

What controls organ regeneration?

什么控制着器官再生?

裴端卿

中国科学院广州生物医药与健康研究院, 广州 510530

E-mail: pei_duanqing@gibh.ac.cn

2017-05-17 收稿, 2017-07-03 修回, 2017-07-04 接受, 2017-08-02 网络版发表

摘要 是什么控制着器官再生? 2005年Science庆祝创刊125周年提出了125个科学问题, 其中有25个关键问题, 这个问题就是其中之一. 有许多生物都具有非凡的再生能力, 如蚯蚓、涡虫、壁虎和蝾螈等, 但是很遗憾它们都处于进化树的底部, 越往上, 进化越高等, 这种独特的能力就丧失得越多. 是什么控制着这个过程? 对这个问题的研究不但能回答我们从哪里来、我们为什么是这样, 更重要的是它能决定我们的未来. 实现人类的器官再生是所有发育生物学家和再生医学研究者共同的梦想.

关键词 器官再生, 哺乳动物, 分子机制, 干细胞

再生是指机体在部分结构失去后的自我修复和替代, 或者是在受损后恢复原有器官的形状、结构和功能. 一些低等的动物可以完全再生受损器官, 比如涡虫, 把它从中间切开, 它会再生出两个涡虫, 事实上曾经有人把它切成了279块, 它竟然还能再生出一个完整的成体. 研究认为, 涡虫的这个魔力来源于一种特殊的细胞, 即成体未分化细胞(neoblasts). 这是一种成体干细胞, 弥漫性地分布于涡虫的整个身体中, 只要存在一个这样的细胞, 涡虫就能再生^[1].

蝾螈是脊椎动物中的再生大师, 它的四肢、尾巴、心脏、颌骨、大脑以及视网膜和晶状体都可以完全再生, 也就是说它再生出来的组织和器官的形态和功能都与原来的毫无二致. 虽然可能存在着不同的再生机制, 研究发现幼年的日本火腹蝾螈再生肢体时主要利用的是组织中的干/祖细胞, 而成年之后利用的却是骨骼肌纤维的去分化和转分化^[2], 但是无论幼年还是成年蝾螈都具有同样强大的再生能力. 相比之下, 爪蟾的再生能力则随着长大而逐渐丧失, 早期的蝌蚪断肢后可以完全再生, 晚期的蝌蚪和变态之后的成体爪蟾则丧失再生能力而无法再生^[3].

随着物种的进化, 再生的能力在一步步地丧失, 这如同胚胎发育的过程, 随着分化的越来越复杂越来越功能化, 细胞的全能性也在一步步地丧失. 作为哺乳动物的人类只存留着某些很少的再生能力, 人体的器官根据其再生能力可以分为3类: (i) 具有较高而持续再生能力的器官, 如皮肤和血液; (ii) 在损伤后有一定再生能力的器官, 如肝脏、骨骼肌和骨骼; (iii) 再生能力很低的器官, 如神经组织、心脏和肢体^[4]. 但总的来说, 哺乳动物(包括人类)的器官再生都是有限和不完全的.

1 器官再生的影响因素

Beck和Slack^[5]的研究发现, 爪蟾蝌蚪的断尾再生由在胚胎尾芽发育中重要的信号通路所控制, 抑制某些促进胚胎发育的通路, 如BMP, Notch, Wnt和FGF也会抑制爪蟾蝌蚪断尾的再生. BMP, Notch和FGF可以在两栖类的断肢再生中起到促进作用, 而Wnt则主要起抑制作用^[5]. 这些通路在其他物种的再生中也同样发挥着重要的作用. 而近年来发现的Hippo通路对于器官再生至关重要, 这是一个1995年

引用格式: 裴端卿. 什么控制着器官再生? 科学通报, 2017, 62: 3290–3294

Pei D Q. What controls organ regeneration (in Chinese)? Chin Sci Bull, 2017, 62: 3290–3294, doi: 10.1360/N972017-00538

在果蝇体内首次发现的一个信号转导通路,在果蝇体内参与调控器官生长发育增殖凋亡、调节器官大小体积平衡的生长控制信号通路,后来发现在哺乳动物的发育过程中Hippo有相同的功能^[6]。如在最新的研究中发现,Hippo可通过Notch信号通路调控哺乳动物肝胆管发育的信号转导功能^[7]。

