

中科院科学家首次发现“返老还童”密码

通过技术手段将各种细胞逆转到类似于干细胞状态,相关成果已发表



研究者正向细胞中加入“魔法药水”。所谓“魔法药水”,正是通过药物来精准调节细胞染色质“密码串”上的状态。



裴端卿课题组科研团队合影

寻找实现“返老还童”的途径,几乎贯穿整个人类历史。当代生物学研究者的实验室里,这一梦想或将成为现实。

据《新京报》报道,中国科学院广州生物医药与健康研究院(下称中科院广州生物院)裴端卿及其团队,经过5年时间,研究通过化学方式,诱导细胞回到年轻状态的方法。实验中,通过制备“魔法药水”,给实验细胞“洗澡”,改变其化学结构,就能控制细胞命运转变方向。

生物学界认为,裴端卿的研究虽仍在实验阶段,但具有重要的现实意义。目前,相关研究成果论文已经在国际细胞学核心期刊发表。

技术手段逆回至干细胞状态

在中科院广州生物院的研究团队看来,要实现“返老还童”,首先需要明确人类衰老的原因以及在原理。

根据裴端卿的说法,人体所有的细胞都是由干细胞发育而来。目前的研究认为,人体的生理性衰老,是由包括干细胞衰退、DNA退化、衰老基因活跃等综合影响的结果。

由于干细胞具有无限增殖和多向分化能力,充满生机和可塑性,在裴端卿团队看来,干细胞无异于“初生的婴儿”。在此基础上,如果能够通过各种细胞通过技术手段逆转回到类似于干细胞的状态,变成“诱导多能干细胞(iPS cell)”,则可实现生理上的“返老还童”。

裴端卿介绍,除此之外,诱导多能干细胞,可以用于再生新的组织和器官,为疾病治疗和再生医学提供“种子”细胞来源。

实际上,在此之前,国际生物学界曾在这条道路上进行探索。2012年诺贝尔生理学或医学奖得主,日本生物学家山中伸弥曾于2006年带领研究团队,发现诱导小鼠细胞“变身”为胚胎干细胞的方法。

中科院广州生物院介绍,山中伸弥的方法是通过病毒载体将4个基因导入小鼠的成体细胞,进而使之转变为胚胎干细胞。此方法得到的干细胞,可以避免免疫排斥问题,用以制备自体来源的各种组织和器官,被业界称为“山中伸弥方法”,导入的4个基因,则被称为“山中伸弥因子”。

不过,“山中伸弥方法”利用病毒载体进行基因运送,具有潜在致癌隐患,临床应用或有风险。此后,学界利用化学小分子替代“山中伸弥因子”,但依然存在步骤多、时间长、效率低、机理不清楚等缺点。

通过“魔法药水”给细胞“洗澡”

面对“山中伸弥方法”的不足,在前人研究基础上,2013年起,中科院广州生物院裴端卿团队开始尝试新的解决方法。

裴端卿介绍,成体细胞之所以无法回到干细胞状态,是因为被转录因子锁住,如果没有密码,则无法前行。例如,开放染色质位点周围有AP-1及ETS等转录因子守住;在胚胎干细胞中,则有OCT、SOX和KLF等转录因子守住。

“实际上,细胞的‘返老还童’,就是开放到关闭,关闭再到开放的更替过程。”裴端卿说,通过进一步对单个小分

子药物“解锁”密码的机制进行研究,团队成员发现,关键小分子BrdU可以直接作用于DNA结构本身,进而调节染色质密码状态。

“BrdU是一个简单的核苷类似物,可以推动细胞命运的逆转,为开发更加高效、简单地用于细胞‘返老还童’的小分子提供突破口。”裴端卿说。

这不是裴端卿及其团队第一次发现这样的“关键小分子”。早在2009年,裴端卿实验室证实维生素C可提高细胞命运逆转效率,从原来的万分之一提高到百分之十,从而抵抗衰老。这一实验

成果被选为封面文章,刊登在《Cell stem cell》(细胞·干细胞)杂志,这是来自中国的相关科研成果第一次获此殊荣。此外,裴端卿团队有关尿液转化效率的研究成果,也被Nature官网作为头条新闻,被广泛传播。

5年的研究,裴端卿团队通过化学方法制备干细胞,为优化制备途径提出新的视角和解决方案。裴端卿说,这种化学方法,可以理解为制备一套“魔法药水”,为细胞“洗澡”。经过这一过程后,多种体细胞类型便能变成干细胞。

解锁细胞命运“密码”

裴端卿的制备方法,被称为“化合物诱导干细胞多能性”,英文简称CIP。这一方案,需要用两种不同的“药水”依次给细胞“洗澡”,相较前人采用的方案,更加简单、高效,所需的初始细胞量更少。更重要的是,这一方法可以实现多种体细胞类型“返老还童”,包括在体外极难培养的肝细胞。

“魔法药水”如何让成体细胞回到胚胎发育早期的干细胞状态?裴端卿介绍,在个体中,所有的细胞都拥有同样的染色质,之所以会形成形态各异、功能不同的各种细胞,是因为细胞在

发生可识别的形态变化之前,就因受到约束而向特定方向分化。这种约束,决定细胞未来的发育结果。

裴端卿团队研究发现,这种约束细胞形态变化的“指令”,来自于细胞核内部的染色质状态。细胞染色质的开放与关闭,构成决定细胞命运的状态,“这种情况,就如计算机二进制的‘密码串’,进而将细胞‘锁’在特定状态。”

所谓“魔法药水”,正是通过药物来精准调节细胞染色质“密码串”上的状态。这一过程首先采用一组药物将

体细胞命运状态“解锁”,进而采用另一组药物,将细胞命运驱动到多能干细胞状态,进而实现细胞的“返老还童”。

“由于没有引入外源基因,这一方法操作简便、诱导过程条件均匀、所有成分明确、标准化,将为干细胞应用提供安全、高效的制备方法”,裴端卿说,新的制备方法,将具有广阔的市场应用前景。与此同时,还将为开辟药物诱导细胞命运转变提供新方向,“推动干细胞及再生医学的发展,服务于我国的医疗与卫生事业”。

声音

专家:广泛应用后具有重要意义

多名生物学专家指出,尽管裴端卿团队的研究目前仍在实验室阶段,距离实际应用尚有距离,但仍然具有重要意义。

中科院上海药物研究所研究员、国家新药筛选中心副主任谢欣针对裴端卿的方法评论说,这一研究方法,与常规的诱导方法有显著区别,即药物小分

子直接整合入DNA,重塑染色质结构,从而改变基因表达,“这是一个全新的机制”。除此之外,裴端卿极大提高诱导的效率,使化学诱导有望成为诱导多能干细胞的常规方法。

谢欣说,“魔法药水”的研究机制,可以指导后续研究者有目标地设计化

合物小分子来改变染色质结构,从而更加优化诱导体系,广泛应用后,将“使我国在这一领域处于世界领先的地位”。

记者从中科院广州生物院获悉,相关成果已于2018年4月6日零时,在线发表在国际干细胞权威杂志《Cell Stem Cell》上。(王煜)