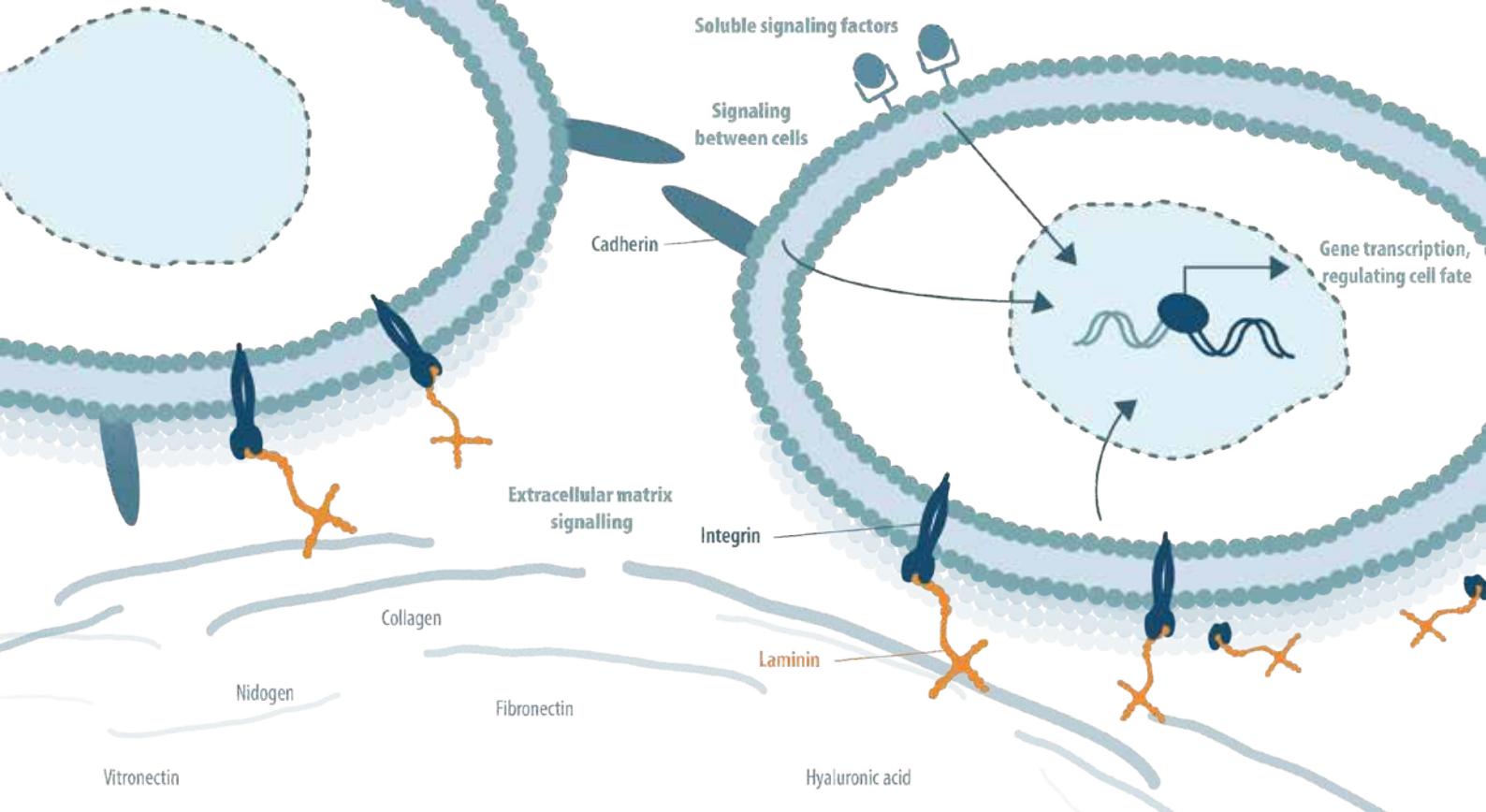


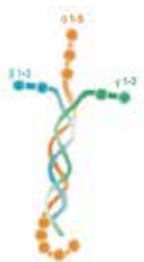
WHAT'S YOUR STEM CELL VISION?





Laminin

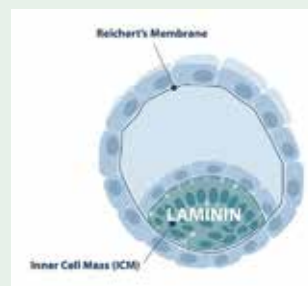
Laminin（层粘连蛋白，LN），为大型异构三聚体，非胶原糖蛋白，由 α 、 β 和 γ 三条肽链组成，是细胞外基质的重要组成，存在于所有上皮细胞和内皮细胞的基底侧，同时也是某些细胞与细胞间交互作用的中间媒介。Laminin有细胞及组织特异性，对于细胞功能调节具有重要作用，如：协助粘附、促进生长、引导迁移、调控分化、维持表型、防止细胞凋亡等。



在人体内，Laminin至少有16种亚型，在不同组织表达不同的亚型。Laminin由三个亚单位通过二硫键交联而成，即 α 链（~400kDa，5种）、 β 链（~215kDa，3种）和 γ 链（~205kDa，3种），结构上呈现不对称的十字形。Laminin是根据三条链的组成来命名，例如： $\alpha 5 \beta 2 \gamma 1$ 为LN521， $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$ 为LN111。

