

从头设计“定制”器官,工程化器官制造技术将在未来10-15年走向成熟

日趋完整的“迷你大脑”离真正的人脑还有多远

在生命倒计时中等待可移植器官,是一种令人焦灼的煎熬。朝着器官移植“按需定制”的终极梦想,研究人员正在探索如何从头开始设计复杂组织,在工厂里培育定制器官。据《麻省理工科技评论》最新发布的2023年“全球十大突破性技术”预测,工程化器官制造技术将在未来10-15年走向成熟。

除了可移植的人工器官,更前沿的实验室甚至在尝试培养人类脑细胞,这被称为“大脑类器官”或“迷你大脑”。研究人员正在努力使它们变得更像人脑。同时,这一研究也在加深和改变我们对大脑神经发育和疾病的理解。



大脑类器官的开发是为了解决神经科学研究中的一个核心难题——没有现实的人脑模型。但当科学家攻克一个难题,使大脑类器官可以植入大鼠并影响其行为,一系列有关伦理的担心也随之而来。

2021年,美国国家科学院聚集了一批科学家和社会学家,讨论人脑类器官的伦理问题。斯坦福大学的法学教授汉克·格里利说,他们首先同意的一件事是停止将大脑类器官称为“迷你大脑”。格里利说,在啮齿动物身上这样做没有人担心,但是如果在黑猩猩身上尝试,就应该进行讨论。

随着科学家们越来越接近准确地模仿人类大脑,伦理问题就变得越来来越紧迫。“大脑控制着我们的自由意志,包括我们如何做决定,以及我们如何感知世界。”美国埃默里大学的神经伦理学项目主任凯伦·罗姆范格认为,“这就是大脑不同于其他器官的原因,不仅在生物学上,而且在文化上”。

不过,科学家首先需要解决两个问题:一是有机体是否能发展出意识;二是如果它们发展出意识,我们是否知道。

这种担忧很可能源于科学家对大脑类器官中所产生的自发电信号的研究。

2019年,科学家在大脑类器官中测到了电活动。通过将电极连接到这些细胞组织上,他们检测到了与人脑中形成的阿尔法、伽马和德尔塔波相似频率的波。此外,他们观察到的信号发射模式表明,不同的大脑类器官区域在相互“交谈”。

科学家们对这一发现感到震惊。不难想象,在未来,随着技术的发展,大脑类器官会变得越来越复杂。但要使大脑类器官产生意识进行监控,唯一的问题是,人们尚未掌握对意识的经验性测量——科学家和医生还不能就昏迷者是否具有某种程度的意识达成一致,更不用说要对一个独立的有机体进行意识的测定。

他们现在能做的事情,就是观察植入了人类大脑类器官的动物。美国国家科学院的报告建议,应监测可能表明疼痛或意识状态改变的动物行为变化。此外,该报告还指出,对于那些将细胞作为脑器官植入动物大脑的组织捐赠者,其知情同意书应有所不同。目前,美国联邦法规规定,研究人员在使用捐赠的组织进行研究之前必须获得知情同意,但一些人认为,对于大脑类器官的组织应该有额外的规定。

格雷利说,他敦促科学家告知捐赠者,他们捐赠的细胞将被转化为脑器官,并可能转移到非人类动物身上。据说,这有时会使他们改变主意。不通知组织捐赠者会有额外的风险,即不尊重捐赠者的价值观,这甚至可能会减少公众对科学的支持。

大脑类器官在模拟疾病特性方面已显示出巨大前景。未来,我们或许能够通过它们来创造更精准的药用以治疗脑疾病。因此,科学家们必须仔细权衡这种前沿科技的风险与好处。“驱动这一切的,应该是为了减轻人类的痛苦。”格里利说。

如果大脑类器官产生了意识

悬浮于液体中,保持持续晃动状态,以防止它下沉到培养皿底部。干细胞在培养皿中增殖并发育成不同类型的人脑细胞,最终形成被称为“大脑类器官”的细胞集群。

兰卡斯特是最早尝试将人类干细胞转化为神经干细胞的科学家之一。2013年,兰卡斯特开发的大脑类器官在两个月后发育出了大脑生命组织——脑叶,其中包含了数十种不同类型成熟的神经元和不成熟的神经干细胞,这些神经细胞在充满营养液的空腔组织中分为不同的层次。“这是大脑类器官的绝妙组织结构。”兰卡斯特说。

