

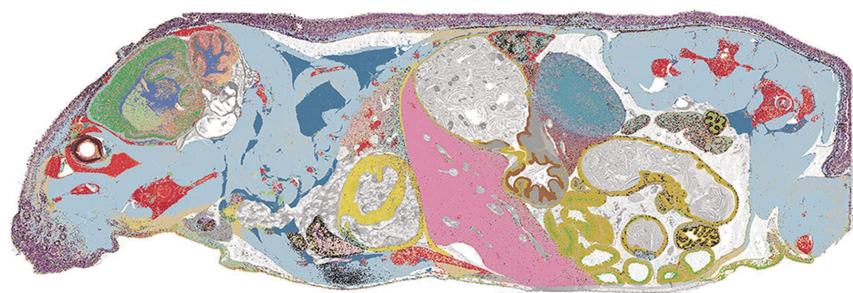
新方法可测量小鼠全身基因活动

本报讯 心脏药物会对其他器官产生什么影响?特定基因突变会对身体哪些部位起作用?在实验室中,研究人员通常逐个用小鼠的器官来解答这些问题。如今,一种更好的方法可一次性测量动物切片的基因表达情况。

这项近日发表于《细胞》的研究,将一台可把冷冻小鼠切成薄片的机器与分子技术相结合,从而检测每张切片中数千种基因的活性。团队表示,该方法能为研究药物和疾病对全身的影响提供独特见解,有望催生更好的疗法。

“这是一项技术上的重大突破。”美国波士顿儿童医院的 Jeffrey Moffitt 说,尽管该方法是在现有技术基础上拓展的,而非新发明的技术,但规模却是空前的。“该领域长久以来的愿景,如今得到了实践验证。”

过去 10 年间,研究人员开发出多种方法,用于检测多个基因在器官或组织特定位置的表达水平。其中一种基于测序的空间转录组学技术,是在载玻片上布置微小点位,后者含有被称为探针的核酸片段,而每个探针都根据其载玻片上的位置带有特定的分子标签。将一



运用新技术生成的图像展示了经细菌毒素处理的整只小鼠横截面。

图片来源:MARGARETTE CLEVENGER

张理想状态下只有一个细胞厚的生物组织切片放在载玻片上,从组织中的活性基因转录的蛋白质编码 RNA 分子会与下方的探针相结合,相当于为每个转录本打上了位置信息。研究人员提取这些转录本并放入测序仪后,就能通过这些位置信息来追溯每个转录本的来源,从而确定每个位置的基因表达情况。

为将空间转录组学技术应用于整个实验室小鼠,美国芝加哥大学的 Nicolas Chevrier 团队使用一种名为冷冻切片机的专用切割设备,对完整的 6 周大的冷冻小鼠进行了切片。团队还对这项技术进行优化,使其更适合处理更大规模的样本,并开发了计算工具来帮助分析数据。

Chevrier 介绍,对于每张 2 厘米×6

厘米的小鼠全身横截面切片,研究团队会利用约 60 万个检测点位来覆盖约 500 万个细胞。“一张切片就包含着海量信息。”

研究团队通过实验验证了该方法的应用潜力。他们给小鼠注射了可引发炎症的细菌毒素,从而检测全身基因表达的变化。结果发现,接受毒素处理的小鼠 37 个组织亚区和 16 类器官中的 5000 多个基因的活性有所增强或减弱。

美国耶鲁大学的范荣(音)表示,这些结果极具说服力。他们“精准展现了这一平台的独特优势——在单一实验中捕捉了多个器官和细胞类型之间协同产生的全身反应”。

Chevrier 称,该方法能揭示不同器官对某种药物的反应,从而助力研发新

疗法。“当注射一种靶向肝脏的药物时,它或许会在其他部位产生此前未检测到的效果。如今,我们可以观测全身发生的变化。”同样的方法也可用于研究任何疾病或基因突变,帮助科研人员探明特定病症的成因及可能的疗法。

