

细胞重新编程 挖出皮肤愈合“超能力”

本报记者 张佳星

《超人》里有个经常被效仿的经典情节，超人伪装成凡人克拉克·肯特，在被火烧到后，烧伤的伤口会瞬间愈合，险些让他的朋友识破他就是超人。

划了个小创口，皮肤愈合稀松平常，但如果创口过大，瞬间修复就成为超能力。近日，

“平凡”细胞借助转录因子“浴火重生”

作为身体最大的防护器官，皮肤的外观看似“城墙”，但这座城墙在内部是流动的，不同类型的细胞在不同层间迁移。例如，角质形成细胞从邻近表皮迁移到伤口以促进再上皮化，变成“新生力量”修复受损的皮肤。

一类被称为“角质形成细胞”的细胞是实现新生的那块“砖”，哪里创伤哪里搬。皮肤细胞群中的这类“平凡”细胞能够促成皮肤新生，那么让不愈合伤口的“平凡”细胞转化为“非凡”细胞，可不可以解决问题呢？

“非凡”和“平凡”的不同由细胞内部的基因表达决定。为此，研究团队对角质形成细胞和人类皮肤成纤维细胞进行了基因表达谱的比较。通过RNA测序等技术，分析两个细胞在基因表达上究竟有什么样的不同。

“两个细胞之间的基因表达差异是非常大的。”上海科技大学生命科学与技术学院研究员黄鹏羽解释，可以找到几千个基因在表达上的不同。研究团队将目标放在了转录因子的不同表达上，“转录因子是一类调控基因，往往调控着几百个功能基因的表达，进而决定细胞的‘命运’。”黄鹏羽说。

论文显示，以“平凡”细胞为比照，团队根据表达量分析、上游启动子分析等因素在“非

“减一”法筛选，找到4个“超级因子”

在“重生”细胞中，研究团队发现，有28个转录因子被“吃”进新细胞的基因组。

“28个转录因子仍太多，团队利用‘减一’

《自然》发表了美国等国科学家的一项研究，挖掘出皮肤愈合的“超能力”：通过病毒载体，将特定的转录因子（一种调控基因）转入小鼠创口细胞，发现原本不能愈合的伤口迅速愈合了。研究人员花费了大量的时间“海选”哪些转录因子与愈合相关，经过多轮筛选才鉴定出4个关键转录因子，将普通皮肤细胞转化成为一种“角质形成细胞”，促成皮肤“新生”。

“海选”之后是“晋级赛”。对于临床应用来讲，86个因素太多，将初筛的因子缩小范围才有可能落地应用。“研究选用的方法有创新性。”黄鹏羽解释，他们把所有的因素一起转入皮肤细胞，看结果，那些活下来的，转变为角质形成细胞就“跳脱”出来。

这是一场粗犷、角斗式的晋级赛。“平凡”细胞与带有不同基因的慢病毒载体相遇，随机把病毒载体“吃”进基因组中，细胞生命活动将经历“风暴”级的震动，“细胞在这个过程中会发生各种各样的转变，甚至死亡。”黄鹏羽说。

“这个筛选方法存在很大风险，一个是不会有细胞存活下来，另一个是对这些细胞进行分析确定28个因子时，相关的实验技术可能存在假阴性的现象。”黄鹏羽说，这也是此类研究探索经常没有突破、需要有“坐冷板凳”的恒心和精神的原因。

少量的“平凡”细胞借助外来转录因子的力量“浴火重生”，历练成为能变成新鲜上皮细胞的角质形成细胞。

法进行了进一步筛选。”黄鹏羽说，目的是要聚焦究竟哪些因子是不可或缺的，哪些又是可有可无的。

严格的“减一”法意味着难以想象的工作量。黄鹏羽举例道，28个因子，依次减少一个，加上对照组第一轮要做29组转化，第二轮做28个……以此类推，每个转化顺利的话需要4—5个星期才能完成，二十几轮全部做完算下来起码需要三年的时间才能完成。

