

胚胎干细胞特异性分子标志

李颖 苏中渊 顾斌 赵小立 张铭*

(浙江大学生命科学学院细胞与遗传研究所, 杭州 310058)

摘要 胚胎干细胞(embryonic stem cells, ES 细胞)特异性分子标志是指 ES 细胞胞内或胞膜上特异表达的分子。已报道的包括转录因子、信号通路受体、黏附因子在内的 ES 细胞特异性标志与 ES 细胞的自我更新和全能性具有密切关系。ES 细胞特异性分子标志的研究,有助于 ES 细胞的鉴定、分离纯化、质量控制,加快 ES 细胞的基础研究和临床应用。现对目前已经发现的 ES 细胞特异性分子标志及其研究方法和常用 ES 细胞分子标志的功能进行综述。

关键词 胚胎干细胞; 分子标志; 自我更新

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ES 细胞)是指从胚胎内细胞团分离获得的,能在体外长期培养并保持自我更新能力和分化为所有三个胚层细胞潜能的正常二倍体细胞。ES 细胞是细胞治疗和组织的理想种子细胞来源,可应用于药物筛选,还是很好的研究胚胎早期分化的模型系统。Evans 等^[1]首次从小鼠胚胎建立了多分化潜能的小鼠 ES 细胞系, Thomson 等^[2]成功从人类囊胚建立了人 ES 细胞系,至今 NIH 注册的人 ES 细胞系已达到 82 株。随着 ES 建系技术的成熟,已建立了多株不同种属来源的 ES 细胞系,包括兔、猴、鱼等^[3]。ES 细胞的高度自我更新能力和分化全能性是它区别于其他细胞的重要特征,它的特异性分子标志,对于 ES 细胞的鉴定、分离以及自我更新和分化机制的研究,有着十分重要的意义。尤其是细胞表面分子标志,与细胞外信号系统和细胞间通讯联系密切相关,受到广泛关注。随着基因组学、蛋白质组学技术的发展,新的 ES 细胞标志不断被发现,对它们的生物学功能也有了更深入的认识,这些都大大促进了干细胞生物学的研究。本文综合报道了 ES 细胞特异性分子标志的研究进展。

1 ES 细胞特异性分子标志的研究方法

1.1 基于单克隆抗体技术

传统的细胞表面分子的发现主要由细胞免疫的方法实现。通过筛选与目的细胞特异性结合的单克隆抗体,鉴定抗原从而获得特异性的分子标志。目前常用的 ES 细胞标志:阶段特异性胚胎抗原(SSEA-1、SSEA-3、SSEA-4),肿瘤识别抗原(TRA-1-60、TRA-1-81)和生殖细胞瘤标志 GCTM2 等都是通过这种方法发现的。

Solter 等^[4]用 F9 畸胎瘤细胞(embryonal carcinoma, EC)免疫小鼠获得一种单克隆抗体可特异结合 8 细胞期小鼠胚胎,并将其抗原命名为 SSEA-1。随后研究发现, SSEA-1 也表达于小鼠 ES 细胞表面,并随着分化而消失,此后 SSEA-1 作为一种小鼠 ES 细胞的特异性标志而被广泛使用^[5]。Kannagi 等^[6]用小鼠胚胎和人 2102Ep EC 细胞免疫小鼠发现了 SSEA-3、SSEA-4。使用人 EC 细胞作为免疫原还发现了 TRA-1-60、TRA-1-81、GCTM2 等人 ES 细胞特异分子标志^[7,8]。然而,这些标志都不是直接利用 ES 细胞作为免疫原发现的。

Son 等^[9]利用人 ES 细胞免疫小鼠发现了细胞表面 HSPA8 蛋白,它随 ES 细胞分化表达下调并具有一定的表达特异性,可作为一个新的 ES 细胞分子标志。这说明使用 ES 细胞直接作为免疫原有可能发现新的 ES 细胞标志物。

ES 细胞免疫原性弱,而鼠源的 ES 细胞则更难激发小鼠的免疫反应,因此,很难利用鼠源单抗来发现小鼠 ES 细胞的特异性标志。我们实验室与 Epitomics 公司合作,用小鼠 ES 细胞免疫兔,筛选 ES 细胞特异的兔单克隆抗体。与鼠单抗相比,兔单抗具有更大的优势:首先,兔对外源抗原反应更为敏感,可以对小鼠无免疫原性的抗原产生抗体;其次,兔单克隆抗体具有更高的亲和力;第三,对同一种抗原,兔单抗会识别更多不同的表位;第四,兔的脾脏更大,可以产生更多的脾细胞进行融合实验,有机会筛选到更多的单克隆抗体^[10]。目前我们已筛选到了 340 多株能

