网络,来维持自我更新和多向分化之间的精密平衡。

在这篇文章中,研究人员证实组蛋白乙酰转移酶Mof在维持ES细胞自我更新和多能性中发挥了至关重要的作用。Mof缺失的ES细胞失去了特征性形态、碱性磷酸酶(AP)染色和分化潜能。这些细胞的核心转录因子Nanog、Oct4和Sox2显示异常表达。值得注意的是,研究人员发现当Nanog过表达时可部分抑制无Mof的ES细胞表型,表明在ES细胞中Mof在功能上充当了Nanog的上游调控因子。

利用全基因组染色质免疫沉淀-测序(ChIP-Seq)和转录组分析,研究人员进一步证实了Mof是ESC核心转录网络的一个必需元件,Mof主导了不同发育程序的基因。此外,Mof也是关键调控位点Wdr5招募和H3K4甲基化作用的必要条件,从而突显了在胚胎干细胞中各种染色质调控因子的复杂性相互关联。

Li X, Li L, Pandey R, Byun JS, Gardner K, Qin Z, *et al.* The histone acetyltransferase MOF is a key regulator of the embryonic stem cell core transcriptional network. *Cell Stem Cell* 2012; 11(2): 163-78.

PLoS One: 将血细胞转化为干细胞

美国约翰·霍普金斯大学的科学家已经开发出一种可靠的方法把血细胞恢复到原始的干细胞状态,一旦获得干细胞样特性后就可以发展成体内任何其他类型的细胞。

约翰·霍普金斯大学Zambidis博士的研究团队曾经成功地将心脏细胞安全转化成血细胞。在最新的实验中,研究人员将血细胞转化成为iPS细胞。

利用病毒将细胞转换成干细胞状态会导致基因变异,产生癌症细胞。在新的研究中使用了载体质粒。先用生长因子处理脐带血细胞,质粒转染4个基因到细胞中。他们用电脉冲刺激细胞,使得该质粒可以通过细胞表面的微孔滑动进入细胞内。一旦进入,质粒引发细胞恢复到原始细胞状态。

比较使用血细胞方法生长的细胞与新方法获得iPS细胞转化成的细胞时,他们发现,只用四种基因改造并与骨髓细胞培养过的造血干细胞状况最佳。这些细胞在7至14天之内转换为原始的干细胞状态。一般来说,数百个血细胞中,只有一个或两个可能变成iPS细胞。而使用Zambidis的方法,50%~60%的血细胞将会转变成iPS细胞。

Zambidis和他的同事还在测试新制造的iPS细胞的质量和转换为其他类型细胞的能力。生产无病毒iPS细胞的有效方法可能会加速干细胞疗法的开发。

Park TS, Huo JS, Peters A, Talbot CC Jr, Verma K, Zimmerlin L, *et al.* Growth factor-activated stem cell circuits and stromal signals cooperatively accelerate non-integrated iPSC reprogramming of human myeloid progenitors. *PLoS One* 2012; 7(8): e42838.

Stem Cells: iPS细胞机制研究获进展

同济大学生命科学与技术学院康九红教授研究组公布了miRNA调节p53从而调节iPS细胞诱导的研究成果,该结果发表在*Stem Cells*上。

之前有研究显示,抑制p53可以显著提高iPS细胞诱导效率,同时p53在体细胞重编程中还具有保证获得的iPS细胞基因组完整性的作用。那么,在iPS细胞形成过程中,细胞内精细调控p53,以维持其在重编程效率和细胞基因组稳定性两方面的功能平衡的机制是什么呢?

康九红教授组的研究成果首次发现,小鼠胚胎成纤维细胞内源性的一个小非编码RNA——miR-138能够在诱导过程中特异性地作用于p53,在一定程度上降低p53的表达,从而提高诱导效率。多能性分析检测表明,利用miR-138和四因子诱导得到的iPS具有与胚胎干细胞类似的多能性,并且具有激活的

Dlk1-Dio3区域。这显示miR-138是体细胞重编程过程中p53的内源调节者,既可以显著提高iPS诱导效率,也没有牺牲iPS细胞的质量。该研究成果增加了对iPS形成机制的了解,对重编程过程中如何保证获得的iPS细胞基因组稳定性等品质也具有一定的指导意义。

Ye D, Wang G, Liu Y, Huang W, Wu M, Zhu S, *et al.* MiR-138 promotes induced pluripotent stem cell generation through the regulation of the p53 signaling. *Stem Cells* 2012; 30(8): 1645-54.

