



中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

(生物化学与细胞生物学研究所)

Center for Excellence in Molecular Cell Science, CAS

献身 求实 团结 奋进

首页 机构概况 科学研究 成果转化 人才队伍 研究生培养 技术平台 合作与交流 党建文化 科学普及 学会期刊 信息公开

首页 >> 科研进展

科研进展

周斌组建立fProTracer系统研究体内细胞增殖的分子调控机制

时间: 2023-08-09

8月3日, 国际学术期刊 *npj Regenerative Medicine* 在线发表了周斌研究组的最新研究 “Functional ProTracer identifies patterns of cell proliferation in tissues and underlying regulatory mechanisms”。该研究在先前增殖追踪系统ProTracer的基础上进行改进优化, 构建了一种可以在体内组织中特异性追踪细胞增殖, 同时利用基因敲除工具鼠揭示具体细胞类型增殖调控机制的新系统, 将其命名为functional ProTracer, 简称fProTracer。

细胞增殖是组织器官发育生长以及应对损伤进行修复的基础, 了解细胞增殖是了解组织器官稳态及再生的基础。此前建立的体内增殖检测工具ProTracer可以实现长时程不间断的细胞类型特异增殖示踪, 突破了经典的细胞增殖检测方法在体内检测特定细胞类型增殖时遇到的技术瓶颈。借助此工具可以发现一些独特的增殖现象, 比如肝脏中新生的肝细胞主要来源于肝小叶的Zone2。但是由于ProTracer系统由Dre同源重组酶开启, 研究人员在进一步研究调控这些增殖表型的具体机制时无法利用现有的flox基因敲除小鼠品系进行深入探究。反之, 如果在flox基因敲除鼠干扰内源基因之后利用经典的细胞增殖检测方法则无法做到长时间、细胞类型特异性增殖捕捉。研究人员意识到需要构建一种新的增殖检测工具, 该工具需要可以同时做到体内细胞类型特异的增殖检测与利用丰富的flox基因敲除小鼠品系进行基因干扰。

为了解决以上问题, 研究人员建立了由Cre同源重组酶开启的ProTracer系统, 该系统可以在捕捉细胞增殖的同时利用flox基因敲除小鼠进行基因功能对细胞增殖影响的研究, 这套系统也因此又被称为functional ProTracer, 简称fProTracer。

研究人员首先利用fProTracer系统去检测肝脏中肝细胞的新生来源, 他们发现新生肝细胞来源于zone2, 新旧系统捕捉到的结果一致也印证了新系统的可靠性。随后研究人员还利用fProTracer研究了成体乳腺导管中基底细胞的增殖, 他们发现成体稳态下导管基底细胞主要来源于导管尖端的顶端细胞 (Tip cell)。借助 β -catenin-flox基因敲除小鼠与fProTracer小鼠, 研究人员发现WNT信号通路在导管基底细胞的增殖中起到重要作用。此外, 研究人员还研究了淋巴管内皮细胞的增殖。他们以肠系膜为研究对象发现新生的淋巴管内皮不是均匀分布在淋巴管中, 而是倾向于分布在瓣膜区域。利用fProTracer系统进一步研究这种区域性淋巴管内皮新生的调控机制, 研究人员发现不同的信号通路在其中起着不同的调控作用。VEGFR3作为经典的内皮调控信号, 对于收集管与瓣膜淋巴管内皮的增殖都有重要作用。与其不同, Piezo1作为机械力感知的离子通道主要与瓣膜处的淋巴管内皮增殖相关, 而与其他区域比如收集管处淋巴管内皮的增殖相关性较小。

综上, 研究人员以不同的细胞类型为例, 系统性地论述了新的基因功能分析型增殖示踪系统fProTracer的可使用性, 初步探讨了一些经典信号通路对上皮细胞与内皮细胞的体内增殖调控影响。

分子细胞卓越中心周斌研究组博士后刘秀秀、韩茂莹、博士生翁文栋、烟台新药创制山东省实验室 / 中国科学院上海药物研究所李燕研究员为该论文共同第一作者, 分子细胞卓越中心周斌研究员为该论文通讯作者。感谢分子细胞卓越中心动物平台和细胞平台的大力支持, 感谢中国科学院、基金委、科技部、上海市科委等部门以及新基石科学基金的经费支持。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41536-023-00318-y>