收稿日期: 2008-03-20 接受日期: 2008-04-30

2007 年国家重大科学研究计划项目“干细胞表面特征与功能”(No.2007CB947800)资助

* 通讯作者。Tel: 0571-88206961, E-mail: zhangming_ls@zju.edu.cn

分泌特异性结合 ES 细胞抗原的杂交瘤,有望在其中发现针对新的 ES 细胞分子标志的抗体。

1.2 基于转录组学技术

随着基因组学的发展,许多物种的基因组序列测定已经完成。从 mRNA 水平研究基因表达的转录组学是功能基因组学研究的一个重点。基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)、大规模平行测序技术(massively parallel signature sequencing, MPSS)和微阵列分析(microarray)技术使大规模分析基因表达成为可能。这些技术在 ES 细胞基因表达研究上的应用,成功筛选获得了大量 ES 细胞特异的分子标志。

Kelly 等^[11]首先应用 cDNA 微阵列分析技术,对小鼠 ES 基因表达进行了研究。通过对比分析未分化 ES 细胞和维甲酸(retinoic acid, RA)诱导分化 ES 细胞的基因表达,发现在 588 个调控基因中,包括 Oct4 等 18 个基因表达明显下调,它们包括:转录因子、生长因子及其受体、细胞外基质蛋白质、细胞表面抗原及胞内信号转导分子。Tanaka 等^[12]对小鼠 ES 细胞、胚外滋养细胞(extraembryonic-restricted trophoblast stem cell, TS cell)和终末分化的饲养层细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF)进行了基因表达谱比较,发现了 124 个 ES 特异表达的基因,如 Esg-1 等。Sato 等^[13]对人 ES 细胞及其分化衍生物的基因表达进行了对比分析,发现 918 个基因在未分化的人 ES 细胞中高表达,同时它们还将人 ES 细胞和小鼠 ES 细胞特异表达基因进行了对比,发现了 227 个两者共同表达的基因。2007 年国际干细胞研究所对来自 17 个实验室的 59 株人 ES 细胞系进行了系统的鉴定。对这些细胞的基因转录谱分析结果显示:这些 ES 细胞系有相似的基因表达,但由于培养条件的不同或存在一定程度的自发分化,它们的基因表达也有一定程度的不同。但它们存在共同的分子标志可将其区别于分化细胞,特别是 Nanog、TDGF、Oct4、GABRB3、GDF3 和 DNMT3B,这 6 个基因在所有的人 ES 细胞中都有特异表达,被认为是未分化 ES 细胞的核心标志。还有一些基因 FGF4、GAL、LEFTB、IFITM1、NODAL、TERT、UTF1、FOXD3、EBAF、LIN28、GRB7、PODXL、CD9、BRIX 也广泛表达于未分化 ES 细胞,但在株系之间有所差异。这些基因也可作为 ES 细胞的特异性分子标志^[14]。

1.3 基于蛋白质组学技术

近年来由于蛋白质组学技术的发展,ES 细胞的研究从转录水平提升到了蛋白质水平,质谱技术的不断

完善使得大规模高通量分析 ES 细胞表达蛋白质成为可能。

Elliott 等^[15]最早结合双向电泳和串联质谱技术对小鼠 ES 细胞进行了蛋白质组的研究,发现 ES 细胞表达 241 种不同蛋白质。Nagano 等^[16]使用 2D LC-MS/MS 质谱技术对小鼠 ES 细胞的蛋白质组分析,发现了 1790 种蛋白质,其中包括 260 种膜蛋白质及 ES 细胞特异相关的 Oct4、Sox2 等转录因子。此后, Van Hoof 等^[17]对小鼠和人 ES 细胞特异表达蛋白质进行了比较,发现 191 种蛋白质仅表达于小鼠和人的 ES 细胞中而不表达于它们的分化产物,其中除了已知常用的 ES 细胞标志物如: Oct4、UTF1、RIF 等,还包括一些未知蛋白质,而这些未知蛋白质很可能成为新的 ES 细胞标志物,包括: ECM29、MCM4、TOP2A、MSH6 等。Nunomura 等^[18]通过用生物素(biotin)标记 ES 细胞膜表面蛋白质,结合质谱技术,发现 200 多个膜蛋白质。该方法使用的 sulfo-NHS-LC-biotin 的 sulfo 基团带负电,因此不能透过细胞膜,只要细胞保持完整,它就能使暴露在细胞膜外的膜蛋白的某些氨基生物素化,最后通过亲和素纯化膜蛋白质。质谱结果证实分离的膜蛋白 80% 都有生物素的结合,说明这种方法能有效地鉴定 ES 细胞膜表面蛋白,有助于高效地筛选 ES 细胞表面分子标志。通过这种方法发现了包括受体、黏附因子等多种膜表面分子: LIF 受体(LIFR)、BMP 受体(Bmpr1a)、FGF 受体(Fgfr2)、CD9、NCAM1 等。

