

文章编号:1004-0374(2005)01-0019-06

· 评述与综述 ·

胚胎干细胞诱导分化的研究进展

赵 明,任彩萍*

(中南大学肿瘤研究所,长沙 410078)

摘 要: 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)因其具有自我更新能力和发育的多能性,成为当前医学研究的热点。ESC 不但可以自发分化,而且在诱导因素作用下可以定向分化为某一种特定的成熟细胞。因此,ESC 在移植医学、发育生物学等领域有着广阔的应用前景。本文对几种定向诱导 ESC 分化的策略进行了综述。

关键词: 胚胎干细胞; 诱导分化; 细胞因子

中图分类号: Q813; Q254 文献标识码: A

The progress in studies on induced differentiation of embryonic stem cell

ZHAO Ming, REN Cai-Ping*

(Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Embryonic stem cell (ESC) has self-renewal capability and developmental pluripotency, which makes it a hot spot of current medical research. ESC can differentiate spontaneously, while it also can differentiate into a certain kind of mature cells under induction. Therefore, ESC can be used in many fields such as transplantation medicine, developmental biology and so on. This review summarizes several strategies that can be used for inducing ESC to differentiate specifically.

Key words: embryonic stem cell; induced differentiation; cytokines

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)是从早期囊胚的内细胞团(inner cell mass, ICM)分离出来的一种多能细胞系;它能在体外长期不断自我更新,并保持多向分化潜能,可以分化为内、中、外三个胚层的几乎所有类型细胞。自1981年Evans和Martin用不同的方法首次成功分离得到小鼠ESC以来,小鼠ESC成为近20年人们用来研究发育分化、基因表达调控、基因治疗等最理想的模型,并且有大量研究表明,小鼠ESC可以在体外被诱导分化为绝大多数类型的成体细胞。1998年,Thomson等^[1]首次成功分离并建立人胚胎干细胞系,由此掀起了全球范围内的ESC研究热潮,产业化的前景初见端倪。人ESC不但提供了一个研究人类自身发育分化的良好机会,而且如果人ESC能像小鼠ESC一样可

以在体外诱导形成各种成体细胞,那么利用这些诱导分化形成的成熟细胞将有可能进行细胞和组织替代治疗包括糖尿病、帕金森氏病、老年性痴呆、心血管疾病和肿瘤等多种目前临床上难以治愈的疾病。

1 胚胎干细胞的生物学性质

ESC具有与早期胚胎细胞相似的形态结构:细胞体积小,核大,核浆比高,有一个或多个明显的核仁。在体外分化抑制性生长时,ESC呈克隆状生长,细胞界限不清,紧密聚集在一起,形似鸟巢,边缘清晰。未分化的人ESC表面SSEA-3、SSEA-4、TRA-1-60、TRA-1-81等呈阳性,而未分化的小鼠ESC表面仅SSEA-1抗原阳性。未分化ESC表达高水平的端粒酶、碱性磷酸酶、转录因子

收稿日期:2004-04-22;修回日期:2004-06-20

基金项目:国家自然科学基金项目(30200140)

作者简介:赵 明(1980—),男,硕士生;任彩萍(1972—),女,副教授,*通讯作者。

Oct-4;当ESC分化时,碱性磷酸酶表达呈弱阳性或阴性,表面抗原及Oct-4表达发生改变。ESC具有自我更新能力和多向分化潜能,一旦脱离饲养层细胞且培养基中无LIF(leukaemia inhibitory factor, LIF)等分化抑制剂存在的情况下,ESC会自发分化形成由分化细胞和未分化细胞组成的复合体——拟胚体(embryoid body, EB),它包含了三个胚层在内的所有组织细胞。