Stem Cells: 星形胶质细胞控制神经干细胞产生的新神经元

瑞典哥德堡大学萨尔格学院(Sahlgrenska Academy)研究员Milos Pekny教授领导的一个研究小组在*Stem Cells*期刊上发表了一篇关于控制大脑中新神经元产生的分子机制方面的研究论文。

星形胶质细胞是在中枢神经系统发挥着很多功能的细胞,这些功能包括控制神经元突触和血液流动,或者大脑对神经外伤或中风的反应。

Pekny教授实验室与合作人员开展研究,并在早期证实星形胶质细胞能降低中风发作后大脑组织遭受的损伤,以及通过调节星形胶质细胞的活性能够极大地改善移植的神经干细胞的整合。在当前这项研究中,研究人员证实星形胶质细胞如何控制大脑中新神经元的产生。

Pekny教授说,“在大脑中,星形胶质细胞控制着神经干细胞形成新的神经元的数量和成功整合到现存的网络的神经元数量。为完成这种控制,星形胶质细胞分泌特异性的分子以及通过人们很少了解的与干细胞之间发生直接的细胞间相互作用。”

Wilhelmsson U, Faiz M, de Pablo Y, Sjöqvist M, Andersson D, Widstrand A, *et al.* Astrocytes negatively regulate neurogenesis through the jagged1-mediated notch pathway. *Stem Cells* 2012; doi: 10.1002/stem.1196.

Blood: 解析干燥综合症的干细胞治疗

中国首都医科大学口腔医学院、南京大学医学院附属鼓楼医院以及中南大学湘雅医院的研究人员在一项新研究中揭示了干燥综合征(Sjogren's syndrome)的重要发病机制,并提出异基因MSC治疗是干燥综合征患者一种有潜力的治疗新途径。相关

论文发表在国际权威期刊*Blood*杂志上。

干燥综合征是一种以侵犯泪腺、唾液腺等为主的慢性自身免疫性疾病, 疾病发生的细胞和分子机制非常复杂。间充质干细胞(MSC)具有重要的免疫调节作用, 在疾病模式动物模型和临床研究上尝试应用于治疗免疫紊乱疾病。

在这篇文章中, 研究人员首次揭示了干燥综合征样NOD/Lj小鼠和人类患者体内的MSC存在免疫调节功能缺陷。在小鼠模型和干燥综合征患者中采用MSC治疗时证实其抑制了自身免疫, 恢复唾液腺分泌功能。MSC治疗引导T细胞向Treg和Th2细胞转化, 同时抑制Th17和Tfh反应, 缓解疾病的症状。MSC以SDF-1依赖的方式朝着炎症区域迁移, SDF-1配体CXCR4的中和作用可消除MSC治疗效果。

新研究结果表明间充质干细胞的免疫调控功能在干燥综合征起作用, 转基因MSC治疗或可为干燥综合征患者提供一条新型的、安全有效的治疗策略。

Xu J, Wang D, Liu D, Fan Z, Zhang H, Liu O, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjogren's syndrome. *Blood* 2012; doi: 10.1182/blood-2011-11-391144.

PNAS: 培育出部分诱导多功能干细胞

英国研究人员利用皮肤细胞培育出了部分诱导多能干细胞(PiPS细胞), 它与曾引起科学界轰动的iPS细胞功能类似, 但出现肿瘤的风险大大降低。实验证实它可进一步培育为血管细胞, 将来有望用于治疗相关疾病。研究结果发表在*PNAS*上。

英国伦敦大学国王学院的徐清波等将4个基因*OCT4*、*SOX2*、*KLF4*和*c-MYC*引入人类皮肤细胞中, 就可以使其回到干细胞状态。此前研究需要用28天培育出iPS细胞, 而这次研究只用了4天时间就可以让皮肤细胞回到干细胞状态, 研究人员将其新培育出的种类称为PiPS细胞。

名称前加的字母“P”是“部分”的意思, 这一方面是因为它只走了iPS细胞的部分历程, 另一方面也是因为它在性能上与iPS细胞部分相似, 它保留了iPS细胞性能中好的部分, 即仍然可在此基础上培育出其他组织, 但没有了坏的部分, 即减少了所培育出的组织出现肿瘤的风险。

研究人员利用PiPS细胞培育出了血管细胞, 这

种细胞可以在试管中进一步生长为成形的血管。如果给肢体缺血的实验鼠注入由PiPS细胞培育出的血管细胞, 它能够在小鼠体内形成新血管, 帮助其改善缺血症状。

这说明将来有望用PiPS细胞治疗一些疾病, 尤其是治疗心血管系统患者。

Margariti A, Winkler B, Karamariti E, Zampetaki A, Tsai TN, Baban D, *et al.* Direct reprogramming of fibroblasts into endothelial cells capable of angiogenesis and reendothelialization in tissue-engineered vessels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(34): 13793-8.

