

“机器子宫”体外合成胚胎

本报讯 藏在母体深处的胚胎发育过程是大自然最大的秘密之一,现在,科学家为了解这个秘密打开了一扇新的窗口。他们首次在不需要精子或卵子的情况下,利用干细胞制造出人造小鼠胚胎,并使用一种创新的生物反应器培育该胚胎,使其成功在子宫外生长。

没有参与此项工作的荷兰莱顿大学医学中心干细胞生物学家 Niels Geijsen 指出,模拟胚胎发育出的结构与真实胚胎相匹配,并且“在细胞水平上极其相似,即正确的细胞在正确的时间出现”。

近日,《细胞》杂志报道了这一成果,这将使生物学家能够更深入地研究发育机制,更好地了解出生缺陷。该团队领导者、以色列魏茨曼科学研究所干细胞生物学家 Jacob Hanna 表示,接下来,他希望对类似的人类干细胞进行同样的研究。

此前,研究人员已经用由多种小鼠或人类干细胞制成的胚胎模拟体,重现了早期发育的部分过程,包括胚胎干细胞,它们来自正常胚胎,可以形成人体的所有组织。他们还模仿了囊胚,即植

入子宫的简单发育阶段,并在胚胎变成多层时重建了原肠胚。然而,这些模拟胚胎最终却遇到了发育障碍——它们的细胞开始分化,但不能合成器官。

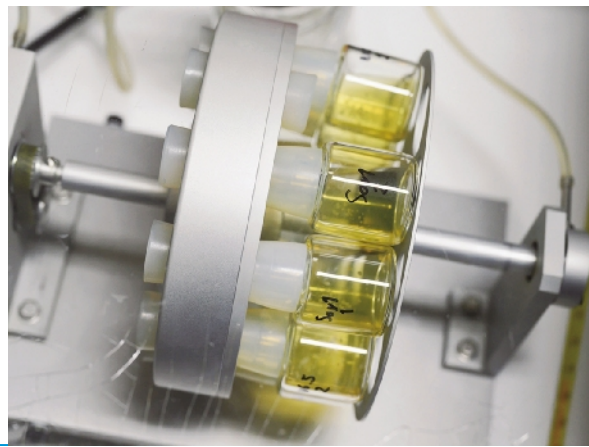
其中一个障碍是如何让人造胚胎存活数天以上。去年,Hanna 和同事公布了一项培育过程,使得他们在母体外培育标准小鼠胚胎的时间达到创纪录的 11 天(一般小鼠的妊娠期约为 20 天)。关键步骤包括将胚胎放入装有类似摩天轮装置的培养箱中,该装置可在装满营养和生长因子的液体瓶中旋转胚胎,使得研究小组能够精确控制生长条件,如氧气水平。

然而,这些胚胎来自小鼠的受精卵。为了确定同样的过程是否能让干细胞转化为成熟胚胎,Hanna 团队又将基本的小鼠胚胎干细胞与经过基因改造的胚胎干细胞谱系混合,使其在胚胎外产生支持生长的组织。研究小组在培养皿上培养细胞第 5 天后,将其转移到旋转瓶中。

到了第 8 天,这些“胚状体”与 8.5 天的自然胚胎非常相似——拥有跳动的心脏、明显的头尾轴、形成骨骼肌的

这种生物反应器可以帮助小鼠胚胎干细胞模拟 8 天的正常胚胎生长。

图片来源:
HANNNALABWEIZ-
MAN INSTITUTE



块状部分、发育中的大脑、脊髓及其他器官。Hanna 说,他们还测量了超过 4 万个类胚胎细胞的基因活性,发现所有预期的细胞类型都位于正确的位置。

美国得克萨斯大学西南医学中心细胞生物学家吴军(音)说,“这是一项重要的研究,证明了单独的胚胎干细胞可以在体外完全生成包含所有早期器官的完整胚胎样结构。”

由于未知原因,这些人造胚胎在发育 8 天后停止了生长。奥地利科学院分子生物技术研究所的干细胞生物学家 Nicolas Rivron 说,尽管如此,干细胞来源的胚胎在研究中仍比普通小鼠胚胎更具优势,因为干细胞数量更多,科学家就更容易掌控。