研究表明,ESC保持不断自我更新能力与多种转录调节因子有关。LIF是人们最初认识的因子,其通过LIF-gp130-Stat3信号途径调节鼠ESC保持自我更新和全能性。LIF可与ESC表面低亲和力LIF受体(LIFR)结合,使其活化成为高亲和力受体,后者再与细胞因子亚单位gp130结合形成LIFR/gp130复合体,该复合体进一步活化Ras、细胞外调节激酶1/2(extracellular regulated kinase1/2, Erk1/2)、Janus激酶(Janus kinase, Jak)及信号转导子和激活子转录因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3),从而抑制鼠ESC分化。LIF单独作用不能完全抑制ESC的分化,并且对于人ESC,LIF不能发挥同样的抑制作用。Oct-3/4是未分化的ESC自身表达的表面抗原,它们也具有抑制ESC分化的作用,但是其作用机制仍需依赖LIF-gp130-Stat3信号途径^[2]。此外,研究发现,nanog因子作为一种同源结构蛋白在多潜能ES和EG细胞中表达,当细胞发生分化时表达下调。nanog可以抑制ESC分化,而不依赖LIF-gp130-Stat3信号途径,在保持ESC的全能性方面发挥重要作用。nanog的作用机制目前尚未明确,其中一个可能的机制是转录抑制促进分化的基因,如,GATA4和GATA6^[3-4]。在去除抑制分化的因素后ESC可聚集形成EB,EB又继续分化成为许多特定的细胞系,如心肌细胞、造血前体细胞、神经细胞、骨细胞等;但是这种分化是自发不可调节的,且获得的是多种细胞的混合物。因此,如何定向诱导ESC分化产生特定的、成熟组织细胞的研究工作就显得尤为重要。

2 ESC的诱导分化

ESC的诱导分化是目前研究的热点,人们通过不同的途径来实现这个目的。目前主要包括:外源性生长因子诱导ESC分化、转基因诱导ESC分化、通过将ESC与其他细胞共培养的方式诱导ESC分化等。

2.1 细胞/生长因子诱导ESC分化

目前在发育学方面研究比较深入的诱导因子主

要有:维甲酸(retinoic acid, RA)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)等。

2.1.1 RA诱导ESC分化 RA是一种在脊椎动物中具有广泛生物学活性的分子,系维生素A的衍生物,它可以影响脊椎动物的发育和许多类型细胞的分化。RA包括两种同分异构体:全反式RA和9-顺式RA。RA的细胞内信号转导通过两类核受体:RARs(retinoic acid receptor)和RXRs(retinoid X receptors)实现。RARs可被全反式RA或9-顺式RA激活;而RXRs仅能被9-顺式RA激活。RARs和RXRs都可以形成同源二聚体并与细胞核内靶基因的反应元件(RAR response element, RARE; RXR response element, RXRE)结合,进一步激活靶基因转录。此外,RXRs还可以和RARs形成异源二聚体,而且这种异源性嵌合体与RARE结合能更加有效地激活靶基因转录。RA的靶基因包括:早期反应基因(Hoxa1、Hoxb1、Rex1)和晚期反应基因(CRABP、RAR、laminin 1、Collagen type及组织纤溶酶原激活物)。RA不但可以通过经典的信号转导途径诱导ESC分化,还可以抑制LIF信号促进ESC分化。Tighe等^[5]发现RA能使LIF活化LIFR/gp130受体的能力受到抑制,进而降低了ESC内部LIFR和gp130的酪氨酸磷酸化的水平,继而降低了Jak活性,使之对Stat3的酪氨酸磷酸化作用下降,导致活化的Stat3水平降低,从而阻止了LIF活化ESC自我更新的信号通路,促进ESC分化。

RA常被用来进行诱导多潜能干细胞向神经细胞分化的研究。Strübing等^[6]研究显示,BLC6和D3 ESC自发分化产生的神经细胞只占EB的15%~30%,而用RA处理后EB中几乎全部细胞分化成神经细胞。Schuldiner等^[7]证实,用高浓度RA(10^{-6} M)诱导人ESC产生的神经细胞比未用RA处理的增加22%(76%~54%)。目前RA诱导ESC分化产生神经细胞的机制仍未阐明。已有报道指出,FGF信号通路在多种生物的胚胎神经发育过程中起关键作用^[8]。Wilson等^[9]也证实,FGF信号可以通过抑制BMPs表达,从而促进胚胎发育产生神经细胞。此外,Ying等^[10]发现,FGF信号是ESC发生神经特异性分化所必需的。这些研究提示我们,RA诱导ESC向神经细胞分化的机制可能与FGF信号有关。对RA诱导ESC分化的信号转导机制的阐明将会使我们更清楚地了解各种细胞因子、信号途径之间的相互联系,