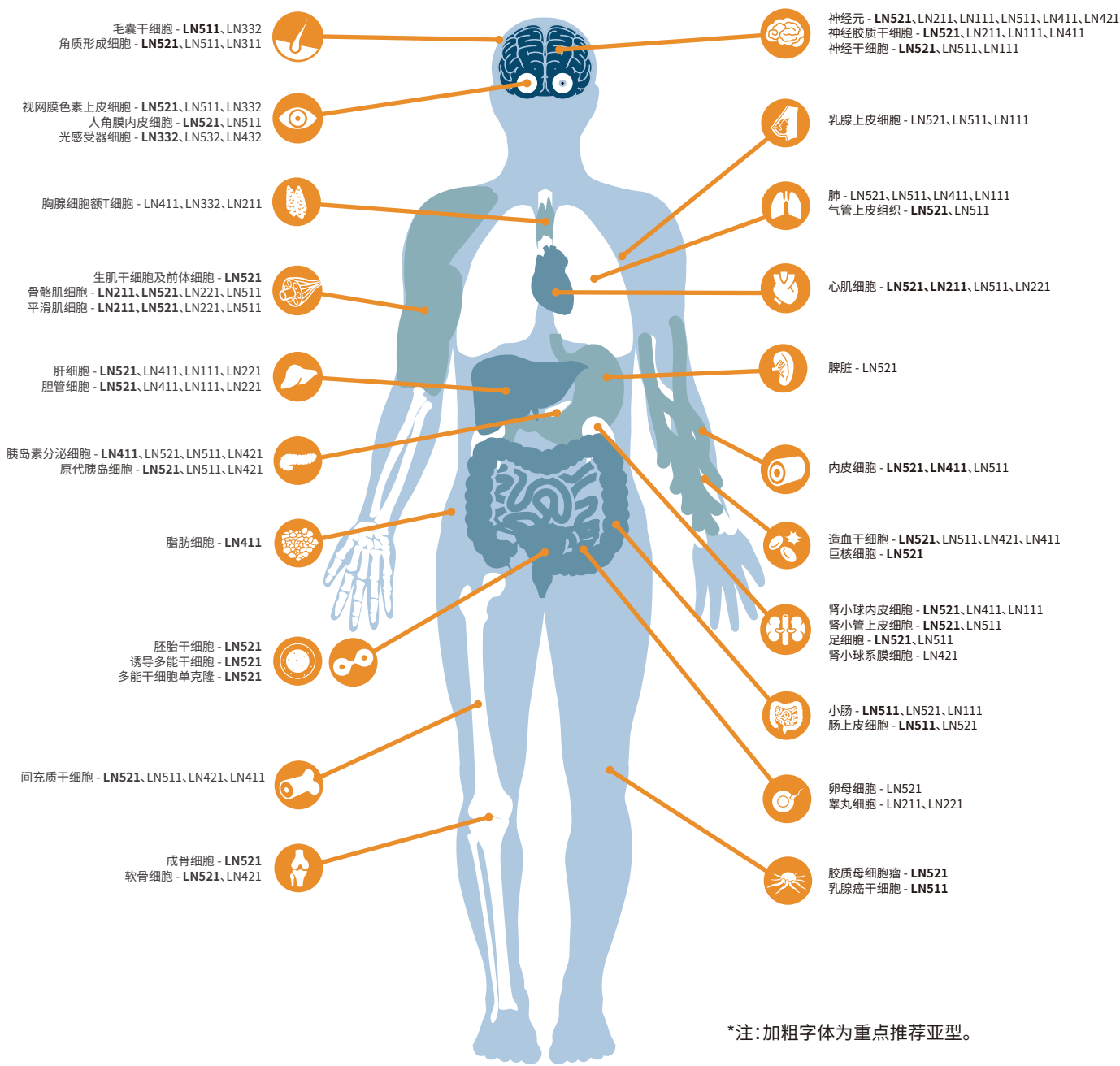
在哺乳动物胚胎中，Laminin 521和Laminin 511是最早表达的胞外蛋白，在2-4细胞期，已经可以检测到。Laminin 521在胚胎的内细胞团(ICM)表达，对hPSCs具有天然支持功能。已有多篇文章证明，在体外生长于Laminin 521上的hESC和hiPSCs细胞，遗传稳定，并保持正确的表型。

Laminin 111在位于滋养层下方的赖歇特氏膜(Reichert's membrane)中表达，对胚胎初期分化至关重要。因此，Laminin 111不适于培养多能干细胞，但在hPSCs分化为特异性细胞时起到重要作用。



囊胚

Laminin为细胞再创生物相关生长环境



BioLamina公司生产多种定义明确和无动物源成分的层粘连蛋白亚型,应用于多种细胞研究,包括多能干细胞的扩增,以及定向分化细胞的维持培养,如肝细胞、骨骼细胞和不同的神经细胞。不同亚型的人类重组全长层粘连蛋白对细胞(hESC和hiPSC等)的培养质量以及其它多种细胞的应用效果已经在许多高影响力的期刊上得到科学的验证。

