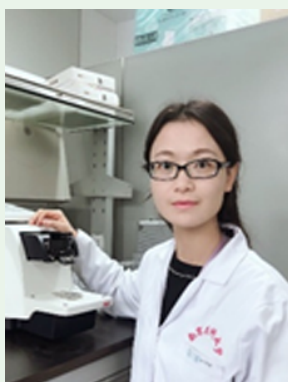


·专家述评·

脑皮质-脊髓-肌肉类组装体在体外模拟大脑和肌肉“对话”

刘妍

(南京医科大学药学院干细胞与神经再生研究所,江苏南京 211166)



作者简介:刘妍,南京医科大学特聘教授,博士生导师,国家优秀青年科学基金获得者、江苏省杰出青年基金获得者,获江苏省巾帼科技之星称号。研究聚焦于细胞治疗、人脑类器官构建及神经疾病发病机理的研究。研究成果多次发表在 *Nature Biotechnology*, *Nature Protocol*, *JCI* 和 *Molecular Psychiatry* 等期刊。刘妍教授目前担任中国神经科学学会理事、江苏省神经科学学会副理事长等学术兼职,并主持中国科学院A类战略性先导科技专项、国家自然科学基金重大研究计划(培育项目)等项目。E-mail: yanliu@njmu.edu.cn。

摘要:近期来自美国斯坦福大学的Pasca课题组报道了通过将三种不同区域的类器官融合成复杂的皮质-脊髓-肌肉类组装体,该工作重构了人源性皮质-运动回路,从而在体外模拟大脑控制肌肉运动的过程。

关键词:诱导多能干细胞;大脑类器官;类组装体

中图分类号:R329

文献标志码:A

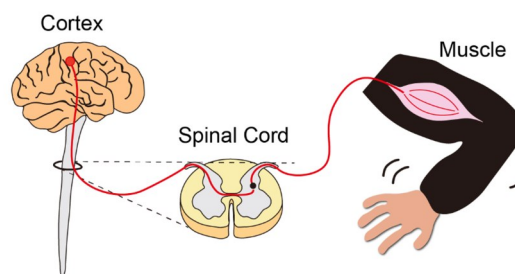
文章编号:1672-3554(2021)06-0958-03

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0621

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(6): 958-960]

皮质-运动回路是人类产生自主运动的关键^[1-2],而自主运动的过程可以分为三个步骤:大脑发起电信号,电信号沿着脊髓传递,激活肌肉并产生运动(图1)。然而外伤、肌萎缩侧索硬化以及自身免疫性疾病会使皮质运动回路受到损伤或发生退化,从而导致严重的运动功能障碍^[3]。而目前由于人类样本的难获取性以及动物模型的局限性^[4],使得我们无法对该回路异常导致的运动障碍进行更深的理解。

人源性类器官模型的出现则为上述问题提供了新思路,类器官通过干细胞在体外3D培养分化后生成,能模拟人特定器官的发育过程以及生理功能。近些年来,科学家们已经成功建立了包括大脑皮质、丘脑、小脑等多个区域特异性类器官^[5]。而通过不同脑区类器官融合,形成具有空间组织结构的类组装体,能够模拟不同脑区间“对话”,从而在



cortico-motor pathway

图1 人体大脑皮质-肌肉通路组成以及传导过程

Fig. 1 The composition and the fuction of the cortico-motor pathway

体外重现特定神经回路^[6]。

目前人源性皮质-脊髓-肌肉回路组成部分的研究均是“单元化”进行^[7],即这三个“零件”并未组

收稿日期:2021-08-03

基金项目:国家重点研发计划重点专项项目(2019YFA0802703);国家自然科学基金(91849117,81922022)

装在一起实现“对话”。为了解决这一技术瓶颈,来自斯坦福大学的Pasca及其同事开发了一种使用人类诱导干细胞衍生的类组装体模型,模拟了人体大脑控制肌肉运动的生理过程。

首先,研究人员通过不同的分化方案将人类诱导多能干细胞分别分化为皮质类器官和脊髓类器官,并通过不同的神经元标志物进行验证。接着研究人员将脊髓类器官与感染eYFP的皮质类器官融合,从而生成皮质-脊髓类组装体。研究人员通过实时成像观察到融合5 d后皮质类器官中的细胞向脊髓类器官延伸的过程,切片免疫组化染色后发现脊髓类器官中出现源自皮质类器官的投射。研究人员接着使用伪狂犬病毒追踪、钙成像和膜片钳记录,进一步验证了皮质类器官向脊髓类器官的特定投射,同时形成了有效的功能连接。