类器官的开发为神经学家绕开使用人类胚胎组织样本研究大脑所涉及的伦理问题提供了一个独特机会。其他许多实验室纷纷加入这一研究中来,参与开发产生不同大脑部分的大脑类器官。

大脑类器官的细胞集群遵循与胚胎发育相似的模式,如产生哪些细胞层、激活哪些基因、制造哪些蛋白质等。美国加利福尼亚州拉荷拉市索尔克生物研究所的弗雷德·盖奇说:“最令人着迷的是大脑类器官的自我模式化过程,只需将干细胞放入培养皿中,提供一定条件,它们就会形成非常了不起的结构。”

同样令人惊讶的是,成熟的神经元可以激发产生大脑电信号。研究人员甚至还检测到,不同的神经元有时会表现出电波活动的同步活动模式。美国加州大学圣地亚哥分校的艾利森·莫特里尔在“迷你大脑”研究方面取得了一些引人注目的成就,他指出,“迷你大脑”的复杂程度与出生前一个月左右的胎儿相类似。

长,不会长得更大,但它们已经表现出令人感兴趣的特性。

兰卡斯特的研究目标主要是理解大脑的发育和演变,这两项研究是相互关联的,因为渐进性演变通常通过胚胎发育这一途径来实现。

“是什么让人类成为如此特殊的一个物种?这是困惑了人类数千年的一个根本问题。”兰卡斯特说。通过对人类“迷你大脑”与黑猩猩、大猩猩细胞组织样本培育的“迷你大脑”的比较,兰卡斯特团队发现,基因变化可以解释为何人类大脑会进化得如此发达。一个重要原因是,人类婴儿在母体中的时间较长,神经干细胞增殖阶段时间更长,产生的脑细胞也更多。

还有一些研究团队提取了一些病人的皮肤细胞,培育出模拟各种人类疾病的“迷你大脑”。如果基因在这些疾病的产生中起主要作用,那么培育出的大脑类器官也会有和那些病人相类似的特征。

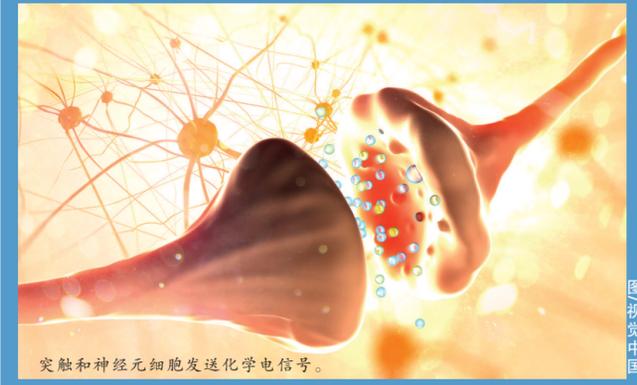
以运动神经元疾病和额颞叶痴呆为例,前者会导致进行性瘫痪,后者是一种发病年龄多在50岁左右且不常见的痴呆症。这两种病症看似并不关联,但事实上,它们往往是由同一组基因突变引起的。这些突变通常会削弱脑细胞应对蛋白质和DNA损伤的能力,而蛋白质和DNA损伤与聚多糖水平上升有关。

英国剑桥大学的安德拉斯·拉卡托斯主持的一项研究发现,从这些疾病患者的细胞中提取神经元所开发出的类器官,也显示了同样的特征,包括聚多糖的增加。这一发现意味着,通过对类器官的观察,可以看到疾病随着时间推移而发展的一些特征。如此,就可以看出到底是哪里出了问题。

类器官的开发研究还能帮助研究人员更好地理解自闭症。自闭症患者可能在沟通和社交技能方面有困难,也可能会有重复刻板行为。利用自闭症患者细胞开发类器官的多个研究团队已经发现了这些患者大脑与正常大脑有差异的一些关键线索。

美国耶鲁大学的弗洛拉·瓦卡里诺和她的同事对“兴奋性”脑细胞和“抑制性”脑细胞进行观察后发现,“兴奋性”脑细胞可提高触发神经元放电的能力,而“抑制性”脑细胞则会阻碍神经元的放电活动。研究发现,自闭症大脑的类器官模型包含比常人更多的抑制性神经元。瓦卡里诺认为,更多的抑制性神经元可能会影响胎儿大脑神经元的连接方式。

