

激物引发特异的生理应答。有趣的是, BRCA1 也能结合泛素水解酶 BAP1 阻碍蛋白的降解^[45]。因为 BAP1 和 BARD1 都能结合 BRCA1 上的 RING 锌指结构域, 所以竞争性地调控了泛素介导的蛋白降解过程。

总之, DNA 损伤发生后, BRCA1 迅速产生应答, 引起细胞周期的阻滞, 使得细胞能有充足的时间完成修复过程; 同时 BRCA1 直接或间接地参与了 DNA 的修复过程, 并作为转录调控因子, 改变染色体的构象, 调控损伤诱导的相关基因的表达和活性, 以协同参与细胞周期的调控和执行 DNA 的修复功能; 另外, BRCA1 还可通过参与泛素化过程降解多余的效应分子, 并且在修复完成后, 恢复细胞内的代谢和生理平衡。

虽然经历 10 余年的研究, 关于 BRCA1 蛋白应答 DNA 损伤多阶段效应的过程已经被普遍认知, 但是其精确的调控机制仍需进一步探讨。随着认识的逐步深入, 寻找这些过程中的关键靶分子将为治疗与 BRCA1 相关的癌症提供了新的思路。针对这些过程中关键性的事件设计相应的治疗方案, 将为 BRCA1 相关的癌症治疗提供广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Novak k. , 2002, *Nature Reviews Cancer* , **2**: 483.
- [2] Wu L C. , et al. , 1996, *Nat Genet* , **14**: 430 - 440.
- [3] Koonin E V. , et al. , 1996, *Nat Genet* , **13**: 266 - 268.
- [4] Heidi G E. , 2001, *Hum. Mol. Genet.* , **10**: 1995 - 2011.
- [5] Hogervorst F B L. , et al. , 1995, *Nature Genet* , **10**: 208 - 212.
- [6] Xu X. , et al. , 1999, *Molec. Cell* , **3**: 389 - 395.
- [7] Venkitaraman A R. , 2001, *J. Cell Sci.* , **114**: 3591 - 3598.
- [8] Burma S. , et al. , 2001, *J. Biol. Chem.* , **276**: 42462 - 42467.
- [9] Cortez D. , et al. , 1999, *Science* , **286**: 1162 - 1166.
- [10] Xu B. , et al. , 2002, *Cancer Res.* , **62**: 4588 - 4591.
- [11] Lee J S. , et al. , 2000, *Nature* , **404**: 201 - 204.
- [12] Yarden R I. , et al. , 2002, *Nat Genet* , **30**: 285 - 289.
- [13] Furnari B. , et al. , 1997, *Science* , **277**: 1495 - 1497.
- [14] Lopez-Girona A. , et al. , 1999, *Nature* , **397**: 172 - 175.
- [15] Sanchez Y. , et al. , 1997, *Science* , **277**: 1497 - 1501.
- [16] Matsuoka S. , et al. , 1998, *Science* , **282**: 1893 - 1897.
- [17] Khanna K K. , et al. , 2001, *Nat Genet* , **27**: 247 - 254.
- [18] Venkitaraman A R. , 2002, *Cell* , **108**: 171 - 182.
- [19] Kowalczykowski S C. , 2000, *Trends Biochem. Sci.* , **25**: 156 - 165.
- [20] Baumann P. , et al. , 1996, *Cell* , **87**: 757 - 766.
- [21] Scully R. , et al. , 1997, *Cell* , **88**: 265 - 275.
- [22] Chen J. , et al. , 1998, *Mol. Cell* , **2**: 317 - 328.
- [23] Wang Y. , et al. , 2000, *Genes & Dev.* , **14**: 927 - 939.
- [24] Neish A S. , et al. , 1998, *Nucleic Acids Res.* , **26**: 847 - 853.
- [25] Yarden R I. , et al. , 1999, *PNAS* , **96**: 4983 - 4988.
- [26] Pao G M. , et al. , 2000, *PNAS* , **97**: 1020 - 1025.
- [27] Bochar D A. , et al. , 2000, *Cell* , **102**: 257 - 265.
- [28] Cantor S B. , et al. , 2001, *Cell* , **105**: 149 - 160.
- [29] Anderson S F. , et al. , 1998, *Nat Genet* , **19**: 254 - 256.
- [30] Ouchi T. , et al. , 1998, *PNAS* , **95**: 2302 - 2306.
- [31] Houvras Y. , et al. , 2000, *J. Biol. Chem.* , **275**: 36230 - 36237.
- [32] Ouchi T. , et al. , 2000, *PNAS* , **97**: 5208 - 5213.
- [33] Fan S. , et al. , 1999, *Science* , **284**: 1354 - 1356.
- [34] Somasundaram K. , et al. , 1997, *Nature* , **389**: 187 - 190.
- [35] Jin S. , et al. , 2000, *Oncogene* , **19**: 4050 - 4057.
- [36] Amundson S A. , et al. , 1998, *Oncogene* , **17**: 2149 - 2154.
- [37] Fan W. , et al. , 2002, *J. Biol. Chem.* , **277**: 8061 - 8067.
- [38] Zheng L. , et al. , 2000, *Mol. Cell* , **6**: 757 - 768.
- [39] Li S. , et al. , 2000, *Nature* , **406**: 210 - 215.
- [40] Kleiman F E. , et al. , 1999, *Science* , **285**: 1576 - 1579.
- [41] Kleiman F E. , 2001, *Cell* , **104**: 743 - 753.
- [42] Hashizume R. , et al. , 2001, *J. Biol. Chem.* , **276**: 14537 - 14540.
- [43] Ruffner H. , et al. , 2001, *PNAS* , **98**: 5134 - 5139.
- [44] Garcia-Higuera I. , 2001, *Mol. Cell* , **7**: 249 - 262.
- [45] Jensen D E. , 1998, *Oncogene* , **16**: 1097 - 1112.

