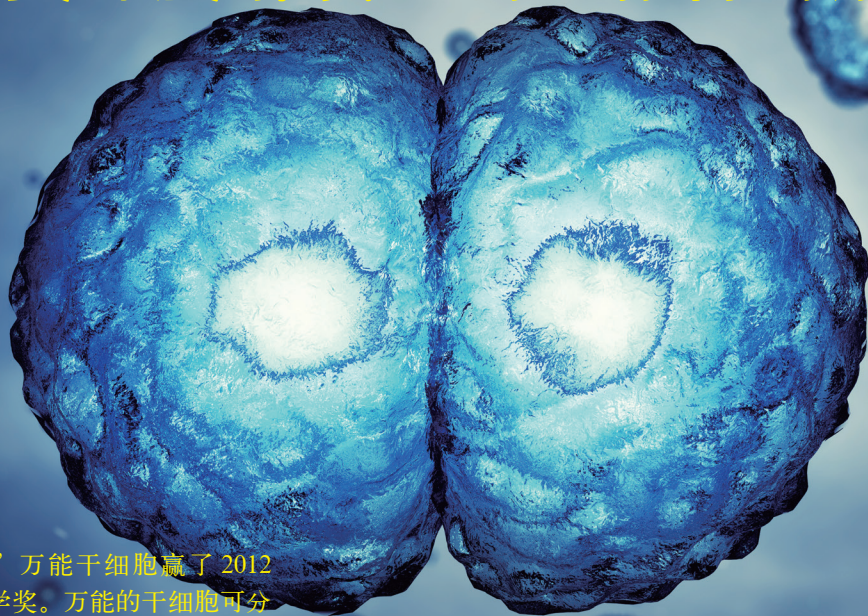


[2012 诺贝尔奖]

医学奖深度解读：剥开黏合的细胞之书

文_史_军



“炮制”万能干细胞赢了2012年诺贝尔医学奖。万能的干细胞可分化成各种形态的细胞，可一旦分化，这项神奇能力就消失了。且看医学家如何将已分化的细胞变为万能的干细胞，让人体重塑不再是个梦——

在电影《终结者》中，有一个邪恶的液态机器人，它可以随意将身体化成水银一般纯纯的液体，在流过狭窄的窗缝之后，又可以再塑人形。我不知道，这里面是不是隐含着编剧对人类形态的一种渴望。人体能否重塑？这是一个极具诱惑力的问题。2012年的诺贝尔生理学或医学奖为这个问题添加了一个颇有亮色的注解。

从全能到专一

像其他动物一样，人体是从1个受精卵发育而来的。也就是说，受精卵这个细胞可以幻化成各种形态的细胞，它所具有这种性质就是全能型。不过细胞在分裂过程中逐渐有了自己明确的分工，这中间包括皮肤的表皮细胞、血液的红细胞、脑的神经细胞等等，200多种的不同种类的专门细胞。

细胞在分裂中逐渐趋于专门化的这种现象，在生物学上叫做“分化”。就像一块刚刚从炼钢炉里出来的钢锭，它还有无限的可能性，但是一旦变成了不锈钢汤勺，或者桥梁的钢架，抑或是家门口的那扇防盗门。在这一刻所有的钢

锭的形态都被定性了。

不过，纵使钢锭千变万化，它们的主要成分也是铁，它们的内心还是相同的。细胞也是如此，即使已经发生了分化，细胞核内具有的遗传信息（基因）是不变化的。但是不同细胞中工作的基因是不同的，而我们的人体有25 000多个基因，究竟关闭哪些，那还要视细胞功能而定。有一个精妙的比喻，细胞所具有的DNA就像一本书，而分化的过程就像把书中的某些页用糨糊粘住，再也无法翻开。当然了，皮肤细胞和骨细胞“被粘贴的页码”是不同的。

全能干细胞的诱惑

比起已经分化的细胞，干细胞“这本没有被黏合的书”显然有着更大的吸引力。有了这种万能的阅读书，我们就能轻松地修复损伤的机体，治疗因为神经外伤引发的瘫痪，获得治愈血友病所需要的血液细胞，甚至可以轻松地培养出急需的移植器官。

但是，要翻开书页并不简单。正如前文所说，干细胞

在分化之后，各自的功能被相对固定了下来。在分化后的细胞中发挥作用的那种特定的基因组合主要是通过两种变化被固定下来。一种变化是“组蛋白修饰”，另一种变化是“DNA 的甲基化”。这两种变化就像是粘贴书页的黏合剂。要找到解除黏合剂的方法，还要将目光投向人体已有的干细胞。

