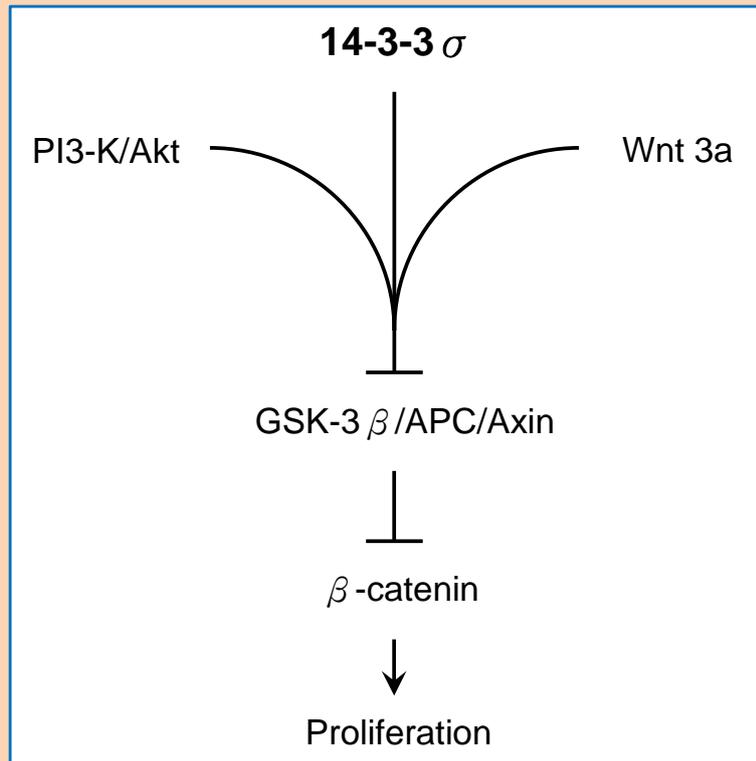


Signal Pathways in Regulating Mouse Embryonic Stem Cell Survival, Differentiation and Proliferation



國家衛生研究院 細胞及系統醫學研究所
劉俊揚

胚胎幹細胞具有分化成三個胚層所有種類細胞、多功能分化、較佳之細胞生長速度等特性與優點，因此可做為再生醫學應用及研究胚胎發生學等領域之研究材料。有鑑於此，我們的研究著重在探討訊息傳遞途徑與相關分子在胚胎幹細胞之存活、分化與生長過程中所扮演之角色，我們的團隊在先前的研究結果發現小鼠胚胎幹細胞表現cyclooxygenase 2 (COX-2) 及 prostaglandin E synthase 等prostaglandins生成酵素，且其所衍生產生之專一下游代謝產物Prostaglandin E₂ (PGE₂)可藉由於其細胞膜上特定之PGE₂ receptor 2結合，進而活化其下游訊息傳遞途徑PI3-K/AKT來保護小鼠胚胎幹細胞之存活。利用siRNA或抑制劑的方式抑制COX-2或PI3-K之活性，可明顯增加外來刺激對小鼠胚胎幹細胞所引起之細胞凋亡(Apoptosis)，外在添加PGE₂則具有回復保護細胞存活的效果。



此外在探討可能調控胚胎幹細胞之存活、生長及分化等可能之訊息傳遞影響因子時，我們發現14-3-3 σ 蛋白為一個重要的控制分子。過度表現14-3-3 σ 時會顯著地促進小鼠胚胎幹細胞的生長，而以siRNA減少14-3-3 σ 的表現則減少細胞生長。此14-3-3 σ 影響細胞生長的機轉是透過與磷酸化之GSK-3 β 結合，並影響 β -catenin與GSK-3 β /APC/Axin複合體之交互作用，減少 β -catenin被GSK-3 β 磷酸化及ubiquitination，進而增加 β -catenin蛋白之分子穩定性及其轉移至細胞核內進行促進細胞生長之功能。此外14-3-3 σ 可與Wnt及PI3-K/AKT等訊息傳遞途徑進行協力作用，共同作用以調控GSK-3 β / β -catenin來影響小鼠胚胎幹細胞之生長。因此經由調控14-3-3 σ 之表現及其相關之訊息分子，如PI3-K/AKT、Wnt及GSK-3 β / β -catenin等(圖一)，可做為有效促進胚胎幹細胞生長,增加細胞來源,及應用在研究分化成其他種類細胞時之重要基礎與利器。



2012.04.18 劉俊揚老師 於台大生科院演講