对绿色变色蜥蜴的多学科研究表明,作为能够再生附肢的与人类亲缘关系最近的动物,蜥蜴的断尾再生是一个漫长而复杂的过程,开启了至少326个基因,其中有的与胚胎发育有关,有的与激素信号的传递有关,还有的与愈合系统有关^[8]。参与再生的分子机理非常复杂,而且有很多的重要分子都与肿瘤相关,对机体的稳定至关重要,所以在分子机理上的研究还有很长的路要走。

除此之外,外部环境对再生的影响也不容小觑,比如微生物组的构成就与宿主的再生相关,涡虫会在内生细菌发生急剧变化的时候失去它的再生能力^[9]。而在受损的肺中机械张力可以诱导肺泡的再生^[10]。

2 器官再生的细胞来源

器官再生需要新的细胞,同一个物种的不同的组织器官的再生一般会采用来源不同的细胞,而不同物种的同一个器官的再生却有时相似有时却变化多端^[4]。一般生理病理情况下再生需要的细胞分为3类,即去分化、转分化和成体干(祖)细胞。

去分化主要发生在肢体再生中,在对蝾螈的肢体再生的研究发现,蝾螈断肢残端的多核肌纤维细胞的细胞核会增大,然后崩解成为单核的成肌细胞。这些成肌细胞就是断肢再生出芽基的前体细胞,可以重新进入细胞周期,具有活跃的分化潜能^[11]。

生理状态下转分化的经典例子是东美螈的晶状体再生,新的细胞是由虹膜背缘的色素上皮细胞转分化而来,一只30岁的东美螈的晶状体在受损18次以后还可再生^[12]。对哺乳动物实验研究中通过对特定因子的过表达,可以实现细胞的转分化,比如过表达Yamanaka因子和加入特定的小分子化合物培养,可使人的尿上皮细胞转变成神经前体细胞^[13]。

再生中研究最多的成体干/祖细胞是肌肉卫星细胞,在爪蟾断尾再生的研究中发现,Pax7阳性的卫星细胞是断尾再生时新产生肌肉的来源^[14]。在哺乳动物中,受损的肌肉细胞也是通过激活卫星细胞,使其

扩增分化从而形成新的肌纤维的^[15]。

3 哺乳动物的器官再生

哺乳动物的再生是再生医学的圣杯,一直以来普遍认为哺乳动物的再生能力极低,但有研究表明在小鼠C2C12细胞中加入蝾螈再生芽基的提取物后,小鼠细胞就像蝾螈细胞一样出现了去分化的现象,说明小鼠的再生起关键作用的是外源的去分化信号^[16]。现在研究哺乳动物再生的模型主要有两个:具有再生能力的MRL小鼠和可以周期性再生的鹿茸^[17]。

MRL小鼠的再生能力是Clark等人^[18]在1998年发现的,这种小鼠在耳朵被打洞以后可以完成软骨和毛囊等组织的完美再生,并且有芽基状结构的产生而无瘢痕。进一步研究发现,与正常小鼠相比,MRL小鼠的再生细胞更多地处于G2/M期,并且有着广泛的DNA损伤,通过对细胞周期蛋白的研究发现,将正常小鼠的p21蛋白沉默后其耳部也会像MRL一样再生^[19]。

鹿茸作为哺乳动物唯一的能够完全再生的附属器官,是研究肢体再生,特别是骨再生很好的模型。鹿茸是从鹿的角柄上长出来的骨质组织,春天生长,秋天钙化,到次年春天脱落,维持一个循环。调控鹿茸再生的因素有很多,如睾酮、胰岛素样生长因子(IGF-1)、视黄酸受体(RAR)和甲状旁腺相关肽(PTHrP)等,还有在两栖动物的再生中发挥很大作用的WNT信号系统^[20]。

4 人类的器官再生

器官再生的终极目标还是实现人类的器官再生,基于再生现象与胚胎发育的密切关系,我们很容易想到可以通过模拟胚胎发育的过程来研究器官再生。比如牙齿就是这样一个器官,牙齿正常发育中有两种组织,间充质组织和上皮样的膜样结构,间充质组织会分离出促使膜样结构向牙胚方向分化的因子。因此一项研究模拟了这种相互作用,首先通过将诱导多能干细胞分化为上皮样的膜状结构,再与小鼠牙胚间充质重组,所获得的重组样品再移植到免疫缺陷鼠体内,3周后就形成了牙样结构。这一方法成功证实自体的诱导多功能干细胞可以作为新的牙科上皮源与胚间充质细胞中重组,创建一个生物工程牙胚体外培养和移植到接收方的顎骨形成一个功能

