

科学家首次 3D 打印出功能性人类脑组织

对研究大脑、治疗神经发育疾病有重要意义

本报讯 美国科学家首次 3D 打印出功能性人类脑组织，它可以像传统脑组织一样正常生长并发挥作用。相关研究结果近日发表于《细胞-干细胞》。

科学家认为，这一突破对研究大脑，治疗阿尔茨海默氏症、帕金森氏症等多种神经和神经发育疾病具有重要意义。

研究通讯作者、美国威斯康星大学麦迪逊分校魏斯曼中心神经科学和神经学教授张素春(音)表示，该脑组织可能是一个非常强大的模型，可以帮助人们了解人类脑细胞和大脑是如何交流的。“它可能会改变我们对干细胞生物学、神经科学以及许多神经和精神疾病发病机制的看法。”

研究人员表示，之前的打印方法限制了打印脑组织的可能性。他们这次

没有采用传统垂直叠层的 3D 打印方式，而是采用了水平叠层方案，将从诱导多能干细胞中培养出来的脑细胞置于柔软的“生物墨水”凝胶中，最终培育出神经元。

“这种组织有足够的结构连接在一起，而柔软的环境可以促进神经元生长，并相互交流。我们的组织相对较薄，这使得神经元更容易从生长介质中获得足够的氧气和营养。”张素春说。

这些细胞排列在一起，就像桌面上排列的铅笔一样。打印的细胞通过介质在每个打印层内部和层之间产生连接，形成与人类大脑相当的网络。神经元通过神经递质进行交流、发送信号、相互作用，甚至与添加到打印组织中的支持细胞形成适当的网络。

研究团队打印了大脑皮层和纹状

体，结果非常令人惊奇。即使打印的是大脑不同部分的不同细胞，它们仍然能够以一种非常特殊的方式相互交流。这种打印技术可以精确控制细胞的类型和排列，而这是大脑类器官，即用于研究大脑的微型器官所不具备的。

研究人员表示，他们能够随时生产几乎任何类型的神经元，因此可以在任何时间以任何方式将它们拼凑在一起。通过设计需要打印的组织，研究人员可以通过一个明确的系统来观察人脑网络如何运作，甚至可以非常具体地观察神经细胞在特定条件下如何相互交流。

除了特殊性，该 3D 打印技术还具有灵活性。打印的脑组织可用于研究唐氏综合征患者细胞间的信号传导、受阿尔茨海默氏症影响的健康组织和邻近组织之间的相互作用、测试新的候选

药物，甚至观察大脑的生长，研究大脑发育、人类发育、发育障碍、神经退行性疾病中的潜在分子机制。

值得一提的是，这种新的 3D 打印技术可应用于各种实验室。因为它不需要特殊的生物打印设备或培养方法来保持组织健康，并可以使用显微镜、标准成像技术和该领域常见的电极进行深入研究。

下一步，研究人员希望挖掘专业化的潜力，进一步改进“生物墨水”和设备，以便在打印组织中实现细胞的特定方向。目前，该实验室使用的打印机是台式商业打印机。张素春表示，他们计划进行一些专门的改进，按需打印特定类型的脑组织。

(辛雨)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.12.009>

2000 年前人类骸骨中发现梅毒 DNA

本报讯 研究人员在巴西南部 2000 年前的史前人类遗骸中，发现了与梅毒螺旋体密切相关的 DNA。该遗骸成为已知最古老的梅毒感染样本。近日，相关论文发表于《自然》。

梅毒是由梅毒螺旋体的一个亚种引起的。其他亚种可引起雅司病和贝杰尔病感染，后者与梅毒相似，但通常不通过性传播。

人们对这些所谓梅毒螺旋体感染的起源知之甚少。在 15 世纪的欧洲，梅毒暴发使许多人相信哥伦布在探险后从美洲带回了梅毒。但来自欧洲人类遗骸的最新证据表明，它在哥伦布时代之前就已存在于欧洲大陆。

现在，瑞士苏黎世大学的 Verena Schünemann 和同事调查了巴西南部拉古纳市附近的一个史前墓葬遗址，发现了最古老的梅毒螺旋体感染证据。

有 37 具遗骸，主要是不完整的骨骼，显示出梅毒螺旋体感染的证据，如骨炎和颅骨病变。Schünemann 说，研究人员尚不清楚为什么在温暖潮湿的条件下，这些遗骸仍保存



科学家在巴西古代人类骨架中发现了梅毒 DNA。图片来源:Jose Filippini

得如此完好。

研究小组设法从 4 个人的遗骸中提取了足够的 DNA，以重建感染他们的病原体基因组。对基因组的分析表明，这些史前人类感染了梅毒螺旋体的一个亚种，该亚种可能是导致贝杰尔病感染的螺旋体亚种的祖先。

贝杰尔病一般通过皮肤接触或共用器具传播，其特征是病变始于口腔并蔓延至皮肤和骨骼。研究小组没有发现导致梅毒的螺旋体的证据，这使得该特定亚种的起源尚未搞清。

“关于源头疾病一直是一个很大的谜团。虽然还不能揭示梅毒的真正起源，但我们可以说，螺旋体疾

病至少 2000 年前就存在于美洲了。”Schünemann 说。

她补充说，在到达美洲之前，这种感染可能已经在世界其他地方出现，但尚需数据证明这一点。

美国亚利桑那州立大学的 Brenda Baker 说：“这项研究很令人兴奋，因为它从 2000 年前的考古遗骸中发现了第一个真正古老的梅毒螺旋体 DNA。”

“鉴于贝杰尔病目前与干旱气候，而不是巴西沿海的潮湿气候有关，基因组数据有助于深入了解病原体随时间推移可能发生的进化和适应性。”Baker 说。

(王方)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06965-x>

本报讯 美国芝加哥大学 Xin He 等人发现，在全转录组关联研究中调整遗传混杂因素有助于发现复杂性状的风险基因。相关论文近日在线发表于《自然-遗传学》。

研究人员表示，目前已开发出许多方法利用表达量性状位点 (eQTL) 数据，找到全基因组关联研究的候选基因。这些方法包括共定位、转录组关联研究 (TWAS) 和基于孟德尔随机化的方法。然而，这些方法都存在一个关键问题——当利用基因的 eQTL 评估基因在性状中的作用时，附近的变异和其他基因表达的遗传成分可能与这些 eQTL 相关，并对性状产生直接影响，成为潜在的混杂因素。

研究人员的大量模拟结果表明，现有的方法未能考虑到这些“遗传混杂因素”，导致假阳性结果大量增加。新方法“因果-TWAS (cTWAS)”借鉴了统计精细图谱的思想，允许研究人员调整所有遗传混杂因素。cTWAS 在模拟中显示了校准的误发现率，它在几个常见性状上的应用发现了新的候选基因。cTWAS 为基因发现提供了一个稳健的统计框架。

(柯讯)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01648-9>

调整遗传混杂因素有助发现复杂性状风险基因