

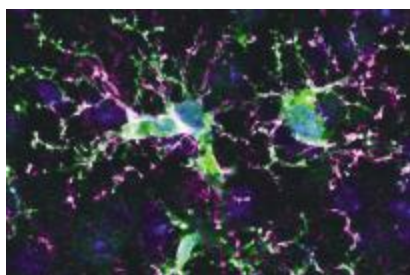
小胶质细胞替代疗法有望治疗脑病

本报讯 过去几个月发表的一系列新研究,凸显了小胶质细胞替代技术在脑病治疗方面的潜力,并探索了使其更加安全、有效的方法。

小胶质细胞是在大脑中“巡逻”的免疫细胞,负责清除受损细胞、入侵病原体及其他有害物质。在癫痫、中风等突发性疾病中,小胶质细胞有助于保护神经元,而在正常大脑发育过程中,它们能修剪神经元之间不必要的连接。

“小胶质细胞发挥着很多重要作用,所以它们参与许多疾病的发病机制也就不足为奇了。”美国费城儿童医院的 Chris Bennett 说。此外,功能失调的小胶质细胞还与阿尔茨海默病、帕金森病等病因复杂的常见疾病及衰老有关。

这促使研究人员开始探索一种可能性,即替换致病的小胶质细胞或许能治疗某些脑部疾病,但这种疗法具有挑战性。这是因为小胶质细胞几乎只存在于中枢神经系统中,相比依赖骨髓中的干细胞分化,它们通常只通过自身分裂产生新的细胞。



小胶质细胞的免疫荧光显微图像。

图片来源:《自然》

目前,科学家已经在小胶质细胞替代疗法方面取得了一些进展。复旦大学的彭勃团队通过替换中枢神经系统的致病性小胶质细胞,成功阻断了 CSF1R 相关脑白质病(ALSP)在动物模型中的进展。该疗法在 8 名患者参与的小规模试验中获得成功。在治疗后的两年里,患者运动或认知能力均未下降,而未接受治疗的对照组在这两方面的表现均有所恶化。相关研究日前发表于《科学》。

Bennett 指出,上述试验成功的一个可能原因是这种疾病的特性,因为 ALSP 患者产生的小胶质细胞相对较少,这可能为移植细胞提供了生长空间。

可见,为移植的小胶质细胞创造生长空间是小胶质细胞替代疗法的关键一步,但这可能引发一些问题。为了腾出空间,医生必须尽可能多地清除大脑中固有的小胶质细胞,这需要高强度的化疗或放疗。患者在治疗过程中易感染,并增加长期患癌的风险。

美国斯坦福大学医学院的 Pasqualina Colella 指出,这意味着,目前小胶质细胞替代疗法仅适用于像 ALSP 这样病情严重且进展迅速的疾病。

德国弗莱堡大学的 Marco Prinz 团队报告称,他们利用小胶质细胞替代疗法治疗了患有桑德霍夫病的小鼠。这种由基因突变引发的疾病会导致神经元死亡。之所以选择小胶质细胞替代疗法,是因为研究人员发现导致桑德霍夫病的突变会中断小胶质细胞与神经元的正常交流。通过骨髓移植,未携带桑德霍夫病突变的细胞被植入患病小鼠,后者的存活率和活动能力均有所提高。相关研究日前发表于《自然》。

同月,美国斯坦福大学医学院的

Marius Wernig 团队也利用小胶质细胞替代疗法治疗了桑德霍夫病,但没有进行骨髓移植。研究人员分离出能够生成小胶质细胞的特定细胞群,并在实验室培养出更多此类细胞。然后,他们将培养的细胞直接注射到小鼠大脑中,这意味着团队仅对小鼠头部进行了放疗。这种方法虽然可以减轻全身放疗给患者带来的副作用,但头部暴露在放射线中仍然存在安全隐患,比如可能会杀死大脑中产生新神经元的干细胞。

科学家指出,未来或许会有更安全的小胶质细胞替换方法。今年早些时候,一项研究发现,使用一种能杀死小胶质细胞的药物进行三轮治疗,足以让移植细胞顺利存活。一旦安全问题得到解决,小胶质细胞替代疗法就有望用于治疗病因复杂的脑部疾病。 (徐锐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adr1015>

