

老年痴呆可能由“脂肪滴”引起

本报讯 一项对阿尔茨海默病（老年痴呆症）的新研究表明，其根本原因可能与脑细胞中脂肪滴的积聚有关。这为该病的治疗开辟了一条新途径。

该研究第一作者、美国宾夕法尼亚大学 Michael Haney 说，针对这些脂肪滴的治疗，可能比目前针对蛋白质的药物策略更加有效。相关研究近日发表于《自然》。

对阿尔茨海默病的病因有两种最常见的解释，其一是由神经细胞之间的斑块 β -淀粉样蛋白的积累引起；另一种则怀疑是由储存在神经细胞内的 tau 蛋白质形成的缠结所致。

关于究竟哪一种蛋白质是“罪魁祸首”的争论已经持续了几十年。 β -淀粉样蛋白的假说目前处于领先地位，因为一些消除该蛋白的抗体治疗在减缓阿尔茨海默病患者的记忆丧失方面显示出适度效果。

但 Haney 指出，这场争论忽略了一个事实，即在死于这种疾病的患者大脑中发现的脂肪滴。20 世纪初，德国医生 Alois Alzheimer 首次描述了这种疾病，当时他注意到阿尔茨海默病患者的大脑中存在淀粉样斑块、tau 蛋白缠结和脂肪滴。但几十年来，脂肪大多被忽视了。

在最新的研究中，Haney 调查了阿尔茨海默病最大的遗传风险因素——一种名为 APOE 的基因，后者编码的蛋白质可以帮助脂肪进出细胞。人体内存在 APOE 基因的不同变体，分别是 APOE2、APOE3 和 APOE4。其中，APOE2 引起的老年痴呆症风险最小，而 APOE4 的致病风险最大。但直到现在，科学家还不清楚这是为什么。

在这项研究中，Haney 团队使用了单细胞 RNA 测序技术，以确定哪些蛋白质是在单个细胞中产生的。他们检测了死于阿尔茨海默病的患者组织样本，这些人要么有两个 APOE4 变体拷贝，要么有两个 APOE3 拷贝。研究结果表明，携带 APOE4 基因变体的患者大脑中的免疫细胞具有水平更高的某种酶，而这种酶的作用是增加这些细胞中的脂肪滴含量。

在进一步的实验中，研究人员在培养皿中培养了这种被称为小胶质细胞的大脑免疫细胞，使用的细胞来自携带 APOE4 或 APOE3 变异的活体细胞。他们将淀粉样蛋白注入细胞会使后者积累脂肪，尤其是那些携带 APOE4 基因变体的细胞。

研究团队得出结论，在阿尔茨海默病患者的脑细胞中，淀粉样蛋白的积累引发了脂肪的积累，这会导致神经元内 tau 蛋白的积累，从而造成细胞死亡，最终引起记忆丧失和思维混乱的症状。

Haney 说，先前的研究已经发现了一些增加阿尔茨海默病风险的基因，但与 APOE4 相比影响程度往往较低，该基因往往与脂肪代谢或免疫系统有关，这进一步支持了他们的假设。

与此同时，另一项研究表明，超过 3/4 的阿尔茨海默病病例与有害的 APOE 基因变异有关。英国伦敦大学学院 Dylan Williams 团队研究记录了人们携带的 APOE 变体，并追踪了他们的健康记录。他们发现，与那些有两个最低风险变异拷贝 APOE2 的人相比，有一个或两个其他变异拷贝的人患阿尔茨海默病的可能性要高近 4 倍。

Williams 说，这意味着如果干预这一分子途径，就可以改善大约 75% 阿尔茨海默病患者的病情。 (辛雨)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07185-7>

用小鼠皮肤细胞造出体外受精卵

本报讯 近日，科学家利用小鼠的皮肤细胞制造出体外受精卵。如果这项技术未来在临床上可行，将有可能彻底改变体外受精，为许多因疾病、衰老或癌症治疗失去精子或卵子的不孕不育患者带来希望。相关论文发表于《科学进展》。

1996 年，世界上首只克隆哺乳动物多莉羊诞生，它是通过体细胞核移植的方式培育出来的。研究人员从母羊的乳腺细胞中提取了细胞核，并与受精卵融合，产生了携带母羊所有 DNA 的胚胎。

此后，世界各地的科学家都在研究在实验室中产生卵子和精子的方法，例如利用胚胎干细胞产生精子和卵子。去年，日本研究人员用雄性小鼠的皮肤细胞制造了卵子，从而诞生了拥有两个父亲的幼鼠。

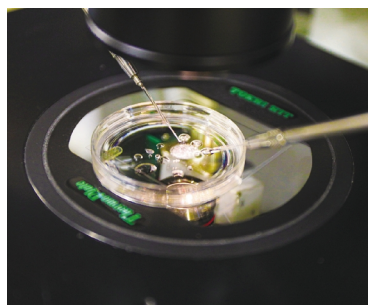
论文通讯作者、美国俄勒冈健康与科学大学的 Shoukhrat Mitalipov 表示，在过去 20 年里，其实验室一直在为缺乏健康精子或卵

子的患者开发治疗方法。如果使用捐赠的精子或卵子，会生下与自己基因无关的孩子。“我们的技术将使不孕不育患者能够拥有与自己遗传相关的孩子。”

不过，此前的实验成功率极低——不足 1%，主要原因在于卵子在发育过程中会丢弃一半的染色体，造成染色体数量异常，无法发育成健康胚胎。

染色体是组织基因组的基本单位，也是细胞分裂过程中遗传信息复制和分布的关键载体。此次他们采用了一种让细胞提前分裂的方法，即首先去除卵子的细胞核，然后将小鼠皮肤细胞转移到小鼠卵母细胞的中期细胞质中，随后的细胞分裂便会产生倍性降低的子细胞。

基因组测序分析显示，这种方式成功的关键在于，同源染色体会正确分离，自然丢弃一半染色体，产生完整的单倍体基因组卵子，进而确保受精后含有数量正确的染色体



研究人员利用小鼠皮肤细胞生成体外受精卵。

图片来源：俄勒冈健康与科学大学

(父母双方各一半)。

“这篇文章展示了我们如何实现单倍体。”Mitalipov 说。

而且，该方法跳过了细胞重编程的整个步骤，可以在两到 3 个小时内制成受精卵，避免了长时间培养。而在几个月的时间里，可能发生许多有害的遗传和表现遗传变化。

(陈欢欢)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adk9001>

本报讯 近日，美国加州大学圣地亚哥分校 Pieter C. Dorrestein 研究组揭示了被低估的胆汁酸修饰多样性。这项成果在线发表于《细胞》。

研究人员表示，宿主和微生物新陈代谢对胆汁酸和相关类固醇脂质的一系列修饰仍未完全定性。为了填补这一知识空白，研究人员创建了一个可重复使用的串联质谱(MS/MS)光谱资源，通过过滤 12 亿个公开的 MS/MS 光谱寻找胆汁酸选择性离子模式。在动物和人体以及微生物培养物中分布着数千种修饰。研究人员利用这个 MS/MS 库鉴定了多胺胆汁酰胺化物。它们也存在于人类体内，而且随着饮食习惯从地中海饮食转变为典型的美国饮食，其含量会发生变化。

这项工作凸显了胆汁酸修饰的存在比以前认识的更多，以及利用公开的大规模非靶向代谢组学数据发现代谢物的价值。以修饰为中心的胆汁酸 MS/MS 库的可用性，将为未来研究胆汁酸在健康和疾病中的作用提供信息。 (柯讯)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.019>

研究揭示胆汁酸修饰多样性被低估