对转基因诱导分化研究有重要的指导意义。

2.1.2 BMPs 诱导 ESC 分化 BMPs 是转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)超家族成员中最大的一族,通过调节多种基因活性,对中胚层形成、左右对称、神经系统发生、体节和骨骼发育、肢体形成及肾、胃肠、肺、牙齿的发育等基本过程产生影响。BMPs 信号作用于跨膜丝/苏氨酸激酶受体(I型和II型受体),形成两种受体的异源二聚体。II型受体可以磷酸化I型受体,进一步使Smad蛋白磷酸化。Smad蛋白在将BMPs信号由细胞膜传递至细胞核的过程中起关键作用。磷酸化的受体调节型Smad(receptor-regulated Smad, R-Smad)从膜受体上脱离,结合共同型Smad(common Smad, C-Smad)后进入细胞核。在核内,Smad异源二聚体在其他DNA结合蛋白的参与下作用于特异的靶基因,发挥转录调节作用。在体内,BMPs可以诱导心脏转录因子Nkx2.5、锌指转录因子GATA家族、心脏特异性蛋白,如心室肌球蛋白重链异位表达。此外,BMPs还通过MAPKK途径诱导ESC向心脏的分化,在这一通路中MAPKK激酶TAK1起到关键作用,但其具体机制尚未阐明。BMPs家族中,BMP-2和BMP-4在诱导ESC分化中发挥着重要作用。Kramer等^[11]研究发现BMP-2以时间依赖的方式增加EB向软骨细胞分化,即在EB悬浮培养2~5日时加入BMP-2可以诱导其分化,而在EB悬浮培养0~2日或5~9日时加入BMP-2不产生作用。Pera等^[12]证明BMP-2诱导的内源性信号抑制ESC向神经细胞分化,但利用BMP-2的拮抗剂noggin可以诱导ESC分化产生神经细胞。与BMP-2不同,BMP-4主要诱导ESC向造血系统分化。Li等^[13]用猴ESC进行体外实验发现,将BMP-4加入ESC培养体系中,分化产生的造血前体细胞集落增加了17倍。Chadwick等^[14]证明了BMP-4与造血细胞因子结合可以促进人ESC向造血系统分化。此外,Xu等^[15]的实验显示BMP-4还可以诱导人ESC分化成为滋养层细胞。以上实验虽然证明了BMPs可以诱导ESC分化,但是其诱导的具体机制仍未阐明,如果能够深入了解其中的信号转导途径、基因的表达变化,将有助于寻找最佳诱导方案。

