

## 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。

**Stem Cell Reports: 自体及异体iPS来源神经细胞移植猴子大脑的直接比较**

日本京都大学iPS细胞研究所的研究小组用猴子的iPS细胞培育出神经细胞后,移植给同一只猴子,结果几乎未发生任何排异反应,神经细胞顺利植入。相关论文发表在新一期*Stem Cell Reports*上。

iPS细胞可以利用患者自身细胞来进行自体移植,但是其本身及其衍生产物的免疫原性一直存在争议。至今为止也没有直接比较过人或其他灵长类动物大脑内的自体 and 异体移植。

此次研究发现,在灵长类动物大脑的自体移植iPSC来源的神经元只产生些微的免疫反应。而异体移植则产生了小胶质细胞活化的获得性免疫反应(IBA-1+/MHC class II+)和白细胞渗漏(CD45+/CD3+)。因此自体移植中有更多的多巴胺能神经元存活。

这是人们首次在灵长类动物身上证实,iPS细胞可用于进行自体移植、避免排异反应,如果该方法对人类也有效,将为治疗帕金森氏症等脑病带来新希望。

Morizane A, Doi D, Kikuchi T, Okita K, Hotta A, Kawasaki T, *et al.* Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a nonhuman primate. *Stem Cell Reports* 2013; 1(4): 283-92.

**Nature: 决定性的体细胞直接重编程获得多能性**

以色列Weizmann研究所的科学家们发现,从体细胞中除去一种Mbd3蛋白质可使得它们有效地回到干细胞样状态。研究结果发表在最近的*Nature*上。

2006年,日本京都大学的山中伸弥领导的研

究小组通过转入Oct4、Sox2、Klf4和Myc4(称为OSKM)因子诱导体细胞“重编程”,但这一过程速度慢,效率低,难以用于临床。科学家也一直在探索限制细胞中成功实现重编程的主要障碍。在这项研究中,Yaqub Hanna博士实验室侧重研究了甲基结合域蛋白MBD,是与甲基化DNA特异结合的反式作用因子,在基因表达调控和维持生物体正常生长发育中起作用。

研究发现将Mbd3/NuRD(nucleosome remodelling complex)中的一个重要成员Mbd3给knock out以后可以极大提高重编程效率,人和鼠细胞都能在7天内完成重编程,效率接近100%,而传统方法只有1%~2%,需要数周时间。

重编程的高效也使得研究其内在机制成为可能。通过研究发现Mbd3可以与OSKM四因子结合,阻碍了某些基因的激活,过程类似于汽车的刹车装置,将这个刹车装置去除就可以实现细胞的高效重编程。

这项研究成果为多能性干细胞分子机制研究提供了一个崭新的平台,具有空前的灵活性和分辨率。

Rais Y, Zviran A, Geula S, Gafni O, Chomsky E, Viukov S, *et al.* Deterministic direct reprogramming of somatic cells to pluripotency. *Nature* 2013; 502(7469): 65-70.

**Circ Res: HCN4是第一心区和心脏传导系统前体细胞的标志物**

同济大学孙云甫领导的研究小组与美国加州大学合作首次发现环核苷酸门控通道基因4(*HCN4*)是第一心区和心脏传导系统前体细胞的标志物。相关成果以封面文章的形式,发表在最新一期的*Circ*

*Res*杂志上。

第一心区是心脏最先形成部分,但人们对其特异性的标志物知之甚少。此外,心脏起搏传导系统是由特化的心肌细胞组成的,但这一系统的动态形成和细胞来源也一直是个未解之谜。

研究中,科研人员建立HCN4CreERT2、-nuclear LacZ和-H2BGFP小鼠谱系,结合心脏传导系统(CCS)标记共染色进行谱系研究。结果显示,HCN4是心脏发育过程中第一心区的特有标志物;第一心区、第二心区的前体细胞分别参与了心脏起搏传导系统中房室结、窦房结的形成。

孙云甫介绍,这一研究成果有助于深入理解人类心律失常的发生机制,对于心脏的干细胞再生治疗具有重要意义。心力衰竭和心肌梗塞等心脏病大多源于左心室,而左心室正来自于第一心区。找到了第一心区的标志物,就意味着今后可在心脏疾病的再生治疗中,从人类干细胞培养中分离、纯化出真正所需要的左心室前体细胞或心肌细胞,从而为更加特异和有效的干细胞治疗奠定基础。

Liang X, Wang G, Lin L, Lowe J, Zhang Q, Bu L, *et al.* HCN4 dynamically marks the first heart field and conduction system precursors. *Circ Res* 2013; 113(4): 399-407.

### **Nature: Usp16导致唐氏综合症患者成体干细胞缺陷**

美国斯坦福大学医学院的研究人员发现,唐氏综合征(Down syndrome)患者的学习和肢体障碍可能是由于成体干细胞调节缺陷所致。他们发现只需降低第21号染色体上的*Usp16*基因表达就能够缓解模型动物干细胞生长和自我更新存在的缺陷。相关研究论文刊登在了近期出版的*Nature*杂志上。

唐氏综合征患者具有三条第21号染色体,而*Usp16*基因加快早期发育期间使用干细胞的速率,这可能导致干细胞耗竭并对唐氏综合征成年人患者体内的组织再生造成损害。因此,他们衰老得更快并且容易患上早发性神经退化性疾病。

研究使用Ts65Dn唐氏模型小鼠,发现3倍的*Usp16*削弱了造血干细胞(HSC)的自我更新和乳腺上皮细胞、神经前体细胞以及成纤维细胞的扩增。此外*Usp16*也与*Cdkn2a*的泛素化减少和Ts65Dn成纤维细胞的加速衰老相关。利用单个正常*Usp16*等位

基因突变或短干扰RNA技术下调*Usp16*,均能大大降低上述缺陷。

此外,人体组织过表达*Usp16*会降低正常成纤维细胞和出生后神经前体细胞的扩增,而下调*Usp16*能部分弥补唐氏综合症患者的扩增缺陷。

总的说来,*Usp16*对于唐氏综合症患者对抗自我更新和衰老途径中起着重要作用,或许能够成为研究相关疾病的靶标,开发出有效的治疗方法。

Adorno M, Sikandar S, Mitra SS, Kuo A, Di Robilant BN, Haro-Acosta V, *et al.* *Usp16* contributes to somatic stem-cell defects in Down's syndrome. *Nature* 2013; 501(7467): 380-4.