真核细胞的核纤层及其相关结构的研究*

李艺松 李俊纲

(华东师范大学生命科学学院 上海 200062)

摘 要 核纤层由 A 和 B 两种核纤层蛋白及核纤层蛋白结合蛋白组成。越来越多的证据显示: A、B 两种核纤层蛋白与内核膜蛋白在细胞完成各项生理功能过程中发挥着重要的作用, 如: 细胞核的装配、遗传物质的复制、转录以及维持细胞结构和

* 国家自然科学基金(No. 30270160)资助项目。
联系人: E-mail: fkgu@bio.ecnu.edu.cn

功能的完整性等。本文综述了近几年的最新研究成果,其中包括:对新发现的大量的内核膜蛋白的鉴定,核纤层蛋白和内核膜蛋白在细胞核的装配和间期细胞中的独特作用,同时从细胞生物学角度探讨了核纤层蛋白的突变与疾病的关系,为真核细胞核纤层及其相关结构的进一步研究提供了重要线索。

真核细胞的核被膜(nuclear envelope NE)是由内、外核膜,核孔复合体(nuclear pore complexes NPCs)及核纤层蛋白组成的纤维网络结构。外核膜属于粗面型内质网的一部分,而内核膜属于一种特殊的内质网亚区,有独特的蛋白质组成。内核膜特有的蛋白与核纤层纤维及染色质特异性结合。核纤层的切面呈片状结构^[1],一般厚10-20nm,最厚可达30-100nm^[2]。本实验室研究发现,它是核骨架中最稳定的部分,在休眠细胞中,即使其他细胞骨架发生改变,核纤层的结构依然保持完整^[3]。核纤层由A、B两种核纤层蛋白及其结合蛋白组成,大多数的结合蛋白属于内核膜整合蛋白。不同类型及不同分化状态的细胞中核纤层蛋白的种类和比例均不相同。大多数无脊椎动物只有一个核纤层蛋白基因,转录形成一个mRNA。但果蝇例外,有两个核纤层蛋白基因,各自独立转录成一个mRNA。脊椎动物有三个核纤层蛋白基因:LMNB1编码核纤层蛋白B1,LMNB2编码核纤层蛋白B2和B3,LMNA编码形成四个异构体,包括核纤层蛋白A,A Δ 10,C1和C2^[4]。核纤层蛋白及内核膜蛋白在核装配、DNA复制和转录、维持细胞核的完整等方面发挥着重要作用。越来越多的证据显示,A、B两种核纤层蛋白及其结合蛋白在核组装及细胞分裂间期发挥着独特的作用。研究核纤层蛋白的组装及其功能对于揭示许多遗传疾病发生的机理具有重要意义。