2.1.3 FGFs 诱导 ESC 分化 FGF-2 是纤维母细胞生长因子家族成员,通过细胞表面的FGF受体(FGF receptor, FGFR)调节机体的生长和发育。FGFR属于酪氨酸激酶受体家族的一类,至少有5个成员,

其中FGFR-1和FGFR-2是FGF-2的高亲和力的受体。FGF-2诱导的信号转导是正常细胞生长分化所必需的,参与血管新生、胚胎发育、骨骼形成等生理过程。FGF-2通过肝素硫酸盐蛋白多糖结合到FGFR上,导致该受体内在的酪氨酸激酶活性增强,进一步与具有Src原癌基因家族同源区(SH2)的蛋白结合,这些蛋白的酪氨酸残基被磷酸化,分别激活不同的信号传导途径。实验表明FGF-2处理ESC,导致ESC内的转录因子Nkx2.5和d-Hand表达增强,促进ESC向心肌细胞分化。Dell Era等^[16]比较了表达FGFR-1阳性和FGFR-1阴性的ESC分化产生心肌细胞的能力,结果显示来自FGFR-1阳性ESC的EB,有90%细胞分化为心肌细胞;而来自FGFR-1阴性ESC的EB,仅10%左右细胞分化为心肌细胞。由此可见,FGFR-1对于体外诱导ESC分化为心肌细胞是必需的,FGF/FGFR信号途径在体外心脏发育中发挥重要作用。此外,有研究表明FGF-2在某些情况下也可以诱导ESC向神经系统分化。在无血清培养基中加入FGF-2已经被用来诱导富集nestin阳性的神经前体细胞和神经元^[17]。Kuo等^[18]通过诱导猴ESC向神经细胞分化显示:将EB在无血清的ITSFn培养基(DMEM/F12培养基中添加5ug/ml胰岛素、50ug/ml转铁蛋白、30nM亚硒酸钠和5ug/ml纤维粘连蛋白)中培养,5~7日后加入FGF-2,EB中出现大量神经球,免疫组织化学染色显示多于70%的细胞表达神经特异性抗原nestin和musashi1。Zhao等^[19]实验显示,用包含FGF-2的ITSFn培养基培养ESC得到的nestin阳性神经前体细胞的比例高于RA诱导的比例(约为 $86.5 \pm 10.7\%$ $63 \pm 7.6\%$)。FGF-3在原肠胚阶段的胚胎中表达,FGF-3信号途径可以促进神经系统的发育,因此利用FGF-3也可以诱导ESC向神经细胞特异分化。对于FGF信号途径的研究还有待于进一步深入,这对于诱导ESC神经特异性分化有重要意义。

2.1.4 其他细胞/生长因子或化合物 除以上几种主要的诱导因子之外,其他一些细胞/生长因子或化合物也能诱导ESC分化,如造血生长因子(hemopoietic growth factor, HGF)可以增加ESC向中胚层分化,最终产生心肌细胞、造血细胞等。用activin-A处理分化5日的EB,在最终的分化产物中出现大量肌细胞^[20]。Sachinidis等^[21]研究显示TGF- β 可以调节ESC向心肌分化。TGF- β 通过结合其受体能诱导GATA、Nkx-2.5等心脏特异性转录因子表达,且

诱导产生的心肌细胞能表达心脏特异性蛋白和离子通道。二甲亚砜(DMSO)作为细胞保护剂,也可以促进ESC向胚胎心脏细胞分化,诱导表达GATA-4和Nkx-2.5^[22]。另外有报道指出,多种细胞因子共同作用促进ESC特异性分化的效率更高。Li等^[23]用含有EGF、IGF-1和bFGF的培养基培养EB 10日,观察到96%的细胞表达神经前体细胞特异性标志,但需要说明的是,在应用这种策略时必须明确几种细胞因子的诱导分化方向是一致的。

细胞因子诱导分化的方法虽然操作简便,但其诱导产生的成熟细胞数量较少,而且纯度较低,不利于细胞移植治疗。人们正尝试利用转基因的方法配合外源性细胞因子的作用以获得更为有效的诱导分化方法。

2.2 转基因方法诱导ESC分化

受生长因子诱导ESC分化的启发,人们开始尝试利用转基因方法达到诱导ESC定向分化,而且越来越多的研究表明转基因方法具有更大的应用前景。它主要是利用基因转染技术使某个促分化基因在ESC中过表达,从而调节ESC的分化。

转基因方法诱导ESC分化已经取得了较好的效果。Vicario和Schimmang^[24]报道,与添加FGF-2因子相比较,利用单纯疱疹病毒作为载体将FGF-2基因转入ESC中,诱导产生的神经细胞是前三倍。Prelle等^[25]研究胰岛素生长因子(insulin growth factor, IGF)促进鼠ES细胞肌分化时发现,与未过表达IGF基因的ES细胞对比,过表达IGF基因的ES细胞,在早期阶段有高水平的骨骼肌特异基因表达(myf5、myoD、myogenin);在第7+7日的EB中肌管形成,这些肌管排列成行并收缩;在大约7+17日时出现更高密度的肌管。以上研究表明IGF加速ES细胞向肌细胞分化是与改变了肌发生相关基因(myf5、myoD、myogenin)的表达水平有关。由此可见,过表达IGF是可以加速并增强ES细胞分化的。

