



徐素宏, 浙江大学医学院干细胞与再生医学中心研究员, 博士生导师; 浙大-爱丁堡大学联合学院院长助理; 浙江大学附属第二医院双聘教授。主要通过模式动物, 利用活体成像、遗传学、基因编辑等技术手段原位研究组织损伤修复和再生的细胞分子生物学机理, 发现并鉴定了早期损伤响应的信号来源、阐明线粒体应激对损伤修复和再生的影响。

<http://mypage.zju.edu.cn/suhongxu>

组织器官损伤修复和再生研究进展

孟曦男¹ 许静秀² 徐素宏^{1,2*}

(¹浙江大学医学院干细胞和再生医学中心, 杭州 310000; ²浙江大学-爱丁堡大学联合学院, 海宁 314400)

摘要 组织器官损伤修复和再生是生命科学领域最为复杂和重要的科学问题之一, 任何组织器官都能快速响应损伤, 通过内源性基因转录调控改变多种细胞命运属性实现创伤的修复与再生。绝大部分人体组织器官都不具备完美再生能力, 然而, 进化早期的许多动物以及绝大部分植物具有强大修复和再生能力。经年来, 通过对这些模式生物的研究, 随着单细胞测序技术的发展, 通过遗传示踪、活体显微实时成像, 对组织器官再生的关键细胞及其发生调控过程的认识有了显著的进步。该综述将针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简单总结。由于篇幅有限, 非常抱歉不能涵盖损伤修复和再生领域的所有研究。

关键词 组织损伤修复; 再生细胞来源; 信号通路; 钙信号; 三磷酸腺苷; 活性氧

Advances in Tissue Repair and Regeneration

MENG Xinan¹, XU Jingxiu², XU Suhong^{1,2*}

(¹Zhejiang University-Center of Stem Cell and Regenerative Medicine, Hangzhou 310000, China;

²Zhejiang University-University of Edinburgh Institute, Haining 314400, China)

Abstract Tissue repair and regeneration is one of the complicated biological processes and important biomedical questions in the life science. Rapid wound response can be found in any tissue or organ, that changes a variety of cell fate properties to achieve wound repair and regeneration by triggers endogenous gene transcriptional regulation. Most human tissues and organs do not have the ability to regenerate lost one, however, many animals in early evolutionary, as well as most plants, have strong regenerative capabilities. Through the study of different model organisms, with the development of single-cell sequencing technology, through genetic tracing and *in vivo* imaging, we are starting to understand the key cell types and underlying molecular and cellular mechanism during the tissue regeneration. This review will provide a brief summary of the key cell sources of wound repair and regeneration, post-injury gene transcriptional regulation, and rapid wound stress. Due to limited space, we are unable

国家自然科学基金面上项目(批准号: 31671522)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88981770, E-mail: shxu@zju.edu.cn

This work was supported by the National Natural Foundation of China (Grant No.31671522)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88981902, E-mail: shxu@zju.edu.cn

网络出版时间: 2019-09-29 11:48:23

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190929.1148.002.html>

to cover all the research studies in the field of tissue repair and regeneration.

Keywords tissue regeneration; regenerated cell source; signaling pathway; Ca^{2+} ; ATP; ROS

组织器官损伤修复和再生是最为复杂和重要的生物医学问题,如何快速而有效地完成损伤修复,实现多种组织器官的完美再生是基础和临床研究的热点。自古以来人们对于组织器官再生就有美好的憧憬和向往,如《山海经·海外南经》中所提神兽“视肉”,郭璞曾道:“聚肉形如牛肝,有两目也。食之无尽,寻复更生如故。”西方也有普罗米修斯肝脏再生的神话故事。全面了解组织创伤和伤口修复过程一直是生物医学和军事医学研究人员的关注点。制约该问题解决的障碍主要在于对组织创伤和修复再生发生、发展及重塑的过程缺少根本认知,以及因此而导致的组织创伤修复再生医学干预技术的落后。

任何组织器官在实现修复或再生时,都将经历几个连续并且重叠的几个过程。第一,组织器官快速对损伤做出应急响应,释放内源性细胞信号;第二,细胞接收信号后启动基因转录和调控,实现创伤的稳态平衡;最后,伤口处细胞重新进入细胞周期,促进细胞增殖、分化和迁移,实现组织器官的修复和再生。在这些复杂时空调控过程中,众多不同种类细胞参与其中,分别扮演不同的角色。不同组织器官的损伤修复和再生过程又存在很大的不同,其中很多组织存在的成体干细胞在其中发挥重要作用,如皮肤干细胞、血液干细胞、肌肉干细胞等。同时,另一些组织则没有干细胞参与该过程,如肝脏、心脏等重要器官的修复和再生。组织器官是否能够再生在生物界存在巨大的差异,植物界中的大多物种都具备极强的再生能力很早就被人类发现,植株任何部分的细胞在合适的环境下都可以再生成新的植株^[1]。而动物界中生物的再生能力虽然没有植物这么强大,但也不乏具备再生能力的物种。如扁形动物的涡虫因其非凡的再生能力而闻名;斑马鱼从尾鳍到心脏等多种组织器官的再生;两栖动物的蝾螈具有强大的肢体及脊髓再生能力。高等哺乳动物也存在着再生的现象,如鹿角的再生以及小鼠、猴子和人类的指端再生等^[2-3]。不同物种再生能力存在巨大区别,然而我们对参与再生的细胞种群及其背后的分子转录调控机理知之甚少,对不同组织器官如何响应损伤参与转录激活则更少。本篇综述将针对再生领域存在的上述几个主要科学问题进行总结和

梳理。其他更为详尽的关于组织器官损伤修复和再生以及干细胞依赖的组织再生请见其他综述^[4-9]。

1 再生组织的细胞来源

再生的过程在于组织受损后的重塑不仅仅是单纯地将多种细胞填补到缺损处,而是先清除伤口处可能存在的坏死组织和细胞,再将多种功能的细胞有序地补充到伤口处,最终恢复伤口处原初组织所执行的功能。而这些多种功能的细胞需要通过细胞增殖和分化重新获得以补充缺失的组织。除了干细胞参与的组织器官再生,损伤后再生的细胞的来源主要还有几种来自分化细胞的途径(图1)。分化细胞的可塑性一直是再生研究的重点。成年蝾螈心肌细胞显示重新进入细胞周期^[10-11]。而在壁虎尾巴的再生过程中,分化的软骨细胞对其尾部脱落后的肌肉和软骨组织再生中都不可或缺,分化的肌肉细胞对两种组织形成也有作用。这些发现表明,去分化和转分化在一定程度上有助于组织损伤后的再生^[12]。

