



N 新华社 北京日报

再生能力一直是科学家想要攻克的难题。壁虎断尾重生、蝾螈肢体自愈,这些低等脊椎动物拥有的“本事”,却是人类、小鼠这类哺乳动物求而不得的“超能力”。近日,北京生命科学研究所、清华大学生物医学交叉研究院研究员王伟实验室与北京华大生命科学研究院研究员邓子卿、西北农林科技大学教授罗军等团队合作,在国际顶级期刊《科学》发表研究论文,揭示了视黄酸信号通路的活性强弱是决定哺乳动物耳廓再生与否的“分子开关”。

那么,哺乳动物为什么在进化中丢失了再生能力?中国科学家从耳廓中发现的“分子开关”有何神奇?这一突破将给器官再生研究领域带来哪些启示和贡献?今天我们来聊聊这个话题。

你也能拥有再生超能力

我国科学家找到器官再生的关键『分子开关』

物种越高等再生能力越弱

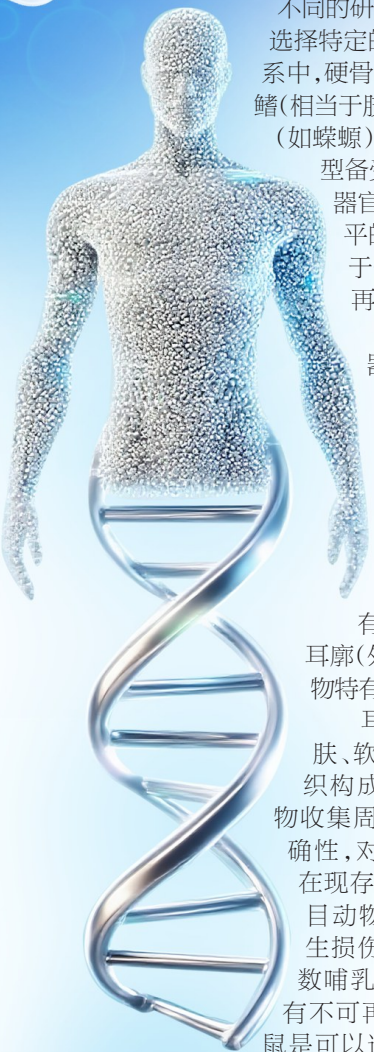
器官再生是指个体因疾病或受伤后完全自发修复受损的组织结构,并恢复其原有功能的过程。大家较为熟知的例子是壁虎,它在感知到外界危险信号后会断尾求生,经过一段时间后,尾巴的伤口处会重新长出与原先类似的新尾巴。

其实在自然界中,拥有器官再生能力的动物分布非常广泛,在不同的动物门(指具有相似基本身体结构和发育特征的动物群体)中都能找到再生能力极强的动物。表现最为突出的是水螅和涡虫,它们几乎具有无限的再生能力,从身体上切下一个小组织都能完全再生成一个完整个体。这种强大的再生能力(全身性再生)使得其寿命很长,接近永生。然而,另一部分动物的器官在损伤后无法再生,仅能通过伤口愈合进行组织修复,如人类的中枢神经系统、心脏、肾脏等是无法通过再生进行功能恢复的。

整体来看,低等动物表现出较强的再生能力,相对复杂的高等动物再生能力反而较弱。在包括人类在内的后口动物门(指动物界中的一个重要类群,其核心特征为胚胎发育过程中原口形成肛门,而口则在另一端新生)中,处在进化分支中早期的无脊椎动物,如棘皮动物往往可以进行全身性再生。以海星为例,剪去海星的一个触手(共5个),原有个体会再生出丢失的触手,而剪掉的单独触手也会再生出剩下的4个触手,最终形成两个海星个体。

脊椎动物产生后,全身性再生的能力彻底消失了,甚至头部的再生能力也完全消失,只能进行器官及外在结构的再生。鱼类及蝾螈就是典型代表,它们可以进行大脑、脊髓、心脏、肾脏、肢体等器官的再生。但鸟类和哺乳动物的再生能力大大削弱,只有极少部分的器官或组织,如肝脏具有再生能力。

由此可知,随着物种从低等到高等不断演化,再生能力呈现出一种逐渐减弱的趋势。对于导致这一现象的根本原因,科学界有多种假说,尚无统一确切的定论。



耳廓成为再生研究的突破口

器官再生是一个非常复杂的生物学过程。不同的研究团队根据自身兴趣、具体科学问题来选择特定的研究方向。例如,常用的模式生物体系中,硬骨鱼类(如斑马鱼)的再生研究侧重于尾鳍(相当于肢体结构)、心脏、中枢神经系统;两栖类(如蝾螈)的再生研究则因肢体再生这一经典模型备受瞩目。而在哺乳动物层面,因为多数器官都没有再生能力,肝脏、皮肤及细胞水平的再生成为主要的研究重点。此外,基于干细胞的再生和类器官研究也是器官再生领域的重要方向。

长期以来,为了重新激活不可再生器官的再生能力,科学界已尝试多种不同策略,包括干细胞疗法、组织工程技术、强制表达促再生基因、电刺激以及神经组织移植等。这些研究表明,在再生能力有限的哺乳动物中重新激活再生机制具有可能性。