“团队在实验过程中应该进行了相关分析，秉持了一些带有倾向性的指导原则，并有选择性地进行了试验验证。”黄鹏羽认为，这不仅考验着科研水平，也需要科学探索时的运气成分。

幸运地，28个转录因子在相对短的时间内被削减到4个，它们分别为：DNP63A、GRHL2、TFAP2A和MYC（简称DGTM因子）。研究最后使用的方法与2012年诺贝尔奖获得者山中伸弥团队相似，但在筛选思路上有针对性地进行了创新。

让“细胞超人”上临床，还需大量工作

通过对细胞实施转化分化技术获得新细胞，进行人体器官修复的尝试由来已久——

早在40年前，就有学者尝试通过表达1个转录因子，使得成纤维细胞转变为肌细胞；著名的iPS细胞（诱导性多能干细胞）也是通过对基因表达的控制，将已经分化的细胞“返老还童”为干细胞，进而获得发育为一个器官或者一个生命个体的能力。

“目前进入临床的并不多。”黄鹏羽介绍，转化分化获得的“细胞超人”需满足3个基本要求才会被视为有应用前景：一是转化效率足够高，二是获得细胞的功能足够好，三是足够安全不能有致瘤性。

以此项研究为例，它面临的临床阻碍可能在致瘤性方面。实验结果表明，其转化效率大约为0.1%，且能够促进大面积伤口的愈合，即能满足前两个条件。但在致瘤性方面，黄鹏羽说：“DGTM因子中的两个基因与细胞增殖密切相关。DNP63A和MYC是促进肿瘤发生发展的基因。这项研究中MYC看起来是有可能剔除的，但仍需要进一步寻找能够替代DNP63A的策略才能上临床，或者用大量的实验证明其安全性。”

“这个结果也在一定程度上反应了团队创新性思路。”黄鹏羽解释，正常情况下，研究人员会着力去筛选出“什么是独特的”，也就是说，这个细胞里有什么；但目前分离到的4个因子，并不全是该类细胞中的独特基因，而是在很多细胞中都会高量表达的基因。这也对将来其他转化分化技术的开发有很强的启发。

大海捞针地觅到的“超级因子”究竟行不行？团队在小鼠身上制造溃疡，并设计了一个“围墙”巧妙地阻止了其他角质形成细胞“打援”。在这样一个无法愈合的创口上，用这4个决定性因子局部治疗小鼠皮肤溃疡时，18天内生长出健康的上皮细胞，上皮细胞逐渐扩大，可使大面积溃疡愈合；3到6个月后，新生皮肤细胞在分子、基因和细胞测试中表现得与健康皮肤细胞相同。

目前，科学家们在神经细胞、肝脏细胞、心肌细胞、皮肤细胞等多个拥有广阔应用前景的组织再生中进行着大量的研究。我国在该领域也取得了多项突破性成果，并已经在“类肝细胞”方面走通了从实验室到临床的路。

相关资料显示，中科院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员惠利健团队在建立了将皮肤成纤维细胞诱导转化为肝细胞的方法基础上，与多家单位合作，突破“类肝细胞”体外培养技术，成功研制出生物人工肝系统，通过制备具备解毒功能的肝样细胞，“清洁和营养”从病人体内引出的血浆，再输入体内，治疗急性肝衰竭病人。目前已完成10例左右患者的救治。

“这项技术2011年在《自然》发表，并获当年‘中国科学十大进展’。直到2014年才能初步实施。如今仍未实现产业化，处于临床试验和产业化落地‘双推进’阶段。”曾参与这项技术研发的黄鹏羽表示，在相关理论明晰后，还需要大量、艰难的优化、改进工作，才能推向临床实验，并最终走向临床应用。