1.1 细胞去分化

去分化指的是分化细胞失去特有的结构和功能变为具有未分化细胞特性的过程。在动物中,去分化细胞具有胚胎间质细胞或成体干细胞的功能。在植物中,去分化细胞成为愈伤组织。在动物体内一些细胞群体保留了可塑性,例如维持组织和伤口愈合的成熟干细胞,但它也不是唯一保持可塑性的细胞。低等脊椎动物如蝾螈,它们的肢体及颌骨结构、晶状体、视网膜、心脏能够再生,是残留的分化细胞可塑性仍存在的结果,而不是“储备细胞”行使功能。当蝾螈成体进行修复时,一些特殊的细胞可以去分化,重新进入类似于干细胞状态进行分裂和分化实现再生。高分辨率3D成像以及现代谱系示踪方法显示,在肢体再生期间,蝾螈多核肌纤维去分化并碎裂形成增殖的单核细胞,从而产生再生肢体中的新骨骼肌^[13-16]。在斑马鱼的研究中发现,斑马鱼的成骨细胞可以从成熟分化的细胞中再生,分化的细胞失去了分化的状态,并在成骨祖细胞中表达上调^[17-19]。成熟细胞的去分化也发生在其他系统中,遗传谱系示踪表明心肌细胞从遗传分化的心肌细胞

中再生,去分化并重新进入细胞周期^[20-21]。而其胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)在肝细胞严重缺失后,表达肝细胞和内胚层标志物,去分化为双潜能祖细胞(bipotent progenitor cells, BP-PC),然后增殖并再分化^[22-23]。mTORC1信号通过调节BEC的去分化以及BP-PC衍生的肝细胞和BEC的增殖来控制BEC-驱动肝再生^[24]。高等哺乳动物诸如成年小鼠的远端趾尖端被切除后,神经相关的施万细胞前体(Schwann cell precursor, SCP)去分化并分泌生长因子,促进囊胚的扩张和肢端再生^[25]。

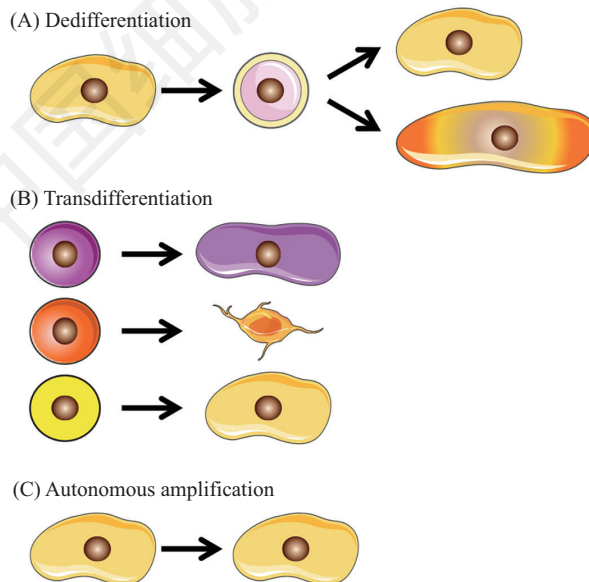
1.2 细胞转分化

转分化是指一种类型的分化细胞转变成另一种类型的分化细胞的现象。研究表明,在蝾螈晶状体再生过程中,虹膜的色素上皮细胞重新进入细胞周期并转分化,使晶状体得以再生^[26]。在其视网膜受损伤后,色素上皮原有的表型丧失后进入细胞周期,神经上皮细胞层形成后使得视网膜的其他细胞类型也得以重新生成^[27]。在治疗人类疾病中,不同类型细胞转分化也起到巨大的作用, β 细胞缺乏是1型和2型糖尿病晚期的常见特征,有实验表明,可以通过 α 细胞来源的转分化实现 β 细胞再生。此外,一种G蛋白偶联受体——蛋白酶激活受体-2(PAR2),能

够在没有 β -细胞的情况下诱导胰岛细胞转分化,胰腺再生和肝脏再生也都需要PAR2介导的胰岛细胞转分化^[28]。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, Igf)结合蛋白1(insulin-like growth factor binding protein 1, Igfbp1),可以通过加强 α - β 细胞转分化来增加 β 细胞的数量,以此预防糖尿病的恶化^[29]。

1.3 分化细胞的自主扩增

除了去分化和转分化,谱系限定的前体细胞作为新生组织的细胞来源也可以作为器官再生的机制。在利用爪蟾以及蝾螈为模型动物时,谱系限定的前体细胞是肢体再生中新细胞的主要来源。胚基细胞来源于残基组织并受谱系限制,再生肌肉来源于肌源性祖细胞,结缔组织细胞来源于残基结缔组织中的细胞,一旦胚基形成,受损组织就开始恢复原来的结构^[30]。胚细胞受谱系限制不依赖于去分化成为全能/全能细胞类型^[3,31],能够在Wnt信号转导的影响下增殖^[32]。蝾螈断肢再生芽基是由谱系限定的前体细胞组成,肢体截断后其上皮组织、肌肉组织、施万细胞等都由各自相应的前提细胞再生为前体组织^[33]。最近的RNA单细胞测序研究表明,在蝾螈肢体再生过程中结缔组织和成纤维细胞群体内的可塑性,因为再生时间点上胚细胞分化轨迹的重建表明,



A: 体细胞去分化形成多能性前体细胞,使得细胞重新进入细胞周期,进行快速分裂、增殖和分化,参与修复和再生过程; B: 体细胞直接转分化成受损的组织或器官的细胞; C: 组织损伤后使得损伤处细胞重新进入细胞周期进行快速分裂和增殖。

A: somatic cells dedifferentiate form pluripotent precursor cells, cells re-enter into the cell cycle, undergo rapid division, proliferation and differentiation, participating in the process of repair and regeneration; B: somatic cells at the wound edge are directly transdifferentiated into another cell type; C: after tissue damage, the cells at the wound edge are activated and re-enter the cell cycle for rapid division and proliferation.

图1 组织损伤修复和再生的关键细胞来源

Fig.1 The key origin of the cells in tissue repair and regeneration

成纤维细胞可以促进再生中的关节、软骨和骨骼的发育^[34]。有实验表明,在再生期间组织类型之间几乎不发生转分化。再生来源的差异也取决于发育阶段和物种的种类,变态前的蝾螈依赖于卫星细胞进行肌肉再生,而变态后的蝾螈依赖于成熟肌管的去分化^[35]。类似地,小鼠趾尖端再生也受谱系边界的限制^[36]。而最近在蜥蜴中发现,软骨和肌肉谱系之间可能存在一定程度的细胞可塑性^[12]。近两年来哺乳动物中也发现成熟哺乳动物眼外肌含有大量Pitx2阳性肌原性前体细胞,这些细胞为各种类型的损伤和有效的重塑和再生提供了一个再生环境^[37]。最近报道研究,虽然在稳定状态下,肺泡细胞转换率较低,但细胞损伤或功能需求增加后,成人2型肺泡上皮细胞能够自我更新并分化为1型肺泡上皮细胞的肺泡祖细胞,从而有效地修复和再生^[38]。通过单细胞测序和细胞谱系追踪实验,最近的研究发现,爪蟾蝌蚪尾巴再生可能起源于皮肤下层的再生组织细胞(regeneration-organizing cell)^[39],而蝾螈的肢体再生则起源于原有肢体细胞的去分化新形成的芽基细胞(blastema cell)^[40]。

