

· 科学人物 ·



裴端卿, 研究员, 现任中国科学院广州生物医药与健康研究院院长, 中央电视台“2015年度十大科技创新人物”

## 再生生物学领航者——裴端卿

胚胎干细胞被医学界称为“万用细胞”,它存在于胚胎中,获取难度较大,而且涉及到伦理问题。近年来诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)技术的出现,将体细胞诱导培育成胚胎干细胞状态,可以作为胚胎干细胞最好的替代品用于科学研究和临床治疗。在干细胞领域半路出家的裴端卿,凭借扎实的学科基础及浓厚的兴趣,带领团队用一项项的成果填补了中国干细胞研究领域的空白,一次次刷新干细胞领域的研究记录,开辟了中国干细胞领域新领域。《科技导报》采访了裴端卿,请他为读者解码生命的奥秘。

### 心怀祖国,开辟中国干细胞领域新篇章

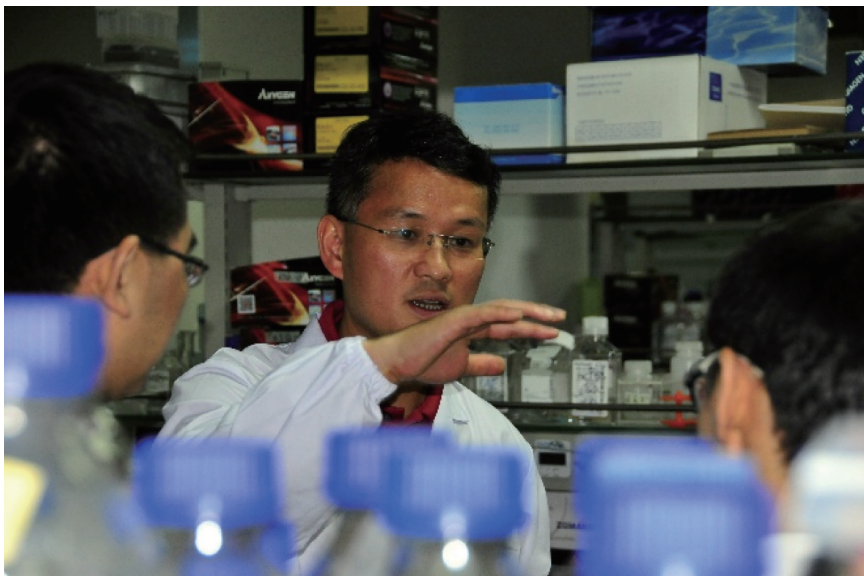
裴端卿 15 岁考取了华中农学院,本科毕业后考取中美生物化学与分子生物学留学项目,并于 1985 年赴美留学。2002 年,裴端卿回国,许多人对于裴端卿的选择觉得不可思议,但是他却说:“我从赴美留学走的那一天就是为了回来。”

在美国期间,裴端卿已经在金属蛋白酶与肿瘤转移领域颇有建树,归国后为何会转身投入国内尚是一片空白的干细胞与再生医学基础研究领域?裴端卿说:“一方面是由于我在之前的研

究领域有了局限性,很难再有所突破,因此我们想选择一个新的领域,或者说将来可能会应用更加宽泛的领域,所以我们就选择了多能干细胞。本身它也是一个很重要的科学问题,为什么它有

这种能力,怎样把它变成现实也是很大的挑战。而另一方面是我本身对干细胞研究有强烈的兴趣,在美国期间,我就已经翻阅了大量的文献。”

回国后的裴端卿发现中国在生命



学术交流中的裴端卿

(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

科学领域与发达国家有非常大的差距。但也正是这种差距,让裴端卿看到了中国孕育的发展潜力和更多的创新点。裴端卿认为,虽然我们国家在干细胞领域的研究起步晚,但在诱导多能干细胞领域,中国目前在北京、上海等多个城市开展的工作还是非常优秀的,现阶段在干细胞领域,中国和国外的差距已大大缩小了,甚至在有些方面中国已处于领先地位,尤其是一些独特的工作也得到了国际的认可。

### 屡屡刷新干细胞研究历史

2002年回国至今,裴端卿带领团队取得了一项又一项的科研成果,建立了我国干细胞多能性调控与体细胞重编程体系;2007年,他带领团队发表了我国第一篇诱导多能干细胞论文,奠定了我国在该领域的研究新方向;揭示了维生素C在促进iPS形成方面的重要作用,由此解决了多能干细胞研究初期效率低的普遍技术问题等;他与研究团队在尿液中培养得到多功能干细胞,利用这些细胞得到高质量的神经干细胞,并且进一步将它们多种不同类行的神经细胞等。