欧洲分子生物学实验室的 Detlev Arendt 评价该方法“十分巧妙”,能基于 RNA 数据识别特定细胞类型。若将其拓展到不同物种,从而对比基因活性,则有助于人们研究组织与器官的进化过程。

与其他基于测序的方法一样,该方法无法在单细胞层面确定基因表达,因为每个点位一次会捕获几个细胞的 RNA。Moffitt 补充道,并非所有 RNA 都能被这些点位捕获,意味着可能会错过一些罕见的转录本,这会低估与特定疗法相关的基因表达变化。

但 Moffitt 表示,该方法的应用前景令人振奋。“未来会有越来越多这样规模的研究成果问世,并催生大量生物学发现。”

(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.006>

肠道微生物变化有望用于识别帕金森病

本报讯 一项研究显示,携带与帕金森病风险增加相关的 GBA1 基因变异的人群,体内约 1/4 的肠道微生物组成会发生变化,这可能意味着他们更容易患上帕金森病。该研究表明,某些与帕金森病相关的生物学变化可能在临床症状出现前就已存在,有望用来识别处于疾病早期的个体。相关研究近日发表于《自然-医学》。

帕金森病是一种以运动和非运动症状为特征的神经退行性疾病,这些症状通常在大量神经元丧失后才会出现。越来越多的证据表明,肠道微生物群的变化既伴随已确诊的帕金森病,也伴随其前驱期,即在确诊前可能出现轻微症状的阶段。了解这些变化为早期识别高风险人群提供了新途径。

在这项研究中,英国伦敦大学学院皇后广场神经病学研究所的 Anthony Schapira、Stanislav Dusko Ehrlich 和同事分析了英国和意大利参与者的临床及粪便数据,其中包括 271 名帕金森病患者、43 名携带 GBA1 基因变异

但无临床症状的个体,以及 150 名健康对照组参与者。

研究发现,健康人群与患者之间存在 176 种微生物差异,两组间超过 1/4 的肠道微生物群丰度发生了变化。其中,有 142 种微生物在健康人群与携带 GBA1 基因变异但无帕金森病症状的人群之间呈现稳定差异。在未患病的 GBA1 基因变异携带者中,其肠道微生物组的这一特征呈现出介于健康组与患病组之间的过渡模式,且程度与早期症状呈相关性。研究人员在美国、韩国和土耳其的 3 个外部队列中观察到了类似的微生物模式,这些队列共包含 638 名帕金森病患者和 319 名健康对照参与者。

这些发现揭示了携带 GBA1 基因变异但尚未出现症状的人群中存在独特的肠道细菌模式。这指向了与帕金森病相关的早期生物学变化。

(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04318-5>

本报讯 美国洛克菲勒大学的 Michel C. Nussenzweig 团队揭示了编辑造血干细胞基因产生的 B 淋巴细胞蛋白工厂。相关研究近日发表于《科学》。

要实现治疗性蛋白的长期体内表达,以及开发能诱发产生保护水平广谱中和抗体的疫苗以对抗主要病原体,当前仍面临诸多挑战。

研究团队报道了一种替代性基因编辑方法,即利用少量造血干细胞和祖细胞(HSPCs),以引导抗体或目标蛋白的长期高水平表达。在小鼠模型中,来自移植的 HSPCs 的编辑过的 B 淋巴细胞被同源抗原激活,进行克隆扩增,并发育成特异性抗体合成浆细胞或货物蛋白合成浆细胞。这些细胞可持续产生达到治疗水平的针对 HIV-1、疟疾的血清抗体,介导对同源病毒致命攻击的普遍保护。

该研究为开发利用可自我扩增的 B 细胞作为蛋白工厂来预防或治疗疾病的细胞疗法,提供了一个全新范式。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adz8994>

细胞作为蛋白工厂
诊治疾病有了新解