2 参与主要组织器官再生的信号通路

参与调节组织器官再生的信号通路互相交错复杂,除去一些保守机制外,不同物种、不同组织、不同损伤类型间均有所区别。

2.1 斑马鱼尾鳍再生

与哺乳动物相比,包括斑马鱼在内的低等脊椎动物具有再生丢失的或受损组织的潜力,例如尾鳍可以通过形成一种被称为芽基的结构而发生异形再生。芽基由高度增殖的基质细胞的积累组成,其增殖和分化形成丢失的部分。Wnt/ β -catenin信号转导在鳍再生期间调节几种细胞过程,包括细胞增殖,主要通过二次信号间接调节^[41]。Wnt信号转导通过二次信号间接调节表皮形成、胚细胞增殖和成骨细胞成熟。Wnt/ β -catenin信号可以通过FGF和BMP信号转导控制表皮形成;通过指导相邻组织的细胞行为的组织中心来协调斑马鱼尾鳍再生^[41];也通过调节巨噬细胞募集细胞因子分泌,此外通过调节巨噬细胞表型的平衡来控制再生的进程^[42]。CARF与Dvl1相互作用,Dvl1可增强Dvl1-c-Jun- β -catenin-TCF转录复合物,从而促进Wnt信号转导。CARF显示为Wnt/ β -catenin信号转导的正调节物,CARF的敲降导致尾

鳍再生受到抑制^[43]。

2.2 爪蟾尾鳍再生

BMP、Notch、Wnt以及FGF等信号通路都参与爪蟾胚胎尾芽发育过程^[44]。之前有研究表明,抑制BMP与Notch通路将抑制再生,而激活BMP信号通路(过表达BMP受体Alk3)或上调Notch通路(过表达NCID)可恢复爪蟾尾部在不应期的再生^[45]。有尾目尾部的再生完全取决于脊髓的存在^[46],它也是FGFs和Sonic hedgehog的来源,脊髓的消融会导致无尾目幼虫在尾部再生时产生缺陷^[47],但有尾目幼虫中再生尾部形成软骨组织代替脊索,反映了脊椎被软骨椎骨取代的正常发育过程^[48]。此外,在两栖肢体或尾部再生中,当达到正确的大小时,局部组织生长终止,表明在异形器官水平再生期间严格控制器官大小。Yap1是非洲爪蟾蝌蚪芽再生所必需的^[49],Hippo途径中的转录调节因子Tead4在再生中也起到重要作用^[49]。抑制TGF- β 信号通路会影响附肢再生所必需的顶端上皮帽形成,抑制截肢表面伤口的闭合^[50]。

2.3 蝾螈肢体再生

蝾螈肢体再生过程可分为五个阶段,分别是伤口愈合、脱分化、芽基形成、形态发生和生长。在蝾螈伤口愈合和早期胚胎形成过程中细胞的转录组学分析表明,Wnt、Hippo和TGF- β 信号转导是祖细胞再生过程中的整合途径,实验证明,TGF- β 在再生的早期阶段具有重要的瞬时作用^[51]。当在蝾螈肢体上诱导前部伤口,并且通过BMP和FGF的组合或神经的转移提供神经元信号转导时,胚细胞开始发育,但是由于位置差异而退化。当来自肢体后部的一块皮肤移植到伤口上时,胚泡细胞增殖并分化以产生异位肢体^[51]。在伤口愈合过程中,伤口周围的上皮细胞迁移并覆盖被切除的表面,随之变厚,形成顶端表皮帽(apical epidermal cap, AEC)。在蝾螈中,抑制Wnt/ β -catenin信号转导途径能够干扰肢体再生^[52]。在成年蝾螈中,Wnt/ β -catenin途径Axin1的抑制剂的错误表达使肢体不能发生再生。过量的Wnt/ β -catenin信号或者在Wnt信号激活后表皮下可见的胶原纤维组织的破坏,说明Wnt信号转导可以抑制角质形成细胞迁移,从而导致处理动物的伤口愈合过程延迟^[53]。Hh信号在调节蝾螈肢体再生过程中的模式和扩张过程中具有双重和不同的作用。Hh和Wnt信号通路分层定位,在再生过程中,Hh信号转导位于Wnt信号转导的上游,Wnt途径的激活主要通

过促进TCF4活性介导的增殖信号来挽救Hh的抑制作用^[54]。激活Wnt/ β -catenin信号转导后抑制肢体再生是通过抑制肢体去神经后发生的胚细胞形成而发生的。因此Wnt/ β -catenin信号可能在肢体再生过程中发挥重要作用,这取决于再生阶段。在再生开始时,它可以调节肢体再生和神经支配,在形态发生开始之前的阶段,它可以控制软骨分化过程及其形态发生^[55]。

2.4 小鼠趾的尖端再生

虽然再生普遍存在于动物界,但是哺乳动物的再生并没有低等动物那么简单。可以明确的是,人类婴儿和鼠在内的一些哺乳动物的趾尖在受伤后能够完全再生。这一过程依赖于覆上皮衍生的指甲器官的存在,并由增殖囊胚介导^[56]。此外,最近的一项研究表明,这一过程需要源自上皮细胞的经典Wnt信号,角蛋白-14阳性上皮细胞中 β -catenin的条件性缺失会损害小鼠趾尖端再生^[32]。富含亮氨酸的重复序列的G蛋白偶联受体4/5/6(Lgr4、Lgr5和Lgr6)作为R-spondins的受体,并且Lgr-R-spondin复合物一起通过跨膜阻止Wnt受体的组成型泛素化,Lgr6敲除的小鼠趾尖端不能再生^[57]。

3 组织损伤早期响应信号

皮肤损伤快速响应激活内在关键分子启动细胞行为和命运转变是再生的关键。所有生命体都具有迅速响应损伤、实现创伤愈合的能力。组织遭受创伤后会立即做出响应,细胞内外信号迅速被激活并统一协调多种细胞运动实现组织结构和功能稳态的重塑。多数组织器官(包括肝脏、心脏、肺脏、神经、肌肉、皮肤等)都有类似的损伤响应和修复过程。完美的损伤修复依赖创伤区域多种细胞的快速响应和有序协作,其响应的紊乱或协调失常往往导致伤口愈合障碍和后期组织瘢痕化,如糖尿病和肥胖患者的创伤溃疡,损伤后肝硬化、肺纤维化和皮肤的肥大性瘢痕的形成等。更为严重的是,异常的损伤响应将导致组织细胞向恶性转化,如肿瘤的发生。因此,近年来,研究组织如何响应创伤,做出何种有效效应启动一系列细胞程序来修复伤口,让组织器官获得再生已成为创伤修复领域中的一个重要研究方向和热点,这一领域的研究不仅有望加速早期创伤诊断和治疗,从而更快更有效地修复伤口促进皮肤再生,还有助于深刻洞悉生命体发育、细胞命