在生长因子诱导ESC分化过程中,细胞内的信号转导通路发挥着具体的诱导作用,所以目前细胞内的信号转导成分被视为诱导分化研究的焦点。通过将某些信号转导成分的基因转入ESC中,可以有效地诱导ESC特异分化。例如,Wnt基因参与BMP的细胞内信号转导过程,当ESC过表达Wnt3容易分化形成EB,并进一步向造血分化。此外,用

Wnt3转染COS7细胞,收集其上清培养EB可以明显促进EB向造血分化,说明Wnt3在体外模型中能增强造血发生^[26]。

在寻找可以诱导ESC定向分化的基因时,人们常常把目光放在与胚胎发育相关的基因上。例如,POU转录因子家族最早是根据哺乳动物转录因子pit-1、Oct-1和Oct-2与线虫的unc-86蛋白都能与DNA的一段相同区域结合而归族。随着研究的深入,相继发现Brn-3a、Brn-3b和Brn-3c三个密切相关的POU转录因子家族成员。Brn-3a与线虫unc-86有同源性,其C末端(POU区域)能够激活SNAP-25、Neurofilament等神经细胞特异基因,从而促进神经突起生长和建立新突触联系。谌宏鸣和谢富康^[27]把Brn-3a基因转染鼠ESC,研究其在诱导分化中的作用,结果发现有70%细胞分化为具有明显的神经细胞样突起的细胞,并表达神经细胞特有标记物神经微丝重链/轻链(NF_{H+L})、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及突触蛋白(SY),以及神经胶质细胞特有标记抗原GFAP。该实验中ESC在Brn-3a的诱导下,未经过神经干细胞就直接向神经细胞分化。发育相关基因Pax4是胰岛细胞发育所必需的转录因子,将其转染ESC可使ESC向胰岛细胞分化明显增加^[28]。以上的实验结果说明许多与发育相关的基因都具有诱导ESC定向分化的潜能,将这些基因转染ESC,可以获得很好的诱导效果。

2.3 细胞共培养的方法诱导ESC分化

ESC生长的微环境对ESC分化有很大的影响。为了使ESC维持不分化状态,人们选择在鼠胚胎成纤维细胞制作的饲养层上培养ESC,并在培养基中添加LIF。Kaufman等^[29]证明人ESC与鼠骨髓细胞系S17或卵黄囊内皮细胞系C166共培养,可以促进人ESC向造血前体细胞分化。Mummery等^[30]将人的ESC与鼠血管内胚层样细胞(END-2)共培养,在12孔板上大约有35%±10%的孔出现了搏动的区域,而且诱导的心肌细胞具有正常心肌细胞的功能。

以上三种诱导方法并不是孤立的,它们可以有机地结合起来。Kyba等^[31]证明在ESC中条件表达Stat5可以诱导造血分化,而将表达Stat5的EB置于OP9基质细胞上培养,进一步增强了造血发生。这种相互结合的诱导方法有着广阔的应用前景,但尚未广泛开展,获得最佳的诱导方案是当前首要解决的问题。

3 结 语

ESC的定向诱导分化是ESC研究的主要方向,它为今后临床上进行细胞移植治疗提供了充足且良好的细胞来源,并且通过对诱导分化的研究可以揭开人类自身发育的神秘面纱;但是迄今为止,仍然未找到可以诱导生成大量较为单一细胞的方法。细胞因子诱导方法虽然被广泛采用,但由于ESC自身也可以分泌一些生长因子,影响诱导效果,而且细胞因子方法诱导产生的特定细胞数量较少,纯度亦不高,诱导特异性分化后还需要进行细胞筛选。转基因诱导方法研究应用时间较短,在ESC中过表达某一诱导分化的基因可以大大提高诱导分化的效率,得到纯度较高的分化细胞,然而目的基因的稳定转染却是摆在研究人员面前的一大障碍,而且转染基因容易发生突变从而影响了整个ESC基因组的稳定性。此外,诱导效率不高,寻找适合的共同培养条件较为困难,使得细胞共培养方法目前尚未得到广泛应用。