一、后生动物核孔复合体的组装

三种NPCs蛋白,即Nup153、RanBP2和Tpr及内核膜蛋白在NE的装配中所起的作用各不相同。Nup153和RanBP2分别是NPC结构中核篮和胞质纤维的组成成分^[5]。在RanGTP的调控下,Nup153与参与输入和输出活动的受体相互作用,在NPC的核质面和胞质面穿梭运动。Nup153在NPC的形成及定位过程中也发挥着重要作用。研究发现:Nup153和RanBP2的装配时间(细胞进入分裂后期6-8分钟后)与两种内核膜蛋白——即emerin(II型整合膜蛋白,编码基因位于Xq28染色体上)和核

纤层蛋白B受体(lamin B receptor LBR)一致^[6]。这就为核孔及NPCs的快速再装配过程的顺利完成提供了物质保证。另一种NPCs蛋白,Tpr的相对分子量为265KDa,野生型的Tpr是连接在NPC核篮上的纤维的组成成分,这些纤维能伸入核内近100-350nm的地方,散布在弥散着染色质的空间里。通过对哺乳动物Tpr突变产物的研究,发现:Tpr与mRNA的输出活动有关。通过对Mlp1和Mlp2(Tpr在酵母中的两种同源物)的观察,发现:Tpr提供了通往NPC的物质运输的通道。此外,Tpr通过将端粒结合因子yKu70固定在NE上,抑制端粒基因的转录。Tpr在细胞分裂后期聚集在NPC上,对于核输入活动的重建至关重要^[6]。以上研究表明: NPC的几种重要组分(Nup153和RanBP2)的定位情况将直接影响NE的重建,而构成NPC内部结构的其他几种蛋白,如Tpr和核纤层蛋白,只有在NE完成装配后才开始被不断输入进来。

二、核纤层蛋白与疾病

1. 核纤层蛋白B与激酶A锚定蛋白及相关分子的结合

在NE装配中,有两种NE结合蛋白,即HA95和激酶A锚定蛋白149(A-kinase anchoring protein149 AKAP149),影响核纤层蛋白B(laminB)在NE上的装配。尽管HA95不是整合膜蛋白,却是NE的稳定成分,哺乳动物细胞中,可与laminB免疫共沉淀^[7]。AKAP149也是NE的稳定成分,正向调控laminB在NE上的组装^[8]。在体外,laminB的目标定位及装配受染色质结合蛋白磷酸酶1(protein phosphatase1 PP1)的影响^[9]。PP1可以从laminB有丝分裂特异性位点移走磷酸酯,导致核纤层蛋白的聚合和装配^[4]。间期细胞内,AKAP149的存在会影响PP1在NE上的装配^[9]。将AKAP149的PP1结合区转染到Hela细胞中,PP1与内源性的AKAP149的结合被瓦解。同时,laminB装配到NE上的过程失败,结果细胞反向调控编码laminA的基因。由于laminA无法替代缺失的laminB,细胞开始

凋亡^[8]。该现象说明:哺乳动物细胞中,装配起来的 laminB 对于维持细胞活性具有重要意义。对秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)^[10]和果蝇^[11]的研究也得出了相同的结论。而对小鼠细胞的研究发现:lamin A 不是细胞生存的基本要素^[12]。这些发现证明:lamin A 和 laminB 在细胞核中的作用是完全不同的。

2. 核纤层蛋白的作用

对秀丽隐杆线虫和果蝇的研究显示,laminB 是生命持续的必然物质。秀丽隐杆线虫只有一个 lamin 基因,lmn-1,除精子外,存在于所有细胞的核周区域^[10]。秀丽隐杆线虫的核纤层蛋白也存在于胚胎细胞和一些成熟细胞的核内部,与哺乳动物 BHK-21 细胞内大部分的 laminA 定位于核内部相一致。经 RNA 干扰调节后,秀丽隐杆线虫细胞内的 lamin 被耗尽,引起胚胎在 100-200 细胞阶段死亡,与母体 lamins 的耗尽同步^[10]。在体内,lamins 的丢失可使核的形状发生快速变化:染色体非均匀地分配到子核中,后期染色体发生搭桥,NPCs 异常聚集^[10]。果蝇的核纤层蛋白 Dm₀ 含量减少 80% 后,其胚胎细胞内也发生了类似的变化^[11]。值得注意的是,核纤层蛋白还与果蝇卵母细胞的背腹极性有关,因为 Dm₀ 的突变引起编码 Gurken(一种变形生长因子的同系物)的 mRNA 发生错误定位^[13]。尽管现在还不清楚 mRNA 定位与 lamin 功能间的作用机制,但这一重要发现显示:lamin 可能通过影响基因表达和发育必需因子的正常水平来影响发育。