Nature热点: 酒精让干细胞很受伤

MRC分子生物学实验室的科学家们发现, 人体“血细胞工厂”即骨髓中的干细胞对于酒精的主要分解产物极其敏感, 会导致对其DNA不可逆转的损伤。研究结果发表在*Nature*杂志上。

血液干细胞负责提供我们整个生命周期连续不断的健康血细胞供应。随着衰老, 这些重要的干细胞因为损伤DNA的累积而变得不那么有效。新的研究确定了这一DNA损伤的一个关键的根源, 并确定了干细胞用于对抗这种威胁的两种保护性机制。

研究人员通过小鼠证实, 机体通常借助两种极其重要的机制来制止这种损伤: 一种酶负责清除有毒分解产物(乙醛), 一组蛋白质识别和修复损伤DNA。缺乏这两种保护机制的小鼠会因为血液干细胞的破坏导致骨髓衰竭。

这些研究发现第一次提供了解释患有罕见遗传疾病范可尼贫血(Fanconi anemia)的患者会骨髓衰竭的原因。对于全球约2 500万因酒精引起的“亚洲人脸红综合征(Asian flush syndrome)”的人群也可能具有重要意义。这些个体缺乏一种清除有毒乙醛的酶——ALDH2, 有可能因此对DNA损伤异常地敏感。研究者们认为这些人群摄入酒精有可能导致对他们血液干细胞的永久伤害, 提高他们的血癌、骨髓衰竭和加速衰老的风险。

该研究提供了对于破坏性儿童疾病范可尼贫血的生物学基础的一个探索性的解释。在未来, 这一工作有可能成为这一当前预后较差的遗传性疾病新治疗的基础。它也有助于告知全球那些有ALDH2酶缺陷的广泛人群喝酒有可能对他们的DNA造成无形的伤害。

Garaycochea JI, Crossan GP, Langevin F, Daly M, Arends MJ, Patel KJ. Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature* 2012; doi: 10.1038/nature11368.

Sci Transl Med: 医学解析白血病的起源

斯坦福大学的研究人员通过分离单个血液干细胞并对它们进行基因组测序,追踪了将血液干细胞转变为癌性实体的一系列突变。研究结果在线发表于*Sci Transl Med*杂志上。

科学家们曾提出癌症干细胞,但由于难以检验,一直存在着争议。之前曾有假说提出白血病起源于血液干细胞。血液干细胞具有自我更新能力,在生物体的整个生命期均存活于机体中。为了确定白血

病的起源,由斯坦福大学研究人员领导的一个研究小组采用新一代测序和其他方法从六名急性髓系白血病个体处分离出了罕见的、癌变前血液干细胞。科学家们随后将来自癌变前血液干细胞的遗传序列与患者白血病困扰干细胞相同区域进行了比对。由此,分析揭示了血液干细胞发生癌变应获得罕见突变的确切次序。

通过这项研究发现了大量白血病前期干细胞的证据,帮助科研人员解析白血病的起源。

Jan M, Snyder TM, Corces-Zimmerman MR, Vyas P, Weissman IL, Quake SR, *et al.* Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2012; 4(149): 149ra118.

朱丽华 整理

2012年诺贝尔生理学或医学奖揭晓

朱甫祥

(鲁东大学生命科学学院,烟台 264025)

北京时间10月8日下午5点30分,瑞典诺贝尔奖委员会宣布,因为“发现成熟细胞可被重新编程获得多能性”,英国科学家John B. Gurdon爵士和日本科学家Shinya Yamanaka教授共同获得2012年诺贝尔生理学或医学奖。

Gurdon于1933年生于英国的Dippenhall,于1960年获得牛津大学博士学位,后到美国加州理工学院进行博士后研究。Gurdon从1972年到剑桥大学从事发育和细胞生物学研究,目前供职于剑桥大学Gurdon研究所。Gurdon于1962年用青蛙蝌蚪成熟肠细胞的细胞核注入经紫外线照射破坏细胞核的卵细胞,使得卵细胞重新发育为正常的蝌蚪,表明成熟细胞的DNA包含发育成青蛙所需的所有信息,从而证明特化的细胞是可被逆转的。

生于1962年日本大阪的Yamanaka于1987年获得神户大学医学博士学位,1993年获得大阪市立大学哲学博士学位,曾从事整形外科临床工作,后转向基础研究,目前他担任日本京都大学再生医科研究所细胞生物系教授和美国加利福尼亚州旧金山心血管疾病研究所高级研究员。2006年Yamanaka发现将四种转录因子基因导入小鼠皮肤成纤维细胞,可诱导使其重编程成为干细胞即诱导干细胞(iPSCs)。

Gurdon和Yamanaka的工作革命性地颠覆了细胞分化和胚胎发育过程不可逆的传统观念。将有限的几种转录因子基因转入体细胞就可以将其逆转为多潜能的干细胞,为干细胞治疗和再生医学领域中实现体外定向器官培养奠定了坚实的科学基础。

颁奖当天,Yamanaka在接受记者电话采访时表示,“我终生的目标就是将干细胞技术用于临床、用于患者……”。Gurdon对记者说,“我个人认为,我们最终将阐明细胞生命活动的全部信息……”。

Gurdon和Yamanaka曾于2009年因他们的开创性研究共同获得具有诺贝尔奖风向标的拉斯克基础医学奖。