

转化医学信息

转化医学作为医学研究的一个分支,从其概念的提出到现在十多年间发展迅速,广泛引起了世界各国学者的关注和重视。转化医学的核心是将医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实践中应用的理论、技术、方法和药物,并在实验室与病房之间架起一条快速通道,实现基础研究与临床研究的双向转化,是沟通基础医学与临床医学的桥梁,也是当前医学研究的热门话题。鉴于此,《中国细胞生物学学报》推出“转化医学信息”栏目,对该领域相关报道内容进行介绍,希望对相关科研和医疗工作者有所启发。

Sci Transl Med: 抗生素诱导线粒体功能障碍和哺乳动物细胞的氧化损伤

美国波士顿大学、哈佛大学等的科研人员发现,抗生素长期使用可引起线粒体功能障碍并对健康的哺乳动物细胞施加氧化应激作用。这些发现可帮助解释为什么这些药物会在许多长期接受治疗的患者中引发问题。

随着在医学和农业中的过度使用,抗生素和抗生素抗药性问题变得日益紧迫,现在研究人员开始关注它们对健康细胞的影响。最近的研究显示,抗生素可能会引发活性氧或ROS的产生,而ROS可破坏细菌的DNA。然而,关于抗生素是否会在哺乳动物细胞中诱导ROS的产生仍然存在疑问。

研究人员特别观察了杀菌性抗生素对哺乳动物细胞的影响。研究人员观察到,3种不同的杀菌性抗生素(喹诺酮类、 β -内酰胺类、氨基糖苷类)全都会在实验室中的人类细胞培养中诱导ROS的产生。这种氧化应激会对健康的DNA、蛋白质及膜脂质造成伤害。

更细致的观察发现,杀菌性抗生素会扰乱细胞线粒体的电子传递链,从而导致ROS的积聚。给予临床剂量杀菌性抗生素的小鼠会在其血液和乳腺腺体中出现类似的氧化性损害的迹象。然而,用强力抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸进行治疗可逆转ROS的损害,而不会降低抗生素的杀菌性能。值得注意的是,文章的作者发现四环素(这是一种限制细菌生长但不会杀灭细菌的抑菌性抗生素)不会在细胞内诱发ROS的损伤。

这些发现提示,来自杀菌性抗生素的细胞损伤可通过服用抗氧化剂或通过改用抑菌性抗生素而得到预防。然而,未来人们需要进行研究来证实这些

药物在人体内的氧化应激作用。

Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, *et al.* Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 2013; 5(192): 192ra85.

Science/Cell: 癌症免疫学新进展T细胞与肿瘤的糖争夺战

日前,来自华盛顿大学的研究人员发现癌细胞对糖的嗜好有可能给免疫细胞功能造成了严重的影响。当研究人员从重要的免疫细胞——T细胞处夺去糖时,细胞不再生成对抗肿瘤和某些类型感染的重要炎症化合物: γ -干扰素。研究结果发表在近期的*Science*和*Cell*杂志上。

T细胞主要有两种获得能量的途径: (1)氧化磷酸化(高效); (2)有氧糖酵解(低效)。通常细胞是借助于氧化磷酸化来生成大部分的能量,在这种情况下它们需要氧。如果氧不足,大多数的细胞会“切换”到有氧糖酵解。而低糖水平可以迫使细胞采用氧化磷酸化来生成能量。研究人员建立了一套系统控制检测管中T细胞的可用资源,调节可用的糖份就可以迫使细胞使用氧化磷酸化或者有氧糖酵解。

在增殖启动后, T细胞可以利用任何一种能量生成过程来维持自身。但当科学家们迫使T细胞从有氧糖酵解切换到氧化磷酸化时, 出现了一个问题。研究人员表示, 当糖酵解关闭时, 参与糖酵解的一些蛋白并没有消失——它们是相当稳定的蛋白, 因此它们能够留在细胞中参与其他的过程。由于其中的一种蛋白GAPDH能够抑制 γ -干扰素生成, 这可能导致T细胞出现问题。