蛋白质水平上对 ES 细胞的分析在很大程度上确证了转录水平上 ES 细胞基因表达的结果。由于转录组学是对蛋白质表达的预测,对转录后调控的行为无法预测,蛋白质组学在很大程度上弥补了这一不足,能对 ES 细胞蛋白表达进行直接检测。目前 ES 细胞在蛋白质水平上的研究显示了与基因表达谱较高的一致性。

以上这些方法各有优点:(1)使用细胞免疫筛选单克隆抗体鉴定分子标记的方法能获得稳定分泌抗体的杂交瘤株,单克隆抗体特异性高,特别适合活细胞分析,可广泛应用于细胞的鉴定和分离,以及特异性抗原分子的分离和鉴定。(2)通过转录组学和蛋白质组学技术筛选分子标志具有效率高、灵敏度好的优点,有利于大规模鉴定分子标志,但其结果还需进一步的验证。蛋白质组的研究可以在蛋白质水平上进一步证实转录水平的研究结果。

2 ES细胞的分子标志

2.1 小鼠和人 ES 细胞分子标志

小鼠和人 ES 细胞有相似的特性:两者都呈集落状

生长,在体外有无限的增殖能力和分化为三个胚层细胞的全能性。但它们也存在区别:两者细胞表面抗原表达略有不同;在维持自我更新的机制上,小鼠ES细胞主要依靠活化LIF/STAT3信号通路,人ES细胞则主要依靠bFGF介导的信号通路维持自我更新^[17,19]。

Ginis等^[19]对小鼠ES细胞和人ES细胞进行了系统的比较。小鼠ES细胞表达SSEA-1,但不表达SSEA-4、TRA-1-60和TRA-1-81等人ES细胞标志,人未分化ES细胞不表达SSEA-1;SSEA-3在两者中都有表达,但人ES细胞的表达量远高于小鼠ES细胞。两者都表达常用未分化ES细胞的标志Oct4、Sox-2、REX-1和TERT,以及相关标志UTF-1、TRF1、TRF2、连接蛋白43、连接蛋白45、FGFR-4、ABCG-2和Glut-1。

Van Hoof等^[17]对小鼠和人ES细胞的蛋白质组研究显示:639个蛋白质特异表达于人ES细胞中,743个蛋白质特异表达于小鼠ES细胞中,其中191个蛋白质在人和小鼠ES细胞中都有特异表达。除了常用的ES细胞标志以外,他们还通过Western印迹和免疫荧光等验证了ES细胞表达TOP2A、MSH6和MTHFD1等蛋白质,提示了它们成为新的ES细胞分子标志的可能性。

大规模的转录组和蛋白质组分析虽然获得了大量ES特异性分子标志,但随后的实验发现:ES细胞株之间存在差异,导致有些分子标志在细胞株之间的特异性也不同,在相同分化条件下:KIAA0368、KPNA2和RANBP2在HES-2人ES细胞株中表达下降,而在HUES-1细胞株中没有变化^[17]。2007年国际干细胞研究所对59株人ES细胞的基因表达研究也证实细胞株之间的基因表达存在差异^[14]。目前常用的人和小鼠ES细胞分子特异性标志概括如下(表1)。

2.2 ES细胞特异性分子标志的功能

ES细胞的特异分子标志种类广泛,它们分布不同:大部分分布于胞浆或核内,少数分布于细胞膜上;从化学性质上可分为糖脂、多糖和蛋白质(表1)。这些特异性分子,尤其是转录因子,对维持ES细胞的自我更新和分化的全能性发挥重要的作用;细胞表面的特异分子可以介导外源信号通路控制细胞核的转录行为。但有些特异性标志的功能还不明确,尚待进一步研究。

