

裴端卿团队找到用体细胞制备干细胞的“魔法药水”。

用化学小分子替代四个外源基因

“药浴”后，体细胞“返老还童”成干细胞

本报记者 叶青 通讯员 黄博纯

用“魔法药水”为细胞“洗澡”两次，就可将体细胞变成干细胞，实现多种体细胞类型的“返老还童”。这种听起来像是科幻

小说里的情节，现已在实验室成功实现。国际干细胞权威杂志《细胞·干细胞》近日在线发表了由中科院广州生物医药与健康研究院裴端卿研究员领衔团队的此项科研成果。

刘晶回忆道：“筛选过程没有机制可循，不知道哪一个有用，这是最为头疼的。”他们结合前期的研究基础，不断反复实验，同时借鉴国内外同行的研究成果，最终优化了一套简单高效诱导多能干细胞的“魔法药水”。

研究还收获了一个意外惊喜，连在体外极难培养的肝细胞，结果也被成功诱导成多能干细胞。

他们还解释了一个关键小分子 Brdu 诱导

“这只是一个开始。未来可以根据所需的干细胞类型，设计特定药水，有目的性诱导各种干细胞。”

多能干细胞的作用机制。“它是一个简单的核苷类似物，可以直接作用DNA结构本身来调节染色质密码状态。”团队成员发现 Brdu 可以直接整合入DNA，重塑染色质结构，进而改变了细胞的基因表达。这一全新的机制为开发更加高效、简单地用于细胞“返老还童”的小分子提供了突破口，且大大提高了诱导的效率，使化学诱导有望成为诱导多能干细胞的常规方法。

行基因运送，具有潜在的致癌隐患，对以后临床应用有较大风险。”

他大胆提出设想，能否用小分子来替代4个基因，并发明一种“药水”，把细胞“泡一泡”，实现干细胞的“返老还童”呢？

2011年12月，他和团队发现了维生素C能够促进体细胞“变身”为诱导多能干细胞，之后，成功用维生素C替换掉毒性最大的一个因子。

这一次，裴端卿团队开发出用化学小分子诱导多能干细胞的办法，即化合物诱导干细胞多能性，突破了之前方法步骤多、时间长、效率低、机理不清楚等实验缺陷。

因没有引入外源基因，更简单、高效，所需的初始细胞量少，诱导过程条件均匀、标准化，新研究将为干细胞应用提供安全高效的制备方法，也为开辟药物诱导细胞命运转变提供了新方向。

发现重要细节

找到改变细胞命运的“密码”机理

“魔法药水”是如何将成体细胞诱导到胚胎发育早期的多能干细胞状态的？细胞浸泡过程中，团队发现了一个极为重要的细节：细胞核的染色质处于打开和关闭状态，这意味着细胞命运受到细胞核内部的“信息中枢”染色质的状态控制。

刘晶介绍说，染色质犹如一根呈波浪形、串珠状的绳子。染色质的开放与关闭的组合状态总和，决定了细胞的命运。这种情况犹如计算机二进制的“密码串”，将细胞“锁”在了特定状态。

团队进一步发现，在成体细胞的开放染色质位点周围，有AP-1及ETS等转录因子家族成员看守着；在胚胎干细胞中，则有OCT、SOX和KLF等转录因子家族成员看守。细胞

的“返老还童”就是成体细胞特异的染色质由开放到关闭，而干细胞特异的染色质则由关闭到开放的更替过程。

这让团队十分兴奋，他们不仅找到“化合物鸡尾酒”的“开关”来调节细胞染色质“密码串”上的密码状态，更重要的是，还找到了改变细胞命运的“密码”机理。在此之前，全球对干细胞研究均缺乏理论支撑，研究有点像在“碰运气”。

“整个基因组里面大概有15万个位点在经历开、关，我们把整个过程清楚描述出来，通过现象揭示本质。”裴端卿认为，“如果没有理论指导，很多干细胞的研究成果会被浪费掉。现在机理清楚了，意味着研究正慢慢走向理性化。”

“未来可以根据所需的干细胞类型，设计特定药水，有目的性诱导各种干细胞。”裴端卿说，“这只是一个开始，后续还有很多机理探索。我们正在进行深入研究，大幅度缩短细胞‘浸泡’时间，提高效率。”

