

胞生成炎性化合物的能力受损。而当研究人员直接将糖给予T细胞时, 炎性化合物的生成量翻了一番。

根据机体内部实际情况改变糖的供应, T细胞往往可以去到任何的地方: 肿瘤、炎症、感染并恢复T细胞的战斗力; 或许这有助于多种疾病包括肿瘤、炎症的治疗。

Chang CH, Curtis JD, Maggi LB Jr, Faubert B, Villarino AV, O'Sullivan D, *et al.* Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell* 2013; 153(6): 1239-51.

Argus JP, Bensinger SJ. Immunology. Fueling function over expansion in T cells. *Science* 2013; 341(6141): 37-8.

朱丽华 整理

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。

Protein Cell: 人类成纤维细胞向视网膜色素上皮细胞的定向转分化

2013年6月, 中国科学院生物物理研究所刘光慧研究组同美国Salk研究所和Stanford大学的科研人员首次是人类成纤维细胞中利用逆转录病毒载体表达8种转录因子, 成功地将人类原代成纤维细胞直接转分化为视网膜色素上皮样细胞, 并且通过建立的特异性报告基因系统实时观察了转分化的全部过程。该项成果首次实现了从人类成纤维细胞直接向视网膜色素上皮样细胞转分化的技术突破, 为人类视网膜色素变性和老年性黄斑变性等视网膜神经退行性疾病的治疗和药物筛选开辟了新的研究方向。研究论文发表在*Protein Cell*杂志上。

由于人类成纤维细胞和视网膜色素上皮细胞在发育谱系上相差甚远, 故很难实现这两个谱系间的直接转化。国际上迄今在该领域属空白。该项研究成果所建立的转分化技术能够较容易地将人类原代成纤维细胞直接转分化为视网膜色素上皮样细胞。通过进一步优化方法学(如利用病毒非整合技术), 该技术既可能为建立个性化药物筛选提供有效的平台体系, 又可能在今后为临床病人提供大量自体视网膜移植材料, 故而将会对视网膜色素变性和老年性黄斑变性等视网膜神经退行性疾病的临床治疗产生较大程度的推动作用。

Zhang K, Liu GH, Yi F, Montserrat N, Hishida T, Rodriguez Esteban C, *et al.* Direct conversion of human fibroblasts into retinal pigment epithelium-like cells by defined factors. *Protein Cell* 2013; doi: 10.1007/s13238-013-3044-7.

Nature: 神经干细胞发育模式中的时间要素

大脑由很多不同类型的神经细胞和胶质细胞组成, 但它们的亲本神经干细胞在发育过程中是怎样产生这种多样性的基本上不清楚。美国两个研究小组发现, 神经祖细胞在产生调控蛋白的连续波时会随时间变化, 从而增加它们的神经细胞和胶质细胞后代的大小及多样性。研究论文都发表在*Nature*杂志上。

美国俄勒冈大学的Omer Ali Bayraktar和Chris Doe利用果蝇幼虫的脑研究证实中间神经前体细胞(INPs)逐步生成各种神经细胞, INPs逐步表达Dichaete、Grainy head和Eyeless转录因子, 这些转录因子是产生这些种类神经细胞的必需因子。而且, 父代II型成神经细胞逐步表达转录因子并产生不同的神经元和胶质细胞, 随时间轴递增。结论是成神经细胞和INP时间模式轴共同作用, 使得成年中央复合体内神经细胞多样性增加; OSVZ的祖细胞也可能使用类似的机制增加人脑的神经细胞的多样性。

美国纽约大学和哥伦比亚大学Claude Desplan及其同事利用果蝇视觉系统揭示了神经细胞前提的

精确时间模式产生各种不同神经细胞。研究发现, 每个髓质成神经细胞随时间逐步表达5个转录因子: Homothorax、Eyeless、Sloppy paired、Dichaete和Tailless。去掉Eyeless、Sloppy paired或Dichaete会阻断时间序列的进一步发展。有证据表明, 成神经细胞的这种时间序列与Notch依赖双向分化选择, 控制着神经细胞的多样化。

由于类似的神经祖细胞以及同源调控蛋白已在发育中的哺乳动物脑中被发现, 所以这种时间模式形成方式可能也对人类新皮层的神经复杂性有贡献。

Bayraktar OA, Doe CQ. Combinatorial temporal patterning in progenitors expands neural diversity. *Nature* 2013; 498(7455): 449-55.

