

科研综述

转录因子Nanog ——干细胞多潜能性的卫士 和生殖细胞形成的必需因子

多潜能细胞 (pluripotent cells) 是干细胞的一种，主要为胚胎干细胞，具有分化为任意细胞的潜在本领。



图片来源:Rubber Ball

多潜能细胞的这一“特异功能”，归功于其所特有的转录本受到一些关键调节因子的调控。转录因子 (transcription factor)

Nanog一直被认为是这样一类掌控细胞多潜能性的重要因子，但最新研究表明这一说法有待商榷。研究结果显示，Nanog更像是阻止多潜能细胞过早分化的卫士，在生殖细胞的形成过程中也扮演着重要角色，而对于干细胞的自我复制却并非必不可少。

之前的报道多认为，Nanog蛋白的缺失或表达量下降会导致多潜能细胞发生分化，意味着其多潜能性的丧失。Chambers及其同事则着重探讨了细胞的多潜能性在Nanog缺失时是否依旧存在。他们建立了小鼠胚胎干细胞系，并对其进行基因改造，使绿色荧光蛋白 (GFP) 整合到其内源Nanog基因中得以表达。通过荧光检测，他们发现约有20%的小鼠胚胎干细胞并不表达GFP (即不表达内源的Nanog基因)，但仍具有未分化状态的分子标记。更令人啧啧称奇的是，GFP阴性的细胞可以分裂，进而又形成能够表达GFP的克隆，这说明Nanog表达的缺失是可逆的。但与GFP阳性细胞相比，GFP阴性细胞会产生更多的分化细胞。因此，多潜能细胞在Nanog表达量很低或根本不表达Nanog时更倾向于发生分化，但却不是必定发生分化，仍能通过自我复制产生新的全能细胞。

Chambers等又观察了剔除掉Nanog基因的小鼠胚胎干细胞系。在这种完全不表达Nanog的多潜能细胞中，的确有更大量的细胞发生了分化，但保持未分化状态的细胞克隆仍能形成，这进一步证实了Nanog对于维持细胞多潜能性的非必需性。

由于离体细胞系的培养环境相对单一且稳定，而细胞真正生长活动的体内环境则受到多种因素的影响，人们不禁要质疑，这些在体外细胞实验中得到的新发现能否在复杂的生物体内部环境中得到验证。为了解决这一疑问，Chambers及同事构建得到一种嵌合小鼠胚胎，由Nanog^{-/-}干细胞（Nanog基因缺失的纯合体干细胞）和胚胎发育早期的正常野生型胚胎所组成。在这种胚胎中，完全敲除Nanog基因的干细胞会发出绿色荧光，因而在荧光显微镜下很容易和野生型胚胎细胞区分开来。观察发现，在小鼠胚胎发育的第12.5天（E12.5），发出绿色荧光的Nanog^{-/-}细胞遍布于整个胚胎，已经分化成为多类不同细胞，并且这些Nanog^{-/-}细胞在出生后的幼鼠中也能检测到。研究人员因此再次证实，胚胎干细胞即使离开了Nanog的帮助也能维持其多潜能性并保证

胚胎的正常发育。

这一研究的另一重要发现是揭示了Nanog在生殖细胞发育过程中发挥的作用。在原始生殖细胞（primordial germ cells, PGCs）转为生殖细胞的过程中，基因表达的调控会发生翻天覆地变化，而此时正是Nanog大显身手的关键时刻。研究人员发现，在小鼠胚胎发育的第11.5天（E11.5），Nanog^{-/-}细胞开始停下了向生殖细胞发育的脚步，说明Nanog在这以后的PGC发育过程中发挥着不可取代的作用。为了全面地证实这一推断，研究人员进而反其道而行之，通过同源重组修复Nanog^{-/-}细胞的一个等位基因，使得PGC的发育能顺利地通过E11.5这道关卡。

鉴于此，研究人员们认为，Nanog的表达与否并不是干细胞全能性的开关装置，它的作用机制更像是一个通过量变来实现电路调节的变阻器：Nanog的表达水平越高，多潜能细胞发生分化的可能性就越小。另外值得注意的是，Nanog在PGCs发育过程中的必需阶段及其在早期胚胎表达的时间段，都是细胞的基因表达调节发生大范围调整的时候。研究人员据此猜想，Nanog是在细胞基因表达调节的动荡时期设定细胞状态的重要因子。

参考文献

- [1]Chambers, I. et al. Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. Nature 450, 1230–1234 (2007)
- [2]Spivakov, M. & Fisher, A. G. Epigenetic signatures of stem-cell identity. Nature Rev. Genet. 8, 263–271 (2007)
- [3]Sasaki, H. & Matsui, Y. Epigenetic events in mammalian germ cell development: reprogramming and beyond. Nature Rev. Genet. 9, 129–140 (2008)

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200802/nrg2306.html>