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表示，这一机制可以指导科学家有目的地设计化合物小分子来改变染色质结构，从而更加优化化学诱导重编程体系。“中国科学家在化合物诱导多能干细胞的领域上互为补位，使我国在该领域处于世界领先地位。”

(本文图片由受访者提供)



裴端卿研究员与同事在实验室

多能干细胞状态。

“化合物鸡尾酒”成分的筛选十分关键。2011年，团队研发出一个成分完全确定的培养体系iCD1，可以非常高效地支持四因子或三因子(山中伸弥因子)诱导多能干细胞。以此为基础，团队经过小规模的药物筛选，成功替代了两个山中伸弥因子，实现了单个山中伸弥因子诱导多能干细胞的突破。后续实验室以及国内同行均对如何替代最后一个山中伸弥因子展开了大量的研究，并对几千种药物进行了筛选。

并不是我们通常所说的人类认知意义上的大脑记忆。

实际上，国际上已有研究发现部分微生物具有短暂的“记忆”行为。早在2016年，瑞士科学家曾发现，淡水和海水中广泛存在的新月杆菌群体，在遭受外界某种警告事件(如盐胁迫)时能够产生一种集体记忆，从而增加它们的环境胁迫耐受性。

“这类集体记忆行为，其实质多数是基于对外界化学信号浓度梯度的感应而产生，存在的时间相对较短。”赵坤说，“与以往研究最大的不同在于，我们的研究第一次追踪到了单个细胞整个谱系的行为，发现了细菌的记忆秘密。细菌细胞能使通过表面感知而激发自身的一个信号分子浓度增加，将其作为一种‘记忆’信息，这种信息还可以在多代之间传递，从而帮助后代们更快地适应环境。”

首次找到细菌生物被膜成因

记者了解到，赵坤和美国同行选择的绿脓杆菌菌株，可以在囊性纤维化患者的呼吸道中形成生物被膜，并导致持续的感染，是致命病菌。这

种细菌还可在人工髋关节等外科植入物上形成细菌生物被膜，导致植入物失效和人体感染。

记者查阅资料发现，细菌生物被膜是引起细菌持续性感染的常见致病机制，大约60%的临床感染病例，都与细菌生物被膜的形成有关。但在早期的生物被膜形成过程中，可逆和不可逆的连接是如何联系在一起的？这些概念虽然早在上世纪30年代就被提到，可科学家们花了近90年的时间，如今才第一次真正了解它们如何携手合作，帮助推动早期细菌生物被膜的形成。

赵坤还介绍说，对于细菌的表面附着，以往人们通常认为，是细菌通过增加自身的黏度(比如分泌多糖)来增加表面附着的几率，这是细菌的一个静态适应过程，但这次研究彻底颠覆了以往的简单认识。他们在研究中首次发现，细菌细胞内的信号分子循环性AMP的表达，以及IV型菌毛(参与细菌细胞活动的附属物)的活动水平，这两个事件是有节奏地互相连接的，两个事件之间仅仅相隔几个小时。“细菌通过这种有节奏的模式来感知和记忆，这是它们能够决定何时停止运动、静止下来、不可逆地附着于一个表面，最终形成生物被膜的关键。”赵坤略显兴奋地说，“如

果我们能理解并掌握细菌的这种记忆力代际传递，那有可能增强我们控制细菌群体的能力。”

超级细菌或不再难对付

记者了解到，早在这个研究结果出来前，赵坤团队还曾在《自然》上发表过另一项针对细菌记忆的相关研究，发现并证明了细菌可以记住它们曾去过什么地方，从而可以帮助它们更容易形成细菌菌落。这一次的研究所是更基本的层面揭示了细菌细胞可以记忆它表面感知的信息。赵坤认为，他们的研究工作未来对人类更好地理解生物被膜，特别是其早期阶段的形成机理，继而更好地预防和治疗由生物被膜引起的细菌感染会有积极意义。

“这项研究还对未来如何阻止细菌的表面附着提供了一种全新思路。”赵坤说，“我们不仅仅要考虑细菌的黏度，今后还可以通过使细菌‘遗忘’的方式来降低细菌的表面附着，进而更好地控制细菌感染。让我们更好地理解病原体如何能够对抗生素产生耐药性，这也将有助于我们更好地应对目前面临的对抗生素免疫的‘超级细菌’难题。”