015

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09477-y>

09477-y

“DNA 谷歌”来了

本报讯 互联网有谷歌,如今生物学领域有了 MetaGraph。这款搜索引擎能够快速筛选公共数据库中储存的海量生物数据。相关研究成果近日发表于《自然》。

“这是一项了不起的成就。”法国巴斯德研究所的 Rayan Chikhi 表示,“他们为分析原始生物数据设定了一个新标准。”这些数据包括 DNA、RNA 和蛋白质序列,来源于可能包含千万亿级 DNA 碱基的数据库,相当于拍字节(1 拍字节 = 1000 万亿字节)的信息,其数量甚至超过谷歌庞大索引中的所有网页。

尽管 MetaGraph 被视为“DNA 谷歌”,但 Chikhi 更倾向于将其比作“YouTube 搜索引擎”,因为它背后的计算任务难度更高。就像在 YouTube 上搜索时,能够检索到所有以“红色气球”为特征的视频,即使这一关键词并未出现在标题、标签或描述中。MetaGraph 同样无需提前对基因模式进行明确标注,就能找到隐藏在庞大

测序数据集深处的这些模式。

开发 MetaGraph 的初衷是为了解决测序数据集的可及性问题。过去几十年间,生物数据库的规模呈爆炸式增长,却给使用这些数据的科学家带来了挑战——原始测序读数碎片化、噪声多,且数量庞大,无法直接检索。加拿大多伦多大学的 Artem Babaian 指出:“矛盾的是,数据量反而成了我们实际使用这些数据的最大障碍。”

论文共同通讯作者、瑞士苏黎世联邦理工学院的 André Kahles 表示,MetaGraph 能够帮助研究人员向序列读取档案库(SRA)这样的数据库提出生物学问题。SRA 作为一个公共数据库,包含的 DNA 碱基已超过 10 亿亿个。

研究团队借助数学“图谱”解决了数据检索难题。这种图谱能将重叠的 DNA 片段连接起来,就像图书索引中排列的使用相同词汇的句子一样。

研究人员整合了 7 个公共资助数据库的数据,构建出涵盖病毒、细菌、

真菌、植物、动物,也包括人类在内的所有生物类群的序列集,其中包含 1880 万个独特的 DNA 和 RNA 序列集,以及 2100 亿个氨基酸序列集。同时,他们还为此些序列开发了一款搜索引擎,用户只需通过文本提示,就能检索这些整合后的原始数据档案。

为证明 MetaGraph 的实用价值,研究团队利用它对全球 241384 个人类肠道微生物组样本进行了检索,旨在寻找全球抗生素耐药性的基因标志物。这项研究是在前期工作基础上开展的。此前研究人员曾利用旧版 MetaGraph 追踪过全球主要城市地铁系统中细菌菌株的耐药基因。据团队介绍,在一台高性能计算机上完成这项分析仅需约 1 个小时。

MetaGraph 并非目前唯一的大规模序列检索工具。例如,Chikhi 和 Babaian 共同开发了一个名为 Logan 的平台,能将数十亿条短测序读数拼接成更长、更有组织的 DNA 片段。这种

设计架构使其能在比 MetaGraph 更大规模的测序读数集合中,识别出完整基因及其变异。Chikhi 表示:“我们的工具功能较少,但性能更强。”

凭借更广的检索范围,Logan 帮助研究人员发现了 2 亿多个天然存在的“噬塑酶”变体。这些变体来源于多种细菌、真菌和昆虫,其中部分变体的活性甚至优于实验室设计的酶。

Babaian 认为,这类发现离不开开源检索工具及其依托的公共测序数据库。目前,一些生物数据库正面临资金削减的威胁,他强调,这些检索技术的创新恰恰凸显了“开放数据共享至关重要”。“这些资源正在推动全球科学进步,并开启了一个全新的‘拍字节级基因组学’领域。” (王方)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09603-w>

09603-w

<https://doi.org/10.1101/2024.07.30.605881>

605881