目前对Oct4、Nanog、Sox2等与ES细胞多能性相关的转录因子的研究较多。Nanog缺失的人ES细胞原始内胚层标志Gata4、Gata6和滋养层标志Cdx2表达提高,说明Nanog可能通过降低这些转录因

表1 常用的人和小鼠胚胎干细胞标志

标志名称	性质	分布	小鼠	人	文献
SSEA-1	糖脂	胞膜	+	-	[3]
SSEA-3	糖脂	胞膜	+/-	+	[5]
SSEA-4	糖脂	胞膜	-	+	[5]
TRA-1-60	硫酸角质素	胞膜	-	+	[7]
TRA-1-81	硫酸角质素	胞膜	-	+	[7]
GCTM2	硫酸角质素	胞膜	-	+	[6]
CD9	黏附因子	胞膜	+	+	[13]
Thy-1 (CD90)	GPI 锚定糖蛋白	胞膜	+	+	[13]
class I HLA	人白细胞抗原	胞膜	-	+	[13]
Oct4	转录因子	胞核	+	+	[13]
Nanog	转录因子	胞核	+	+	[13]
Sox2	转录因子	胞核	+	+	[13]
REX-1	转录因子	胞核	+	+/-	[16]
TERT	端粒酶相关蛋白	胞核	+	+	[13]
UTF-1	转录因子	胞核	+	+	[13]
TDGF	细胞因子	胞膜	+	+	[13]
FoxD3	转录因子	胞核	+	+/-	[13]
TRF1	端粒酶相关蛋白	胞核	+	+	[18]
TRF2	端粒酶相关蛋白	胞核	+	+	[18]
FGF4	细胞因子	胞浆	+	+	[13]
GDF3	细胞因子	胞膜	+	+	[13]
DNMT3B	甲基转移酶	胞核	+	+	[13]
LIFR	LIF受体	胞膜	+	+/-	[18]
ALP	碱性磷酸酶	胞膜	+	+	[13]

+: 表达; -: 不表达; +/-: 部分细胞株表达。

子的表达抑制胚胎外分化来维持自身的多能性^[20,21]。Oct4 是 POU 家族转录因子的成员, Sox2 是 HMG 框 Sox 家族转录因子的成员, 两者在 ES 细胞中高度表达并对维持其自我更新有着重要作用。Oct4 的表达上调会促进中胚层和内胚层分化, 而它的表达下调会导致滋养层的分化。Sox2 的缺失也会导致胚外内胚层的分化。Oct4 和 Sox2 往往联合作用调控 ES 细胞的基因表达, Nanog、FGF4、UTF-1 等转录因子的表达也受到它们的调控^[22-24]。

与端粒酶相关的蛋白质在 ES 细胞也有特异表达: 端粒酶是一种特殊的逆转录酶, 能维持真核细胞染色体的稳定、防止染色体末端的融合以及染色体的降解。端粒酶在 ES 细胞中高表达, 并随着分化活性降低。这类分子标志主要包括: TERT、TRF1、TRF2 和 RIF 等与端粒酶作用相关蛋白或端粒末端结合蛋白。但是目前研究显示 TERT 并不是维持 ES 全能性的必要条件, TERT 突变 ES 细胞仍维持未分化的基因表达特征^[25]。

甲基转移酶 DNMT3B 特异表达于人 ES 细胞, 能调节胞嘧啶的甲基化。之前的研究显示, 甲基化对于哺乳动物体细胞的正常生长是必需的, 但未分化的 ES 细胞在低甲基化水平下仍能维持增殖。Tsumura 等^[26]建立了甲基转移酶完全缺陷小鼠 ES 细胞株, 发现 DNMT3B 缺陷 ES 株在体外培养能保持未分化的状态, 说明甲基转移酶对 ES 细胞自我更新的维持没有重要作用。

ES 细胞表面分子标志主要介导外源信号调节细胞行为。对 ES 细胞膜表面标志的研究表明: ES 细胞膜表面蛋白质主要包括信号通路受体、转运蛋白、黏附分子和一些蛋白水解酶类^[18]。LIF 受体复合物 LIF/gp130 可以激活 JAK/STAT-3 信号通路, 从而维持小鼠 ES 细胞的自我更新^[27]。CD9 是细胞黏附相关分子, 它表达于未分化小鼠 ES 细胞和人 ES 细胞上, 并随细胞分化而表达下降, 对维持 ES 细胞的全能性也起着重要作用^[28]。