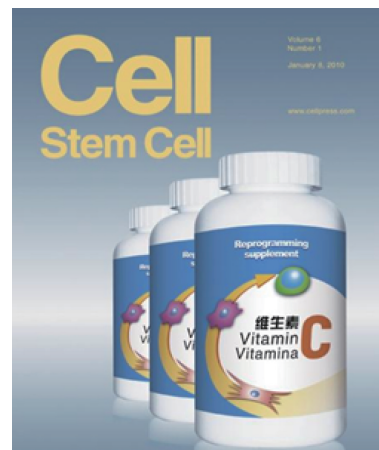
迄今为止,裴端卿团队的70多篇代表性学术成果发表在《Nature》、《Nature Methods》、《Cell Stem Cell》、《PNAS》等国际顶尖期刊上,被引频率达3000余次。

#### 发现维生素C显著提高iPS诱导效率

2009年,裴端卿研究团队证实维生素C可大大提高体细胞“变身”为iPS的效率,可以从原来的0.01%提高到10%。这一成果开启了干细胞研究的新方向,并被选为《Cell Stem Cell》杂志封面文章,这是中国的相关科研成果第一次获此殊荣。

#### 成功破解维生素C能促进体细胞“变身”iPS的分子机制

2010年,裴端卿团队在维生素C促进体细胞转换成iPS领域再次实现突破。他们发现细胞发育的逆转过程是有规律可循的,它是由一个被称为“间充质向上皮转化”的机制所启动,并为继续改进诱导多能干细胞技术提供了理论依据。该项成果刊登于《Cell Stem Cell》杂志上,并再次被选为封面文章。斯坦福大学马吕斯·魏理格博士



裴端卿研究团队维生素C显著提高iPS诱导效率成果登上《Cell stem cell》杂志封面

(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

在评价这一研究成果时说,“这一研究结果是人们试图从分子水平上理解细胞重编程机理的一个里程碑式的发现,对于细胞和再生医学研究具有广泛和深远的意义。”

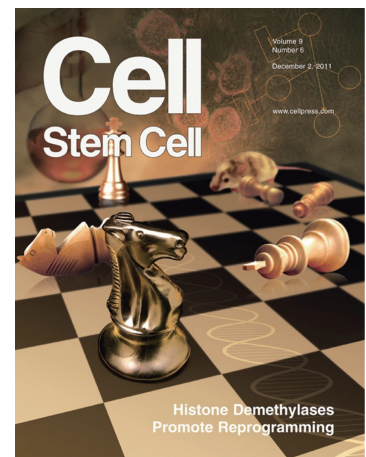
#### 发现iPS重编程过程中的新细胞生物学机制

2010年,裴端卿及其团队发现,成纤维细胞由间充质细胞状态转变到上皮细胞状态是重编程早期必需的细胞生物学过程。在此基础上,裴端卿与团队做了进一步的深入研究,发现在间充质状态与上皮状态之间的多次转换有利于提高重编程效率。这一研究成果2013年发表于《Nature Cell Biology》上,并被誉为诱导多能干细胞机理研究的里程碑突破。

裴端卿的这一研究成果是受中国传统阴阳太极理念的启发,他认为,在体细胞向诱导多能干细胞转变的过程中也就是重编程过程中可能也存在着间充质细胞状态和上皮细胞状态之间的多次相互转换。这项研究结果表明,作为体内最重要2大细胞状态,间充质细胞状态和上皮细胞状态对胚胎干细胞分化为体细胞或者体细胞重编程为诱导多能干细胞具有重要意义,而在这2个状态之间的相互转变则是细胞命运转换的重要过程。

#### 利用病人尿液细胞获得可移植的神经干细胞

通常情况,研究人员是利用重编程培养的皮肤细胞和血液细胞来生成诱

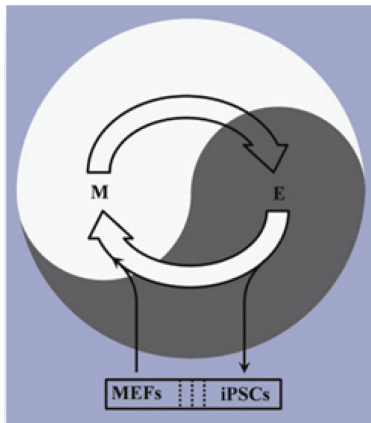


裴端卿研究组维生素C能促进体细胞“变身”iPS的分子机制研究成果登上《Cell Stem Cell》杂志封面

(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

导多能干细胞的,但裴端卿等人采用的尿液则一种更加方便的来源。他们在研究中证实可将尿液中的肾上皮细胞重编程为iPS细胞。

为避免改变细胞的遗传构成,裴端卿及同事们利用了不会整合到细胞基因组中的载体来导入基因。他们的研究成果在《Nature Methods》发表后,Nature官网第一时间对相关成果进行了报道。这一成果也被列为2012年中国科学院重大科技成果之一对社会发布。美国科学院院士、Salk研究所Fred Rusty Gage教授评价这一研究成果时说,“这是干细胞领域中的一大重要突破,尤其是采用非病毒系统利用病