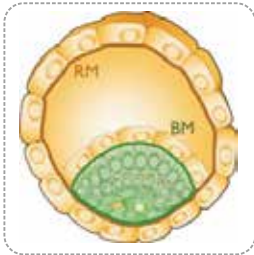
生物相关的细胞培养环境促进细胞的功能。

Biolaminin主要应用方向

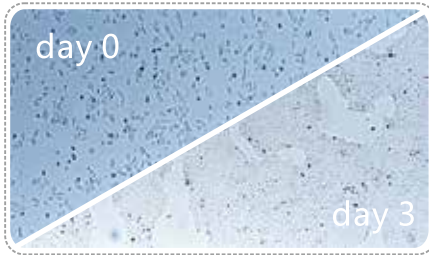


Biolaminin 521可支持高质量 hPSCs 稳定地自我更新

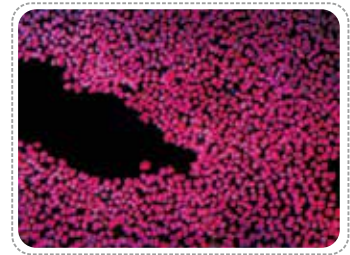
Laminin 521是天然干细胞环境的关键细胞粘附蛋白，可在化学成分确定、无异源动物成分环境中支持人类多能干细胞（hPSCs）低密度地单细胞高效扩增。



胚胎内细胞团的hPSCs天然表达和分泌Laminin 521



hPSCs可以单细胞接种，无需添加ROCKi (day 0)，生长为均匀的单细胞层 (day 3)，可培养至高融合度而无需分化



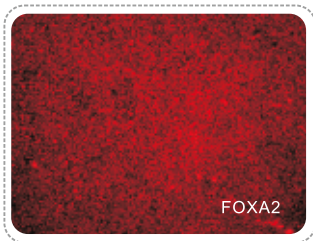
hPSCs维持多能性 (Oct4阳性；与DAPI信号重合显示为粉色)，无分化区域 (Oct阴性；仅DAPI则显示为蓝色)

Rodin, et al. *Nature Communications*, 2014

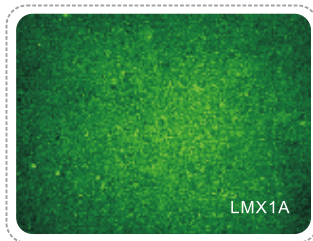


Biolaminin 111 使可临床应用的多巴胺能神经元产量更高

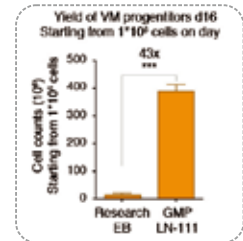
Biolaminin 111支持hPSCs高效、符合GMP标准地分化为均一的多巴胺（DA）前体细胞。相比拟胚体（EB）为实验方案，DA前体细胞的产量在Biolaminin 111上增加40倍以上。一个6孔板上培养的hESC所产生的DA前体细胞即可达到临床应用的规模。



DA前体细胞均匀表达代表性蛋白FOXA2（红色）及LMX1A（绿色）



移植到大鼠体内部位的细胞变成多巴胺神经元



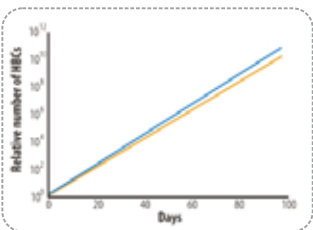
相比科研级拟胚体（EB）为实验方案，在LN111上培养hESC使DA前体细胞的产量增加43倍

Kirkeby, et al. *Cell Stem Cell*, 2016

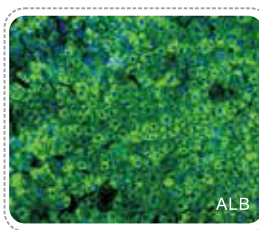


Biolaminin 521和Biolaminin 111支持hPSCs向肝细胞分化及自我组织化

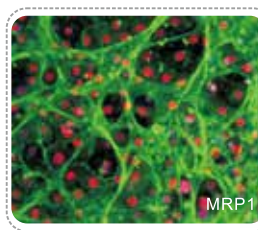
在Biolaminin 521和Biolaminin 111上分化的hESC可进行高效的肝细胞成熟及细胞组织化，显著改善细胞功能及表型稳定性。细胞形成小管样结构，表达多药耐药蛋白1（MRP1）和多药耐药蛋白2（MRP2），并能够流出胆汁。细胞组织化与细胞功能的增强具有一致性。



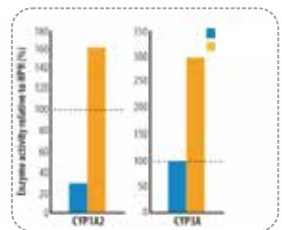
成肝细胞样细胞 (hepatoblast-like cells, HBCs) 的高效克隆扩增及维持。



高比例的肝细胞样细胞表达白蛋白 (ALB;绿色)



细胞高度组织化并表达MRP1 (绿色)



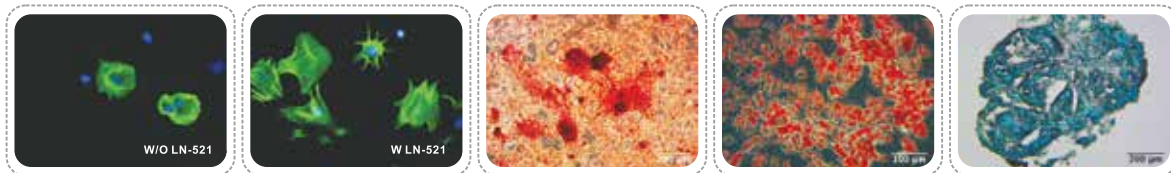
相较生长在EHS小鼠肉瘤提取物上的细胞或人原肝细胞 (虚线)，P450代谢酶的活性大大增加。