虽然目前还面临很多的困难,但我们相信,随着新的发育相关基因的不断被发现,诱导ESC分化方法的不断成熟,稳定高效转染ESC方法的建立,ESC在组织工程等领域必将会有更广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, 282 (5391): 1145-1147
- [2] Niwa H, Burdon T, Chambers I, et al. Self-renewal of pluripotent embryonic stem cells is mediated via activation of STAT3. *Genes Dev*, 1998, 12: 2048-2060
- [3] Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, et al. The homeoprotein nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell*, 2003, 113 (5): 631-642
- [4] Chambers I, Colby D, Robertson M, et al. Functional expression cloning of nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*, 2003, 113 (5): 643-655
- [5] Tighe AP, Gudas LJ. Retinoic acid inhibits leukemia inhibitory factor signaling pathways in mouse embryonic stem cells. *J Cell Physiol*, 2004, 198 (2): 223-229
- [6] Strömberg C, Ahnert-Hilger G, Shan J, et al. Differentiation of pluripotent embryonic stem cells into the neuronal lineage in vitro gives rise to mature inhibitory and excitatory neurons. *Mech Dev*, 1995, 53: 275-287
- [7] Schuldiner M, Eiges R, Eden A, et al. Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells. *Brain Res*, 2001, 913: 201-205
- [8] Streit A, Berliner AJ, Papanayotou C, et al. Initiation of neural induction by FGF signaling before gastrulation. *Nature*, 2000, 406 (6791): 74-78
- [9] Wilson SI, Graziano E, Harland R, et al. An early requirement for FGF signaling in the acquisition of neural cell fate in the chick embryo. *Curr Biol*, 2000, 10: 421-429
- [10] Ying QL, Stavridis M, Griffiths D, et al. Conversion of embryonic stem cells into neuroectodermal precursors in adherent monoculture. *Nat Biotech*, 2003, 21: 183-186
- [11] Kramer J, Hegert C, Guan KM, et al. Embryonic stem cell-derived chondrogenic differentiation in vitro: activation by BMP-2 and BMP-4. *Mech Dev*, 2000, 92 (2): 193-205
- [12] Pera MF, Andrade J, Houssami S, et al. Regulation of human embryonic stem cell differentiation by BMP-2 and its antagonist noggin. *J Cell Sci*, 2004, 117 (pt7): 1269-1280
- [13] Li F, Lu SJ, Vida L, et al. Bone morphogenetic protein 4 induces efficient hematopoietic differentiation of rhesus monkey embryonic stem cells in vitro. *Blood*, 2001, 98 (2): 335-342
- [14] Chadwick K, Wang LS, Li L, et al. Cytokines and BMP-4 promote hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells. *Blood*, 2003, 102 (3): 906-915
- [15] Xu RH, Chen X, Li DS, et al. BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast. *Nat Biotech*, 2002, 20 (12): 1261-1264
- [16] Dell'Italia P, Ronca R, Cocco L, et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is essential for in vitro cardiomyocyte development. *Circ Res*, 2003, 93: 414-420
- [17] Okabe S, Forsberg-Nilsson K, Spiro AC, et al. Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. *Mech Dev*, 1996, 59: 89-102
- [18] Kuo HC, Francis-pau KY, Yeoman RR, et al. Differentiation of monkey embryonic stem cells into neural lineages. *Biol Reprod*, 2003, 68: 1727-1735
- [19] Zhao X, Lin JN, Ahmad I. Differentiation of embryonic stem cells into retinal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297 (2): 177-184
- [20] Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, et al. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (21): 11307-11312
- [21] Sachinidis A, Kolossov E, Fleischmann BK, et al. Generation of cardiomyocytes from embryonic stem cells. *Herz*, 2002, 27: 589-597
- [22] Ventura C, Maioli M. Opioid peptide gene expression primes cardiogenesis in embryonal pluripotent stem cells. *Circ Res*, 2000, 87 (3): 189-194
- [23] Li HW, Roblin G, Liu H, et al. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13495-13500
- [24] Vicario I, Schimmang T. Transfer of FGF-2 via HSV-1-based amplicon vectors promotes efficient formation of neurons from embryonic stem cells. *J Neurosci Methods*, 2003, 123: 55-60
- [25] Prell K, Wobus AM, Krebs O, et al. Overexpression of