运决定的奥秘及解析疾病发生的根本原因。

在再生领域的研究中,过去对损伤早期的响应的研究较少,主要原因是在损伤早期的响应信号出现在细胞水平,反应速度极快且持续时间短暂而难以监测。最初出现损伤信号的位置难以精确观测,故给科研方面带来较高难度。随着技术的发展,逐渐发现一部分能够快速响应损伤的保守分子机制,不依赖于基因转录水平的小分子浓度变化,对损伤快速做出响应。最先发生这些反应的往往是受损细胞,然后信号将通过扩散或者外泌囊泡传递到周围相临近的细胞或组织^[58]。目前所发现的至少有4种早期损伤响应的物质,包括 Ca^{2+} 、ATP、活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及线粒体(图2)。

3.1 损伤后钙信号的快速响应

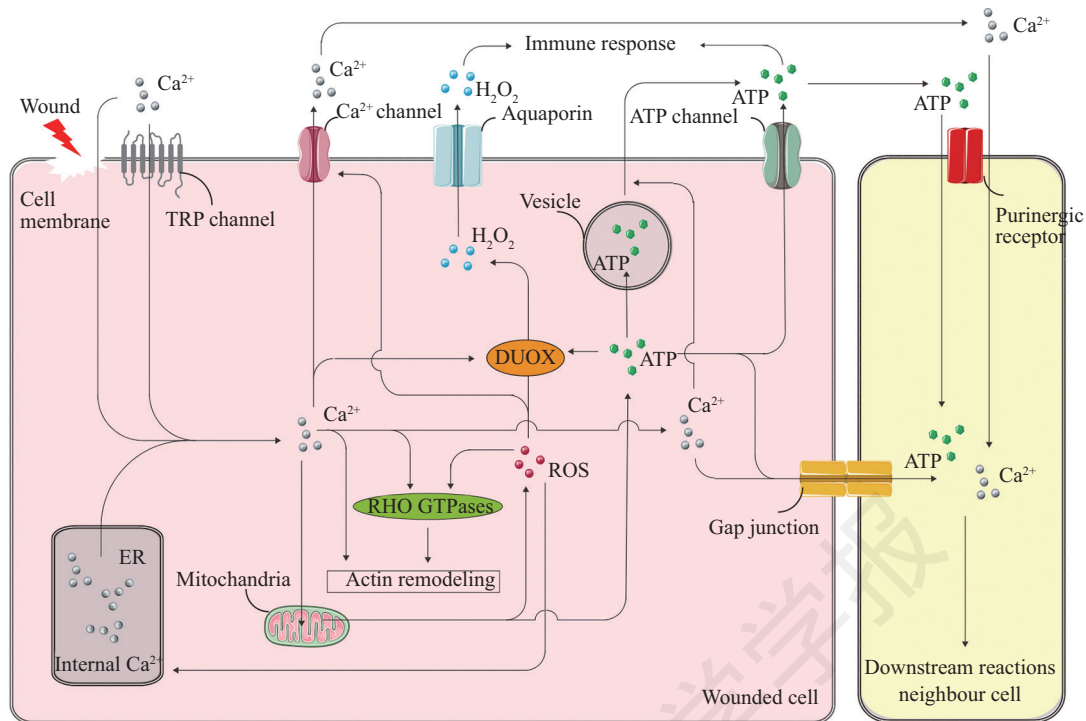
钙离子以各种不同形式存在于哺乳动物体内,是含量最高的二价金属离子,参与多种不同的机体内生化反应。除了参与机体结构组成成分,钙离子还被发现参与各种生命活动的调节以及信号传递的过程。损伤造成的细胞膜受损会极快引发大量钙离子向细胞内流动导致钙离子浓度上升^[59],能够与钙离子结合的各种蛋白紧接着被激活^[60-63],各种螯合蛋白和通道蛋白调整细胞内的钙离子浓度而开启细胞膜的修复过程^[6,61,64-65],提高各种Rho GTP酶、磷酸酶、蛋白激酶及嘌呤能信号的活性,进而引导细胞或组织的修复和再生。不同细胞对损伤后钙离子的变化敏感程度虽然有所不同,但是钙离子信号能够触发细胞修复的机制在许多物种中均是保守的。而组织的损伤后钙离子信号的传递也类似于细胞的损伤,通过钙内流提高细胞内钙离子浓度,而钙离子会通过一些离子通道进入到损伤附近的细胞中^[66-70]。

3.2 ATP参与损伤响应

众所周知,ATP作为细胞内的能量货币,但是ATP也可以作为信号分子被嘌呤能受体所识别并将信号传递^[71]。损伤后ATP作为信号的产生需要钙离子浓度的提升作为前提^[72],通过细胞膜上的钙ATP酶或胞外含ATP的配体,损伤细胞或损伤周边细胞内钙离子上调后导致ATP产生^[73],借助细胞外泌或细胞膜通道^[74]ATP进入胞间质和损伤相邻细胞,将信号随着钙离子的传播向更远的组织传播出去。

3.3 ROS介导的快速损伤响应

自线粒体和细胞质的NADPH氧化酶的ROS也



组织器官损伤通过TRP通道和机械敏感通道快速激活钙信号,引起外钙内流并进一步通过内质网上的磷脂酰受体引起钙释放。高浓度的胞质钙离子一方面能够通过影响RHO家族鸟苷三磷酸酶活性调控肌动蛋白骨架结构促进上皮的修复,另一方面也能进入线粒体调控线粒体活性氧水平促进组织修复。另外,钙离子还能通过NADPH氧化酶促进过氧化氢生成调控免疫响应,也能通过SNARE介导的细胞外泌促进ATP的释放。钙离子和ATP可以通过细胞间隙连接扩散到相邻细胞调控过氧化氢信号影响细胞活性,如招募免疫细胞向伤口区域的富集等。

Tissue and cellular injury triggers an immediate Ca^{2+} influx either through transient receptor potential (TRP) or mechanical sensory channel and induced a positive feedback loop that involves the $\text{G}\alpha\text{q-PLC}\beta$ (phospholipase C β) pathway. High intracellular Ca^{2+} levels promote the mobilization of Ca^{2+} from internal stores (through inositol-1,4,5-triphosphate receptor (Ins(1,4,5)P3R)) and are uptake by mitochondria. Increased intracellular Ca^{2+} levels promote changes in the actin cytoskeleton that are important for epithelial repair by regulating RHO GTPases (directly or indirectly by altering RHO guanine nucleotide exchange factor (GEF) activity). Ca^{2+} also regulates the activity of the NADPH oxidase DUOX, which leads to increased H_2O_2 production and extracellular transport through aquaporins. Ca^{2+} also promotes ATP release from cells by SNARE-mediated exocytosis. Ca^{2+} and ATP can also diffuse into neighboring cells through gap junctions. Together, this results in DUOX-regulated H_2O_2 production in these cells. H_2O_2 and ATP form chemotactic gradients that are important for immune cell recruitment to wounds.