Cameron, et al. *Stem Cell Reports*, 2015



Biolaminin 521支持MSCs细胞培养

用Biolaminin 521支持不同物种及来源MSCs细胞的克隆形成、贴壁、分化及迁移。



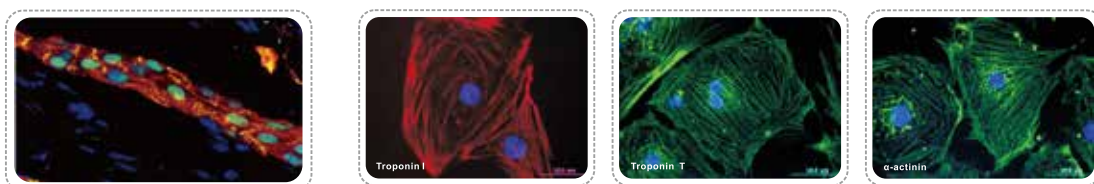
用Biolaminin 521包被的表面可提高MSC的贴壁速度和效率，支持其高密度生长，并保持分化能力。Biolaminin 521可应用于细胞膜片技术，图为大鼠BMSC接种于Biolaminin 521包被的TiO₂纳米颗粒表面，细胞贴壁显著改善，细胞片生长厚度增加，并保持分化为成骨细胞，脂肪细胞和软骨细胞的能力。

Jiang, et al. *BioMed Research International*, 2016



肌肉特异性Laminin支持hPSCs向心肌细胞的分化

使用重组表达的Biolaminin 521及Biolaminin 221作为hESC细胞培养基质，将hESC体外分化为心血管祖细胞（cardiovascular progenitors, CVPs），并移植到小鼠体内，产生人源心肌束从而改善梗死心脏功能。



人心肌束的形成及改善心脏功能

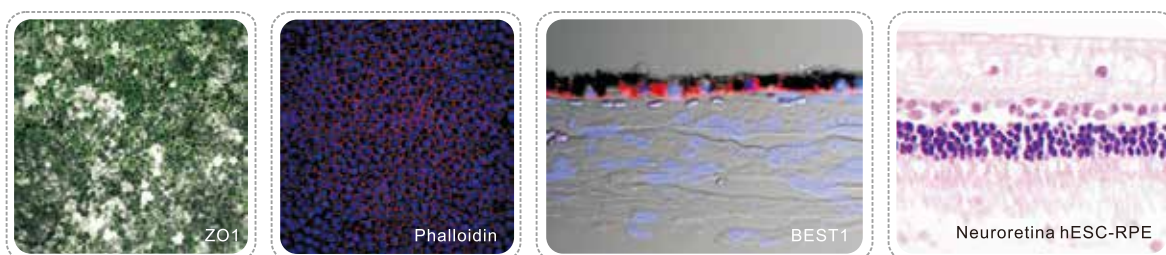
心肌细胞表达心肌特异性蛋白，并形成规则的肌理结构。

Yap, et al. *Cell Reports*, 2019



视网膜特异性Laminin支持hESC向临床级RPE细胞的分化

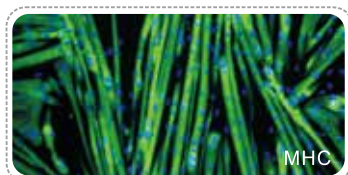
利用视网膜相关Laminin，可在无异源动物成分及化学成分限定的条件下，将hESC高效分化为视网膜色素上皮细胞（RPE细胞）。hESC-RPE细胞，表现出RPE细胞的天然活性，包括形态、色素沉着、标记物表达、单层完整性、极性及吞噬活性。



Plaza, et al. *Stem Cell Reports*, 2015



Biolaminin 521在长期细胞培养中维持卫星细胞分化为肌细胞的潜能



在LN521上传代8代以后，细胞形成肌管，表达肌球蛋白重链（MHC；绿色）

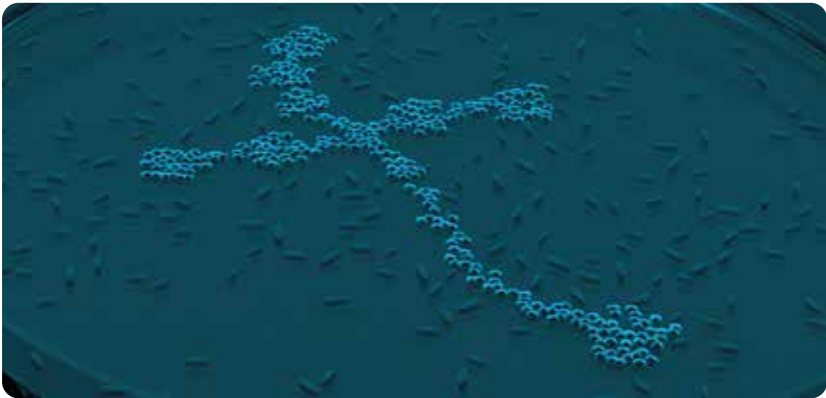
Biolaminin 521显著促进肌细胞的增殖及分化性能，产生更大的肌管，且每个肌管中有更多的细胞核，从而在体外更好地支持肌细胞性能。重要的是，Biolaminin 521在长期细胞培养中支持更加一致可靠的分化，而不会改变传统Pax7/MyoD表达模式。