间充质细胞状态(M)和上皮细胞状态(E)之间的阴阳太极图

成纤维细胞(MEFs)进入间充质细胞状态和上皮细胞状态之间的阴阳循环之后,首先向间充质细胞状态进一步接近,然后再转变为上皮细胞状态以及诱导多能干细胞(iPSCs)

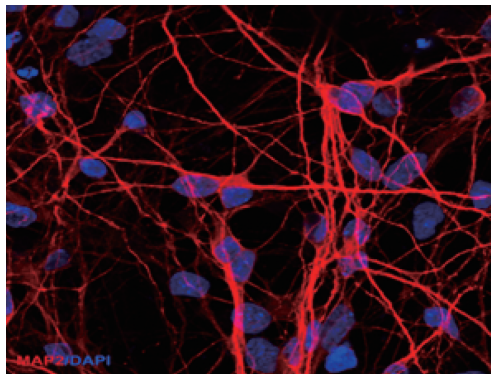
(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

人的尿液细胞体外获得了具有增殖能力和体内外分化能力的神经干细胞,在干细胞领域中具有重要的价值。”

### 利用人尿液诱导多能干细胞获得再生牙相关组织

2011年,裴端卿给自己的团队定了一个具有挑战性的计划,利用尿液里的细胞再造一颗人类的牙齿。他们列出了上百种可能的牙齿再造方案,其中筛选出了10种方向进行探索,每个方案都进行了百次探索。经过多次尝试裴端卿新的实验思路,即在多能干细胞里加入诱导因子,最终形成了一个完美的上皮细胞,再将这个上皮细胞与小鼠胚胎中的牙间质细胞结合后,放入小鼠的肾脏中培训,3周后,长出了成牙,尽管这颗牙齿与人类的牙齿并不完全一样,硬度也仅有人类牙齿的1/3,但它具有人类的染色体基因,符合人类牙齿的正常结构,研究取得了重大突破。

再生牙的成功为多能干细胞的重塑提供了新的思路和经验,在不远的将来,借助这些研究经验,有可能获得多种细胞,如血液细胞、骨细胞、肝脏细胞和神经细胞等。这些再生的细胞可以移植到身体上,修补损伤器官。或者可



尿液细胞获得可移植的神经干细胞

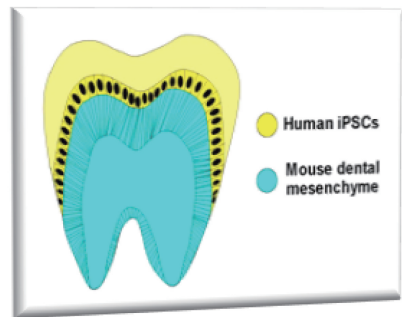
(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

以冷冻保存,以便未来替换人体衰老的细胞。目前,他们已经能将尿液中提取的多能干细胞培育成人类的神经细胞,并成功在实验室治疗了小鼠的神经系统疾病。在裴端卿看来,干细胞虽小,但是它蕴含着生命无穷的奥秘。研究这些规律,找出它的奥秘,最终能造福人类的健康,裴端卿说,这是科研工作者的责任,更是他从事科研工作的梦想。

### 打造国际研究团队

“科学已经不是一个人单枪匹马能够完成的事业,我们必须凝聚团队的力量去面对。在这一过程中,我们应当继承老一辈科学家的精神,也要汲取和借鉴世界先进经验,以开放的态度打造属于我们这个时代的‘中国团队’。”裴端卿说。自2004年担任中国科学院广州生物医药与健康研究院副院长开始,裴端卿就着手组建新的研究团队。从海外引进全职研究人员40人,其中非华裔外籍科学家6人,汇聚了全球生物医药领域人才。

裴端卿以其独特的人格魅力和抱负,吸引着多名外籍科学家扎根广州,致力于中国的干细胞事业。广州生物院的西班牙籍科学家 Miguel A. Esteban (2010年,第一位非华裔的国家重大研究计划973首席科学家)对裴端卿的钦佩之情溢于言表,在他看来,裴端卿对iPS技术并没有秘而不宣,反而是向全国各个科研单位大力推广。Miguel说,裴端卿的无私与大爱,是其在iPS领域



裴端卿团队合成的再生牙相关组织

(图片来源:中国科学院广州生物医药与健康研究院)

取得巨大成功的原因之一。原本抱着“挖角”心思来到广州的广州生物院的首席技术官 Micky,本来是想邀请裴端卿去美国的医药公司工作,但却被裴端卿说服留在广州,共同建立一个世界级的药物研发中心。经过6年努力,他们离建立一个优秀的药物研发中心的梦想更接近了。

耐得住寂寞的坚守,对基础科学领域不放弃的坚持让裴端卿的研究团队取得了一项项令世界瞩目的研究成果。成功的路上没有捷径可走,面对上百次上千次失败的实验,裴端卿和他的团队,并没有气馁,反而是越挫越勇,极力寻求新的研究思路,百折不挠的精神使他们一次次成功“破冰”。

文/祝叶华(《科技导报》编辑部)  
(责任编辑 陈广仁)