她还发现,类器官可以揭示自闭症的遗传因素。在用自闭症患者细胞开发的类器官中,抑制性神经元数量的增加可以追溯到一种名为FOZG1的分子水平的升高。据推测,许多不同的自闭症基因都是通过FOZG1起作用。他们将把这作为下一步研究的主要目标。



突触和神经元细胞发送化学电信号。

图视觉中国

重要性还不止于此。血管还在调节神经发育、细胞迁移和早期大脑发育的神经网络回路中起到重要作用。

没有了自然组织提供的这些条件,大脑类器官自然无法长到像真正的大脑那样,也因此限制了研究人员更深入的研究。其实,包括大脑组织在内,实验室所培育的任何机体组织的血管化,都是一件非常困难的事情。

尽管如此,研究人员依然在坚持不懈地进行尝试。盖奇想到的办法是将未成熟的大脑类器官移植到老鼠大脑中,让老鼠血管侵入并滋养人类“迷你大脑”。他的研究团队发现,人类大脑细胞在接纳了侵入的老鼠血管后,与老鼠的大脑连接在了一起。但正如盖奇所指出的那样,这个办法最大的缺点是,无法获得一个完整的人类“迷你大脑”。

另外两个研究团队采用的办法是,设法让人类血管在人类“迷你大脑”中生长,但这一研究还处于初步阶段。其中一个团队的方法是,用干细胞培育血管化类器官,然后将它们与另一个大脑类器官融合在一起——用这种办法培育的血管化“迷你大脑”可至少存活50天。美国耶鲁大学医学院的一个研究团队在神经元中加入了一种在血管细胞发育过程中表现活跃的基因,并使其在类器官培养至18天时启动,这一办法可使一些脑细胞转变为血管细胞,并自我组织成一个血管网络。用这种办法培育出来的大脑类器官虽然不会比普通的大脑类器官长得更大,但却可拥有更多的成熟神经突触。

莫特里尔和他的同事另辟蹊径,他们将围绕某种特殊纤维维度的微型大脑暴露于某种化学物质中,让材料溶解。几周后,这些纤维被破坏,在类器官内部留下空心通道,而营养液则可通过这些通道,轻轻泵入大脑类器官——在更多营养液的灌注下,类器官产生了更多成熟的神经突触。

创建真正人脑 科学家刚刚迈出第一步

还有一些研究人员将培育更复杂的大脑作为他们的目标。他们的办法是,培养出模拟大脑不同部分的多个大脑类器官,再将它们连接起来,构成一个被称为“组装类器官”的更大的大脑结构。

例如,帕斯卡将皮质类器官与脊髓类器官连接起来,脊髓类器官与培养皿中的一束肌肉纤维相连,模拟控制活体动物运动的大脑电路,皮质类器官受到刺激,肌肉纤维就会产生颤动。

组装类器官研究还揭示了胎儿大脑发育的另一个关键特征——神经元迁移。神经元不会一直停留在它们诞生的地方,这是一条几乎不变的规则。神经

方陵生/编译

十几个细胞组成的淡黄色小球悬浮在一盘透明的粉红色液体中。肉眼望去,那只是一些不规则的小斑点,但在高倍显微镜下,通过巧妙的染色技术,它们呈现出一圈圈层次分明的红色、蓝色和绿色的复杂构造。

这就是研究人员在实验室里培养出来的人类脑细胞。通过脑细胞相互连接的分支分岔而产生的脑电波,是人类思想的物质基础。这些实验室里诞生的细胞集群是英国剑桥大学玛德琳·兰卡斯特实验室的研究成果。

这样的大脑细胞结构叫作“大脑类器官”,也被称为“迷你大脑”,在帮助我们理解大脑方面有着令人着迷的前景。通过“迷你大脑”的开发研究,研究人员对这一人体最神秘器官的运行方式有了更多新的见解。他们将更深入地了解自闭症患者的大脑与常人的不同之处,解析痴呆症和运动神经元疾病患者的大脑是如何出错的。

如今,神经科学家希望在实验室里培育出更大更复杂的大脑类器官。有的研究人员尝试用血管来培养,有人则尝试将模拟大脑不同部分的两个类器官结合在一起。如果这些实验能够成功,实验室培养的大脑将能比以往任何时候都更详尽地模拟真实人脑的发育和疾病,为探索新的治疗方法铺平道路。

这是一个令人憧憬的前景,但科学家最终能培育出有感知能力的“迷你大脑”吗?