Penton, et al. *Skeletal Muscle*, 2016

Biolaminin 521 — 干细胞培养从未如此简单

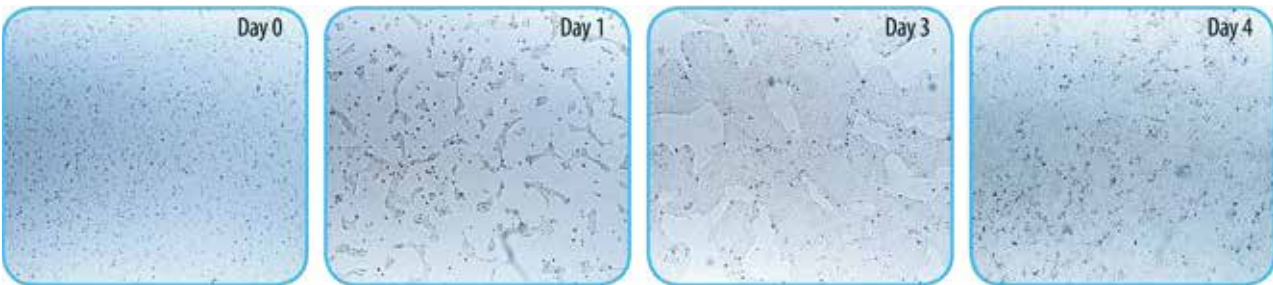
重组合成，化学成分限定，无异源动物成分

BioLamina层粘连蛋白为重组合成蛋白，成分确定，无异源动物成分，无批间差，可进行标准化实验。



长期可靠的hPSCs单细胞传代，并维持遗传完整性

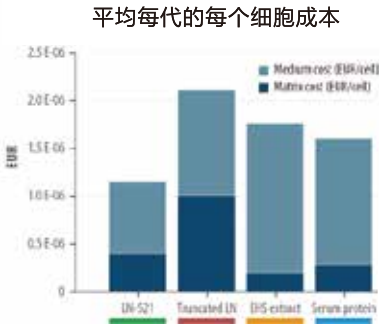
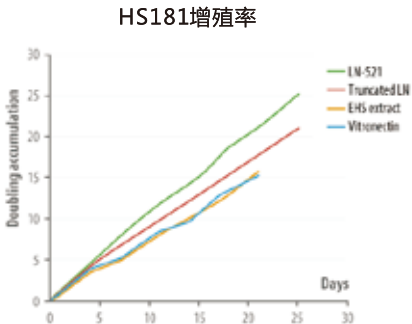
在Biolaminin 521上，hPSCs以单细胞形式接种，生长成为均质的单细胞层，无自然分化，也无需使用凋亡抑制剂(ROCKi)。利用Biolaminin 521，可培养遗传稳定的hPSCs，已用于多种hESCs和hiPSCs细胞系的培养。



在Biolaminin 521上以单细胞培养的hPSCs，可以长到近100%融合，而无需自发分化现象。

在Biolaminin 521上，hPSCs扩增更快，具有成本效益

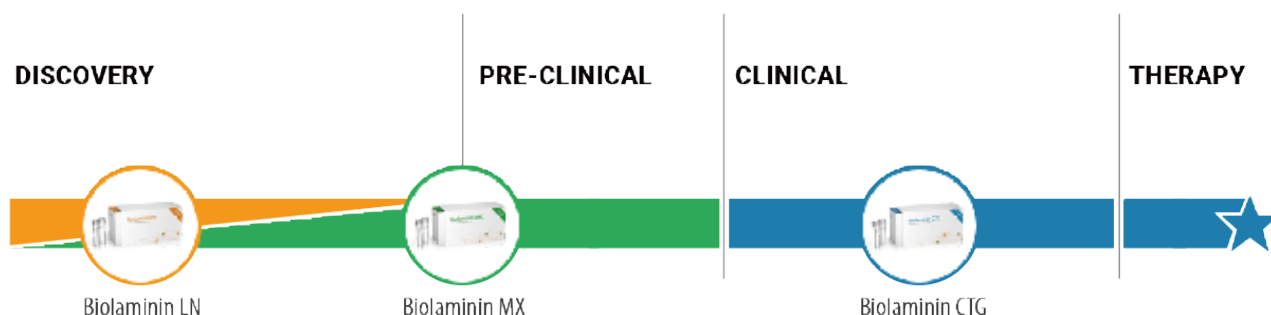
相较其他基质，使用Biolaminin 521后，细胞生长速度更快，产量更高，所以平均每代的每个细胞成本更低，使用Biolaminin 521系统既省时又省钱。



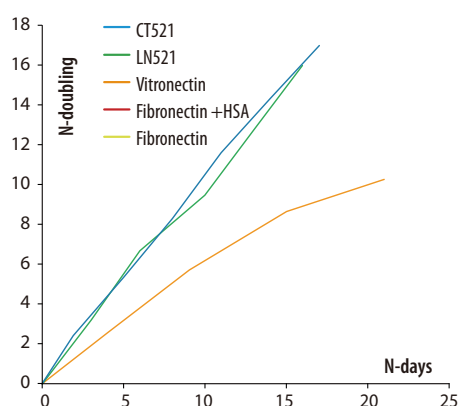
注：
HS181：hESC细胞系；
EHS extract：Engelbreth-Holm-Swarm tumor extract，小鼠肉瘤提取物；
Truncated LN：Truncated laminin，层粘连蛋白片段。