Li X, Erlik T, Bertet C, Chen Z, Voutev R, Venkatesh S, et al. Temporal patterning of *Drosophila* medulla neuroblasts controls neural fates. *Nature* 2013; 498(7455): 456-62.

Nature: 斑马鱼的心脏再生的体内心肌重编程

美国加州大学的Neil Chi及其同事研究了特定心肌细胞类型在斑马鱼胚胎心脏中分化成密切相关的、但却截然不同的细胞类型的能力。他们发现, 分化的心房心肌细胞在心脏受伤时能转变成心室心肌细胞, 而且Notch信号作用通道诱导这种再生。研究结果发表在*Nature*杂志上。

对心脏衰竭患者使用干细胞疗法所存在的障碍包括: 难以确保心脏祖细胞分化成功能性心室心肌细胞, 以及难以确保能将分化的细胞输送和集成到患者的“心室肌”中。这项研究将内源性心脏细胞类群确定为心室再生的一个潜在来源。

研究小组开发了一种斑马鱼, 结合荧光标记转基因和遗传分化图谱策略和心室特异性遗传基因消融系统, 发现分化的心房心肌细胞可以转分化为心室心肌细胞 使得斑马鱼心室再生。使用体内缩时共聚焦成像技术, 观察心房-心室心肌细胞分化过程中的细胞动力学参数来确定中间心肌重编程阶段。研究人员观察到, 心室消融后, 心房心内膜中的Notch信号通路被激活, 而且发现阻断Notch信号阻断心房-心室转分化和心脏再生。

这项研究提示了心脏细胞受损时有可塑性的证据, 更重要是证明这是可供心室再生的潜在细胞来源。

Zhang R, Han P, Yang H, Ouyang K, Lee D, Lin YF, et al. *In vivo* cardiac reprogramming contributes to zebrafish heart regeneration. *Nature* 2013; 498(7455): 497-501.

Nature: iPSC衍生的人工肝脏移植小鼠成功

日本横滨市立大学等的科研人员将人类诱导多能干细胞(iPSC)衍生的肝细胞, 与在发育上极其重要的一些祖细胞共培养, 证实这些细胞可以自己组织形成具有功能的三维肝芽。而且这些肝芽在某些方面显示了与人类肝脏相似的新陈代谢, 当移植到小鼠体内时, 肝芽与宿主循环系统连接到了一起。这项新研究工作发表在7月3日的*Nature*杂志上。

器官移植缺少供体, 数十年来科学家们一直试图构建人工移植器官。iPSC的发现为生成来自患者自身未分化细胞的器官提供了可能性。研究小组的领导akanori Takebe提出了三维器官生成的一个新概念。

首先, 研究人员利用iPSC培育出了人类肝细胞, 然后再加入两种发育上极其重要的细胞类型——人类脐静脉内皮细胞和人类间充质干细胞。研究人员发现, 在这三种细胞类型混合到一起的48小时内, 肝细胞团开始自组织形成三维团块, 并生成了血管。

这个人造组织拥有许多人类肝脏的特点, 例如分解药物的能力等。实验中这个人造组织还延长了患有致命肝病的老鼠生命。这些科学家之所以选择大脑进行实验, 是因为他们可把这块肝脏比较容易地固定在大脑上, 同时便于进行观察。

Takebe表示, “制造出能够移植到人类的足够大的肝芽, 是非常重要的一步。肝脏是由100~1 000亿个肝细胞组成。我们需要建立一种新的自动培育系统, 使得能够制造出大型的肝芽。”

Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013; 499(7459): 481-4.

Cell Stem Cell: 染色质重塑体CHD7调节成年神经再生

德国癌症研究中心的Dr. Haikun Liu和他的同事们针对成年神经干细胞在疾病中扮演的角色展开了研究, 疾病包括智力的缺陷和脑肿瘤, 发现一种染色质重塑体CHD7调节成年神经再生的机制。研究结果发表在*Cell Stem Cell*杂志上。

CHARGE综合征是一种严重影响多个器官发育的疾病,大部分患者携带一个突变基因称为*CHD7*。*CHD7*基因编码一个染色质的重塑体,这个重塑体是一类重要的表观基因的调节子。为了理解在CHARGE综合征中*CHD7*突变基因的分子角色,研究者们创建了转基因小鼠用来观察*CHD7*缺陷细胞的增殖、分化及成熟过程。