### **Cell: 维甲酸信号通路对胚胎造血干细胞发育十分关键**

日前,加拿大多伦多大学的科研人员发现了维甲酸(RA)通路调控早期胚胎中造血干细胞(HSC)形成。相关研究论文刊登在了近期出版的*Cell*杂志上。

HSC由血源性内皮组织(HE)发育而来,但对控制这一发育过程的信号通路仍然知之甚少。

研究发现,主动脉-性腺-中肾(AGM)区来源的HE在体外经RA激活后,极大增强了其向HSC转化的潜能。而在表达VE-cadherin的内皮细胞中条件灭活RA代谢酶retinal dehydrogenase 2后,就中止了HSC发育。Wnt信号通路完全阻断RA的HSC诱导效应,将其抑制就可以在没有RA信号通路的情况下促进HSC发育。

这些发现证明,RA和Wnt信号通路是HSC发育的关键调节因子,研究揭示了其中的分子机制,有助于多能干细胞定向分化为HSC的策略优化。

Chanda B, Ditadi A, Iscove NN, Keller G. Retinoic acid signaling is essential for embryonic hematopoietic stem cell development. *Cell* 2013; 155(1): 215-27.

### **Nat Struct Mol Biol: 人类植入前胚胎和胚胎干细胞的单细胞RNA-Seq分析**

近日,北京大学汤富酬研究团队采用先进的单细胞RNA-Seq转录组测序技术绘制出了完整的人类植入前胚胎和胚胎干细胞(ES细胞)的转录组图谱,这一重要的研究成果发表在*Nat Struct Mol Biol*杂志上。

测量单个细胞的基因表达对理解人类胚胎发育的基因调控网络非常关键。研究团队运用单细胞

RNA-Seq转录组测序技术对处于不同发育阶段的早期胚胎的90个单细胞以及34个hES细胞进行了详尽的分析, 构建了世界上最完整的人类胚胎发育基因表达图谱, 检测出了22 687个母源表达基因, 其中包括8 701条长链非编码RNAs(lncRNAs), 相比于以往通过cDNA微阵列检测出的9 735个母源基因数量大大增加。

研究还发现了2 733个新的lncRNA, 其中许多表达具有发育阶段特异性, 很可能参与了植入前胚胎发育过程中的细胞命运决定。

研究人员也检测了原代hES细胞的转录组, 解答了人类囊胚中的上胚层(HE)细胞和体外培养的hES细胞之间的基因表达模式是否相同这一由来已久的问题, 证实两者之间有1 498个基因显示差异性表达, 具有显著不同的转录组。

这项研究工作提供了一个全面的人类早期胚胎和ES细胞转录组表达网络, 对于胚胎发育机制的深入研究、胚胎干细胞的认识、人类辅助生殖技术的安全性评估与改善, 以及遗传性疾病的预测将具有重要的意义及深远的影响。

Yan L, Yang M, Guo H, Yang L, Wu J, Li R, *et al.* Single-cell RNA-Seq profiling of human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20(9): 1131-9.

## ***J Mol Cell Biol*: 脂肪细胞核移植获得克隆小鼠**

中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究

所李劲松研究组证明白色脂肪来源的细胞是核移植(NT)的有效供体。研究成果发表在*J Mol Cell Biol*上。

脂肪是一种容易获取的组织, 最近的研究表明, 新鲜分离的白色脂肪来源的细胞(ADC)能够通过OKSM诱导变成iPS细胞, 而经过培养的小鼠ADC细胞不适宜NT, 很可能是培养过程中染色体失去了稳定性。但是到目前为止, 新鲜ADC是否能够维持基因稳定性, 用于作为核移植还不得而知。

脂肪组织中含有多种细胞类型, 为了研究不同细胞的重编程能力, 研究人员通过流式分选的方法获得了来自脂肪的两种细胞, 即具有多潜能的Lin-(lineage negative)细胞和分化的CD45细胞。然后, 直接将新鲜分离出来的细胞用于核移植, 发现Lin-细胞能够产生克隆小鼠(2.3%的出生效率), 而CD45细胞却不能。

为了进一步提高来自脂肪细胞克隆胚胎的发育效率, 研究人员运用了四倍体补偿技术, 发现来自Lin-细胞的克隆小鼠出生效率提高到7.6%, 却仍然得不到来自CD45细胞的克隆小鼠。该研究表明脂肪来源的多潜能干细胞(Lin-细胞)是一种有效的核移植供体细胞, 而分化的脂肪细胞(CD45细胞)不能用于核移植。

该研究证实脂肪来源细胞可以作为研究体细胞重编程的可靠来源。

Qin Y, Lin J, Zhou C, Yin Q, Xie Z, Zhang X, *et al.* Mice cloned from white adipose tissue-derived cells. *J Mol Cell Biol* 2013; 5(5): 348-50.

朱丽华 整理