细胞治疗级 Biolaminin 521 CTG

Biolaminin™ 521产品是市场上唯一的全长、人类重组层粘连蛋白521基质。Biolaminin 521 CTG(CT521)是世界上第一个细胞治疗级Laminin产品(符合美国药典Chapter 1043)，可以在整个细胞治疗开发过程中为科学家提供支持，作为BioLamina科研级别层粘连蛋白产品Biolaminin 521 LN(LN521)的升级。Biolaminin 521 MX(MX521)，作为CTG产品的补充，促进了从研发到临床的无缝过渡。

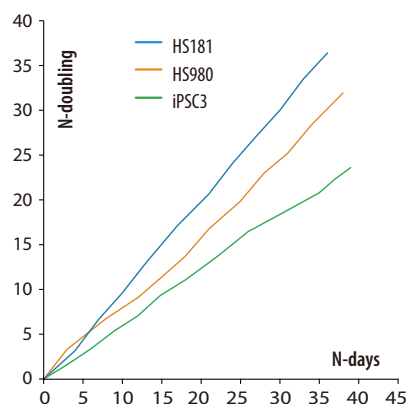


在CT521上细胞快速增殖

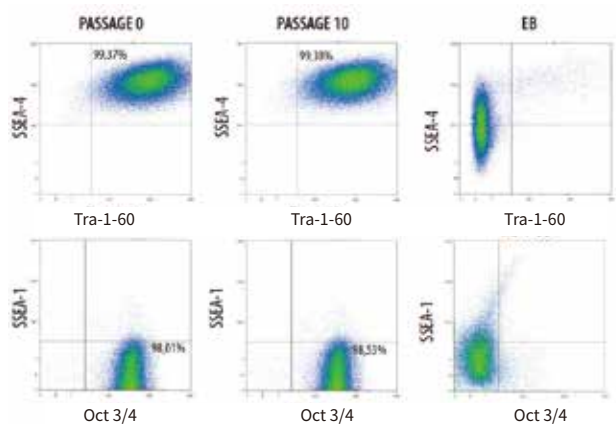


左图：在CT521和LN521上，hPSC细胞以单细胞传代（无ROCKi）的增殖率相似，明显高于在Vitronectin上的增殖率；而Fibronectin不能支持hPSC生长。

右图：不同hPSC细胞系在CT521上增殖速率。



无自发分化



流式分析显示：在CT521上培养的HS181细胞在传代10次后，仍保持多能性并具分化能力(EB)。

多能性标记物：SSEA-4, Tra-1-60和Oct3/4；分化细胞标记物：SSEA-1。

Biosilk 521 3D 支架

人类多能干细胞（hPSCs）3D 扩增和分化

Biosilk 521是一种天然的生物材料，由重组蜘蛛丝蛋白制成，并用人类重组层粘连蛋白（Biolaminin™ 521）进行功能化，以用于3D细胞培养。Laminin 521是天然干细胞微环境的关键细胞粘附蛋白，为Biosilk 521材料提供了独特的功能特性，是人类多能干细胞3D融合、增殖和随后的谱系特异性分化的理想材料。



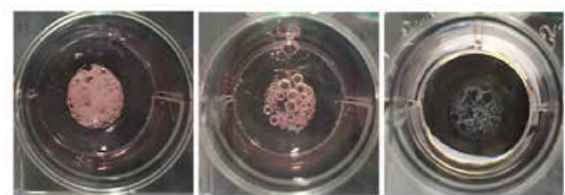
- 灵活的3D培养系统, 用于hPSC的扩增及随后的分化应用
- 蜘蛛丝蛋白的温和构建过程可实现活细胞的均匀整合
- 可控且均质的细胞群
- 弹性微纤维模仿ECM
- 可以从培养板分离, 以实现细胞自组织
- 生物相容性和非免疫原性
- 可生物降解
- 成分明确, 达到初级水平无动物源成分*

* “ISCT指导文件” ISCT无动物来源调查结果汇总

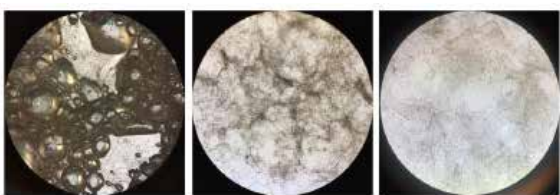
hPSCs在Biosilk 521上的3D培养和分化

Biosilk 521 泡沫形态

附着于Biosilk 521的细胞



细胞接种后第0、1和3天拍摄的Biosilk 521泡沫的代表性图片。最初的小气泡融合成大气泡，并在几天内逐渐从泡沫结构中消散，形成一个融合了细胞生长的三维结构。