图2 组织和器官损伤后激活的早期响应信号,包括钙信号、ATP、活性氧信号以及线粒体的快速应激信号

Fig.2 Immediate wound response signaling pathways

被证实是参与多种生理活动的信号分子^[75]。ROS的代谢产物过氧化氢(H_2O_2)也被证实参与多种信号传递过程^[76],包括对损伤的响应^[77]。当细胞受到损伤时,在伤口处ROS的浓度随着钙离子浓度上升而提高,激活下游参与细胞修复的通路如囊泡融合^[78]和细胞骨架的重塑^[79]等。ROS通过氧化下游蛋白^[80-84]或脂类^[85-88]以介导细胞修复的启动。与钙离子不同的是,ROS的激活虽然没有钙离子迅速,但是ROS在损伤后组织间的信号传播则更远^[77,89]。反过来,细胞内的ROS也可以调控钙离子进出线粒体^[90]或者激活溶酶体释放钙离子^[91],而在神经中也发现ROS也可以通过激活细胞膜上的钙离子通道从而影响钙离子信号的传播^[92-94]。

3.4 亚细胞线粒体响应损伤

线粒体是参与各项生理活动并为其提供能量的细胞器。随着对损伤的研究逐步加深,线粒体也被发现参与到损伤响应之中。损伤发生后导致的线粒体损伤会引发线粒体自噬现象,受损的线粒体能够被细胞识别并被清除^[95-98],甚至引发细胞凋亡^[99]。同时正常线粒体也会很快地聚集在损伤周边^[100-102]。线粒体会选择性地摄取因损伤导致大量进入细胞的钙离子,以平衡细胞内钙离子水平^[84]。线粒体在损伤后快速地产生ROS,介导下游与其相关的损伤应激反应尤其是细胞骨架的重塑^[76-84]。有较少的研究近期发现,烧伤可能导致骨骼肌线粒体未折叠蛋白UPRmt反应过程被激活,引发一系列下游反应以响

应损伤^[103-105]。线虫皮肤损伤中则发现,线粒体能够通过钙通道蛋白MCU-1快速响应损伤释放线粒体来源的ROS信号参与伤口的修复^[106]。研究发现,线粒体也可能通过其他快速应激途径来响应损伤。

创伤早期应激与信号通路的激活以及再生关键细胞来源的命运决定存在时间和空间上的不同组合,各种快速响应的信号和下游信号通路的激活起始位置、调配方式和强度大小决定了损伤修复的位置、性质和范围。多种信号的交互作用为控制和协调再生过程提供了冗余性和强度保证。早期信号加速各种小分子、蛋白质和脂类的活动,通过信号通路入核启动各种下游基因表达参与修复。整个过程经历从亚细胞级细胞器到细胞骨架和细胞质膜的修复再到通过细胞间质微环境调动周边细胞的激活,甚至在高等动物里通过循环系统传递信号引导更远端的细胞或组织产生反应以修复受损部位而完成再生过程。机体只有精确调配这些参与响应、传递和效应的生理过程,才能够完整且持续地将整个再生过程完成,恢复受损细胞和组织的结构和功能。

4 研究组织损伤和激活再生的技术与展望

对受损组织和器官进行完美修复和重建一直以来是世界科学家所面临的巨大难题。有多种技术手段被应用与研究以了解损伤应激和再生发生的机制之中。由于最初的损伤应激反应发生极快且在细胞水平观测较为困难,显微技术的发展为有效且精确地观测微观的生物学过程带来极大便利^[107]。而多物种全基因组测序、精准基因编辑和转基因标记技术则能更方便且特异地对目的分子进行示踪观测^[108],以便于对目的分子进行动态监控,了解损伤再生过程中其动态变化,解析再生过程中的分子调控机制。而单细胞测序技术结合生物信息学分析,则更加推进了人类对损伤修复和再生的了解。

现今利用对再生的分子机制的了解,已经涌现出多种促进损伤修复和再生的临床治疗手段,除已知的组织或器官移植和热门的干细胞疗法之外,药物干预、基因疗法及高分子材料诱导等手段都被成功证实有促进损伤修复和组织再生的作用^[4]。药物干预和基因疗法多采用脂质体或纳米颗粒,将药物、生长因子或小RNA带到损伤细胞和组织周围,以激活组织修复和再生^[109-111]。而生物材料则是通过借助组织工程和生化原理寻找能够模拟生物体环境,

诱导细胞能够黏附、增殖和分化的材料,从而促进自体损伤后的修复和再生过程。

最新的单细胞解码技术在解码发育与再生过程中细胞命运图谱上的应用,使发育和再生过程中关键细胞亚群及其基因表达和调控机理研究进入一个全新的时代。组织创伤修复和再生过程中细胞的异质性导致了多细胞研究中关键再生细胞及其阶段调控基因网络被掩盖在背景噪声中。传统的测序分析不能精确从中确定关键再生细胞亚群及其基因调控网络,而通过单细胞测序、基因编辑、遗传操作和实时活体显微成像,可以精确定再生细胞来源并解析参与的关键分子。现代再生医学结合生物学、化学、医学、药学等多门学科,正逐步揭示再生的调控机制。研究者发现,人类的再生能力也是可以被激活的,所以即便是人类也可能在不久的将来通过技术手段获得再生能力,即机体受到的损伤得以完美修复、缺失的组织和器官得以再生。

参考文献 (References)

- 1 Ikeuchi M, Favero DS, Sakamoto Y, Iwase A, Coleman D, Rymer B, *et al.* Molecular mechanisms of plant regeneration. *Annu Rev Plant Biol* 2019; 70: 377-406.
- 2 Illingworth CM. Trapped fingers and amputated finger tips in children. *J Pediatr Surg* 1974; 9(6): 853-58.
- 3 Rinkevich Y, Maan ZN, Walmsley GG, Sen SK. Injuries to appendage extremities and digit tips: A clinical and cellular update. *Dev Dyn* 2015; 244(5): 641-50.
- 4 Kaplani K, Koutsi S, Armenis V, Skondra FG, Karantzelis N, Champeris Tsaniras S, *et al.* Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; 129: 242-53.
- 5 Enyedi B, Niethammer P. Mechanisms of epithelial wound detection. *Trends Cell Biol* 2015; 25(7): 398-407.
- 6 Cooper ST, McNeil PL. Membrane repair: Mechanisms and pathophysiology. *Physiol Rev* 2015; 95(4): 1205-40.
- 7 LeBert DC, Huttenlocher A. Inflammation and wound repair. *Semin Immunol* 2014; 26(4): 315-20.
- 8 Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014; 6(265): 265sr6.
- 9 Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453: 314-21.
- 10 Oberpriller J, Oberpriller JC. Mitosis in adult newt ventricle. *J Cell Biol* 1971; 49(2): 560-3.
- 11 Bettencourt-Dias M, Mittnacht S, Brockes JP. Heterogeneous proliferative potential in regenerative adult newt cardiomyocytes. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 19): 4001-9.
- 12 Londono R, Wenzhong W, Wang B, Tuan RS, Lozito TP. Cartilage and muscle cell fate and origins during lizard tail regeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 2017; 5: 70.