- insulin-like growth factor-II in mouse embryonic stem cells promotes myogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277 (3): 631-638
- [26] Lako M, Lindsay S, Lincoln J, et al. Characterisation of Wnt gene expression during the differentiation of murine embryonic stem cells in vitro: role of Wnt3 in enhancing haematopoietic differentiation. *Mech Dev*, 2001, 103 (1-2): 49-59
- [27] 谌宏鸣, 谢富康. Brn-3a 诱导胚胎干细胞向神经样细胞定向分化的研究. *解剖学报*, 2002, 33: 566-570
- [28] Blyszczuk P, Czyz J, Kania G, et al. Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 998-1003
- [29] Kaufman D S, Hanson E T, Lewis R L, et al. Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10716-10721
- [30] Mummery C, Ward-van Oostwaard D, Doevendans P, et al. Differentiation of human embryonic stem cells to cardiomyocytes: role of coculture with visceral endoderm-like cells. *Circulation*, 2003, 107: 2733-2740
- [31] Kyba M, Perlingeiro R C R, Hoover R R, et al. Enhanced hematopoietic differentiation of embryonic stem cells conditionally expressing Stat5. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11904-11910

· 会议 ·

国际病毒生物学研讨会在上海生科院召开

2004年12月21日,由中科院上海巴斯德研究所主办的“国际病毒生物学研讨会”举行。这是上海巴斯德研究所揭牌以来的首届学术研讨会。

中科院副院长陈竺院士、中科院上海生命科学研究院院长裴钢院士到会,法国驻沪总领事薛翰先生出席了研讨会并致开幕辞。

陈竺院士在讲话中充分肯定了这次研讨会的重要意义,他说,我们要从SARS爆发中汲取教训。病毒学的研究是无国界的,由中科院、上海市政府和法国巴斯德研究所共建的中科院上海巴斯德研究所为病毒学研究搭建了一个独特的平台,它将汇集世界各地的高水平人才,促进国际间的合作,培养青年科学家,在病毒学研究领域做出自己的贡献。中国科学院将对这一国际合作的新机构给予持续的支持。

裴钢院士代表上海生命科学研究院对研讨会的召开表示祝贺,他说,上海巴斯德研究所和正在筹建的中科院马普计算生物学所作为上海生命科学研究院的两个新成员对促进国际合作、促进交叉学科的研究将起到积极的推动作用。他强调,人才是关键,并表示上海生命科学研究院将全力支持上海巴斯德研究所。

法国驻沪总领事薛翰先生在致辞中说,2003年爆发的SARS给人们敲响了警钟,各国都加强了在公共卫生领域的国际合作,刚刚成立的中科院上海巴斯德研究所即是中法在该领域合作的典范。他祝愿上海巴斯德研究所首届学术研讨会成为一个良好的开端,为中法在公共卫生领域的合作研究做出积极的贡献。

此次研讨会的主要目的是探讨传染性疾病,尤其是病毒性传染性疾病的复杂性和多元性。100多位来自国内相关科研机构、大学的专家及学生参加了研讨会。荷兰Eramus医学院Osterhaus教授、中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所孙兵教授、德国马堡Philipps大学Klenk教授、中国国家人类基因组南方研究中心主任赵国屏教授、美国Johns Hopkins大学医学院曹望森博士、美国California大学郑永辉博士、美国生物医学研究西南基金会病毒免疫所周保罗教授、法国巴斯德研究所Schwartz博士、美国哈佛大学戈宝学博士、瑞典Karolinska研究所丁波博士及美国哥伦比亚大学Lipkin教授在会上作了精彩的报告。他们的报告引起了与会人员的极大关注,报告人与听众之间的交流非常活跃,这对我国在病毒学领域的研究工作起到了重要的启发和借鉴意义。

此次学术研讨会得到了中科院、上海市科委和法国驻沪总领馆的支持和资助。

(中国科学院上海巴斯德研究所供稿)