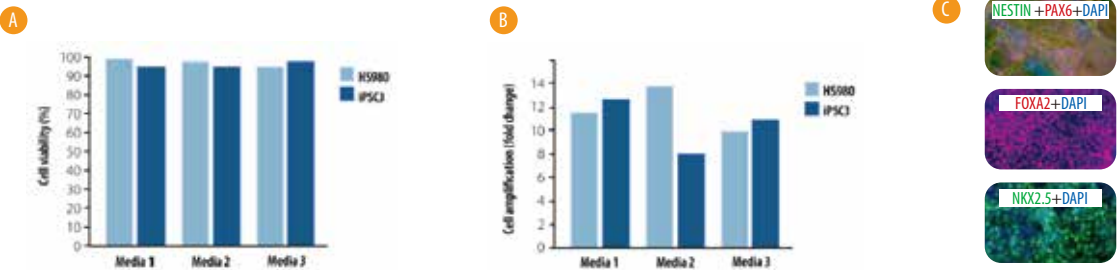


人类ES细胞接种于Biosilk 521第2、3和5天的显微照片。当气泡分散后，可观察到Biosilk纤维结构上生长的细胞组织。

hPSCs细胞高效增殖并保持多能性，具有分化为三胚层的能力



使用多能干细胞培养基，在Biosilk 521中培养的人类ES细胞沿着微纤维有效融合，增殖形成克隆，并保持干性标记物(NANOG, 红色)的表达。



(A, B) 将人ES细胞 (HS980) 和iPSC细胞 (iPSC3) 以50,000个细胞/泡沫接种在三种不同的多能干细胞培养基中，培养4天。用TrypLE溶液分离细胞，并检测细胞量和活力。(C) 人多能干细胞在Biosilk 521支架中培养2-3天，然后特异性分化为外胚层 (7天, NESTIN和PAX6)，内胚层 (3天, FOXA2) 和中胚层 (12天, NKX2.5)。使用DAPI进行核复染色。

Biosilk 521 3D悬浮培养（类器官）示例：干细胞自主分化为类神经管结构并具有神经元功能



(A) Biosilk 521 悬浮培养操作示意图。悬浮培养可促进细胞灵活自主分化为所需3D组织结构。

当干细胞在泡沫结构中分化为神经外胚层后，将细胞及泡沫结构从培养板底部分离，切成大约 2mm 厚，并在低附着培养板中进一步培养。图片为第60天的悬浮培养组织结构外观。

(B) 神经细胞标记物免疫染色。类神经管顶端细胞染色为N-Cad阳性，神经前体细胞呈NESTIN, SOX2, PAX6, 及DCX阳性。类神经管结构被DCX阳性细胞包围。

(C) 悬浮培养组织（约1.5mm厚）的切片，显示多个被BIII-TUBULIN阳性细胞包围的SOX2及DAPI双染神经祖细胞增殖区域。

订购信息

产品	货号	规格
 Biolaminin 521 LN	LN521-02/05	100 µg/500 µg
 Biolaminin 521 MX (Pre-clinical)	MX521-0501	500 µg
 Biolaminin 521 CTG (Clinical)	CT521-0501	500 µg
Biolaminin 511 LN	LN511-0202/0502	100 µg/500 µg
Biolaminin 421 LN	LN421-02/0501	100 µg/500 µg
Biolaminin 411 LN	LN411-02/0501	100 µg/500 µg
Biolaminin 332 LN	LN332-0202/0502	100 µg/500 µg
Biolaminin 221 LN	LN221-02/0501	100 µg/500 µg
Biolaminin 211 LN	LN211-02/0501	100 µg/500 µg
Biolaminin 121 LN	LN121-02/0501	100 µg/500 µg
Biolaminin 111 LN	LN111-02/0501	100 µg/500 µg
LAMscreen	LNKT-0201	400 µg
 Biosilk	BS-0101	750 µg (1 x 250 µL)
 Biosilk 521	BS521-0101	752 µg (1 x 270 µL)

*LAMscreen，可任意选择四种现有Biolaminin100 µg规格

产品推荐

人类多能干细胞 (hPSCs) 专用无血清培养基

BI Nutristem® hPSC XF Medium (05-100-1A, 500ml)

- 人类hESCs和hiPSCs专用无血清完全培养基
- BI与以色列国家科学研究院合作开发
- 即用型，支持hPSCs快速贴壁和扩增
- 低浓度生长因子，不干扰细胞代谢，不刺激细胞分化
- 美国FDA DMF注册号 (No.: 30984)，CGMP条件下生产



REFERENCES

人类胚胎干细胞/诱导性多能干细胞/基因组编辑(hESC/iPSC/genome editing)

- * Sivalingam J, *et al.* A Scalable Suspension Platform for Generating High-Density Cultures of Universal Red Blood Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 2021
- * Åstrand C, *et al.* Assembly of FN-silk with laminin-521 to integrate hPSCs into a three-dimensional culture for neural differentiation. *Biomater Sci*, 2020

间充质干细胞(MSC)

- * Jiang *et al.* Laminin-521 Promotes Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Sheet Formation on Light-induced Cell Sheet Technology, *BioMed Research International*, 2016
- * Yang, *et al.* CD49f Acts as an Inflammation Sensor to Regulate Differentiation, Adhesion and Migration of Human Mesenchymal Stem Cells, *Stem Cells*, 2015

3D培养(3D culture)

- * Fiorenzano A, *et al.* Single-cell transcriptomics captures features of human midbrain development and dopamine neuron diversity in brain organoids, *Nat Commun*, 2021
- * Dobre O, *et al.* A Hydrogel Platform that Incorporates Laminin Isoforms for Efficient Presentation of Growth Factors – Neural Growth and Osteogenesis, *Adv Funct Mater*, 2021
- * Meseguer-Ripolles J, *et al.* Protocol for automated production of human stem cell derived liver spheres, *STAR Protoc*, 2021
- * Ye S, *et al.* A Chemically Defined Hydrogel for Human Liver Organoid Culture, *Adv Funct Mater*, 2020