目前,制造模拟胚胎的程序在大多数情况下都失败了,形成模拟胚胎的初

始细胞聚集不到 1%。但是,Hanna 指出,“这项技术的优点在于,我们可以一次批量生产数百万个聚合体。”

用人类胚胎干细胞达到同样的效果,可能会避免人类胚胎研究中的一些争议。“这为胚胎的使用提供了伦理和技术上的替代方案。”Rivron 说。

Hanna 与他人联合创办了一家公司,将研究这种方法是否适用于人类诱导多能干细胞,这些干细胞来源于成人细胞而非胚胎。胚胎中的细胞和组织释放调控其相邻细胞正确发育的因子。因此,首先将干细胞培育成人工胚胎可能会提供一种更好的方法,以产生可移植用于治疗人类疾病的细胞类型。Hanna 说,这“更符合生理规律”。(李木子)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.028>

突变让大肠杆菌与宿主互惠

本报讯 《自然—微生物学》近日发表的一篇论文指出,珀椿象与一个大肠杆菌实验菌株之间的互惠(或共生)作用能通过大肠杆菌的一个单一突变进行快速改造。研究结果或帮助科学家理解有益微生物如何与它们的宿主共同生长,以及驱动这种关系的分子机制。

微生物通常与宿主是共生的关系,这意味着双方都能从这种关系中受益。共生现象在自然界很普遍,无论是人类与他们的肠道微生物群,还是植物和定植在其根部的微生物,抑或是常与一两个微生物共生的昆虫。不过,科学家尚不清楚宿主与微生物间的这种共生关系是如何出现的。

筑波市日本国立产业技术综

合研究所古贺隆一、深津武马和同事利用珀椿象研究了大肠杆菌的演化——这类细菌通常不会与这种昆虫共生。

研究人员在珀椿象肠道定植了一株能快速演化的大肠杆菌,并跟随昆虫协同演化了 12 代(约两年)。起初,大肠杆菌定植降低了昆虫存活率,减小了昆虫的体形,让它们变得更偏棕色而不是绿色。

不过,从第 7 代开始(约 1 年之后),演化后的大肠杆菌就能支持健康的珀椿象。进一步研究还揭示了这些微生物都有一个让它们对珀椿象有益的单一突变。

研究人员总结道,研究结果表明对宿主有益的共生关系能快速演化而来,或许解释了为何这类微生物关系在自然界普遍存在。



图片来源:摄图网

德国耶拿市马克斯·普朗克化学生态研究所 Martin Kaltenpoth 在一篇相关文章中指出,该研究在创造一组既能体现自然界这种多样性又易于操作的系统方面“前进了一大步”,让科学家能从分子层面到生物体层面解析和操控宿主—共生菌相互作用。(赵路)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41564-022-01179-9>

肺成纤维细胞重塑局部免疫微环境

本报讯 美国杰克逊实验室 Guangwen Ren 研究组发现,肺成纤维细胞通过重塑局部免疫微环境促进转移前微环境的形成。相关论文近日在线发表于《免疫》。

通过单细胞 RNA 测序和免疫荧光,研究人员确定了一个表达环氧化酶 2(COX-2)的肺成纤维细胞群体重塑了肺部免疫微环境。在稳定状态下,肺部的成纤维细胞产生前列腺素 E2(PGE2),从而驱动功能失调的树突状细胞(DC)和抑制性单核细胞。这种肺内基质程序被肿瘤相关的炎症,特别是促炎症细胞因子白细胞介素-1β 所传播,从而支持了一个转移前的微环境。成纤维细胞中 Ptg2(编码 COX-2)的基因敲除足以逆转驻肺骨髓细胞的免疫抑制表型,从而在多种乳腺癌模型中提高了免疫激活度并减少了肺转移。

此外,纤维细胞特异性 Ptg2 缺失或 PGE2 受体 EP2 和 EP4 的双重抑制使基于 DC 的治疗和 PD-1 阻断的抗转移活性得到改善。总的来说,肺驻留的成纤维细胞重塑了局部的免疫环境,并促进了乳腺癌的转移。(柯讯)

相关论文信息:[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(22\)00334-X](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(22)00334-X)