两篇Nature鉴定出新的肺细胞类型，深入认识囊性纤维化致病机制

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1351.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年8月7日讯，在一项新的研究中，在来自美国布罗德研究所和麻省总医院的研究人员的领导下，研究人员在气道组织中发现了一种罕见的细胞类型，这种细胞类型在之前的科学文献中并未加以描述，而且似乎在囊性纤维化(cystic fibrosis)的生物学形成机制中起着关键作用。利用能够研究数千个细胞中的基因表达的新技术，这些研究人员全面地分析了小鼠的气道组织并且在人体组织中加以验证。相关研究结果于2018年8月1日在线发表在Nature期刊上，论文标题为A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes。麻省总医院肺部与重症监护室医生Jayaraj Rajagopal和布罗德研究所准会员Aviv Regev这篇论文的通信作者。Rajagopal实验室的研究生Daniel Montoro和Regev实验室的博士后研究员Adam Haber和Moshe Biton是这篇论文的第一作者。

这种分子调查还描述了其他的新型细胞亚型的基因表达模式。这项研究扩展了对肺部生物学的科学和临床认识，并且对包括哮喘、慢性阻塞性肺病和支气管炎在内的所有气道疾病产生广泛的意义。 Rajagopal说，我们如今有了一个从细胞角度对肺部疾病进行描述的框架。我们发现了一种似乎与功能相关的细胞类型的整体分布。更重要的是，与复杂肺部疾病相关的基因如今也能够与我们描述的特定细胞相关联在一起。这些数据开始改变我们思考囊性纤维化和哮喘等肺部疾病的方式。 Regev说，利用单细胞测序技术，以及在不同组织中绘制细胞类型图谱的不懈努力，我们正在取得新的发现---我们之前并不知道的新细胞，罕见的或之前未被发现的细胞亚型，即便是在已研究了数十年的器官系统中，也是如此。就其中的一些而言，理解它们和描述它们的特征会立即为这种组织内发生的事情提供新的认识。

这些研究人员利用单细胞RNA测序分析了来自小鼠气道的数万个细胞，绘制了细胞类型的物理位置并构建出气道组织的细胞图谱。他们还开发了一种名为脉冲测序(pulse-seq)的新方法，用于监测小鼠气道中祖细胞产生的细胞类型。这些研究结果在人体气道组织中得到验证。 一种极其罕见的细胞类型，占小鼠和人类气道组织中的细胞群体的1%不到，与这种数据集中的其他的已知细胞是显著不同的。这些研究人员将这种细胞称为肺部离子细胞(pulmonary ionocyte)，这是因为它的基因表达模式类似于鱼鳃和青蛙皮肤中调节离子转运和水合作用的离子细胞(ionocyte)。

引人注目的是，在高于任何其他细胞类型的水平下，这些肺部离子细胞表达基因CFTR---当发生突变时，它在人类中导致囊性纤维化。CFTR对气道功能是至关重要的，而且几十年来，科学家们和临床医生一直认为它经常在纤毛细胞中低水平地表达，其中纤毛细胞是一种在整个气道中分布的常见细胞类型。 但是根据这些新数据，大多数CFTR表达仅发生在少数细胞中，而且这些研究人员直到现在才知道这些细胞的存在。 当这些研究人员破坏小鼠肺部离子细胞中的一个关键

的分子过程时，他们观察到与囊性纤维化相关的关键特征的发生---最明显的是，致密粘液的形成。这一发现强调了这些细胞对气道表面进行调节的重要性。

Rajagopal说，囊性纤维化是一种得到很好研究的疾病，而且我们仍然发现可能改变我们研究这种疾病的方式的全新生物学过程。起初，我们无法相信大多数CFTR表达位于这些罕见的细胞中，但参与这个研究项目的研究生和博士后研究员确实将他们的数据带给我们。 根据这些研究人员的说法，这些结果也可能对开发囊性纤维化靶向疗法产生影响。比如，需要将校正CFTR突变的基因疗法传递到正确的细胞中，而且一个组织的细胞图谱可能为指导这一过程提供参考图谱。这项研究进一步突出了其他的疾病相关基因在气道中表达的位置。比如，哮喘的产生之前已与一个编码鼻病毒传感蛋白的基因相关联，而且如今这些数据表明这个基因由纤毛细胞表达。与哮喘相关的另一个基因在簇细胞(tuft cell)中表达，其中这些簇细胞可划分为至少两组---一组感知气道中的化学物质，另一组产生炎症。这些结果表明整个细胞群体可能是哮喘不同方面的原因。 这些研究人员利用脉冲测序法追踪了小鼠气道中这些新描述的细胞和细胞亚型是如何产生的。他们证实气道中的成熟细胞来自一个共同的祖细胞：基底细胞(basal cell)。

他们还发现了这个组织中之前未被描述的细胞结构。这些结构被这些研究人员称为小丘(hillock)，是细胞快速周转的独特区域，而且它们的功能迄今为止是尚不清楚的。 Regev说，我们构建出的细胞图谱已开始大幅重塑我们对气道和肺部生物学的理解。而且，对在单细胞水平上加以研究的这个器官系统和其他器官系统而言，我们将必须把我们所知道的一切放在这种新的细胞多样性之上，以了解人类的健康和疾病。 在另一项新的研究中，Lindsey W. Plasschaert等人对人类支气管上皮细胞和小鼠气管上皮细胞进行单细胞分析以便对传导气道(conducting airway)中的细胞类型进行全面普查并获得它们在体内平衡和再生中的行为。他们的分析揭示出代表已知的和新的细胞群体的细胞状态描述了它们的异质性并鉴定出它们在体内平衡和组织修复过程中具有明显不同的分化轨迹。相关研究结果于2018年8月1日在线发表在Nature期刊上，论文标题为A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte。 此外，Lindsey W. Plasschaert也鉴定出一种新的罕见的被称作为肺部离子细胞的细胞亚型，它们共表达FOXI1、液泡型H+-ATP酶的多个亚基和CFTR。通过采用免疫荧光、信号通路调节和电生理学技术，他们证实Notch信号是必需的，而且FOXI1表达足以促进肺部离子细胞产生，而且肺部离子细胞是传导气道上皮细胞中CFTR活性的主要来源。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发