科学家绘制哺乳动物胚胎细胞发育图谱

本报讯 基于基因编辑技术的“细胞记录仪”以前所未有的细节捕捉到了小鼠的发育过程。10 月 8 日，两个独立研究团队分别在《科学》和《细胞》发表了研究成果。其中一个团队记录了由单个受精卵发育而来的两周大胚胎的细胞发育过程；另一个团队则捕捉到了胚胎器官形成过程中大部分细胞的分裂过程。

这两项研究都源于 20 世纪 80 年代初期的一项具有里程碑意义的工作，后者绘制出了第一张也是迄今唯一一张完整的动物发育图谱。当时，仅凭一台显微镜，英国生物学家 John Sulston 便追踪了秀丽隐杆线虫从卵发育为成体的全过程，并精确记录了其体内 959 个体细胞，即完全分化的细胞的变化。

“通过这种方式追踪大多数其他动物，尤其是哺乳动物的发育谱系是不可能实现的。”美国华盛顿大学的基因组科学家、发表于《科学》的相关成果负责人 Jay Shendure 表示，秀丽隐杆线虫是透明的，且每条线虫都以完全相同的方式发育，其 959 个细胞遵循着不变的细胞分裂模式。

但在小鼠等哺乳动物中，它们的胚胎发育过程是隐蔽的，细胞数量高达数十亿。而生长因子等外部信号会影响细胞的命运，例如决定细胞最终会进入肺部还是肝脏。



通过在小鼠胚胎细胞分裂过程中引入并追踪突变，研究人员绘制出细胞之间的关系图谱。

图片来源：Steve Gschmeissner

Shendure 指出，生物学中的一个关键问题是这种随机性如何能够产生形态大致相同的同一物种的个体。“双胞胎看起来一模一样，但即便是双胞胎，二者发育过程中的细胞分裂过程也并不相同。”

Shendure 在 2016 年首次解决了这个问题。当时，他与团队开发了一种基于 CRISPR 基因编辑技术的方法，在发育的斑马鱼细胞中引入了所谓的“条形码”，即在特定位置进行的基因编辑。随后，该团队利用 DNA 测序技术检查了不同细胞中存在哪些“条形码”，并推断出它们之间的关系。

但是另一项发表于《细胞》的成果负责人、美国怀特海德研究所的分子生物学家 Jonathan Weissman 指出，如果在发育过程中对细胞进行太多的编辑，那么这些基于 CRISPR 的“谱系记录器”可能会对细胞造成损害。

为了避免这些问题，由 Shendure 和 Weissman 领导的两个团队采用了一种名为“原位编辑”的技术。这种更精确且对细胞破坏性更小方法，在胚胎发育的细胞分裂过程中引入了基因编辑。

其中 Shendure 团队提取了一枚小鼠的受精卵，并用他们开发的一种名为“DNA 打字机”的技术，在细胞分裂时向基因组特定位置添加了连续且不可删除的遗传标记。研究人员随后将卵子植入小鼠体内。两周后，当胚胎形成了主要器官系统时，他们读取了“DNA 打字机”的编辑结果，并成功重建了约 130 万个编辑细胞之间的关系，约占胚胎总细胞数的 10%。

Weissman 团队则在经过基因改造的小鼠胚胎干细胞中开发了一种类似的方法，名为“PE 追踪器”，即利用原位编辑记录每一次细胞分裂过程。研究人员分析了由这些细胞形成的小鼠胚胎，观察了它从一团细胞发育到器官开始形成的过程。他们绘制了 14 个胚胎中超过 140 万个细胞的关系图谱。

两个团队还通过检测信使 RNA 转录物分析了基因的活性，从而确定了胚胎细胞的身份，例如它们是脑细胞还是骨细胞前体细胞。凭借这些信息，Shendure 团队发现，卵子第一次分裂后产生的最初的两个子细胞遵循相似的发育轨迹，并最终分化为相同的细胞类型。

Weissman 团队则发现，在每个小鼠胚胎中，仅有几百个神经前体细胞能发育成大脑组织。怀特海德研究所的计算生物学家、《细胞》论文的合著者 William Colgan 说，这表明发育过程具有令人惊讶的可重复性。

西班牙庞培法布拉大学的发育生物学家 Alfonso Martínez Arias 指出，这些论文“为人们进行深入研究提供了大量信息”。

瑞士巴塞尔大学生物中心的发育生物学家 Alex Schier 表示，能够展示数百万个单细胞之间关系的“谱系树”有助于研究人员更准确地量化发育过程，从而揭示发育中的潜在模式。“这些论文让我们更接近了这一目标，并解答了诸如‘形成心脏有多少种方式’的问题。” **（李木子）**

相关论文信息：
https://doi.org/10.1126/science.ael0508
https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.09.050

美投入 4100 万美元开展预防阿尔茨海默病药物临床试验

本报讯 近日，据《科学》报道，美国健康高级研究计划局（ARPA-H）投入 4100 万美元，致力于利用治疗其他疾病的药物以及天然产物，延缓阿尔茨海默病的进展。

由于一直难以找到逆转阿尔茨海默病的方法，因此迫切需要在疾病进展的早期阶段进行干预。两种针对有害脑蛋白——淀粉样蛋白积聚的抗体最近已获批用于帮助出现早期阿尔茨海默病症状的患者，目前正在无症状人群中进行测试。但这些抗体价格昂贵、存在副作用，且仅能适度延缓患者的认知衰退，因此人们迫切需要更安全、更有效的治疗方法。

ARPA-H 的这笔资金将推动美国哈佛大学遗传学家 Rudolph Tanzi 团队的研究成果进入临床试验，在那些血液中存在阿尔茨海默病生物标志物但尚无症状的受试者中，测试天然产物与现有药物的各种组合方案。Tanzi 表示，在新药临床研究推进的同时，若能取得某种哪怕只是稍微延缓阿尔茨海默病进展的效果，也将“为我们赢得一线希望”。

为寻找最具潜力的化合物，Tanzi 和同事利用他们 10 年前开发并不断优化的“培养皿中的阿尔茨海默病”模型，对 4000 多种美国食品药品监督管理局批准的药物和天然产物进行了测试，鉴定出约 300 种化合物。它们要么能增强小胶质细胞吞噬 β-淀粉样蛋白的能力，要么能在细胞产生能量的线粒体耗尽后进行替换，Tanzi 称之为“更换没电的电池”。

研究团队尚未公布这份潜在阿尔茨海默病药物的清单，但已从中筛选出一部分药物进行临床试验。这些药物已知安全且价格合理，能够进入大脑，并且不会与老年人常服的药物发生相互作用。

研究人员选择了依昔黄酮——源于大豆的常用于预防和治疗骨质疏松症的化合物，以及来自小白菊的常用于治疗偏头痛的化合物小白菊内酯进行首次试验。Tanzi 表示，在他们的 3D 细胞培养实验中，依昔黄酮有助于小胶质细胞吞噬多达 100 倍的 β-淀粉样蛋白，而小白菊内酯既能抑制神经炎症，又能阻止神经元产生有毒蛋白。

研究人员在 60 名 55 岁以上、血液中 p-tau217 含量较高的受试者中测试这两种药物。他们希望 6 个月后受试者体内的 p-tau217 水平，以及其他反映神经炎症和神经退行性变的血液标志物水平能够下降。若取得预期效果，表明该药物组合值得进一步研究。 **（文乐乐）**