在海底播种大型海藻难在哪儿

第二看台

本报记者 王建高
通讯员 周维维 杨宗玲

近日，科技日报记者从青岛农业大学海洋科学与工程学院刘升平教授处获悉，他们通过数年海洋牧场实验，从国外引进的一种名为“昆布”的大型褐藻，在山东海域平安度过了夏天，这意味着，大型褐藻今后在我国的高温海域、高温季节也可以养殖增殖了。

刘升平教授告诉记者，海洋牧场的概念最早于上世纪七十年代提出，早期构想就是通过增殖大型海藻技术的突破，使海洋生物像陆地的牧场一样繁茂起来，然而，大型海藻底播增殖技术一直是影响海洋牧场战略的主要障碍。以苗种的方式进行大型海藻底播增殖尚属于全球性技术空白，远未达到产业化和资源量可控的水平。

大型海藻底播增殖技术，远未产业化

“海底藻场是海洋生物的栖息场、繁殖场、索

饵场，海洋牧场是当前海洋水产养殖最好的生产模式。海底荒漠化问题得到解决后，海洋生物资源必然得到恢复，这就是海洋牧场构想早期提出时的思路。在海洋牧场这个人造生态系统中，动物的代谢必然会污染水体，而增殖带来的较高动物密度会使污染物大量积累，从而对海洋环境构成危害。”刘升平表示，海洋生态平衡，必须在大型海藻与动物之间达到一个数量上的平衡，才能保证海洋生态安全。大型海藻底播增殖技术得不到突破，可持续、环境友好的海洋牧场就不可能真正实现。

把大型海藻种到海底为何这么难？刘升平告诉记者，制约的关键因素就是大型海藻苗种繁殖技术问题。按照传统的实施思路，将海带等大型藻类播种到海底有两个途径：其一是通过海带的孢子释放，其二是通过海带苗种的二次附着。而这两种方法都难以实现。刘升平解释，海带等大型藻类的孢子个体微小，即使附着到海底也易被淤泥覆盖，因接受不到足够的阳光而无法继续生长。而苗种附着的方法也难以实现，因为海带苗种实现二次附着需要一周以上的时间，因海流等环境原因，海底的幼苗难以稳定地固定在特定地点，所以难以实现二次附着。

海带与贻贝“联姻”，成功“扎根”青岛海

作为人工海洋牧场生态系统中的重要一环，大型海藻无法通过人工技术手段实现海底增殖，削弱了海洋牧场所能释放的生态效能。刘升平告诉记者，从2005年开始，经过对大型海藻底播种植问题十几年的研究，他终于找到了技术路径。

2010年，刘升平到加拿大引种大海带，受到从海里拔出来的一根“根”上带着贻贝的大海带的启发，他从2010年开始着手育苗，尝试让大海带苗种“长”到贻贝上。2011年，刘升平主持的“引进大西洋大海带项目”通过农业部验收，身长可达十几米的大海带，通过“贻贝”这个中介生物，成功“扎根”青岛海。

“贻贝属于动物，海带属于植物，把两者组合培育的研究还非常少，我国目前尚没有这种技术。浮游植物是贝类的饵料，而海带的孢子本身就是浮游植物，贻贝会以此为食，这样就难以兼顾两者组合育苗的成功率。”刘升平说，即使海带与贻贝“嫁接”成功，但海带和贻贝对于生长温度、光照的要求都不同，并且在

不同的生长阶段都需要特定的培育环境。另一个难题是，贻贝在培育过程中需要单细胞藻类作为食物，这些微藻又和海带等大型海藻构成营养竞争。

与其跟随，不如建立自己的技术路线。利用附着生活型瓣鳃贝类可以瞬间附着的特点，刘升平把大型海藻苗种培育在活体贻贝表面，待海藻苗种生长到一定规格后，把附着有大型海藻苗种的贻贝撒播到海底。“到达海底后通过贝类寻找、附着于海底基质，海藻得以健康生长，其假根逐渐越过贝类的表面，也附着到海底基质上，这就完成了大型海藻苗种的二次附着过程。”

