

## 将不可能变成可能！我国科学家在这个领域实现重大突破

来源：分析化学 阅读数:159 时间：2022-04-15 09:44:36

4月13日，《自然》杂志刊发干细胞领域重大突破——运用化学小分子实现细胞命运的重编程，即将人成体细胞转变为干细胞。

该成果由北京大学生命科学学院、北大-清华生命联合中心邓宏魁研究团队完成，只需在人皮肤细胞的培养液中滴上几种化学小分子制剂，一个月后皮肤细胞就能转变为多潜能干细胞，具有重新发育成所有已知的人体细胞类型的能力。

2012年诺贝尔生理和医学奖颁给了“体细胞重编程技术”，当时用于重编程的转录因子是一种基因物质，其重编程效率较低且有致癌风险，而且该技术缺少可控性，成为通往临床的阻碍。

为了让干细胞诱导更安全、更有效率，北京大学干细胞研究中心主任邓宏魁团队十几年来持续开展小分子的寻找工作，通过化学小分子将已经分化的人体细胞逆向转变为干细胞。

### 把不可能变成可能，成功诱导分四步

多潜能干细胞，是可以从早期胚胎里面获得的一种干细胞，它具有无限发育的潜能。在生物技术用于干细胞诱导之前，从胎盘、脐带中获得干细胞是较为原始的方法，且获得的干细胞发育能力有限。

人们希望随时获得干细胞，必须掌握适宜的制备技术，让已经分化的人类成体细胞“走回头路”回转为干细胞。

“人类成体细胞的特性和稳态调控非常复杂，远超过其他试验用物种。”邓宏魁表示，它不太响应化学小分子外源的刺激。

犹如面对一位武装到牙齿的将军，想让他放下武器、卸下盔甲，单纯的小孩子几乎是做不到的。

因此，业内也普遍认为：人类成体细胞的表观遗传限制是极其严格的，通过化学重编程激发人类成体细胞获得多潜能性几乎不可能。

### 把不可能变成可能，研究团队必须从原创思路出发。

“我们受到低等动物再生过程的启发，发现蝾螈等低等动物在受到外界损伤后实现肢体再生，中间多了一步可塑的中间状态。”邓宏魁告诉科技日报记者，“这启发我们干细胞的形成可能不是一步到位，而是分步进行的。”

研发团队转变思路，开始中间态的研究，创造出一种特定的“可塑性中间态”，作为细胞逆分化的“跳板”。

沿着这一思路，研究团队进行了大量化学小分子的筛选和组合，最终发现高度分化的人成体细胞在特定的化学小分子组合的作用下，同样可以发生类似低等动物组织再生中的去细胞分化现象，获得具有一定可塑性的中间状态。

“我们尝试了20多种不同的策略，也进行了上百万种化学小分子组合的筛选。”邓宏魁回忆，找到6个小分子的组合，完成将人的成体细胞重编成为可塑性强的中间态细胞这一半的转变，就花了整整6年的时间。



论文中的示意图显示，从成纤维细胞经两步变化转变为“塑性中间态”细胞，随后干细胞开始次第萌发，最终成果实现人多潜能干细胞的化学小分子诱导。论文截图

### 小分子诱导，更简单而且高可控

“有了这项技术，可控、高效地制备人体干细胞就像吃一片阿司匹林一样。”美国萨尔克研究所教授胡安·巴尔蒙蒂用贴切的比喻表明了小分子诱导的极大优势，“没有涉及基因的变化，而是用化学小分子实现，这将大大加快干细胞用于重大疾病的治疗，大大加快其进入临床应用的进程。”

与传统的技术体系相比，化学小分子诱导干细胞更加安全和简单、易于标准化、易于调控，而这些都是原有诱导技术难以进入临床应用无法克服的限制。

在安全性方面，之前在小鼠试验已经证明，化学诱导干细胞携带的遗传突变显著少于传统方法诱导的干细胞，而且产生的嵌合体小鼠在长达6个月的观察期内不产生肿瘤、全部健康存活。同时，制备干细胞分化出来的胰岛细胞移植入小鼠和非人灵长类动物模型体内，经过长期观察未发现肿瘤。

此外，在个体化制备、细胞标准化制备方面，化学小分子诱导均有优势，且操作简单，时空调控性强，作用可逆、合成储存方便，易于标准化生产。

据介绍，团队用化学诱导干细胞已进一步培养出人体胰岛细胞，并在非人灵长类动物上实验成功，未来可用于治疗糖尿病。

来源：科技日报

版权所有：Copyright © 2008. All rights reserved

本系统由北京仁和汇智信息技术有限公司设计开发 技术支持：info@rhhz.net