



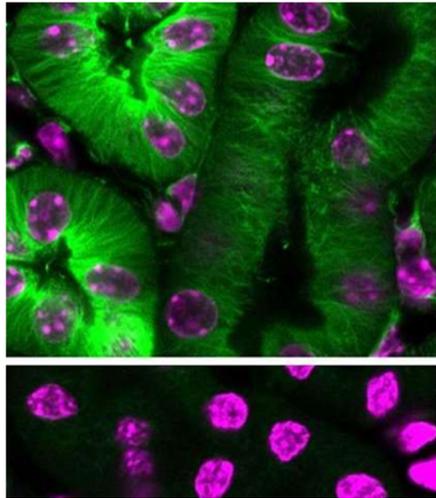
Cell: 重大进展! 构建出“培养皿冬眠”细胞模型

发布时间: 2018-05-10 09:20:32 分享到:

在冬眠期间, 十三条纹地松鼠 (13-lined ground squirrel) 耐受接近冰点的温度, 显著地减慢它的心率和呼吸。这种地松鼠的组织如何适应寒冷和代谢压力一直困扰着科学家们。

已知易受寒冷影响的细胞中的结构是微管细胞骨架。细胞内的这种小管网络给细胞提供结构支持, 并作为细胞内部的一种运输系统, 转运对细胞存活至关重要的细胞器和分子复合体。

在一项新的研究中, 美国国家眼科研究所的Wei Li博士、Li实验室博士后研究员Jingxing Ou博士及其同事们比较了来自非冬眠动物的细胞和来自十三条纹地松鼠的细胞以便确定它们对寒冷作出反应的差异。他们发现十三条纹地松鼠神经元中, 微管细胞骨架仍然保持完整, 而在人类和包括大鼠在内的其他非冬眠动物的神经元中, 微管细胞骨架遭受破坏。相关研究结果发表在2018年5月3日的Cell期刊上, 论文标题为“ipsCs from a Hibernator Provide a Platform for Studying Cold Adaptation and Its Potential Medical applications”。



图片来自 National Institutes of Health.

为了研究支持十三条纹地松鼠适应寒冷的生物学因素, 这些研究人员构建出“培养皿冬眠 (hibernation in a dish)”模型。他们获取来自新生十三条纹地松鼠的细胞, 将它们进行重编程后, 让它们变成干细胞, 即能够变成体内任何一种组织细胞的未分化细胞。重要的是, 这些在实验室构建出的干细胞, 也被称作诱导性多能干细胞 (ipsC), 保持成年十三条纹地松鼠细胞的内在寒冷适应特征, 因而就为研究这种啮齿类动物的各种细胞类型如何适应寒冷提供一种平台。

接下来, 他们分别让十三条纹地松鼠和人类的ipsC经过分化产生神经元, 并比较这些神经元的基因表达。寒冷暴露揭示出神经元中的线粒体---以三磷酸腺苷 (ATP) 形式给细胞提供能量的细胞器---反应存在明显的差异。他们发现由人类ipsC产生的神经元经过寒冷暴露后倾向于过度产生一种被称为活性氧 (ROS) 的代谢副产物。人类神经元中过量的ROS似乎导致沿着微管分布的蛋白发生氧化, 从而严重破坏微管结构。相比之下, 由十三条纹地松鼠ipsC产生的神经元经过寒冷暴露后保持相对较低的ROS水平, 并且它们的微管结构保持完整。

寒冷暴露 (cold exposure) 也会干扰由人类ipsC产生的神经元通过它的蛋白质量控制系统处理有毒性的发生氧化的蛋白的能力。在正常情况下, 人神经元中的溶酶体包裹发生氧化的蛋白并通过蛋白酶消化它们, 但是在经过寒冷暴露的人神经元中, 蛋白酶从溶酶体中泄漏出来, 从而消化附近的微管。

这些研究人员随后在进行寒冷暴露之前利用两种药物处理来自非冬眠动物的细胞以便改变寒冷诱导损伤的过程。其中的一种药物, 即BAM15, 抑制ATP的产生, 这会降低ROS的产生。第二种药物抑制蛋白酶活性。

在将来自非冬眠动物的多种细胞类型浸泡在这两种药物中后, Li和他的团队让它们暴露在4°C下4到24小时。这种药物组合保存了由人类ipsC产生的神经元中的微管结构。随后的测试表明大鼠视网膜也保持功能。

他们发现这种药物组合也会保存非神经组织的结构和功能。来自小鼠肾脏的肾细胞中的微管在冷却和复温后表现出改善的结构完整性。



除了对器官移植产生影响之外，这些发现也为在未来的研究中探究可能的治疗应用铺平了道路。比如，诱发体温降低是一种遭受创伤后保护大脑的常用策略，但是人们需要权衡潜在的益处和寒冷诱导的细胞损伤带来的潜在危害。

Li说，“通过理解冬眠期寒冷适应的生物学特性，我们可能能够改善和扩大未来诱导体温降低的应用，并且可能延长器官在移植前的生存能力。比如，肾脏的保存时间通常不超过30小时，在此之后，这种组织开始恶化，这就会破坏该器官在经过复温和再灌注后发挥正常功能的能力。心脏、肺部和肝脏具有更短的保存期限。”（生物谷 Bioon.com）

参考资料:

Jingxing Ou, John M. Ball, Yizhao Luan et al. iPSCs from a Hibernator Provide a Platform for Studying Cold Adaptation and Its Potential Medical Applications. Cell, 3 May 2018, 173(4):851–863, doi:10.1016/j.cell.2018.03.010

来源：生物谷

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