从胚胎干细胞开始

卵细胞有一种“神奇”的能力，那就是让细胞初始化。受精的过程就是一个最有利的证据，因为精子已经是高度分化的细胞，它们的 DNA 上面满是甲基化和组蛋白修饰的“黏合书页”。但是一旦与卵子集合，所有的黏合剂就消失了。实际上，能保持这种全能型的还不仅仅是受精卵。在受精卵分裂 6 ~ 7 次时，会先形成一个具有 100 个左右细胞的细胞块，这些细胞都有转变成人体任何一种细胞的能力（只是不能发育成胎盘），这就是胚胎干细胞（ES 细胞）。

1981 年，英国的生物学家马丁·埃文斯博士领导的一个研究小组从小鼠的初期胚胎（胚盘胞）的内侧取下一些细胞，在反复尝试后找到了合适的条件，在试管中成功培养出了 ES 细胞。这些细胞不仅能够无限增殖，还能够转变成除胎盘之外的任何一种小鼠细胞。

在 1998 年，美国威斯康星大学的詹姆斯·汤姆森教授终于又成功地制成了“人体的 ES 细胞”。有了这种细胞，从理论上说，就有可能按照需要制造出人体任何一个部分的组织。

不过，看似美好的 ES 细胞事业，从一开始就注定要流产。因为，它的来源是胚胎，从理论上讲这个胚胎完全可以在子宫中发育成人。如果将这种细胞应用于临床，就有为了“救人而杀人”的问题出现。于是，科学家们开始寻找新的途径，去寻找那些维持细胞全能型的因子。

剥开黏合书页的方法

可是要想找到剥开书本的密码谈何容易。山中伸弥（2012 年诺贝尔生理学或医学奖获得者之一——编者注）从数据库中筛选出大约 100 个有可能在 ES 细胞中特别活跃的基因。再经过近 4 年的紧张工作，从这 100 个基因中筛选出 24 个活跃的可能与细胞初始化有关的基因，并一次性将这 24 个候选基因全部导入成人的皮肤细胞中，结果梦寐以求的干细胞出现了。

此后，山中教授又逐个检验这 24 个基因。每次扣留 1 个基因，将其余 23 个导入细胞中，看看是否对初始化有影响。如果扣留的基因有作用，那么细胞就不会发生初始化。就这样淘汰了对于初始化不是必需的 20 个基因，最终将目标锁定在 4 个基因身上，它们分别是“Oct3/4”、“Sox2”、“Klf4”和“c-Myc”。将这 4 个基因导入人

纤维芽细胞后，这些细胞不出意外地变成了“iPS 细胞”（诱导多能干细胞）。

其中，Klf/4 和 c-Myc 的作用是使纤维芽细胞的分裂变得不受限制，转变成类似癌细胞的细胞。Oct3/4 和 Sox2 的作用则是使细胞获得能够进行多种分化的能力而失去癌细胞那样的增殖性质，从而成为万能细胞（iPS 细胞）。

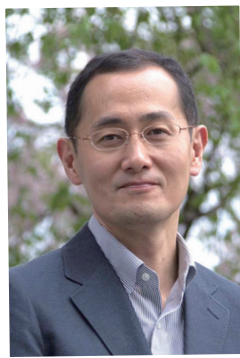
山中伸弥在接受采访时曾经说过：“我喜欢橄榄球和柔道运动，经常受伤，去过好几次整形外科。因为自己要进行整形治疗，所以想到要当整形外科医生。当了医生以后才知道，有好些患者的疾病是很难治好的，如严重的风湿病、瘫痪、脊髓受伤等。”今天他的 iPS 细胞为这些严重疾病的治疗提供了契机。人类掌握自己生命的曙光已经露出了地平线。

2012 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介



约翰·B·格登爵士（Sir John B. Gurdon），剑桥大学教授。1933 年出生于英国 Dippenhall，1960 年在牛津大学获得博士学位，在加州理工学院（California Institute of Technology）从事博士后研究。他于 1972 年加入剑桥大学，担任细胞生物学教授和麦格达伦学院院长（Master of Magdalene College）。格

登目前工作于剑桥大学格登研究所。



山中伸弥（Shinya Yamanaka），京都大学教授，医学博士。生于 1962 年，毕业于神户大学医学部。从整形外科医生转向基础医学研究。留学美国回日本后，曾经在大阪市立大学和奈良先端科学技术大学任职。利用成体的皮肤细胞制作万能“iPS 细胞”，先是 2006 年在对小鼠实验中取得成功，接着 2007 年又在人体实验

中取得成功，均属于世界上首创成果。现任京都大学“iPS 细胞研究中心”主任，该中心于 2008 年 1 月新建立。■