
研究人员开发超声时空可控核内基因递送新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23341.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究人员开发超声时空可控核内基因递送新方法。

近日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所严飞研究员的最新成果发表于《信号转导与靶向治疗》。该工作不仅可以有效提高外源基因的转染效率，还有望开发成一种在体时空可控制外源基因表达的工具，具有重要的应用前景。

在该项工作中，研究团队开发了一种新的在体时空可控核内基因递送的方法。该方法利用生物纳泡(Gas vesicles, GVs)作为空化核用于携带质粒DNA，在细胞内吞后借助超声诱发载基因生物纳泡在胞内产生空化效应，可将质粒DNA直接递送至细胞核实现基因的转录和表达，鉴于超声具有靶向聚焦的特性以及生物纳泡天然的生物相容性能在细胞内长时间保持，由此可实现基因时空可控地核内基因递送。

通过以抑制肿瘤转移功能的E-cadherin基因作为例子，研究团队利用开发的胞内空化核内基因递送方法证明了可实现不同时间维度上控制基因的递送与表达，并能发挥抑制肿瘤侵袭和转移的作用。利用该方法团队比较了在不同细胞周期递送E-cadherin基因，发现在肿瘤细胞的G2/M期控制外源基因E-cadherin的核内递送与表达比在G1期和S期能更有效地抑制肿瘤侵袭和转移，进一步的分子机制研究发现Fam50a/Runx2-MMP13信号轴在这效应增强过程中发挥了重要的作用。

近年来，基因治疗被认为是除手术、放化疗之外具有巨大应用潜力的新型治疗方法。超声靶向微泡爆破技术是一种新型的基因和药物递送技术，该方法具有靶向、定点、可视化基因递送等优势，是实现基因靶向递送颇具前景的方法之一。

然而，超声靶向微泡爆破技术中，传统基于微泡超声造影剂的超声基因递送策略仅仅能对细胞膜进行空化穿孔实现外源基因由胞外向胞内递送，而无法将质粒DNA直接递送入细胞核内，导致超声靶向基因转染的效率普遍较低。

针对这一问题，严飞研究员团队提出了基于生物纳泡的胞内空化核内基因递送新方法，利用生物纳泡粒径小的特点，通过PEI表面修饰携带质粒DNA后将其与细胞孵育进入到细胞质，再借助超声辐照使其在细胞内产生空化效应，瞬时穿孔核膜直接将基因递送入核内，有效提高了基因的转染效率(流式检测可达47%)。

此外，利用生物纳泡天然的相容性，且能在细胞内稳定存在，由此可在不同时间点施加超声控制基因的核内递送与表达，成功实现了外源基因在体时空可控的基因表达。

研究团队利用该系统递送具有抑制肿瘤转移功能的E-cadherin基因，发现在C6脑胶质瘤细胞内吞载E-cadherin的纳泡后，移植到老鼠大脑分别等待0 h (t0),12 h (t12)或24 h (t24)进行超声辐照诱导生物纳泡胞内空化进行基因的核内递送，均能有效抑制肿瘤细胞的迁移，并能延长荷瘤鼠的生存期。为了探索超声胞内空化核内基因递送在细胞周期内的应用，研究团队建立了两种不同的细胞周期运行模式，分别将肿瘤细胞同步化停留在不同细胞周期后进行超声基因转染和同步化细胞撤掉细胞周期阻滞剂进入到不同细胞周期后接受超声基因转染(肿瘤细胞先行内吞载基因纳泡)。

实验结果证实开发的核内基因递送方法在两种细胞周期运行模式中的G1期、S期和G2/M期均具有相似的基因转染效率，但在抑制肿瘤细胞侵袭和转移的功能上却有所不同，表现为在G2/M期行超声核内基因递送比G1期和S期具有更好的抗肿瘤侵袭和转移的效果。

为了进一步挖掘超声胞内空化递送E-cadherin在G2/M期具有更好抑制肿瘤转移的机制，研究团队通过转录组测序、qPCR、WB和CO-IP等分子实验，发现在肿瘤细胞G2/M期过表达E-cadherin会导致Fam50a基因的下调，进而减少Fam50a/Runx2的相互作用及其转录激活功能，最终导致MMP13的下调，揭示了超声胞内空化核内递送E-cadherin基因在细胞周期G2/M期发挥更好抑制肿瘤转移的机制。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01398-4>

作者：严飞等 来源：《信号转导与靶向治疗》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发