

器官再生



朱大海, 美国北卡州立大学分子遗传学专业博士, 美国杜克大学医学院 Howard Hughes Medical Institute 博士后。1994—1996 年在美国杜克大学医学院 HHMI (Department of Genetics, Duke University Medical Center, Howard Hughes Medical Institute) 做博士后工作, 1996—1998 年在美国 NIEHS 做研究助理, 1998—1999 年为美国 NCSU 助研究教授, 2000—2003 年任哈尔滨工业大学特聘教授。2003 年至今在中国医学科学院基础医学研究所, 医学分子生物学国家重点实验室任教授。2019 年 6 月至今在广州再生医学与健康广东省实验室马普中心任特聘研究员。朱大海教授为国家杰出青年基金获得者, 曾获得美国 NIH Merit Award 和 Fellow Award For Research Excellence。科技部干细胞与转化研究专项“非编码 RNA 介导的染色质高级结构动态变化对细胞命运决定的调控作用及分子机制”首席科学家 (2016—2020 年)。现为 中国细胞生物学会监事、中国细胞生物学会细胞代谢分会秘书长, 曾担任 国家科技部十二五“发育与生殖”重大科学研究计划专家组成员、中国细胞生物学会发育生物学分会副会长、北京市细胞生物学会副理事长等。中国遗传学会动物遗传学专业委员会主任委员等。现为 *Cell Research*、*Journal of Translational Medicine* 等杂志编委。实验室的研究方向是“骨骼肌代谢对骨骼肌干细胞功能和机体整体代谢稳态调控的作用及分子机制”。研究工作分别发表在 *EMBO J*、*Nature Communications*、*Cell Research*、*PNAS*、*Cancer Research*、*Nucleic Acids Research*、*J Biol Chem*、*RNA Biology*、*Development* 等期刊上, 被引用超过 2 000 余次。

编者按

朱大海

¹中国医学科学院基础医学研究所, 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100730;

²广州再生医学与健康广东省实验室马普研究中心, 广州 510320)

组织器官再生是指由于生理或病理原因导致生物体组织器官损伤后, 在损伤部位又生长出与原有组织具有相同形态和功能的结构的过程。再生在低等动物中比较常见, 蝾螈等能够再生出整个前肢, 甚至是几乎整个个体。但动物界内不同物种的组织器官的再生能力具有明显的差异。以心脏再生为例, 脊椎动物如斑马鱼具有一定的心脏再生能力; 哺乳动物小鼠等出生 7 天前心脏具有再生能力, 而 7 天后心脏再生能力丧失; 而处在进化顶端的人类就失去了心脏再生的能力。但哺乳动物的骨骼肌、皮肤、肝脏都仍然保持再生能力, 在损伤后可以进行修复。总之, 相同组织器官的再生能力高等动物明显低于低等动物, 而再生能力随着进化而下降的原因也是目前进化发育生物学领域十分重要的科学问题之一。同时, 哺乳动物的再生也是十分重要的发育生物学问题, 因为在一定程度上组织器官再生模拟了胚胎发育时期该组织、器官的形成过程, 但是又有很多与胚胎发育过程不同的独特之处。因此, 组织器官再生的研究不仅将从进化、发育和机体稳态维持的角度理解生命的本质, 而且对于解析与再生相关的人类疾病(退行性疾病、肿瘤、衰老等)的发病机制和药物研发具有理论意义和临床指导价值。

组织器官再生现象从现有报道的文献来看已有300多年的研究历史。1901年, Thomas Hunt Morgan通过对各种动物再生过程的形态学观察, 将再生过程分为变态再生(epimorphosis)和变形再生(morphallaxis)两类。变态再生是动物在不改变身体剩余部分的情况下, 对组织缺失部分进行补充重建的过程, 例如蝾螈的肢体再生。而变形再生则是动物通过重塑身体的剩余部分来恢复失去的身体部分的过程, 例如水螅的头部再生。在哺乳动物中, 多数组织器官再生的本质是存在于这些组织器官中具有再生能力的细胞与其相邻组织或细胞微环境的相互作用。目前的研究表明, 参与组织器官再生的主要细胞来源是具有自我更新和分化潜能的成体干细胞。在高等动物的再生过程中, 成体干细胞激活、增殖、分化、形成与损伤前功能和结构相同的组织器官, 维持其机体功能。同时, 也有研究提示, 其他类型细胞的去分化或转分化也参与了再生的过程, 如肝脏重要器官的修复和再生。

尽管不同组织之间的再生机制各有不同, 但目前主要的基本科学问题包括: (1)器官再生的主要细胞来源, 如不同功能的细胞亚群与异质性; (2)再生过程中的细胞行为(成体干细胞的激活、增殖、分化以及其他种类细胞的去分化)的原位、实时、动态观察的遗传学细胞谱系追踪动物模型; (3)微环境调控再生的分子机制; (4)细胞内多种信号通路等细胞内分子机器共同形成复杂调控网络的功能鉴定; (5)遗传与表观遗传调控机制, 包括转录调控、翻译调控、组蛋白修饰、染色质高级结构的动态变化、非编码RNA等; (6)组织器官再生的结构功能重构与大小的控制; (7)组织器官再生与疾病。

本专栏邀请了国内从事组织器官再生的专家学者对该领域的研究进行了回顾和展望。首先, 徐素宏教授对损伤修复和再生关键细胞来源、损伤后基因转录调控以及快速损伤应激能力进行了综述总结。随后, 胡莘、张勇、彭金荣和朱小君教授分别系统性地介绍了骨骼肌、心脏和肝脏再生的研究进展和发展趋势。我们相信随着新技术(如各种组学的单细胞检测技术和原位、实时、动态观察的遗传学细胞谱系追踪动物模型)的建立和应用, 更多的科学家将从不同的视野和维度开展组织器官再生的基础理论和疾病相关的研究, 这些研究结果将为揭示组织器官再生的奥秘提供坚实的理论基础。由于篇幅有限, 损伤修复和再生领域的其他科学问题请见其他综述论文。