大型海藻底播增殖的关键点，一是底播增殖技术，二是大型海藻的种质问题。刘升平所研发的中介生物辅助大型海藻附着技术是国际首创，也是人造海底藻场构建产业化发展中最有前景的技术路线。

不同的目标海域需要不同类型的海藻种质，这个问题可以通过引种和育种两个途径加以解决。刘升平告诉记者，他已收集并保存世界各地10多种适宜的海藻种质资源，可以作为建设海底藻场的工具种。

封面故事

攻克骨髓衰竭难题 小分子伊曲波帕

《科学·转化医学》
2018.9.12



慢性血小板减少可能与骨髓衰竭综合征和免疫紊乱等多种病症相关，它增加了严重出血的风险，而血小板输注或重组血小板生成素的治疗又会产生各种并发症。相比之下，血小板生成素受体拮抗剂小分子伊曲波帕(eltrombopag)治疗骨髓衰竭患者的血小板减少症方面非常有效。美国阿尔伯特·爱因斯坦医学院细胞生物学系的科学家最新研究表明，伊曲波帕除了靶向血小板生成素受体外，还能与铁螯合，这种螯合作用使其能够改善骨髓干细胞的功能。研究还确定了铁螯合与造血干细胞的联系机制，或为未来治疗提供新的思路。

细胞瘤治疗新靶点 找到成神经管

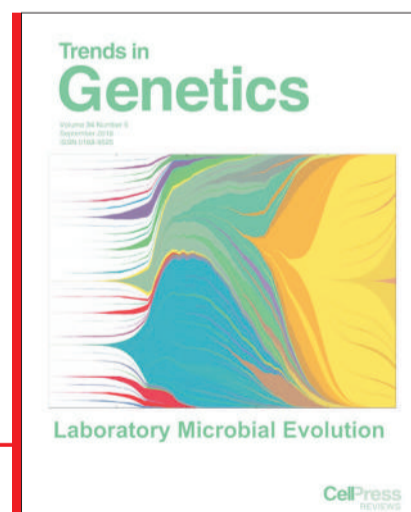
《科学·信号》
2018.9.11



成神经管细胞瘤是一种侵袭性脑肿瘤，多发于儿童，一直缺乏靶向治疗方案。由音猬因子(SHH，一种信号传导分子)活性所驱动的对目前的药物如原癌基因(SMO)抑制剂，尤其具有耐药性。德国图宾根大学国际细胞生物学研究所马加斯海尼基斯等科学家，利用磷酸化蛋白质组学追踪了引起成神经管细胞瘤的小鼠的细胞发育，并确定了酪氨酸激酶2(CK2)可能是一种治疗靶点。CK2抑制剂阻断了SHH型人和小鼠成神经管细胞瘤细胞的生长，显著延长了患瘤小鼠的生存期，该药物耐受良好。其中一种化合物还阻止了CK2突变肿瘤的生长，这表明它对常见的耐药模式不那么敏感。目前在儿科患者中测试这种抑制剂的临床试验正在开展。

伴随大量有益突变 微生物种群进化

《遗传学趋势》
2018.9.1



在实验室研究微生物进化的实验中，进化动力学异常复杂。本期封面文章，美国哈佛大学生物与进化生物学系伊凡娜等科学家讨论了在实验室对微生物进化的动力学进行观察的最新进展。近年来，在高通量菌株维持和表型分析方面的进展，使得基因组测序的成本大幅降低，以及谱系条码的新兴方法，使得观察进化动力学的分辨率大幅提高。实验室研究表明，即使在简单的恒定环境中，微生物种群为快速适应，仍会产生有益的大量突变。这些类型的实验现在可被用来理解一系列系统中适应性和进化结果的关键方面。

(本栏目主持人：陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