- 13 Calve S, Simon HG. High resolution three-dimensional imaging: Evidence for cell cycle reentry in regenerating skeletal muscle. *Dev Dyn* 2011; 240(5): 1233-9.
- 14 Calve S, Odelberg SJ, Simon HG. A transitional extracellular matrix instructs cell behavior during muscle regeneration. *Dev Biol* 2010; 344(1): 259-71.
- 15 Lo DC, Allen F, Brockes JP. Reversal of muscle differentiation during urodele limb regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(15): 7230-4.
- 16 Sandoval-Guzman T, Wang H, Khattak S, Schuez M3, Roensch K1, Nacu E, *et al.* Fundamental differences in dedifferentiation and stem cell recruitment during skeletal muscle regeneration in two salamander species. *Cell Stem Cell* 2014; 14(2): 174-87.
- 17 Knopf F, Hammond C, Chekuru A. Bone regenerates via dedifferentiation of osteoblasts in the zebrafish fin. *Dev Cell* 2011; 20(5): 713-24.
- 18 Stewart S, Stankunas K. Limited dedifferentiation provides replacement tissue during zebrafish fin regeneration. *Dev Biol* 2012; 365(2): 339-49.
- 19 Sousa S, Afonso N, Bensimon-Brito A, Fonseca M, Simões M, Leon J, *et al.* Differentiated skeletal cells contribute to blastema formation during zebrafish fin regeneration. *Development* 2011; 138(18): 3897-905.
- 20 Kikuchi K, Holdway JE, Werdich AA, Anderson RM, Fang Y, Egnaczyk GF, *et al.* Primary contribution to zebrafish heart regeneration by *gata4*⁺ cardiomyocytes. *Nature* 2010; 464: 601-5.
- 21 Jopling C, Sleep E, Raya M, Marti M, Raya A, Izpisua Belmonte JC. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature* 2010; 464(7288): 606-9.
- 22 He J, Lu H, Zou Q, Luo L. Regeneration of liver after extreme hepatocyte loss occurs mainly via biliary transdifferentiation in zebrafish. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 789-800.e8.
- 23 Choi TY, Ninov N, Stainier DY, Shin D. Extensive conversion of hepatic biliary epithelial cells to hepatocytes after near total loss of hepatocytes in zebrafish. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 776-88.
- 24 He J, Chen J, Wei X, Leng H, Mu H, Cai P, *et al.* mTORC1 signaling is required for the dedifferentiation from biliary cell to bipotential progenitor cell in zebrafish liver regeneration. *Hepatology* 2019; doi: 10.1002/hep.30790.
- 25 Johnston AP, Yuzwa SA, Carr MJ, Mahmud N, Storer MA, Krause MP, *et al.* Dedifferentiated Schwann cell precursors secreting paracrine factors are required for regeneration of the mammalian digit tip. *Cell Stem Cell* 2016; 19(4): 433-48.
- 26 Eguchi G, Itoh Y. Regeneration of the lens as a phenomenon of cellular transdifferentiation: regulability of the differentiated state of the vertebrate pigment epithelial cell. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1982; 102(Pt 3): 380-4.
- 27 Tsonis PA, Del Rio-Tsonis K. Lens and retina regeneration: transdifferentiation, stem cells and clinical applications. *Exp Eye Res* 2004; 78(2): 161-72.
- 28 Piran R, Lee SH, Kuss P, Hao E, Newlin R, Millán JL, *et al.* PAR2 regulates regeneration, transdifferentiation, and death. *Cell Death Dis* 2016; 7(11): e2452.
- 29 Lu J, Liu KC, Schulz N, Charbord J, Hilding A, Rautio L, *et al.* IGFBP1 increases beta-cell regeneration by promoting alpha-to beta-cell transdifferentiation. *EMBO J* 2016; 35(18): 2026-44.
- 30 Bryant SV, Endo T, Gardiner DM. Vertebrate limb regeneration and the origin of limb stem cells. *Int J Dev Biol* 2002; 46(7): 887-96.
- 31 Lehoczyk JA, Robert B, Tabin CJ. Mouse digit tip regeneration is mediated by fate-restricted progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(51): 20609-14.
- 32 Takeo M, Chou WC, Sun Q, Lee W, Rabbani P, Loomis C, *et al.* Wnt activation in nail epithelium couples nail growth to digit regeneration. *Nature* 2013; 499(7457): 228-32.
- 33 Kragl M, Knapp D, Nacu E, Khattak S, Maden M, Epperlein HH, *et al.* Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration. *Nature* 2009; 460(7251): 60-5.
- 34 Leigh ND, Dunlap GS, Johnson K, Mariano R, Oshiro R, Wong AY, *et al.* Transcriptomic landscape of the blastema niche in regenerating adult axolotl limbs at single-cell resolution. *Nat Commun* 2018; 9(1): 5153.
- 35 Tanaka HV, Ng NCY, Yang Yu Z, Casco-Robles MM, Maruo F, Tsonis PA, *et al.* A developmentally regulated switch from stem cells to dedifferentiation for limb muscle regeneration in newts. *Nat Commun* 2016; 7: 11069.
- 36 Rinkevich Y, Lindau P, Ueno H, Longaker MT, Weissman IL. Germ-layer and lineage-restricted stem/progenitors regenerate the mouse digit tip. *Nature* 2011; 476(7361): 409-13.
- 37 Verma M, Fitzpatrick K, McLoon LK. Extraocular muscle repair and regeneration. *Curr Ophthalmol Rep* 2017; 5(3): 207-15.
- 38 Chung MI, Bujnis M, Barkauskas CE, Kobayashi Y, Hogan BLM. Niche-mediated BMP/SMAD signaling regulates lung alveolar stem cell proliferation and differentiation. *Development* 2018; doi: 10.1242/dev.163014.
- 39 Aztekin C, Hiscock TW, Marioni JC, Gurdon JB, Simons BD, Jullien J. Identification of a regeneration-organizing cell in the *Xenopus* tail. *Science* 2019; 364(6441): 653-8.
- 40 Gerber T, Murawala P, Knapp D, Masselink W, Schuez M, Hermann S, *et al.* Single-cell analysis uncovers convergence of cell identities during axolotl limb regeneration. *Science* 2018; doi: 10.1126/science.aag0681.
- 41 Wehner D, Cizelsky W, Vasudevaro MD, Ozhan G, Haase C, Kagermeier-Schenk B, *et al.* Wnt/beta-catenin signaling defines organizing centers that orchestrate growth and differentiation of the regenerating zebrafish caudal fin. *Cell Rep* 2014; 6(3): 467-81.
- 42 Nguyen-Chi M, Laplace-Builhe B, Travnickova J. TNF signaling and macrophages govern fin regeneration in zebrafish larvae. *Cell Death Dis* 2017; 8(8): e2979.
- 43 He X, Zhang W, Yan C. Chemical biology reveals CARF as a positive regulator of canonical Wnt signaling by promoting TCF/beta-catenin transcriptional activity. *Cell Discov* 2017; 3: 17003.
- 44 Beck CW, Slack JM. A developmental pathway controlling outgrowth of the *Xenopus* tail bud. *Development* 1999; 126(8): 1611-20.
- 45 Beck CW, Christen B, Slack JM. Molecular pathways needed for regeneration of spinal cord and muscle in a vertebrate. *Dev Cell* 2003; 5(3): 429-39.
- 46 Lash J, Holtzer S, Holtzer H. An experimental analysis of the development of the spinal column. VI. Aspects of cartilage induction. *Exp Cell Res* 1957; 13(2): 292-303.
- 47 Taniguchi Y, Sugiura T, Tazaki A, Watanabe K, Mochii M. Spinal