从平面到立体 自动形成“了不起的结构”

开发类器官的关键是干细胞,与普通体细胞相比,干细胞更容易培养和增殖。2006年,干细胞研究取得了突破性进展,日本研究人员采用成人皮肤细胞样本,通过基因编程技术将其改造为诱导多能干细胞iPSCs。iPSCs细胞类似于受孕头几天的胚胎细胞,可发育成各种人体组织,包括大脑细胞和神经细胞。

培养皿中人工培育的神经元有一个缺点,那就是它是平面的,只有一个维度。而真实人类大脑细胞则排列成三维的立体状,它们互相挤挨在一起,处于持续不断的信号交流中。

研究人员创建三维细胞集群的方法是将干细胞注射到一小团凝胶中,凝胶

模拟疾病特征 “迷你大脑”溯源致病机制

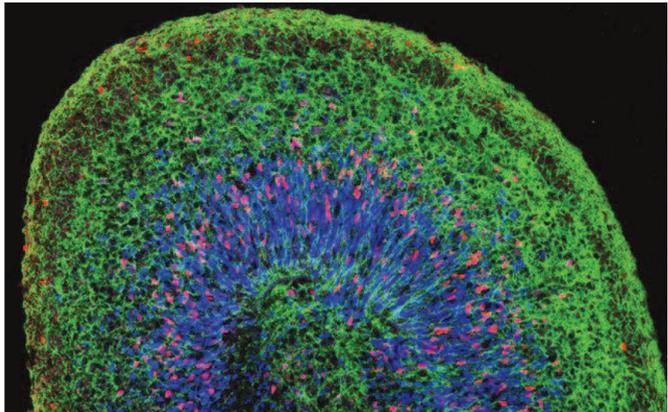
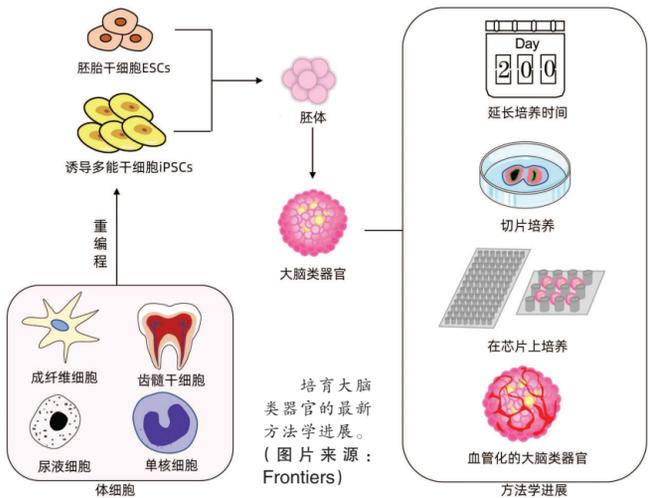
一些研究团队发现,培育了9个月的类器官在行为上会有变化。美国斯坦福大学的塞尔吉乌·帕斯卡说,这些细胞似乎有遗传记忆,它们会记得在真实大脑中应该会在什么时候出生,到什么时候,它们就开始改变自己的形态和蛋白质表达。例如,在新生儿的大脑中,一种叫做NMDA受体的分子形态会发生变化,NMDA受体的作用是参与神经元之间的化学信号传递。帕斯卡培养的“迷你大脑”在8.5至10个月左右的时候就出现了这种变化。

但这并不表明,“迷你大脑”与真实的胚胎或婴儿大脑是完全一样的。“迷你大脑”长到大约几毫米左右就会停止生

类器官血管化 催生更成熟完整脑组织

许多研究发现表明,类器官拥有其他大脑研究方式所不具备的巨大潜力,但它仍然只是人类大脑一个不完美的模型。目前最明显的缺憾是,它们在几个月后长到几毫米时就会停止生长。

大脑类器官不能持续生长的原因是没有血管给它们提供氧气和营养。与自然组织不同,类器官只是被动地依靠培养皿中渗透进来的营养液生长和存活。当生长到一定大小,一旦营养供给不够,它们就会停止生长,并从中心部位的细胞开始逐渐死亡。当然,血管化的



一个“迷你大脑”,有分层的神经组织和不同的神经干细胞群,并已产生神经元。

(图片来源:UCLA官网)