当科学家们将T细胞和癌细胞共同放到一个培养皿中, 由于癌细胞会消耗大量的糖, 这导致了T细

胞生成炎性化合物的能力受损。而当研究人员直接将糖给予T细胞时, 炎性化合物的生成量翻了一番。

根据机体内部实际情况改变糖的供应, T细胞往往可以去到任何的地方: 肿瘤、炎症、感染并恢复T细胞的战斗力; 或许这有助于多种疾病包括肿瘤、炎症的治疗。

Chang CH, Curtis JD, Maggi LB Jr, Faubert B, Villarino AV, O'Sullivan D, *et al.* Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell* 2013; 153(6): 1239-51.

Argus JP, Bensinger SJ. Immunology. Fueling function over expansion in T cells. *Science* 2013; 341(6141): 37-8.

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。

Protein Cell: 人类成纤维细胞向视网膜色素上皮细胞的定向转分化

2013年6月, 中国科学院生物物理研究所刘光慧研究组同美国Salk研究所和Stanford大学的科研人员首次在美国成纤维细胞中利用逆转录病毒载体表达8种转录因子, 成功地将人类原代成纤维细胞直接转分化为视网膜色素上皮样细胞, 并且通过建立的特异性报告基因系统实时观察了转分化的全部过程。该项成果首次实现了从人类成纤维细胞直接向视网膜色素上皮样细胞转分化的技术突破, 为人类视网膜色素变性和老年性黄斑变性等视网膜神经退行性疾病的治疗和药物筛选开辟了新的研究方向。研究论文发表在*Protein Cell*杂志上。

由于人类成纤维细胞和视网膜色素上皮细胞在发育谱系上相差甚远, 故很难实现这两个谱系间的直接转化。国际上迄今在该领域属空白。该项研究成果所建立的转分化技术能够较容易地将人类原代成纤维细胞直接转分化为视网膜色素上皮样细胞。通过进一步优化方法学(如利用病毒非整合技术), 该技术既可能为建立个性化药物筛选提供有效的平台体系, 又可能在今后为临床病人提供大量自体视网膜移植材料, 故而将会对视网膜色素变性和老年性黄斑变性等视网膜神经退行性疾病的临床治疗产生较大幅度的推动作用。

Zhang K, Liu GH, Yi F, Montserrat N, Hishida T, Rodriguez Esteban C, *et al.* Direct conversion of human fibroblasts into retinal pigment epithelium-like cells by defined factors. *Protein Cell* 2013; doi: 10.1007/s13238-013-3044-7.

Nature: 神经干细胞发育模式中的时间要素

大脑由很多不同类型的神经细胞和胶质细胞组成, 但它们的亲本神经干细胞在发育过程中是怎样产生这种多样性的基本上不清楚。美国两个研究小组发现, 神经祖细胞在产生调控蛋白的连续波时会随时间变化, 从而增加它们的神经细胞和胶质细胞后代的大小及多样性。研究论文都发表在*Nature*杂志上。

美国俄勒冈大学的Omer Ali Bayraktar和Chris Doe利用果蝇幼虫的脑研究证实中间神经前体细胞(INPs)逐步生成各种神经细胞, INPs逐步表达Dichaete、Grainy head和Eyeless转录因子, 这些转录因子是产生这些种类神经细胞的必需因子。而且, 父代II型成神经细胞逐步表达转录因子并产生不同的神经元和胶质细胞, 随时间轴递增。结论是成神经细胞和INP时间模式轴共同作用, 使得成年中央复合体内神经细胞多样性增加; OSVZ的祖细胞也可能使用类似的机制增加人脑的神经细胞的多样性。

美国纽约大学和哥伦比亚大学Claude Desplan及其同事利用果蝇视觉系统揭示了神经细胞前提的