- cord is required for proper regeneration of the tail in *Xenopus* tadpoles. *Dev Growth Differ* 2008; 50(2): 109-20.
- 48 Taniguchi Y, Watanabe K, Mochii M. Notochord-derived hedgehog is essential for tail regeneration in *Xenopus* tadpole. *BMC Dev Biol* 2014; 14: 27.
- 49 Hayashi S, Ochi H, Ogino H. Transcriptional regulators in the Hippo signaling pathway control organ growth in *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Dev Biol* 2014; 396(1): 31-41.
- 50 Sato K, Umehara Y, Mochii M. A transgenic reporter under control of an *esl* promoter/enhancer marks wound epidermis and apical epithelial cap during tail regeneration in *Xenopus laevis* tadpole. *Dev Biol* 2018; 433(2): 404-15.
- 51 Endo T, Bryant SV, Gardiner DM. A stepwise model system for limb regeneration. *Dev Biol* 2004; 270(1): 135-45.
- 52 Kawakami Y, Rodriguez Esteban C, Raya M, Kawakami H, Martí M, Dubova I, *et al.* Wnt/beta-catenin signaling regulates vertebrate limb regeneration. *Genes Dev* 2006; 20(23): 3232-7.
- 53 Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, Lee B, Fallon J, Stallcup M, *et al.* Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am J Pathol* 2005; 167(1): 59-69.
- 54 Singh BN, Doyle MJ, Weaver CV, Koyano-Nakagawa N, Garry DJ. Hedgehog and Wnt coordinate signaling in myogenic progenitors and regulate limb regeneration. *Dev Biol* 2012; 371(1): 23-34.
- 55 Wischin S, Castaneda-Patlan C, Robles-Flores M, Chimal-Monroy J. Chemical activation of Wnt/beta-catenin signalling inhibits innervation and causes skeletal tissue malformations during axolotl limb regeneration. *Mech Dev* 2017; 144(Pt B): 182-90.
- 56 Neufeld DA, Zhao W. Bone regrowth after digit tip amputation in mice is equivalent in adults and neonates. *Wound Repair Regen* 1995; 3(4): 461-6.
- 57 Lehoczy JA, Tabin CJ. *Lgr6* marks nail stem cells and is required for digit tip regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(43): 13249-54.
- 58 Horn A, Jaiswal JK. Cellular mechanisms and signals that coordinate plasma membrane repair. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(20): 3751-70.
- 59 Jaiswal JK. Calcium: how and why? *J Biosci* 2001; 26(3): 357-63.
- 60 Potez S, Luginbuhl M, Monastyrskaya K, Hostettler A, Draeger A, Babiychuk EB. Tailored protection against plasmalemmal injury by annexins with different Ca^{2+} sensitivities. *J Biol Chem* 2011; 286(20): 17982-91.
- 61 Boucher E, Mandato CA. Plasma membrane and cytoskeleton dynamics during single-cell wound healing. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(Pt A): 2649-61.
- 62 Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82(2): 331-71.
- 63 Sudhof TC. Synaptotagmins: why so many? *J Biol Chem* 2002; 277(10): 7629-32.
- 64 De Mello WC. Membrane sealing in frog skeletal-muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70(4): 982-4.
- 65 Blazek AD, Paleo BJ, Weisleder N. Plasma membrane repair: A central process for maintaining cellular homeostasis. *Physiology* 2015; 30(6): 438-48.
- 66 Xu S, Chisholm AD. A Galphaq- Ca^{2+} signaling pathway promotes actin-mediated epidermal wound closure in *C. elegans*. *Curr Biol* 2011; 21(23): 1960-7.
- 67 Aihara E, Hentz CL, Korman AM. *In vivo* epithelial wound repair requires mobilization of endogenous intracellular and extracellular calcium. *J Biol Chem* 2013; 288(47): 33585-97.
- 68 Razzell W, Evans IR, Martin P, Wood W. Calcium flashes orchestrate the wound inflammatory response through DUOX activation and hydrogen peroxide release. *Curr Biol* 2013; 23(5): 424-9.
- 69 Restrepo S, Basler K. *Drosophila* wing imaginal discs respond to mechanical injury via slow *InsP3R*-mediated intercellular calcium waves. *Nat Commun* 2016; 7: 12450.
- 70 Shannon EK, Stevens A, Edrington W, Zhao Y, Jayasinghe AK2, Page-McCaw A, *et al.* Multiple mechanisms drive calcium signal dynamics around laser-induced epithelial wounds. *Biophys J* 2017; 113(7): 1623-35.
- 71 Khakh BS, Burnstock G. The double life of ATP. *Sci Am* 2009; 301(6): 84-90,2.
- 72 Covian-Nares JF, Koushik SV, Puhl HL, 3rd, Vogel SS. Membrane wounding triggers ATP release and dysferlin-mediated intercellular calcium signaling. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 11): 1884-93.
- 73 Ahmed SM, Rzigalinski BA, Willoughby KA, Sitterding HA, Ellis EF. Stretch-induced injury alters mitochondrial membrane potential and cellular ATP in cultured astrocytes and neurons. *J Neurochem* 2000; 74(5): 1951-60.
- 74 Sivaramakrishnan V, Bidula S, Campwala H, Katikaneni D, Fountain SJ. Constitutive lysosome exocytosis releases ATP and engages P2Y receptors in human monocytes. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 19): 4567-75.
- 75 Forman HJ, Ursini F, Maiorino M. An overview of mechanisms of redox signaling. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 73: 2-9.
- 76 Reczek CR, Chandel NS. ROS-dependent signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 8-13.
- 77 Niethammer P, Grabher C, Look AT, Mitchison TJ. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature* 2009; 459(7249): 996-9.
- 78 Cai C, Masumiya H, Weisleder N, *et al.* MG53 nucleates assembly of cell membrane repair machinery. *Nat Cell Biol* 2009; 11(1): 56-64.
- 79 Benink HA, Bement WM. Concentric zones of active RhoA and Cdc42 around single cell wounds. *J Cell Biol* 2005; 168(3): 429-39.
- 80 Brennan JP, Bardswell SC, Burgoyne JR. Oxidant-induced activation of type I protein kinase A is mediated by RI subunit interprotein disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2006; 281(31): 21827-36.
- 81 Aghajanian A, Wittchen ES, Campbell SL, BurrIDGE K. Direct activation of RhoA by reactive oxygen species requires a redox-sensitive motif. *PLoS One* 2009; 4(11): e8045.
- 82 Li QF, Spinelli AM, Tang DD. Cdc42GAP, reactive oxygen species, and the vimentin network. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297(2): C299-309.
- 83 Spaeth CS, Fan JD, Spaeth EB, Robison T, Wilcott RW, Bittner GD. Neurite transection produces cytosolic oxidation, which enhances plasmalemmal repair. *J Neurosci Res* 2012; 90(5): 945-54.