完全的牙齿^[21]。

最近的一项研究发现,用化学物质处理人干细胞,持续激活干细胞并且同时抑制Wnt信号通路,就会促进干细胞转变成成为心肌细胞,而如果能够激活心脏祖细胞中的Wnt信号通路,就能够重新驱动心脏祖细胞转变成成为心外膜细胞,而不是心肌细胞,如果再能将心脏祖细胞转变成成为心脏的心内膜细胞,研究人员就可以对机体整个心脏壁进行再生了^[22]。

在另一个研究中,则是用干细胞培育出能够产生胃酸和消化酶的人胃底(stomach fundus)组织。他们发现WNT/ β -catenin信号系统可以促进人多能性干细胞产生胃底的关键性细胞类型,包括主细胞(chief cell)和壁细胞(parietal cell),其中主细胞产生一种关

键性的消化酶,即胃蛋白酶,而壁细胞分泌用于消化的胃酸和用于协助肠道吸收维生素B-12的内在因子^[23]。

5 结语

像给汽车换零件一样把人类受损、病变和衰老的器官换掉,一直是人类最美好的梦想之一,诱导多能性干细胞的发现使得我们已经可以使细胞回到自己的幼年时期,为我们研究器官的再生提供了一个非常有用的材料和工具。但人类对于再生的机理研究还非常的有限,未知的领域还需要大量的研究工作。可以说,11年过去了,我们已经了解了很多,但是离要达到目标还远远不够。

参考文献

- 1 Lei K, Thi-Kim Vu H, Mohan R D, et al. *Egf* signaling directs neoblast repopulation by regulating asymmetric cell division in planarians. *Dev Cell*, 2016, 38: 413–429
- 2 Tanaka H V, Ng N C, Yang Yu Z, et al. A developmentally regulated switch from stem cells to dedifferentiation for limb muscle regeneration in newts. *Nat Commun*, 2016, 7: 11069
- 3 Dent J N. Limb regeneration in larvae and metamorphosing individuals of the South African clawed toad. *J Morphol*, 1962, 110: 61–77
- 4 Shi W, Fang Z, Li L, et al. Using zebrafish as the model organism to understand organ regeneration. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 343–351
- 5 Beck C W, Slack J M. A developmental pathway controlling outgrowth of the *Xenopus* tail bud. *Development*, 1999, 126: 1611–1620
- 6 Moya I M, Halder G. The Hippo pathway in cellular reprogramming and regeneration of different organs. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 43: 62–68
- 7 Wu N, Nguyen Q, Wan Y, et al. The Hippo signaling functions through the Notch signaling to regulate intrahepatic bile duct development in mammals. *Lab Invest*, 2017, 97: 843–853
- 8 Hutchins E D, Markov G J, Eckalbar W L, et al. Transcriptomic analysis of tail regeneration in the lizard *Anolis carolinensis* reveals activation of conserved vertebrate developmental and repair mechanisms. *PLoS One*, 2014, 9: e105004
- 9 Arnold C P, Merryman M S, Harris-Arnold A, et al. Pathogenic shifts in endogenous microbiota impede tissue regeneration via distinct activation of TAK1/MKK/p38. *Elife*, 2016, 5. pii: e16793
- 10 Liu Z, Wu H, Jiang K, et al. MAPK-mediated YAP activation controls mechanical-tension-induced pulmonary alveolar regeneration. *Cell Rep*, 2016, 16: 1810–1819
- 11 Barker D M, Beck C W. Overexpression of the transcription factor *Msx1* is insufficient to drive complete regeneration of refractory stage *Xenopus laevis* hindlimbs. *Dev Dyn*, 2009, 238: 1366–1378
- 12 Eguchi G, Eguchi Y, Nakamura K, et al. Regenerative capacity in newts is not altered by repeated regeneration and ageing. *Nat Commun*, 2011, 2: 384
- 13 Wang L, Wang L, Pei D, et al. Generation of integration-free neural progenitor cells from cells in human urine. *Nat Methods*, 2013, 10: 84–89
- 14 Daughters R S, Chen Y, Slack J M. Origin of muscle satellite cells in the *Xenopus* embryo. *Development*, 2011, 138: 821–830
- 15 Le Grand F, Rudnicki M A. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19: 628–633
- 16 McGann C J, Odelberg S J, Keating M T. Mammalian myotube dedifferentiation induced by newt regeneration extract. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 13699–13704
- 17 Li C, Zhao H, Liu Z, et al. Deer antler—A novel model for studying organ regeneration in mammals. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 56: 111–122
- 18 Clark L D, Clark R K, Heber-Katz E. A new murine model for mammalian wound repair and regeneration. *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 88: 35–45