核纤层蛋白结合多肽 2 (lamina-associated polypeptide2 LAP2)是哺乳动物细胞膜锚定蛋白中最大的一类异构体,可单独地或结合‘germ-cell-less’(GCL)转录抑制子,转录抑制 E2F-DP 调控的基因^[14]。GCL 与 LAP2 β 共同定位在 NE 上,在体外,它能与 LAP2 直接相连^[14]。GCL 是继 laminB,BAF 和 DNA 后,能与 LAP2 β 进行特异性结合的第四种组分,与转录活化子 E2F-DP 的 DP₃ 亚单位相结合抑制转录^[15]。当 LAP2 β 和 GCL 同时表达时,能抑制 E2F-DP 活化信号基因的转录。最近发现越来越多的转录因子:GCL、Oct-1 和 pRb 等,或与核纤层共同定位,或与锚定在核纤层上的蛋白相互作用^[15,16]。这些发现有助于我们了解 LAP2 β 、RFBP 和其他内核膜蛋白调控基因表达的分子机制,以及它们在核装配及结构上发挥的作用。

3. 核纤层蛋白的突变与疾病发生

Izumi 等^[17]在此基础上检测了在体外能阻断核纤层蛋白组装或装配的核纤层蛋白突变物的体内效果。将缺少氨基末端或 CaaX 的 laminA 转染到 CHO 细胞中时,内源性的 laminA/C 结构发生瓦解,但对 NE 上的 B 型 lamin 没有影响。同样,缺少 CaaX 结构的 laminB1 的表达产物,也会破坏 A 型 lamin 在 NE 上的定位,但对内源性的 laminB 的定位没有影响。由于 laminA 和 laminB 的突变物都选择性地破坏内源性 laminA 的定位,据此推测, A 型 lamins 可能比 laminB 有更高的周转率^[17]。缺少螺旋型棒状区的 laminB1,在体外可破坏 laminA 和 laminB 的组装或聚合,当它被转染到细胞中时,细胞的整个 NE 将发生变形,同时,几种内核膜蛋白或发生错误定位或聚集成束^[18]。这些现象进一步证实:核纤层蛋白对于核形状的维持和其他 NE 蛋白的锚定或定位发挥着重要作用。

1999 年和 2000 年,对核纤层蛋白的研究有了突破性的进展,有报道称 A 型 lamin 的突变能引发许多疾病^[19],尽管 A 型 lamin 在大多数的成熟细胞中表达,但它的点突变可引发遗传性疾病,影响骨骼肌、心脏、肌腱或脂肪组织。例如 Emery-Dreifuss 肌肉营养不良障碍 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy EDMD),这种疾病主要影响骨骼肌,心脏传导系统和肌腱。LMNA 上的突变可导致心脏疾病^[20]或一种少见的部分脂肪代谢障碍^[21]。研究人员用培养的细胞系表达了几种这样的突变体^[22-24],以此区分引发疾病的不同的 laminA。Worman 等将编码 15 中不同疾病的突变的 laminA 的 cDNA 转染到 C2C12 成肌细胞中,大部分突变体正常定位;然而,其中的 4 个(N195 \rightarrow K, E358 \rightarrow K, M371 \rightarrow K 和 R386 \rightarrow K),部分错误定位在小的核内灶上,部分分散于核质中。这些细胞内,emerin(而非 laminB 或 LAP2 β)与 laminA 的突变灶共同定位^[22]。利用小鼠敲除 LMNA 的细胞系,Raharjo^[23]等发现:核纤层蛋白突变体 L530 \rightarrow P 和 L85 \rightarrow R 在 NE 上正常定位,但破坏了 emerin 在 NE 上的定位。突变体 L530 \rightarrow P 和 L85 \rightarrow R 分别引起常染色体显性的 EDMD 和心肌膨大两种疾病^[19]。在体外,L530 \rightarrow P 和 L85 \rightarrow R 与 emerin 的结合能力降低,这说明:由于 emerin 在 NE 上的无效定位将导致疾病的发生。Vigouroux 等^[25]利用脂肪代谢障碍病人的初级成纤维细胞研究了 NE 上这些特定的 LMNA 突变体的作用。LMNA 的突变体 R482 \rightarrow Q 或 R482 \rightarrow W(即 R482 \rightarrow Q/W)是 Dunnigan 型家族性部分脂肪代谢