研究发现,在胎儿及成年小鼠的神经干细胞中关闭*CHD7*基因后,科学家们观察到突变的细胞无法有效地分化成成熟的神经元。成熟的神经元通常有一个非常复杂的形态,允许它们创建大脑中复杂的网络结构,这个网络结构对于信息的传递是非常重要的。带有突变基因的神经元,似乎无法形成复杂的网络结构。

进一步研究发现,训练就可以营救海马中这些表型的神经元,海马是负责学习和记忆的区域。他们让*CHD7*基因缺陷的小鼠在一个转轮上进行训练。训练后,*CHD7*突变的基因得到恢复:这些神经元也可以创建网络结构。

运动可以显著增加神经的形成在动物和人类中。Liu表示,“我们很兴奋地看到,*CHD7*基因缺陷的细胞可以通过机械的刺激而恢复功能。我们现在希望发现潜在的机制。”神经学家们相信,这项发现会使我们更好地懂得这个疾病,甚至可能恢复*CHD7*信号通路从而缓解CHARGE综合征的症状。

另外,*CHD7*基因也是人类自闭症的一个高度危险基因,许多CHARGE的患者通常患有自闭症。似乎这个基因对调节许多生理学过程是非常重要的。通过神经干细胞的研究,研究者们可以使用小鼠模型来研究*CHD7*在其他细胞中的角色。

Feng W, Khan MA, Bellvis P, Zhu Z, Bernhardt O, Herold-Mende C, *et al.* The chromatin remodeler *CHD7* regulates adult neurogenesis via activation of SoxC transcription factors. *Cell Stem Cell* 2013; 13(1): 62-72.

Nat Genet: 一种基因变异与两种血液病的恶化有关

日本研究人员最新发现,骨髓增生异常综合征和幼年型粒-单核细胞白血病这两种血液病的恶化都与基因*SETBP1*发生变异有关。这一发现有助于提早制定治疗方案。这一研究成果刊登在近期《自然·遗传学》杂志网络版上。

骨髓增生异常综合征是造血干细胞增殖分化异常所导致的一种血液疾病,患者会出现贫血、免疫

力低下等症状。随着病情恶化,可能向死亡率较高的急性骨髓性白血病转化。而幼年型粒-单核细胞白血病是一种罕见的克隆性造血干细胞增生异常性疾病,多发生在幼年期。

日本京都大学、名古屋大学和东京大学等机构的研究人员对上述两种疾病患者的基因进行分析后发现,在骨髓增生异常综合征恶化,并转化为急性骨髓性白血病后,约17%的患者体内控制细胞增殖的*SETBP1*基因出现变异。研究小组认为,造血干细胞中的*SETBP1*基因出现变异是令骨髓增生异常综合征发展成白血病的导火索。

而幼年型粒-单核细胞白血病患者体内的*SETBP1*基因出现变异,会导致患者生存率降低。研究小组推测,这一基因可能与造血干细胞的增殖有关。

研究小组带头人、京都大学教授小川诚司指出,“如果定期进行血液检查,监视基因变异的时机,就能提早制定治疗方案,比如进行化疗或骨髓移植等。”

Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, *et al.* Somatic *SETBP1* mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013; 45(8): 942-6.

Circ Res: “耐旱”干细胞拯救更多心肌梗死患者

第三军医大学大坪医院心血管内科主任曾春雨带领科研团队通过3年攻关,研制出抗缺血缺氧的“耐旱”型干细胞,使移植的细胞在“恶劣”条件下,成活率提高一倍,为干细胞治疗心肌梗死带来曙光。日前,该团队撰写的论文发表在美国*Circ Res*杂志上。

临床移植干细胞效果不理想的主要原因是干细胞在缺血缺氧的移植微环境下的存活率低,仅为8%左右。曾春雨研究团队把科研思路定格在研制一种类似“耐旱水稻”的耐缺血缺氧干细胞上。

研究显示,干细胞中一个关键基因缺氧诱导因子高表达时,可促进干细胞在低氧环境中的存活,有“耐旱”的作用,但缺氧诱导因子并不稳定,复氧很容易导致其降解。该研究团队依据脯氨酸羟化酶2作为一种重要的氧感受器,不但具有调控缺氧诱导因子稳定表达,还有调控另外一个转录因子核因子的功能的原理,用慢病毒转染的方法沉默干细胞中的脯氨酸羟化酶2基因研制出“耐旱”干细胞。

