

# 胎儿脑组织首次在体外生长出脑类器官

## 有助建立大脑疾病模型并用于药物测试

**本报讯** 人类婴儿大脑在出生时包含最多的神经元，然而这种复杂器官如何在子宫内发育一直很难在人体内进行研究。如今，一种可能引起争议的新方法——在培养皿中用人类胎儿脑组织培养出微小的大脑类器官——可以提供现实的模型，并有助于对发育障碍或脑癌进行研究。

近日，首次实现这一目标的团队在《细胞》上报告说，他们可以对组织团块进行基因工程改造，使胎儿脑类器官(FeBOs)模拟某些疾病。

美国加州大学旧金山分校的神经学家 Arnold Kriegstein 说，FeBOs 可以帮助研究人员解决以前未探索的问题，例如，神经元如何在成熟的大脑中呈现特定角色。

研究人员已经用干细胞制造出模仿大脑和神经系统多个部分的类器官，这些干细胞能够在适当的刺激和环境条件下转化为所有已知的细胞类型。为了研究影响大脑发育的遗传条件，科学家还可以将患者的成熟细胞“重新编程”为干细胞，以制造类器官。一

些干细胞衍生的大脑类器官通常只有米粒大小，甚至产生了类似胎儿大脑的电活动。

但荷兰玛西玛公主儿童肿瘤医学中心的干细胞生物学家 Benedetta Artegiani 表示，尽管这些类器官可以作为大脑的有用表征，但起始的干细胞必须通过引入信号分子混合物的“推动”才能进入类似大脑的状态——这是一个复杂的过程，可能无法完全复制正常的发育。而使用天然胎儿脑组织可能会揭示更多关于人类大脑在这个发育阶段的真实样子。之前的研究已经在人类胎儿的肠道、肝脏和肺组织中制造出了类器官，但尚未在人类大脑中实现这一目标。

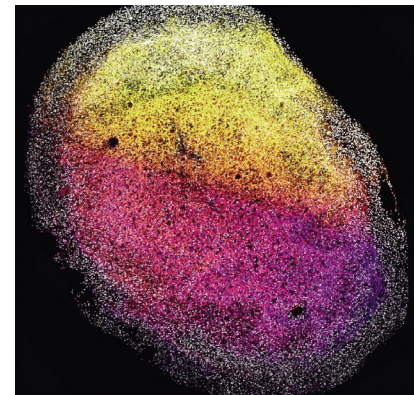
因此，Artegiani 与荷兰 Hubrecht 研究所的干细胞生物学家 Delilah Hendriks 及同事收集了受孕 12 周到 15 周的人类胎儿脑组织。在这一发育阶段，人类大脑迅速扩张：许多干细胞已经变成了神经细胞的祖细胞，但并非所有干细胞都分化成各种类型的神经元。

研究人员使用了来自不同大脑区

域的组织，包括皮层、前脑和脊髓。他们将样本切成几层，并将每层样本放在一个单独的培养皿中，每个培养皿中有指示细胞生长的分子。研究人员报告称，由此产生的每个胎儿大脑类器官都生长成类似于原始组织的 3D 结构。FeBOs 形成的球形组织在中心含有神经元，外部含有祖细胞，这使它们能够发育成更成熟的大脑。

接下来，为了测试稳定的 FeBOs 是否会变得更加成熟，研究小组改变了类器官周围液体介质中的信号分子，使祖细胞停止复制，转而变成神经元。这些细胞连接在一起，并像在一个完整的大脑中一样放电。

Artegiani 和 Hendriks 还改变了类器官的 DNA。他们使用基因组编辑器 CRISPR，使包括胶质母细胞瘤在内的脑癌相关基因发生突变。研究人员发现，这些细胞如预期的那样失去了控制，对抗癌药物的反应与完整的大脑一样。作者说，这个模型可以帮助测试新的脑癌药物，这是一项艰巨的任务，因为脑细胞通常不能在实验室中良好