障碍(familial partial lipodystrophy FPLD)中最常见的突变,这是一种常染色体显性疾病,特点是四肢缺少皮下脂肪,躯干、颈部及面部脂肪发生堆积^[25]。FPLD病人的初级成肌细胞具有成对染色体并能正常分裂,但对压力的承受力差。这些细胞的核被膜发生变形,虽然含有A型核纤层蛋白和emerin,但缺乏其他几种正常的核被膜蛋白,例如laminB, LAP2 β 和核膜孔蛋白。但是,当构建的携带有同样突变的laminA转染到COS细胞中时,这些细胞的NE结构未发生上述的变化^[24]。这说明:lamin突变使病人发病是一个长期累积作用的结果,当这样的突变只经历了短暂的表达时,是会产生明显的效果的。

三、内核膜蛋白

核纤层蛋白与内核膜上的蛋白相互作用,将lamin纤维紧紧地连接在内核膜上。目前只发现了

内核膜众多蛋白中的一小部分,包括LBR、LAP1和LAP2的几种异形体,emerin、MAN1、otefin和nurim^[16,26,27]。这些蛋白中的大部分与A或B型核纤层蛋白直接相连,并与染色质相互作用(图示)。其中,nurim有5个跨膜区,MAN1有2个跨膜区。LAP1的三种异形体(LAP1A、LAP1B、LAP1C),emerin和LAP2中的至少四种异形体($\beta, \epsilon, \delta, \gamma$)属于II型整合膜蛋白,它们都有一个向核的碳末端和一个跨膜区,但LAP1的异形体与A型lamin优先结合,LAP2 β 与B型lamin优先结合,emerin则可与两者相结合。LAP2 α 与LAP2的其他异形体仅仅在N末端结构上保持一致。与LAP2 β 不同,LAP2 α 位于核的内部并与A型lamins形成复合体。LAP2的所有异形体,emerin和MAN1都属于一个蛋白家族,其共同特征是在近N末端有一个43个残基的‘LEM’区,该区域在与一种染色体蛋白——自动整合因子阻抑物(BAF)的结合中发挥作用。因此,与染色质相连的LEM区域蛋白,LBR和lamins可能

