

Neuron: 毛细胞再生恢复小鼠听力

美国马萨诸塞州眼耳医院和哈佛医学院的研究人员首次证明,用一种药物刺激成年小鼠耳蜗里残余的毛细胞,能使其再生出新的毛细胞,从而部分恢复小鼠因噪音而受损的听力。这一成果在耳聋治疗应用上有着光明前景,有望帮助聋人恢复听力。相关论文发表在*Neuron*杂志上。

听力下降是一个重要的公共健康问题,其中最普遍的就是感音神经性听力损失,这是由耳蜗中的听觉毛细胞损伤造成的。毛细胞是声音的主要受体细胞,负责感知外界传来的声音。

研究人员先通过试管实验选出了一种叫做伽玛-分泌物抑制剂的药物,这种药会抑制Notch蛋白产生的信号,Notch蛋白位于围绕着毛细胞的支持细胞表面,结果会使这些支持细胞转变为新的

毛细胞,所以这种药具有刺激毛细胞生长的能力。他们将这种药物用在耳聋小鼠的耳蜗,能使毛细胞再生,从而使小鼠听力得以提高。

埃杰解释说,用药后受损毛细胞会被新的毛细胞替代。通过位置分析,听力的提高和毛细胞被替代的位置有关,所以小鼠听力提高的原因是支持细胞变成了新的毛细胞。

这是科学家首次证明了成年哺乳动物耳蜗感音的毛细胞也能再生。埃杰说,这是再生生物学中的重要进步,通过进一步研究,有望带来治疗耳聋的新方法。

Mizutani K, Fujioka M, Hosoya M, Bramhall N, Okano HJ, Okano H, *et al.* Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. *Neuron* 2013; 77(1): 58-69.

朱丽华 整理

干细胞专题

干细胞研究进展消息

干细胞是人体及其各种组织细胞的最初来源,具有高度自我复制、高度增殖和多向分化的潜能。干细胞研究正在向现代生命科学和医学的各个领域交叉渗透,干细胞技术也从一种实验室概念逐渐转变成能够看得见的现实。干细胞研究已成为生命科学中的热点。鉴于此,本刊就干细胞的最新研究进展情况设立专栏,为广大读者提供了解干细胞研究的平台。

Cell: 细胞转分化新突破

来自武汉大学和加州大学圣地亚哥分校医学院的科学家们在新研究中证实:抑制普通成纤维细胞的单个蛋白,即足以直接将细胞转化为功能性神经元。这些研究结果有可能对神经退行性疾病的治疗产生深远的影响。相关论文发表在*Cell*杂志上。

PTB作为一种RNA结合蛋白在选择性RNA剪接中起重要作用。microRNA是一类调控基因表达的小分子,其中miR-124在大脑发育过程中特异地调控了PTB的水平。

研究人员发现,当不同细胞类型中的PTB耗尽

时,它们会变成神经元样细胞或甚至是功能性神经元,这是一个意料之外的效应。他们确定,PTB蛋白在一个复杂的回路中发挥了功能。这一复杂回路也与一组称作REST的转录因子有关。众所周知,REST可以沉默非神经元细胞中的神经元基因表达。

REST表达于除神经元之外的所有细胞中。PTB自身是miR-124的靶标,但同时也是这一microRNA攻击(包括REST在内的其他细胞)靶标的一个阻断物(break)。

在非神经细胞中,REST抑制miR-124,PTB驱动这一负反馈环。但在神经元诱导过程中,miR-

124获得诱导, PTB减少; 没有PTB作为阻断, REST会被分解; 没有REST, 会导致生成额外的miR-124。这一回路因此变成了一个正反馈(positive feed forward), 可将非神经细胞转变成神经元。

在细胞中人为操纵PTB的水平, 诱导细胞变成神经元, 为科学家们寻找各种神经退行性疾病的新疗法提供了诱人的可能性。

Xue Y, Ouyang K, Huang J, Zhou Y, Ouyang H, Li H, *et al.* Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell* 2013; 152(1/2): 82-96.