两条 X 染色体和一条 Y 染色体在显微镜下的图像。

图片来源: Biophoto Associates

生长。他们还计划使用 FeBOs 观察神经发育障碍，如唐氏综合征。Hendriks 说，到目前为止进行的实验只是“冰山一角”。

尽管如此，对许多科学家来说，干细胞衍生的类器官可能更容易获得和使用。在美国，2019 年的一项法律禁止使用流产胎儿的组织进行大多数研究。总统拜登在 2021 年撤销了这一禁令，但仍然需要孕妇的知情同意，并禁止研究人员为孕妇支付费用。美国国立卫生研究院要求，研究人员必须证明使用胎儿组织的合理性。(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.012>

# 研究发现最早的性染色体综合征病例

**本报讯** 根据近日发表于《通讯-生物学》的一篇文章，研究人员在 5 名古人类身上发现了一些已知最早的性染色体综合征病例。

“想想这些人在整个人类历史上都存在，他们也是社会的一部分，就很有意思。”论文通讯作者、英国弗朗西斯·克里克研究所的 Kyriaki Anastasiadou 表示。

与人群中的其他人相比，染色体多余或缺失的人在外表和行上往往存在差异。通过识别这些患有遗传综合征的个体，研究人员可以阐明过去的社会是如何看待和对待有差异的人的。

通过对古代 DNA 进行测序，研究人员之前发现了两名染色体数量不标准的古代人，其中包括一名患有唐氏综合征的婴儿。他生活在大约 5000 年前，唐氏综合征是由 21 号染色体的额外拷贝引起的。

现在，Anastasiadou 和同事发现了第一个已知患有特纳综合征的史前人类。此人生活在大约 2500 年前铁器时代的英国萨默塞特郡。特纳综合征发生在女性身上，其特征是只有一个完整的 X 染色体拷贝，而不是通常在女性身上发现的两个 X 染色体。患有特纳综合征的人往往比普通矮，并存在生育问题。

研究人员确定的其他患有性染色体综合征的人都是男性。其中包括已知最早拥有额外 Y 染色体的人，被称为雅各布综合征，这与身高高于平均水平有关。这名男子生活在大约 1100 年前的中世纪早期。

研究小组还发现了 3 名来自不同时间点的古代男性，除了 X 和 Y 染色体外，他们还有一条额外的 X 染色体，这种情况被称为克兰费尔特综合征，与身高高于平均水平、臀部更宽、乳房

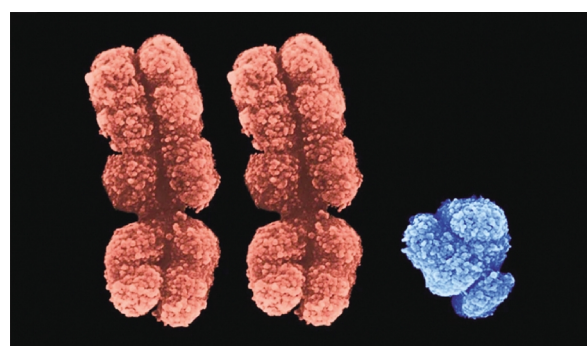
更大有关。

研究人员分析了从牙齿、头骨、下颌和耳骨中提取的 DNA 样本。对于每个人，他们都使用一个计算工具计算来自 X 和 Y

性染色体的 DNA 片段数量，并将其与来自非性染色体的 DNA 片段数量进行比较。由此，他们推断出每个人的 X 染色体和 Y 染色体是否存在及其比例。该团队已经在网上公布了这个工具。

“没有证据表明这些人与普通人受到了不同的对待。乍一看，他们的死亡方式和埋葬方式似乎没有什么不同。”Anastasiadou 说。

美国威斯康星大学密尔沃基分校人类学家 Bettina Arnold 说：“这是一个重大突破，为我们了解古代社会对有



图片来源: Biophoto Associates

差异的人的看法和处理方式提供了一扇窗口。”她认为，这种方法可以揭示人类的意义。

芬兰图尔库大学考古学家 Ulla Moilanen 说：“这样的研究做得越多，我们就越能探索过去社会是如何看待性和性别的，或者在某些遗传综合征存在的情况下，过去人们是如何理解残疾的。”

(王方)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s42003-023-05642-z>