找到一个具有普遍性、易于获取且再生能力多样的哺乳动物器官,将有利于探索再生能力调控的基本原理。耳廓(外耳)正是符合这个要求的一种哺乳动物特有器官。

耳廓约在1.6亿年前进化形成,由皮肤、软骨、肌肉、外周神经和血管等复杂组织构成。它的产生,极大地提高了哺乳动物收集周围环境声音的效率及方向判断的准确性,对于高效躲避捕食者具有重要意义。在现存哺乳动物中,包括鸭嘴兽在内的单孔目动物缺乏耳廓,而有袋类动物则无法再生损伤的耳廓。胎盘类动物涵盖了绝大多数哺乳动物物种,其中既有可再生物种,也有不可再生物种。兔子、非洲刺毛鼠和刷尾鼠是可以进行耳廓再生的代表性动物,相比之下,小鼠、大鼠、沙鼠等动物无法再生已损伤的耳廓。

可见,耳廓在不同哺乳动物中表现出显著的再生能力差异,而通过研究这种差异,或许能够发现重启再生能力的秘密。



在国际上率先锁定器官再生关键基因

科学家们根据领域内已有的经验制作了耳廓损伤模型。即用锋利的打孔器在小鼠、兔子的耳廓上分别打一个贯穿的圆孔,对耳廓造成损伤,并观察丢失的孔洞组织是否能再生。

这一模型既简单又复杂。简单之处在于操作简单且易于观察。因为与耳廓损伤相比,许多器官(如心脏、脊髓等)的损伤建模更复杂,需要对小鼠进行深度麻醉和精密的损伤手术,而多数内脏器官是无法通过肉眼直接观察再生或修复情况的,需要辅以复杂的实验。复杂之处在于耳廓的内部结构并不简单,除了最外层的表皮、真皮之外,内部还有软骨、肌肉和外周神经等。

研究团队选取兔子和小鼠的耳廓作为研究模型,发现兔子可在一个月内修复4毫米至8毫米的耳洞损伤,小鼠却不具备此能力。团队采用单细胞测序和时空组学技术,描绘耳廓损伤后再生或修复的高分辨率单细胞时空动态过程,并对组织的再生和愈合过程进行对比。

结果发现,小鼠耳廓再生失败与视黄酸合成不足有关。视黄酸是一种维生素A的活性代谢物,是维生素A在体内发挥关键生物活性的重要形式之一。它参与了多种重要生物学过程,如胚胎发育、器官再生、免疫调节等。于是,我国科学家在国际上率先报道了视黄酸信号通路的关键合成酶Aldh1a2的表达强弱,是决定哺乳动物耳廓再生能力的关键,这也是目前器官再生领域中发现的首个演化过程中决定再生能力的关键“分子开关”。

据介绍,兔子的基因组中保留了负责调控Aldh1a2的一些关键DNA序列,好像基因表达的“开关”,在耳廓受伤时会被强烈激活,从而源源不断产生视黄酸,帮助组织再生。但在小鼠基因组中,可调控Aldh1a2的“开关”大都消失,导致视黄酸产量不高,无法再生组织。

为实现器官修复再生提供全新思路

如果人为按下基因表达“开关”,能否让动物具备再生能力?进一步实验发现,在激活Aldh1a2或外源补充视黄酸后,都可使成年小鼠耳廓伤口出现多能性细胞,从而重建耳廓的软骨与神经组织。

研究成果证明了激活哺乳动物再生能力的“分子开关”是真实存在的,甚至可以人为操纵“开关”重启哺乳动物的再生能力。与此同时,这也给再生医学提供了新的研究范式:比较再生能力存在显著差异的物种,并从中找到启动再生的关键物质。这种范式为未来解析其他重要器官再生功能丢失的机制,提供了全新的思路与见解。

“这项研究的意义远超耳廓再生本身。”北京生命科学研究所研究员王伟表示,该成果为寻找器官再生能力提供了新思路,有望为大脑、中枢神经系统、心脏等复杂器官的再生修复提供新解决方案,推动再生医学从基础研究向临床应用迈出关键一步。随着越来越多重要“分子开关”被发现,相信离实现“一切损伤皆可自愈”的目标已不远了。

□链接

科学家揭开蝌蚪尾巴重生奥秘

英媒称,虽然人类可以使皮肤再生,在一定程度上还能使肝脏再生,但对于拥有神经、肌肉和骨骼的复杂器官或肢体,使其再生的可能性犹如天方夜谭。然而对很多动物来说,这是家常便饭。

报道称,剑桥大学格登学院的希斯科克博士说:“我们早就怀有这些疑问,想知道动物的尾巴为什么能再生。又是脊髓又是肌肉等等,它是如何做到的?通过切断蝌蚪的尾巴并运用这项新技术,我们能够迅速研究所有的细胞类型和反应。”

第一个线索来自研究人员。研究人员观察到:蝌蚪发育过程中有一个尾巴无法再生的短暂时间段。通过对比处于这个阶段的蝌蚪与能够再生的蝌蚪,研究人员发现了一个以前未被识别的细胞类型,他们称之为再生组织细胞(ROC)。希斯科克说:“它们位于生长中的尾巴的顶端,释放出分子来促使其他细胞生长。”

报道称,当尾巴被切掉时,顶端的ROC丢失,但其他ROC马上取而代之,迁移到伤口的位置。希斯科克和他的同事们发现,替代ROC催发新的尾巴长出来。

然后,研究人员从尾巴上提取了ROC,把它们放到蝌蚪身上别的部位。令他们大吃一惊的是,那儿也长出了小尾巴。希斯科克说:“我们非常兴奋。至于细胞在做些什么以及它们是如何迁移的,谜团还很多。但它的确表明,一个单一的细胞类型几乎在协调安排整个反应。”

(参考消息)