Nat Cell Biol: 利用重编程可将一种神经元变成另一种神经元

美国哈佛大学干细胞生物学家通过活小鼠实验证明, 脑中的神经元也能改变“身份”, 通过直接谱系重编程, 一种已经分化了的神经元能被转化成另一种神经元。研究人员指出, 这一发现表明脑细胞并非像人们过去认为的那样是不可改变的, 这有可能改变神经生物学的发展方向, 并对治疗神经退行性疾病产生重大影响。相关论文在线发表于 *Nature Cell Biology*。

实验中, 研究人员把胼胝体投射神经元转变成了类似皮质脊髓运动神经元的神经元。胼胝体投射神经元把大脑两半球连在一起, 皮质脊髓运动神经元受损则能导致肌萎缩侧索硬化症(ALS)。为了让神经元变身, 他们用了一种名为Fezf2的转录因子, 这种转录因子已知在胚胎皮质脊髓神经元的发育中起着核心作用。

研究人员分析了成千上万的神经元, 寻找可能暗示着开启重编程的分子标记和新连接, 直到两年前才有了突破。更重要的是, 这一实验是在活小鼠的脑中而不是在培养皿中进行的。由于实验小鼠比较年轻, 因此他们还不确定在更老的动物甚至人类身上, 实验能否成功。如果可能的话, 将对治疗神经退行性疾病产生重大影响。

阿罗塔说: “神经退行性疾病通常只影响某一种神经元, 其他种类的神经元大部分保持完好。比如在ALS中, 最受影响的是脑中的皮质脊髓运动神经元和脊髓中的运动神经元, 其他系统中的神经元只是选择性死亡。如果能利用幸存下来的神经元, 直接变成皮质脊髓运动神经元, 即使只有很小的比

例, 也足够用于恢复基本功能了。”

目前, 阿罗塔正与哈佛分子与细胞生物学系的同事合作, 解释神经元重编程的生理机制, 并研究它们是怎样和以前的神经网络进行通讯的。阿罗塔希望这项研究能有助于探索神经生物学新领域的边界, 推动从神经元重编程到疾病相关生物路径重设计的发展。

Rouaux C, Arlotta P. Direct lineage reprogramming of post-mitotic callosal neurons into corticofugal neurons *in vivo*. *Nat Cell Biol* 2013; 15(2): 214-21.

Nature: 用皮肤细胞培养出一种心脏病模型

最近, 美国桑福德-伯纳姆医学研究所和约翰·霍普金斯大学的研究人员合作, 用一种遗传性心脏病患者的皮肤细胞培育出心肌细胞, 并在培养皿中诱导出心脏病模型, 再现了该病发作时的主要特征。相关论文发表在 *Nature* 上。

这一遗传性心脏病叫心律失常性右室发育不良/右室心肌病(ARVD/C)。大多数该病患者在20岁之前没有征兆, 因此很难研究其进展情况和相应疗法。论文作者、桑福德-伯纳姆医学研究所副教授惠生文森特·陈说: “要证明培养皿中的疾病模型和成人患者疾病之间具有临床相关性是非常困难的。ARVD/C症状通常到青年期才会显现出来, 而我们用的干细胞在性质上属于胚胎。但我们的研究有一项关键突破, 诱导胚胎细胞拥有了成人心肌的新陈代谢。”

研究人员先从ARVD/C患者身上采集皮肤细胞, 这些细胞含有与该病相关的遗传变异; 然后加入某些分子, 让成人皮肤细胞逆转回到类似胚胎状态, 再进一步诱导iPS细胞分化, 使其能无限供给患者特有的心肌细胞。这些心肌细胞拥有大部分的胚胎性质, 但同时又携带了患者最初的遗传变异。

培养皿中处于胚胎阶段的ARVD/C心肌细胞在一年内都未显示出任何疾病的迹象。他们用了一些混合物, 诱导心肌细胞的新陈代谢由胚胎方式转换成成人方式。新陈代谢成熟是诱导胚胎心肌细胞产生成人ARVD/C信号的关键, 因为人类胎儿心肌细胞是以葡萄糖为主要能源的, 而成人心肌细胞是以脂肪为主要能源。他们还在诱变后的心肌细胞中发现了ARVD/C心脏的特征, 一种叫做PPAR的蛋白过度活跃。