封面故事

揭示须鲸进化之谜 全基因组测序



《科学进展》
2018.4

多亏了一项新的基因组学研究，有关须鲸进化史的谜题正在被解答。迄今为止，之所以须鲸进化史难以破解，部分原因是基因和形态的证据相互冲突。瑞典隆德大学医学院科学家对6种须鲸类进行了全基因组测序，制作出系统发育树并分析了其中的“冲突”。他们得出结论，形成新的须鲸种不是通过经典的达尔文模式，而是通过更渐进的过程。它涉及从一个祖先物种演化而来的新物种，这个新物种居住在相同的地理区域。

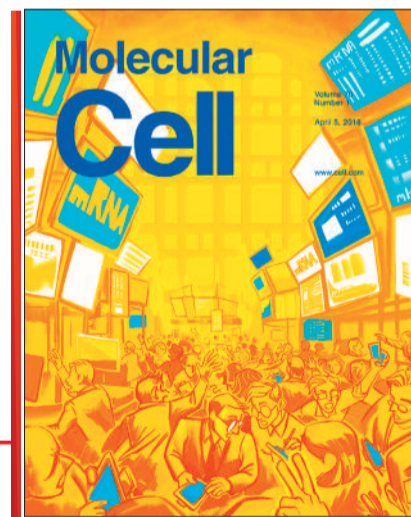
确保细胞分裂连续性 转录修饰‘互通有无’



《生物化学科学》
2018.4

细胞分裂受到严格控制，能有序地分离复制染色体，防止基因组完整性丧失。在有丝分裂期间，转录活动受限，而转录修饰负责功能蛋白调控。主要的有丝分裂调节因子，包括保罗样激酶1(PLK1)和细胞周期依赖性激酶(CDK)，以及细胞周期后期促进复合物(APC/C)，是负责蛋白质修饰的酶促机制成员。荷兰莱顿大学研究人员用综述的形式介绍了调节有丝分裂进程的转录修饰，相互间如何进行串扰。随着越来越多不同类型的转录修饰被识别出来，串扰的复杂性也随之增加，但转录修饰之间的“互通有无”，确保了有丝分裂的连续性。

促癌基因关键机制 新方法识别



《分子细胞学》
2018.4.5

在自然灾害或政治动荡等负面事态发展导致整体市场价格下跌时，华尔街交易员将通过执行交易来限制损失。同样地，在环境压力下，细胞通过将促癌基因的信使核糖核酸(mRNA)隔离成不溶性细胞内含物，进而修饰基因表达谱。美国密歇根州安阿伯大学研究人员开发了一种隔离和表征应激分离mRNA的方法，识别出驱动应激诱导的mRNA序列进入不溶性的关键机制。同时还发现，核糖核蛋白中的转录组分析有助于理解与核糖核蛋白功能障碍相关的癌症和神经退化等人类疾病。

(本栏目主持人:陆成霞)

(本版图片除标注外来源于网络)

没有中枢神经,也没有大脑

细菌如何将记忆传给后代

第二看台

本报记者 孙玉松

“鱼的记忆力很短，才3秒钟。”《岁月神偷》里的经典台词，如今早已被科学证明并不准确。可是，如果有人告诉你，不仅鱼有很长的记忆力，就连肉眼看不到的细菌也有记忆力，还能传给“后来人”，你会信吗？近日，天津大学化学学院教授赵坤和美国研究人员合作发现，细菌细胞中存在一种记忆因子，能将感官记忆“代代相传”。

无脑细菌靠刺激获取记忆

没有中枢神经，更没有大脑，细菌们如何拥有超强的代际传递记忆力？带着好奇，记者采访了赵坤教授。

“我个人一直认为细菌是有‘记忆’的，它们的后代能够记住祖先的表面感应信号。”赵坤说。从2009年开始，赵坤就一直从事细菌方面的研究，这次以绿脓杆菌作为研究对象的实验已持续了多年，研究思路也几经变化调整。赵坤解释说，细菌没有中枢神经系统，所以这种“记忆”

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