攻关团队将小鼠心脏左前降支手术结扎形成急性心肌梗死模型,再将这些“耐旱”型干细胞移植到

心肌梗死的小鼠心脏中, 结果发现, 干细胞在梗死心脏中的存活率从8%左右提高到16.7%以上。“耐旱”型干细胞不仅增加了存活干细胞的数量, 而且增强了单个干细胞的治疗作用, 还使生长因子的分泌提高了3~4倍, 保护缺血心肌的作用明显增强。研究数据显示, “耐旱”型干细胞明显抑制了心肌梗死, 且接近正常射血分数, 证明了其疗效不凡。

Wang WE, Yang D, Li L, Wang W, Peng Y, Chen C, *et al.* PHD2 silencing enhances the survival and paracrine function of transplanted adipose-derived stem cells in infarcted myocardium. *Circ Res* 2013; 113(3): 288-300.

Biomaterials: 功能化胶原支架调控神经干细胞分化

中科院苏州纳米技术与纳米仿生研究所戴建武客座研究员课题组采用表皮生长因子受体(EGFR)抗体功能化的胶原三维支架作为载体, 调控神经干细胞向神经元分化, 从而促进脊髓损伤的功能修复。该工作发表在*Biomaterials*上。

脊髓损伤后微环境中存在大量的抑制分子, 例如髓鞘相关抑制因子, 抑制神经干细胞向神经元分化。于是, 如何调控神经干细胞的在体分化成为脊髓损伤修复的关键。

戴建武研究组采用一种能阻断髓鞘相关抑制因子信号通路的EGFR抗体西妥昔(Cetuximab)修饰胶原三维多孔支架, 开发了可调控神经干细胞分化的支架材料。研究发现, 在含有髓鞘蛋白的体外模拟环境中, EGFR抗体功能化胶原支架可抵消髓鞘蛋白的抑制作用, 促进神经干细胞向神经元分化, 而抑制其向星形胶质细胞分化。进一步, 当担载神经干细胞的EGFR抗体功能化胶原支架移植到大鼠脊髓半横断缺损处(4 mm), 与胶原支架相比较, 功能化胶原支架不但可促进所担载神经干细胞向神经元分化, 而且可促进神经纤维生长和突触形成, 最终促进大鼠运动功能的恢复。这些研究为制备新型神经干细胞载体材料以及神经修复支架提供了新思路。

Li X, Xiao Z, Han J, Chen L, Xiao H, Ma F, *et al.* Promotion of neuronal differentiation of neural progenitor cells by using EGFR antibody functionalized collagen scaffolds for spinal cord injury repair. *Biomaterials* 2013; 34(21): 5107-16.

Nature: 印度用老鼠干细胞培育出内耳

印度科学家成功地将实验鼠的胚胎干细胞转化成了内耳的关键结构。有助于科学家们更好地理解内耳的发育过程, 并构建出新的疾病模型, 为听力损失和平衡失调找到新的药物和疗法。

由印度大学医学院的耳鼻喉专家额瑞·哈森博士领导的研究团队报告称, 他们使用三维细胞培养方法, 诱导实验鼠的干细胞发育成了内耳的感觉上皮, 其中包含毛细胞、支持细胞和神经元, 这些细胞能探测声音、头部运动以及重力。

哈森的研究团队发现, 要想培育取得成功, 细胞需要被悬浮在一个特制的三维培养介质中, 在整个发育初期, 其提供的环境更像身体内的环境。该研究团队使用几个小分子模拟了早期发育过程, 这些小分子可以促进干细胞分化成内耳的前体细胞。这种三维培养方式使细胞能使用胚胎发育中的复杂力学线索自我组装成复杂组织。

电生理测试进一步证明, 干细胞制造出的这些毛细胞能起作用, 也能感觉重力和运动。另外, 得到的神经元与体内原生的神经元类似, 也同毛细胞连接在一起。

科学家们表示, 尽管他们还需要进一步研究以确定与听觉有关的内耳细胞如何发育, 同时厘清如何应用这一过程来培育人类的内耳细胞。但最新研究确实有助于他们更好地理解内耳的发育过程, 以及为治疗内耳症的新药研发或细胞疗法创建模型。

Koehler KR, Mikosz AM, Molosh AI, Patel D, Hashino E. Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature* 2013; doi: 10.1038/nature12298.