

大体积肌肉缺损再生修复研究获进展

本报讯 近日,《生物材料》杂志刊发了北京大学第三医院成形科副教授安阳与运动医学科研究员胡晓青团队一项关于大体积肌肉缺失(VML)功能性再生修复研究的最新成果。该研究使用带血管蒂的脂肪脱细胞基质作为肌肉组织工程的生物支架,并利用脂肪干细胞和成肌细胞对其联合再细胞化,这一新的肌肉组织工程材料构建策略表现出高效的肌肉再生能力,对VML的治疗具有积极的效应,为开发治疗VML的生物工程新材料和新策略提供理论依据。

VML主要由战伤、车祸、肿瘤切除、骨折和退行性疾病引起,其肌肉的缺损体积大于20%,超过了肌肉的自我再生能力范围,导致纤维化,严重影响患者的生活质量。

目前,临床上主要应用肌皮瓣移植来治疗VML,但由于供区肌肉体积有限、移植后肌肉再生效率低下等问题,患肢的功能恢复效果不佳。因此,迫切需要一种有效的策略来改善VML的治疗效果。

为此,研究团队探索带血管蒂大体积脂肪脱细胞支架作为肌肉组织工

程支架的可能性。“带蒂脂肪脱细胞生物支架的获得方法与其他组织脱细胞生物支架类似,但相较无血管蒂的组织脱细胞生物支架,其天然的血管管道结构为脱细胞和再细胞化过程提供便利。”安阳说。

研究结果显示,脂肪脱细胞支架的生物安全性和各项理化性能良好,经血管蒂向支架内接种细胞,能够保证细胞在支架中的良好增殖和均匀分布;更重要的是,脂肪干细胞ASCs和成肌细胞在支架中具有高效的成肌性能,肌纤维形成效果优于市面上的胶原材料生物支架。

研究团队利用成肌细胞和脂肪干细胞共同再细胞化脂肪脱细胞支架,高效提高脂肪干细胞的成肌分化能力。体内实验表明,脂肪干细胞联合成肌细胞再细胞化策略比单一脂肪干细胞再细胞化策略更能促进肌肉再生和血管生成,且前者治疗后具有更大的肌肉收缩强度。脂肪干细胞联合成肌细胞共同再细胞化治疗VML效果良好,使功能性肌肉再生成为可能。

此外,研究团队还探索支架中成肌细胞辅助脂肪干细胞分化的机制,

确定具有定向且高效的成肌分化能力的新细胞亚群。单细胞测序结果发现,成肌细胞在脂肪脱细胞生物支架再细胞化过程中增加了脂肪干细胞的成肌分化潜能,促进其分化为一个新的细胞亚群(高表达Mki67、CD34和CDK1),该亚群与肌肉卫星细胞类似,具有向肌肉细胞定向且高效的分化能力。

未来,研究团队还将在此基础上,深入探究带血管蒂大体积脂肪脱细胞支架的临床转化应用前景。通过优化再细胞化脂肪脱细胞支架策略,进一步增强脂肪干细胞的成肌分化能力,拓展其在肌肉组织工程领域的应用前景;并结合显微外科技术,实现脱细胞支架的功能性血管和神经的再生,从组织学和功能学方面提高大体积肌肉缺损的临床治疗效果,从真正意义上实现肌肉类器官的再生和构建。

据悉,北京大学第三医院成形科博士后梁伟和研究生韩萌为论文共同第一作者,安阳、胡晓青为共同通讯作者。

(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122529>

深圳湾实验室等

新型仿生囊泡可修复心脏损伤

本报讯 心肌缺血再灌注损伤会导致坏死细胞的积聚并引发炎症反应,从而对心脏造成损伤,是心血管疾病中的一个重要挑战。近日,深圳湾实验室研究员饶浪团队与中国医学科学院阜外医院教授杨跃进团队合作,开发了一种新型细胞膜仿生囊泡,可用于修复心肌缺血再灌注损伤。该成果以封面论文形式发表于《美国化学会-纳米》。

深圳湾实验室和香港大学联合培养的博士生赖嘉琳介绍,病人突发心肌梗时,冠状动脉中的血流会受到阻碍,导致心肌缺血。通过介入治疗,医生可以在冠状动脉狭窄或闭塞部位植入支架,以扩张血管并恢复血流通畅,但这一过程可能会引发心肌缺血再灌注损伤,从而导致坏死细胞的积聚并引发炎症反应。

为避免上述损伤,巨噬细胞起着至

关重要的作用,它们负责吞噬死细胞并防止坏死细胞积聚。然而,在实际治疗中,与巨噬细胞相关的免疫治疗往往存在失效的问题,相关药物干预也可能引发严重的副作用,如贫血和血小板减少。除此之外,减轻炎症反应也是修复损伤的重要方面,由于血液供应的中断和再灌注,心肌组织可能发生炎症反应,导致一系列的炎症级联,使心功能受损。

“在现有治疗手段中,修复心肌缺血再灌注损伤容易引发药物滞留问题,这使得药物很难到达心脏受损部位。为了能够更好地修复心脏损伤,我们开发的基于基因工程的杂化纳米囊泡,不仅可以靶向受损心脏部位,还可以增强巨噬细胞相关免疫治疗效果和减轻炎症反应。”赖嘉琳说。

据介绍,这种杂化纳米囊泡由3种



《美国化学会-纳米》期刊封面。

不同来源的细胞衍生纳米囊泡组成,分别起到增强巨噬细胞对死亡心肌细胞的吞噬、减轻炎症反应、免受免疫系统攻击的作用,并且有选择性地靶向梗死区域,最终提高治疗效果,为心肌缺血再灌注损伤后的心脏修复提供了一种简单、安全、有效的策略。

(刁雯蕙)

相关论文信息:<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.3c10784>

本报讯 中国科学院生物物理研究所研究员赵岩研究组在抗精神分裂药物研究中获得新进展,首次阐明甘氨酸转运蛋白GlyT1的底物识别和3种抗精神分裂候选药物选择性抑制GlyT1的机制。相关研究成果近日发表于《细胞》。

精神分裂症是一种高致残率的精神疾病,至少困扰着世界上约1%的人口。GlyT1被认为是治疗精神分裂症的关键靶点之一,然而目前针对GlyT1的治疗精神分裂症的药物仍处于临床试验阶段。因此,探究GlyT1底物识别、离子结合、构象变化及其与其他临床试验药物分子之间的构效关系,有助加速靶向GlyT1的药物开发。

研究团队在分辨率为2.6埃的封闭态野生型GlyT1电镜结构中发现了底物甘氨酸的结合,同时鉴定了共转运的一个氯离子与两个钠离子的结合位点,阐释了底物与离子结合及转运的偶联关系。通过对比其他神经递质转运蛋白的中央结合腔及离子结合位点,研究团队识别出其中的关键差异残基,并对构成GlyT1底物和离子结合口袋的保守残基和差异残基进行了功能鉴定。同时,研究人员解析了GlyT1转运过程中另外两种不同构象,并鉴定了基于肌氨酸的抑制剂ALX-5407以及基于非肌氨酸的抑制剂SSR504734和PF-03463275共3种临床试验药物的结合位点,首次阐明了3种抗精神分裂候选药物选择性抑制GlyT1的机制。

此外,研究团队系统性阐述了分别稳定外向开口构象和内向开口构象的关键相互作用网络,丰富了对神经递质转运蛋白构象变化机制的理解。

(孟凌霄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.026>

抗精神分裂药物抑制机制阐明