除了蛋白质分子标志, ES 细胞还表达很多糖类的分子标志, 但对这些标志的功能目前尚未研究清楚。Brimble 等^[29]使用鞘脂和糖鞘脂合成酶的抑制剂阻断 SSEA-3 和 SSEA-4 在人 ES 细胞中的生物合成, 结果显示 SSEA-3 和 SSEA-4 的表达阻断并没有对 ES 细胞的多能性产生影响, 说明它们对维持 ES 细胞的多能性没有重要作用, 但提示了它们在细胞分化过程中可能发挥作用。对小鼠胚胎和 F9 畸胎瘤细胞上的研究显示: SSEA-1 作为一个重要细胞黏附因子参与

胚胎的植入和 F9 细胞的聚集, 但它参与 ES 自我更新的研究尚未见报道^[30]。

3 应用及展望

3.1 ES 细胞分子标志研究的应用

ES 细胞分子标志可应用于 ES 细胞株的鉴定和分离纯化。制备 ES 细胞特异分子的抗体, 可广泛应用于 ES 细胞的鉴定和分离; 特别是细胞表面分子的抗体, 可以通过流式细胞术、磁珠分离等技术分选 ES 细胞。目前很多研究结果表明: ES 细胞是一个异质性的群体, 各亚群之间的分子标志有一定的差异, 而且这些细胞亚群具有不同的分化潜能^[31,32]。新的分子标志的发现能帮助我们更精确地分选到均一的细胞群体, 对细胞质量控制有重大意义。目前常用的 ES 细胞分子标志大多为转录因子, 细胞表面分子的研究较少, 这与膜蛋白提取相对困难有关, 蛋白质组技术能帮助大规模鉴定膜蛋白质, 并提供可能的新的 ES 细胞分子标志。

ES 细胞分子标志可用于跟踪 ES 细胞分化和胚胎发育过程的基因表达变化情况, 分离与自我更新和多能性相关的基因, 并揭示它们的分子机制。ES 细胞的体外无限自我更新能力是它与其他细胞的一个重要区别, ES 细胞分子标志有助于研究内源或外源因子的胞内信号通路, 并通过调控这些信号通路实现 ES 细胞的增殖或定向分化。

ES 细胞分子标志还可用于研究外源信号从胞外进入胞内并调节 ES 细胞行为的机制。在 ES 细胞的培养过程中, 多种细胞因子可以通过与膜表面蛋白质的配体-受体作用调控 ES 细胞的增殖或分化。目前研究发现: LIF、TGF β 、BMP、FGF-PI3K 信号通路对 ES 细胞的自我更新起到重要作用^[24]。ES 细胞表面分子标志, 尤其是细胞因子受体对细胞信号通路的研究十分重要, 新的受体分子的发现对于了解 ES 细胞的外源细胞因子的信号转导通路, 实现细胞增殖调控、定向诱导都具有重要意义。

3.2 问题和展望

目前发现的 ES 细胞分子标志数量有限, 而且与其他的成体干细胞或肿瘤细胞有共同的表达, 因此更多更特异的 ES 细胞分子标志仍有待发现。ES 细胞特异性分子, 尤其是膜表面特异分子, 具有丰度低、修饰复杂和变化快的特点; ES 细胞培养系统复杂, 不易大规模培养, 加之它的群体异质性更增加了特异性分子标志的研究难度。当然, 相应的生物学技术, 如: 单细胞表达谱、荧光量子点、抗体组学等能在一定程度上解

决特异性分子的异质表达和丰度低等问题,为人们进一步研究 ES 细胞特异性分子标志提供了新的途径。

近年来,ES 细胞的各种分化诱导体系逐渐成熟,包括成骨、神经、成脂、心肌、肝细胞等诱导系统的建立,细胞治疗在一些动物模型上获得成功,逐渐打开了 ES 细胞通向临床应用的门户^[33]。Takahashi 等^[34]通过转基因技术对小鼠成纤维细胞转入 Oct4、Sox2、c-Myc、Klf4 四个基因将其诱导成为类似于 ES 细胞的多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞),这种诱导干细胞具有与 ES 细胞相似的形态、增殖能力和体内形成畸胎瘤的能力。Yu 等^[35]对人成体细胞转入 Oct4、Sox2、Nanog 和 Lin28 基因成功诱导了人 iPS 细胞,同时排除了原癌基因 c-Myc 的潜在风险。这些技术的建立使得“病人特异性”的 ES 细胞建系成为可能,并能很好地解决 ES 细胞的来源不足和伦理问题,并且降低了免疫移植排斥的风险。总之,ES 细胞的体外无限扩增能力和分化全能性,使它具有良好的临床应用前景,对其特异性分子标志的研究将在加快 ES 细胞的临床应用中起关键作用。