- 84 Horn A, Van der Meulen JH, Defour A, Hogarth M, Sreetama SC, Reed A, *et al.* Mitochondrial redox signaling enables repair of injured skeletal muscle cells. *Sci Signal* 2017; doi: 10.1126/scisignal.aaj1978.
- 85 Lamb RG, Harper CC, McKinney JS, Rzigalinski BA, Ellis EF. Alterations in phosphatidylcholine metabolism of stretch-injured cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 1997; 68(5): 1904-10.
- 86 Floyd CL, Rzigalinski BA, Weber JT, Sitterding HA, Willoughby KA, Ellis EF. Traumatic injury of cultured astrocytes alters inositol (1,4,5)-trisphosphate-mediated signaling. *Glia* 2001; 33(1): 12-23.
- 87 Domijan AM, Kovac S, Abramov AY. Lipid peroxidation is essential for phospholipase C activity and the inositol-trisphosphate-related Ca^{2+} signal. *J Cell Sci* 2014; 127(Pt 1): 21-6.
- 88 Fisher AB, Vasquez-Medina JP, Dodia C, Sorokina EM, Tao JQ, Feinstein SI. Peroxiredoxin 6 phospholipid hydroperoxidase activity in the repair of peroxidized cell membranes. *Redox Biol* 2018; 14: 41-6.
- 89 Love NR, Chen Y, Ishibashi S. Amputation-induced reactive oxygen species are required for successful *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Nat Cell Biol* 2013; 15(2): 222-8.
- 90 Gorlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanova O. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biol* 2015; 6: 260-71.
- 91 Zhang XL, Cheng XP, Yu L, Yang J, Calvo R, Patnaik S, *et al.* MCOLN1 is a ROS sensor in lysosomes that regulates autophagy. *Nature Communications* 2016; 7: 12109.
- 92 Nehrt A, Rodgers R, Shapiro S, Borgens R, Shi R. The critical role of voltage-dependent calcium channel in axonal repair following mechanical trauma. *Neuroscience* 2007; 146(4): 1504-12.
- 93 Bogeski I, Kappl R, Kummerow C, Gulaboski R, Hoth M, Niemeyer BA. Redox regulation of calcium ion channels: chemical and physiological aspects. *Cell Calcium* 2011; 50(5): 407-23.
- 94 Gurkoff G, Shahlaie K, Lyeth B, Berman R. Voltage-gated calcium channel antagonists and traumatic brain injury. *Pharmaceuticals* 2013; 6(7): 788-812.
- 95 Abudu YP, Pankiv S, Mathai BJ, Lamark T, Johansen T, Simonsen A. NIPSNAP1 and NIPSNAP2 act as “eat me” signals to allow sustained recruitment of autophagy receptors during mitophagy. *Autophagy* 2019; 15(10): 1845-7.
- 96 Princely Abudu Y, Pankiv S, Mathai BJ, Håkon Lystad A, Bindesbøll C, Brenne HB, *et al.* NIPSNAP1 and NIPSNAP2 act as “eat me” signals for mitophagy. *Dev Cell* 2019; 49(4): 509-25.e12.
- 97 Gkikas I, Palikaras K, Tavernarakis N. The role of mitophagy in innate immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 1283.
- 98 Yoo SM, Jung YK. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Mol Cells* 2018; 41(1): 18-26.
- 99 Sedlackova L, Korolchuk VI. Mitochondrial quality control as a key determinant of cell survival. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866(4): 575-87.
- 100 Sharma N, Medikayala S, Defour A, Sree Rayavarapu, Kristy J. Brown, Yetrib Hathout, *et al.* Use of quantitative membrane proteomics identifies a novel role of mitochondria in healing injured muscles. *J Biol Chem* 2012; 287(36): 30455-67.
- 101 Han SM, Baig HS, Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron* 2016; 92(6): 1308-23.
- 102 Zhou B, Yu P, Lin MY, Sun T, Chen Y, Sheng ZH. Facilitation of axon regeneration by enhancing mitochondrial transport and rescuing energy deficits. *J Cell Biol* 2016; 214(1): 103-19.
- 103 Ogunbileje JO, Porter C, Herndon DN, Chao T, Abdelrahman DR2, Papadimitriou A, *et al.* Hypermetabolism and hypercatabolism of skeletal muscle accompany mitochondrial stress following severe burn trauma. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311(2): E436-48.
- 104 Pickles S, Vigie P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol* 2018; 28(4): R170-85.
- 105 Naresh NU, Haynes CM. Signaling and regulation of the mitochondrial unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; doi: 10.1101/cshperspect.a033944.
- 106 Xu S, Chisholm AD. *C. elegans* epidermal wounding induces a mitochondrial ROS burst that promotes wound repair. *Dev Cell* 2014; 31(1): 48-60.
- 107 Gergely H, Martin AMG. Super-resolution optical imaging: A comparison. *Micro Nano Engineer* 2019; 2: 7-28.
- 108 Khan SH. Genome-editing technologies: concept, pros, and cons of various genome-editing techniques and bioethical concerns for clinical application. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 16: 326-34.
- 109 Azoidis I, Cox SC, Davies OG. The role of extracellular vesicles in biomineralisation: current perspective and application in regenerative medicine. *J Tissue Eng* 2018; doi: 9:2041731418810130.
- 110 Feng X, Li J, Zhang X, Liu T, Ding J, Chen X. Electrospun polymer micro/nanofibers as pharmaceutical repositories for healthcare. *J Control Release* 2019; 302: 19-41.
- 111 Zarei F, Soleimanejad M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46(sup1): 906-11.