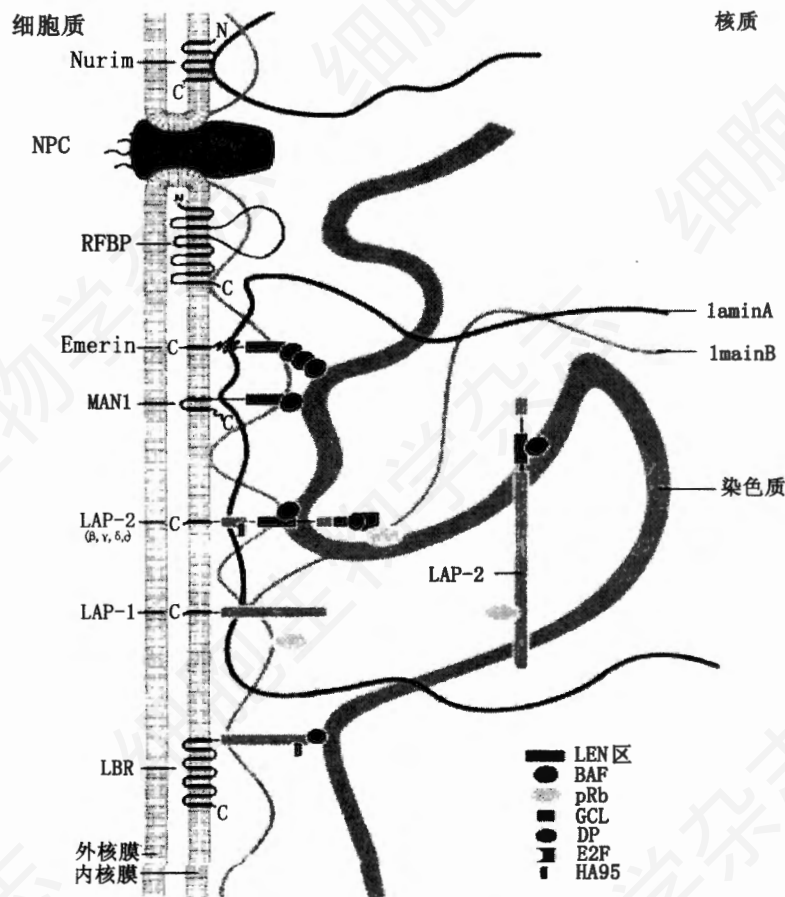


图 内核膜蛋白、核纤层蛋白及其结合蛋白相互关系模式图
(引自 Stephen L. Maidment and Juliet A. Ellis 2002)

也参与了染色质更高级结构的形成。LAP2 上的 LEM 区能调节其与一种二聚体的 DNA 结合蛋白——BAF 的结合^[28,29]。无论在体内或体外,emerin 上的 LEM 区均能调节其与 BAF 的结合,这一现象说明:这种相互作用在生理上是相关的。目前已弄清了 LAP2 和 emerin 的 LEM 区的结构模型^[30],它含有一个螺旋状弯曲,紧接着是两个被一个具 12 残基环状结构分隔开的螺线形结构。LEM 区具有种属上的保守性。当前已知的含有 LEM 区的蛋白中,LAP2 是唯一一个同时拥有一个 LEM 区和一个类 LEM 区的蛋白,这两个区域分别与 BAF 和 DNA 相结合。LAP2 的所有异形体都有这两种类型的区域,它们在蛋白中占据着相邻的位置,中间被一段很短的连接子隔开,独立发挥作用,但 LAP2 与 BAF 的亲合性会受各异形体上不同的可变区的影响^[28]。核纤层蛋白,核纤层蛋白结合蛋白及染色质间错综复杂的关系及它们在核装配中的作用已成为研究间期细胞核构造和功能的主要课题。

近几年,又发现了许多新的内核膜蛋白。这些蛋白包括:环指结合蛋白(RFBP)、luma、mesprins/myne-1 和 Unc-50-like(UNCL),这些蛋白能否与核纤层蛋白结合尚未可知。RFBP 有 9 个跨膜区,是所有已知核膜蛋白中最多的一个。RFBP 定位在 NE 上,可抑制内核膜上与 SWI2/SNF2 相关的转录因子发挥作用,恢复染色质的修饰机能^[31];另一种整合膜蛋白,luma,有 3-4 个跨膜区,相对分子量 45KDa,当转染到 COS 细胞中时,定位在核的边缘。功能不详;整合膜蛋白 Unc-84 和 Unc-83 是在秀丽隐杆线虫中发现的,作用是在细胞的一定的发育时期,介入核的迁移运动^[32]。在体外,Unc-83 和 Unc-84 直接相连,说明正是这种相互作用使它们共同定位在 NE 上^[33]。另一种新的内核膜蛋白——UNCL,是在寻找秀丽隐杆线虫中的 Unc-50 在哺乳动物细胞内类似物的研究中发现的^[34]。UNCL 有 5 个跨膜区,由于它在氨基末端有一个 RNA 识别位点(RRM),在体外能与多 G 的 RNA 相连。UNCL 的 RRM 位于 LEM 区的下游,该区域是否能与 BAF 和 DNA 结合尚未得到证实。有报道称 UNCL 在哺乳动物中调节烟碱酸、胆素受体的装配,UNCL 在植物和酵母细胞中具保守性。UNCL 在核内可能还有更重要的但目前尚不知道的作用;Nesprin 代表了内核膜上整合膜蛋白的一个新的家族^[35],它的突变可引发遗传性的椭圆形红细胞症^[36]和杜兴氏营养不良^[37]。在内核膜上发现 nesprins 意味着:肌动