接着,为了探讨脊髓调节人体肌肉细胞活动的的能力,研究人员将脊髓类器官置于贴壁培养的人类骨骼肌成肌细胞之上,培养形成脊髓-肌肉类组装体,使用钙指示物实时成像,研究人员发现脊髓-肌肉类组装体中活性的肌肉比例比肌肉细胞单独培养时增加了1倍。

最后,研究人员将皮质、脊髓类器官和骨骼肌细胞融合,形成皮质-脊髓-肌肉类组装体(图2),研究人员观察到类组装体中肌肉细胞存在自发性收缩,类组装体在融合后长达10周内的形态和功能是完整的。同时脊髓-肌肉和皮质-脊髓-肌肉类组装体相较于单独肌肉细胞或皮质-肌肉类组装体有着更多的自发性收缩。此外,研究人员利用谷氨酸刺激类组装体中的皮质类器官会引起强烈的肌肉收缩反应,这提示皮质-脊髓-肌肉功能性单元的组装成功。研究人员最后通过培养人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPS cells)细胞来源的骨骼肌成肌细胞,同样也能生成完全hiPS细胞来源的功能性皮质-脊髓-肌肉类组装体。

总的来说,本篇文章的亮点在于其在体外利用人诱导干细胞重构了具有的皮质-脊髓-肌肉回路,这也是首次在体外构建包含三个单元的类组装

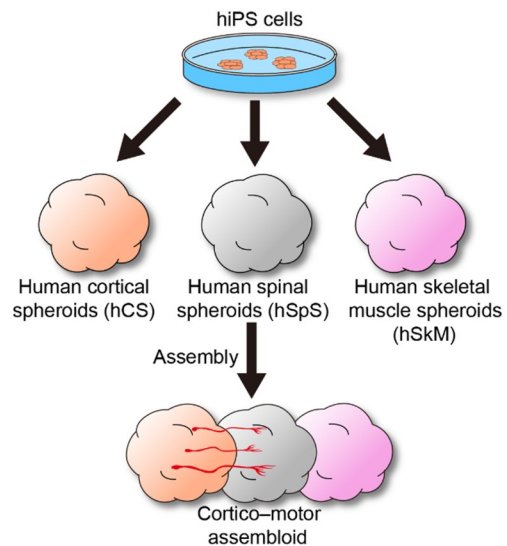


图2 人源性皮质-脊髓-肌肉类组装体的构建

Fig. 2 Generation of human cortico-spinal-motor assembloids

体模型。先前的研究在体外构建了具有功能性神经肌肉接头的神经肌肉类器官^[8],而这项研究完整的展现出了皮层到脊髓、脊髓到肌肉的有效功能连接,以及各个单元在整个皮质-运动回路的作用。

同时本篇文章结合了光遗传学、药理学等实验方法对该类组装体进行了多方面的功能性验证,表明此模型可用于深入了解皮质-脊髓-肌肉回路的进化发育和功能障碍。这项研究突出了类组装体的显著自组装能力,以及类组装体可用来了解人类神经回路功能和疾病的潜力。

本文在使用该模型解析肌萎缩侧索硬化症进行了展望,然而目前利用类器官模型模拟如Alzheimer's disease (AD)、amyotrophic lateral sclerosis (ALS)等退行性疾病遇到的最大的困难在于患者iPSC细胞诱导的神经元无法表征衰老特征^[9]。虽然目前该类组装体模型可以在体外保持功能和形态完整长达10周,但其是否能很好的模拟神经元退行性进程仍然保留疑问。

致谢:感谢南京医科大学2020级硕士研究生王达为本评述做的图文描述。

参考文献

- [1] Andersen J, Revah O, Miura Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids [J]. *Cell*, 2020, 183(7):1913-1929. e26.
- [2] Lemon RN. Descending pathways in motor control [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31:195-218.
- [3] Blesch A, Tuszynski MH. Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development [J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(1):41-47.
- [4] Kaiser T, Feng G. Modeling psychiatric disorders for developing effective treatments [J]. *Nat Med*, 2015, 21(9):979-988.
- [5] Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. *Nature*, 2013, 501(7467):373-379.
- [6] Xiang Y, Tanaka Y, Cakir B, et al. hESC-derived thalamic organoids form reciprocal projections when fused with cortical organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(3):487-497. e7.
- [7] Ogura T, Sakaguchi H, Miyamoto S, et al. Three-dimensional induction of dorsal, intermediate and ventral spinal cord tissues from human pluripotent stem cells [J]. *Development*, 2018, 145(16):dev162214.
- [8] Faustino Martins JM, Fischer C, Urzi A, et al. Self-organizing 3D human trunk neuromuscular organoids [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(2):172-186.
- [9] Böhnke L, Traxler L, Herdy JR, et al. Human neurons to model aging: a dish best served old [J]. *Drug Discov Today Dis Models*, 2018, 27:43-49.

(编辑 祁方昉)