癌症相关(Cancer-related)

- * Qin Y, *et al.* Laminin 521 enhances self-renewal via STAT3 activation and promotes tumor progression in colorectal cancer, *Cancer Lett*, 2020
- * Ganesh K, *et al.* L1CAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer, *Nat Cancer*, 2020
- * Persson CU, *et al.* ARNT-dependent HIF-2 transcriptional activity is not sufficient to regulate downstream target genes in neuroblastoma, *Exp Cell Res*, 2020

大脑细胞(Brain cells)

- * Güven A, *et al.* Extracellular matrix-inducing Sox9 promotes both basal progenitor proliferation and gliogenesis in developing neocortex, *Elife*, 2020
- * Nolbrant S, *et al.* Direct Reprogramming of Human Fetal- and Stem Cell-Derived Glial Progenitor Cells into Midbrain Dopaminergic Neurons, *Stem Cell Reports*, 2020

上皮细胞(Epithelium cells)

- * Tjin MS, *et al.* Chemically defined and xenogeneic-free culture method for human epidermal keratinocytes on laminin-based matrices, *Nat Protoc*, 2020
- * Iriyama S, *et al.* Decrease of laminin-511 in the basement membrane due to photoaging reduces epidermal stem/progenitor cells, *Sci Rep*, 2020

肝脏细胞(Liver cells)

- * Rohn F, *et al.* Impaired integrin $\alpha 5 / \beta 1$ -mediated hepatocyte growth factor release by stellate cells of the aged liver, *Aging Cell*, 2020
- * Ong, *et al.* Imaging-Based Screen Identifies Laminin 411 as a Physiologically Relevant Niche Factor with Importance for i-Hep Applications, *Stem Cell Reports*, 2018

眼部细胞(Eye cells)

- * Zhao C, *et al.* Laminin 511 Precoating Promotes the Functional Recovery of Transplanted Corneal Endothelial Cells, *Tissue Eng Part A*, 2020
- * Petrus-Reurer S, *et al.* Generation of Retinal Pigment Epithelial Cells Derived from Human Embryonic Stem Cells Lacking Human Leukocyte Antigen Class I and II, *Stem Cell Reports*, 2020
- * Plaza Reyes A, *et al.* Identification of cell surface markers and establishment of monolayer differentiation to retinal pigment epithelial cells, *Nat Commun*, 2020

心肌细胞(Cardiac cells)

- * Sung TC, *et al.* Efficient differentiation of human pluripotent stem cells into cardiomyocytes on cell sorting thermoresponsive surface, *Biomaterials*, 2020
- * Yap L, *et al.* In Vivo Generation of Post-infarct Human Cardiac Muscle by Laminin-Promoted Cardiovascular Progenitors, *Cell Rep*, 2019

造血干细胞(HSC and blood cells)

- * Sivalingam J, *et al.* A Scalable Suspension Platform for Generating High-Density Cultures of Universal Red Blood Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells, *Stem Cell Reports*, 2021
- * Eicke D, *et al.* Large-scale production of megakaryocytes in microcarrier-supported stirred suspension bioreactors, *Sci Rep*, 2018

肾脏细胞(Kidney cells)

- * Musah S, *et al.* Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into mature kidney podocytes and establishment of a Glomerulus Chip, *Nat Protoc*, 2018
- * Pajęcka, *et al.* The formation of quiescent glomerular endothelial cell monolayer in vitro is strongly dependent on the choice of extracellular matrix coating, *Experimental Cell Research*, 2017

肌肉细胞(Skeletal muscle cells)

- * Pęziński, *et al.* An improved method for culturing myotubes on laminins for the robust clustering of postsynaptic machinery, *Scientific Reports*, 2020
- * Penton, *et al.* Laminin 521 maintains differentiation potential of mouse and human satellite cell-derived myoblasts during long-term culture expansion, *Skeletal Muscle*, 2016
- * Bolcato-Bellemin, *et al.* Laminin $\alpha 5$ chain is required for intestinal smooth muscle development, *Developmental Biology*, 2003

神经细胞(Neural cells)

- * Björklund A, *et al.* Neuronal Replacement as a Tool for Basal Ganglia Circuitry Repair: 40 Years in Perspective, *Front Cell Neurosci*, 2020
- * Tiklová K, *et al.* Single cell transcriptomics identifies stem cell-derived graft composition in a model of Parkinson's disease. *Nat Commun*, 2020
- * Gantner CW, *et al.* An Optimized Protocol for the Generation of Midbrain Dopamine Neurons under Defined Conditions. *STAR Protoc*, 2020

层粘连蛋白综述(Laminin Review)

- * Yap, *et al.* Laminins in Cellular Differentiation. *Trends in Cell Biology*, 2019
- * Hagbard, *et al.* Developing defined substrates for stem cell culture and differentiation. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2018
- * Domogatskaya, *et al.* Functional Diversity of Laminins. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012

*No matter what your stem cell vision is,
you need cell culture reagents that guarantee
the highest cell quality and yield.*

XIP BioMed
道 鹏 生 物

BioLamina 中国独家代理

电话: +86-21-58785545

邮箱: info@xpbioimed.com

网址: www.xpbioimed.com

地址: 上海市浦东新区祖冲之路1505弄80号1幢3楼



关注道鹏生物公众号
了解更多最新资讯

V3.0