蛋白结合蛋白可能在核内部起到信号或结构上的作用。由于 mRNA 的不同拼接及翻译起始位点的不同^[35],人类的 *nesprin-1* 和 *nesprin-2* 基因表达时,可产生几种具组织特异性的异形体。C2C12 成肌细胞和血管平滑肌细胞中,内源性的 *nesprin-1* 与 LAP1, lamins 和 emerin 共同定位在 NE^[35]。*nesprin-1* 的一个异形体, *nesprin-1 α_2* , 与 *myne-1* 是同一物质,因其在横纹肌与平滑肌的高表达而得名。与 UNCL 类似, *myne-1/nesprin-1 α_2* 有一个 LEM 或类 LEM 区,但尚未证实它与 BAF 或 DNA 结合; *myne-1/nesprin-1 α_2* 的另一个异构体, *syne-1*, 是在有关 MuSK(在位于神经肌肉交汇处的肌细胞内表达的一种酪氨酸激酶受体)的研究中发现的^[38]。它们之间的生物学联系尚不清楚,因为 MuSK 和 *nesprin* 分别位于细胞表面和细胞核,但是,信号诱导的细胞分裂可能释放 MuSK,使它发生易位并与 *nesprin* 相互作用。因为它们在肌肉中表达并可能涉及神经元的联络,核膜蛋白中的 *nesprin* 家族的病变可能是 EDMD 病人细胞发生功能性瓦解的原因。

四、展 望

真核细胞核纤层及其相关结构的研究发展十分迅速,主要集中在新的内核膜蛋白的确定,及它们与核纤层蛋白的相互作用等。随着这些相互关系的日益明朗,最终会揭开核纤层蛋白及其结合蛋白功能这块神秘的面纱。目前研究的重点是揭示内核膜蛋白在核装配中的作用,A、B 两种核纤层蛋白不同的装配机制,内核膜蛋白在基因表达中可能扮演的角色,以及核内是否存在以肌动蛋白和核纤层蛋白为作用底物的信号复合体等。

参 考 文 献

- [1] 杨振云等,1999,华东师范大学学报(自然科学版),11: 112-115.
- [2] 翟中和,2000,《细胞生物学》,274-280.
- [3] 杨振云等,2001,动物学研究,22:85-87.
- [4] Stuurman N. et al.,1998, *J Struct Biol*,122:42-66.
- [5] Stoffler D. et al.,1999, *Curr Opin Cell Biol*,11:391-401.
- [6] Haraguchi T. et al.,2000, *J Cell Sci*,113:779-794.
- [7] Martins S. B. et al.,2000, *J Cell Sci*,113:3703-3713.
- [8] Steen R. L. and Collas P.,2001, *J Cell Biol*,153:621-626.
- [9] Steen et al.,2000, *J Cell Biol*,150:1251-1262.
- [10] Liu J. et al.,2000, *Mol Biol Cell*,11:3937-3947.
- [11] Lenz-Bohme B. et al.,1997, *J Cell Biol*,137:1001-1016.