参考文献(References)

- [1] Evans MJ *et al. Nature*, 1981, **292**: 154
- [2] Thomson JA *et al. Science*, 1998, **282**: 1145
- [3] Prell K *et al. Cells Tissues Organs*, 1999, **165**: 220
- [4] Solter D *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, **75**: 5565
- [5] Brown DG *et al. Histochem J*, 1993, **25**: 452
- [6] Kannagi R *et al. EMBO J*, 1983, **2**: 2355
- [7] Pera MF *et al. Differentiation*, 1988, **39**: 139
- [8] Andrews PW *et al. Hybridoma*, 1984, **3**: 347
- [9] Son YS *et al. Stem Cells*, 2005, **23**: 1502
- [10] Spiekier-Polet H *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 9348
- [11] Kelly DL *et al. Mol Reprod Dev*, 2000, **56**: 113
- [12] Tanaka TS *et al. Genome Res*, 2002, **12**: 1921
- [13] Sato N *et al. Dev Biol*, 2003, **260**: 404
- [14] Adewumi O *et al. Nat Biotechnol*, 2007, **25**: 803
- [15] Elliott ST *et al. Proteomics*, 2004, **4**: 3813
- [16] Nagano K *et al. Proteomics*, 2005, **5**: 1346
- [17] Van Hoof D *et al. Mol Cell Proteomics*, 2006, **5**: 1261
- [18] Nunomura K *et al. Mol Cell Proteomics*, 2005, **4**: 1968
- [19] Ginis I *et al. Dev Biol*, 2004, **269**: 360
- [20] Mitsui K *et al. Cell*, 2003, **113**: 631
- [21] Rossant J *et al. Semin Cell Dev Biol*, 2004, **15**: 573
- [22] Avilion AA *et al. Genes Dev*, 2003, **17**: 126
- [23] Nichols J *et al. Cell*, 1998, **95**: 379
- [24] Stewart R *et al. Eur J Cancer*, 2006, **42**: 1257
- [25] Lee MK, *et al. J Cell Sci*, 2005, **118**: 819
- [26] Tsumura A *et al. Genes Cells*, 2006, **11**: 805
- [27] Niwa H *et al. Genes Dev*, 1998, **12**: 2048
- [28] Cui L *et al. J Histochem Cytochem*, 2004, **52**: 1447
- [29] Brimble SN *et al. Stem Cells*, 2007, **25**: 54
- [30] Kojima N *et al. Glycoconj J*, 1994, **11**: 238
- [31] Singh AM *et al. Stem Cells*, 2007, **25**: 2534
- [32] Furusawa T *et al. Biol Reprod*, 2006, **75**: 555
- [33] Klimanskaya I *et al. Nat Rev Drug Discov*, 2008, **7**: 131
- [34] Takahashi K *et al. Cell*, 2006, **126**: 663
- [35] Yu J *et al. Science*, 2007, **318**: 1917

Identification of Embryonic Stem Cell Specific Molecular Markers

Ying Li, Zhong-Yuan Su, Bin Gu, Xiao-Li Zhao, Ming Zhang*

(Institute of Cell and Genetics Biology, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Embryonic stem (ES) cell markers are molecules specifically expressed in ES cells. ES cell markers reported previously including transcription factors, receptors, adhesion molecules and so on, are involved in the mechanism of self-renew and differentiation initiation of ES cells. Approaches such as monoclonal antibody technique, transcriptomics technique and proteomics technique have been used to screen for ES cell markers. ES cell markers play a key role in characterization and isolation of ES cells and elucidation for the mechanism of self-renewal in ES cells, which can finally accelerate the clinical application of ES cells. In this review, we discussed the technology of identification of ES cell markers and the possible function of reported markers to date.

Key words embryonic stem cells; molecular markers; self-renew

Received: March 20, 2008 Accepted: April 30, 2008

This work is supported by the National Key Scientific Research Program of China (No.2007CB947800)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88206961, E-mail: zhangming_ls@zju.edu.cn