-
- 19 Bedelbaeva K, Snyder A, Gourevitch D, et al. Lack of *p21* expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 5845–5850
 - 20 Li C, Yang F, Sheppard A. Adult stem cells and mammalian epimorphic regeneration-insights from studying annual renewal of deer antlers. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2009, 4: 237–251
 - 21 Cai J, Zhang Y, Liu P, et al. Generation of tooth-like structures from integration-free human urine induced pluripotent stem cells. *Cell Regen (Lond)*, 2013, 2: 6
 - 22 Bao X P, Lian X J, Hacker T A, et al. Long-term self-renewing human epicardial cells generated from pluripotent stem cells under defined xeno-free conditions. *Nat Biomed Eng*, 2016, 1. pii: 0003
 - 23 McCracken K W, Aihara E, Martin B, et al. Wnt/ β -catenin promotes gastric fundus specification in mice and humans. *Nature*, 2017, 541: 182–187



裴端卿

研究员，博士生导师，中国科学院广州生物医药与健康研究院院长。国家杰出青年科学基金获得者，国家自然科学基金“干细胞多能性与体细胞重编程”创新研究群体带头人，人类基因编辑研究小组(Human Gene Editing Study Committee)成员。新世纪百千万人才工程国家级人选，中国科学院“百人计划”人才，广东省南粤百杰人才奖获得者。获国家自然科学奖二等奖和广东省科学技术奖一等奖两项。

Summary for “什么控制着器官再生?”

What controls organ regeneration?

PEI DuanQing

Guangzhou Institute of Biomedicine and Health (GIBH), Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510530, China

E-mail: pei_duanqing@gibh.ac.cn

What controls organ regeneration? This is one of the 125 big questions of *Science* 125th anniversary. And it is one of the most important 25 questions. Many organisms have remarkable regeneration ability, such as earthworm, turbellarian, *Gekko japonica* and newt. Unfortunately, all of them are in the bottom of phylogenetic tree, the more higher the loss of this kind of magic. What controls this program? The research of this problem not only could tell us where are we from? Why we are? The most important is the answer would decide our future: it is the dream of developmental biologist and medicine research, all of us.

Regeneration means the self-repair and replacement of the organism after the partial structure has been lost. Or recover the shape, structure and function of the original organs after the injury. Some lowly creatures can regenerate damaged organs completely. For example, planarian, cut it from the center, it would become two individuals. In fact even cut it into 279 pieces, it would become 279 individuals. This magic comes from a special kind of cell: neoblasts. These kind of adult stem cells diffuse distribution in the whole body of planarians. As long as the existence of such a cell, they can regenerate a whole planarian.

Newt is the master of regeneration in vertebrates. Its limbs, tail, heart, jaw, brain, and retina and lens can be completely regenerated. There is not a fraction of difference of morphology and function of tissue and organ between the original and the regeneration. There are different regeneration mechanisms. The young Japanese salamander often uses stem / progenitor cells in its tissues to regenerate limbs, After adult they use their skeletal muscles to differentiate or transdifferentiate. Despite young or old, all of Salamanders have the common powerful ability of regeneration. By contrast, the regenerative capacity of *Xenopus* gradually loses as it grows. Early tadpole can regenerate their limb, the late tadpoles and adult *Xenopus* that after metamorphosis cannot regenerate absolutely.

With the evolution, the ability of regeneration is lost step by step. Just like the process of development of embryo, as differentiation becomes more complex, more and more functional, the more loose of pluripotent. Humans, as mammals, retain only a small capacity of regeneration. Replacing damaged, diseased and senescent parts of the human body is always one of humanity's dreams. The discovery of induced pluripotent stem cells has enabled us to move cells back to their infancy, provide us a useful tool and material to investigate the organ regeneration. But what we know about the mechanism of human regeneration is still very limited. It can be said that 11 years have passed, we have learned a lot, but it is far from enough to reach the goal.

organ regeneration, mammal, molecular mechanism, stem cells

doi: 10.1360/N972017-00538