- [12] Sullivan T. et al., 1999, *J Cell Biol*, **147**:913-920.
- [13] Guillemain K. et al., 2001, *Nat Cell Biol*, **3**:848-851.
- [14] Nili E. et al., 2001, *J Cell Sci*, **114**:3297-3307.
- [15] de la Luna S. et al., 1999, *EMBO J*, **18**:212-228.
- [16] Cohen M. et al., *Trends Biochem Sci*, **26**:41-47.
- [17] Izumi M. et al., 2000, *Mol Biol Cell*, **11**:4323-4337.
- [18] Schirmer E. C. et al., 2001, *J Cell Biol*, **153**:479-489.
- [19] Bonne G. et al., 2000, *Ann Neurol*, **48**:170-180.
- [20] Jakobs P. M. et al., 2001, *J Card Fail*, **7**:249-256.
- [21] Nagano A. and Arahata K., 2000, *Curr Opin Neurol*, **13**:533-539.
- [22] Östlund C. et al., 2001, *J Cell Sci*, **114**:4435-4445.
- [23] Raharjo W. H. et al., 2001, *J Cell Sci*, **114**:4447-4457.
- [24] Holt I. et al., 2001, *Eur J Hum Genet*, **9**:204-208.
- [25] Vigouroux C. et al., 2001, *J Cell Sci*, **114**:4459-4468.
- [26] Worman H. J. and Courvalin J., 2000, *J Membr Biol*, **177**:1-11.
- [27] Dechat T. et al., 2000, *J Struct Biol*, **129**:335-345.
- [28] Shumaker D. K. et al., 2001, *EMBO J*, **20**:1754-1764.
- [29] Furukawa K., 1999, *J Cell Sci*, **112**:2485-2492.
- [30] Cai M. et al., 2001, *EMBO J*, **20**:4399-4407.
- [31] Mansharamani M. et al., 2001, *J Biol Chem*, **276**:3641-3649.
- [32] Malone C. J. et al., 1999, *Development*, **126**:3171-3181.
- [33] Starr D. A. et al., 2001, *Development*, **128**:5039-5050.
- [34] Fitzgerald J. et al., 2000, *Brain Res*, **877**:110-123.
- [35] Zhang Q. et al., 2001, *J Cell Sci*, **114**:4485-4498.
- [36] Delaunay J. et al., 1995, *FEBS Lett* **369**:34-37.
- [37] Blake D. J. and Kroger S., 2000, *Trends Neurosci*, **23**:92-99.
- [38] Apel E. D. et al., 2000, *J Biol Chem* **275**:31986-31995.

间充质干细胞研究新进展

王承艳 苗振川 丰美福*

(中国科学院动物研究所生物膜与膜生物技术国家重点实验室 100080 北京)

摘要 骨髓中存在着一一种多潜能的间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)。其在体内分布广泛,易分离,能在体外大量扩增,并具有强大的可塑性,除能在体内、外诱导分化形成骨、软骨、脂肪、神经胶质等细胞以外,最新的研究结果表明还能分化形成包括血液、内皮、肝实质细胞以及视网膜等几乎三个胚层的细胞。由于间充质干细胞跨越了人胚胎干细胞所面临的伦理问题,这使得间充质干细胞在细胞治疗及组织工程等方面具有其他组织干细胞不可比拟的优势。

关键词: 间充质干细胞 可塑性 诱导分化

骨髓间充质干细胞是至今研究得最为广泛的组织干细胞(Adult Stem Cells/Somatic Stem Cells),至少能分化形成10种组织的细胞,如成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等。近年来,随着组织干细胞研究的兴起,特别是对组织干细胞可塑性(Plasticity)的深入研究,使得间充质干细胞的发育潜能,体外诱导分化、分离、筛选方法等的研究有了突破性进展。同时,由于间充质干细胞在机体内分布广泛,易于获得,并能在体外大量扩增,因此成为一种特别的组织干细胞群越来越引起人们的关注。

本文对间充质干细胞的分布、分离方法、可塑性、分化调控机制以及潜在的临床应用等方面的最新研究进展作一综述。

一、间充质干细胞的分布

骨髓中存在大量的间充质干细胞,成为开展间

充质干细胞研究最主要的来源。近两年,骨髓以外的间充质干细胞也不断被发现。首先,不同时期的造血器官、卵黄囊、主动脉-生殖嵴-中肾区、胎肝、脾等都有间充质干细胞的存在,发挥支持造血功能。2001年,赵春华的研究组从胎肝中分离到间充质干细胞,发现其与骨髓来源的间充质干细胞具有相同的分化潜能、表型以及生物学性状^[1]。另外,从狗的外周血中分离到具有间充质干细胞性质的一类细胞^[2],Erices等也从人的脐血中得到此类细胞^[3]。

同时,人们也开始探索造血系统以外的组织中是否存在此类多潜能细胞。Baric等从骨滑膜组织,Young从胚胎、成人以及老年人的肌肉、真皮组织中分离到间充质干细胞^[4,5]。因此人们认为这种成纤维细胞样的,具有多种分化潜能的间充质干细胞广泛存在于造血系统以及结缔组织中。

* 通讯作者。E-mail: fengmf@panda.ioz.ac.cn