研究人员指出,新模型在培养皿中再现了这种疾病,为治疗该病提供了新的潜在药物靶。约翰·霍普金斯大学医学院遗传心脏病中心副教授与医学主管丹尼尔·加杰说:“目前,世界上还没有预防ARVD/C发展的方法,有了这一新模型,我们希望能对这种威胁生命的疾病开发出更好的治疗方法。”

Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, Spiering S, *et al.* Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature* 2013; 494(7435): 105-10.

Biofabrication: 人类ES细胞三维打印

英国赫瑞瓦特大学和一家干细胞技术公司合作,开发出一种真空阀门式(valve-based)三维(3D)打印技术,首次将3D打印拓展到人类ES细胞范围。这一突破使得人类ES细胞能够应用于再生医学、药物筛选等。相关论文发表在*Biofabrication*杂志上。

通常,实验室培养细胞是在二维平面生长,只有少数细胞能用三维打印方式培养。人类干细胞太敏感,难以用这种方式来控制。打印过程中的关键问题是可控性和减少伤害,这样才能保证细胞与组织的发育能力和正常功能。研究小组开发出了一种真空阀门式细胞打印机,细胞被装入打印机的两个分离容器,然后按预先编好的程序,被统一打印到一个盘子上。该打印机充分考虑了人类胚胎干细胞的敏感性和脆弱性,能打印出具有高度活性的细胞。

当人类ES细胞被打印出来以后,还要经过多项测试,如检测它们的活性、看其是否还能分化为不同类型细胞,检测细胞的打印密度、特征属性和分布情况,以此评价这种打印方法的精确性。

经测试,这种真空阀门打印方式非常温和,足以保持干细胞的发育能力,还能精确打出同样大小的球体。更重要的是,打印出来的人类ES细胞保持了它们的多能性,还能分化成其他类型的细胞。通过打印人类ES细胞生成的3D结构,我们能造出

更精确的人体组织模型,这对药物开发、毒性测试都非常有用,因为大部分药物开发都是以人类疾病为目标,用人类组织来实验更有意义。

Faulkner-Jones A, Greenhough S, A King J, Gardner J, Courtney A, Shu W. Development of a valve-based cell printer for the formation of human embryonic stem cell spheroid aggregates. *Biofabrication* 2013; 5(1): 015013.

Cell: 麻风病细菌可将雪旺细胞转化为干细胞

英国爱丁堡大学科学家在研究麻风分支杆菌(*Mycobacterium leprae*)的体内传播时,无意中发现这种麻风细菌能对细胞进行重编程,使之逆转成类似干细胞的状态,再次发育成不同类型的细胞。相关论文发表在最新出版的*Cell*杂志上。

麻风细菌的最初目标是雪旺细胞(Schwann cell)。雪旺细胞是一种神经胶质细胞,位于周围神经系统,能形成髓鞘把神经元伸出的轴突包裹起来,就像用橡胶包裹电线那样,使通过的电信号与外界绝缘。

研究人员从小鼠体内分离出雪旺细胞,用麻风细菌感染它们,发现细菌对细胞程序进行重编程,使其恢复到一种类似干细胞的状态。细菌的出现引发了雪旺细胞的可塑性,将成熟细胞恢复为未成熟状态,再转变为新型细胞。

目前,研究人员还不清楚触发“重编程”的原因是什么,但他们怀疑其他传染病中也存在这一机制。更好地理解这些精密机制,有望提高对麻风病的早期诊断,也为治疗疾病提供了线索,有望在发病之前就采取措施先行遏制。将来,科学家可能在实验室用细菌改变成熟的组织细胞使其变成干细胞,从再生医学途径来治疗糖尿病、老年痴呆症等疾病。

Masaki T, Qu J, Cholewa-Waclaw J, Burr K, Raam R, Rambukkana A. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell* 2013; 152(1/2): 51-67.

朱丽华 整理