



动物研究所合作揭示衰老引起再生能力减损的关键机制

发布时间: 2023-10-28 | 来源: 科研与战略规划部 | [打印] [关闭]



人们常常发现, 年轻人的皮肤受伤后, 会迅速修复自愈, 然而老年人的伤口愈合却较为缓慢; 同样, 老年人其他组织在受到损伤后, 相较年轻人, 所需要的修复时间也 longer, 且恢复效果往往更差。这些生活中显而易见的现象都说明衰老可引起组织再生功能降低, 阻碍组织有效的损伤修复。

“什么控制着器官再生?” 和“我们可以阻止自己衰老吗?” 是《科学》杂志公布的全球最具挑战性的科学问题。“再生”是机体组织应对损伤进行修复及重塑的生物学过程, 对维持器官功能稳态有重要作用, 这体现了生命自我修复与组织重建的能力。而衰老是随时间的推移, 生物体功能逐渐下降、身体结构逐渐受损的生物学过程, 这表明生命的有限性与定向性。“再生”和“衰老”都是高度复杂的系统生物学过程, 二者既相互对立, 又紧密联系。然而, 目前仍然缺少从系统水平解码衰老伴随的组织再生障碍和衰老过程中再生能力变化规律的研究。同时, 由于组织的异质性, 不同组织器官再生是否遵循共同的调控规律? 能否通过挖掘再生障碍相关的生物标志物及关键调控基因, 发展调控再生、干预衰老及其相关疾病的新策略? 这些关键科学问题都值得解决。

2023年10月27日, 中国科学院动物研究所刘光慧研究组、曲静研究组和中国科学院北京基因组研究所张维琦研究组合作在Cell Stem Cell杂志在线发表题为“Decoding aging-dependent regenerative decline across tissues at single-cell resolution”的研究论文。该研究通过在年轻和年老小鼠中构建八种组织器官损伤后再生修复模型, 首次在单细胞分辨率系统比较了不同组织中参与再生修复过程的分子动态变化规律, 揭示了干细胞响应和血管生成能力降低是年老组织再生功能障碍的关键因素, 并鉴定出年轻器官再生能力相关的巨噬细胞新亚群。该研究有助于增加人们对增龄伴随的再生异常及器官运行规律的认识, 为发展促进组织再生、延缓衰老的干预策略提供了新的线索和思路。

在这项工作中, 研究人员利用小鼠作为模式动物构建了八种组织损伤后再生修复模型, 包括: 肝脏部分切除损伤、骨髓肌冷冻损伤、皮肤缺血损伤、后肢缺血损伤、小肠辐照损伤、肺脏化学损伤、骨髓辐照损伤及心肌缺血损伤。通过一系列生理功能检测和组学分析, 研究人员发现, 在年轻的小鼠个体中, 除了心肌再生能力极低之外, 其他的组织均具备一定的损伤后修复能力, 且这些组织的再生修复能力均随机体衰老发生显著下调。

为了进一步解析衰老导致再生功能障碍的分子机制, 研究人员绘制了跨年龄、跨组织的损伤修复动态时序单细胞转录组, 并建立了三套分析模式来比较年轻和年老组织对于损伤的响应机制: 包括损伤后的急性响应期的异同, 损伤后不同阶段的转录组差异以及再生全过程的基因表达动态变化。研究发现组织炎症异常、细胞死亡增加和血管新生能力降低是导致衰老组织再生功能障碍的重要因素。

接下来, 研究人员对跨越不同器官普遍存在的细胞类型(如免疫细胞, 内皮细胞, 以及成体组织干细胞)进行了比较分析。结果发现, 再生过程中年轻的免疫细胞和内皮细胞会高水平表达促进损伤修复和血管生成相关基因, 提示它们可能是驱动年轻机体更强烈修复活性的关键细胞类型。另一方面, 年轻和年老的组织损伤后激活的干细胞亚群不同, 年老特异的干细胞亚群低表达分化相关的基因, 同时高表达细胞衰老基因, 说明衰老组织中的干细胞处于低活性状态。

进而, 研究人员鉴定出一群高表达Arg1的巨噬细胞(Arg1⁺巨噬细胞), 这群细胞表现出组织修复相关的分子特征, 并高表达与内皮细胞增殖、生长因子产生、伤口愈合和血管生成调节相关的基因。结合进一步的实验验证, 研究人员发现这群细胞可能通过与内皮细胞相互作用, 促进血管新生。Arg1⁺巨噬细胞的数量在年轻组织的再生修复过程中受到了精密的调控, 在再生修复早期显著增加, 并很快恢复至损伤前水平。而在年老组织中, 这群细胞的数量在稳态阶段远远高于年轻组织, 但损伤修复过程中并未出现剧烈变化(图1)。这些提示衰老组织中的再生相关免疫细胞处于一种“脱敏”的“低弹性”状态, 可能阻碍了器官损伤后的及时组织重塑和修复。

综上所述, 本研究首次在系统水平解码了不同组织再生过程中的动态变化规律, 阐明了增龄所致组织再生能力减损的细胞和分子机制, 建立了再生和衰老的全新关联, 揭示了调控哺乳动物再生的潜在细胞和分子靶标, 为研究多组织再生规律、理解增龄导致的再生障碍提供了宝贵的资源。此外, 该研究鉴定出一类新型Arg1⁺巨噬细胞亚群, 可能通过促进血管生成, 参与促进组织损伤后的重塑和修复, 提示靶向特定巨噬细胞有望干预衰老相关再生障碍, 为发展延缓衰老的新策略提供了思路。该研究为实现组织器官修复、预防和治疗衰老相关疾病提供了重要的理论基础(图2)。

该研究由中国科学院动物研究所、中国科学院北京基因组研究所、北京干细胞与再生医学研究院、首都医科大学宣武医院等多家机构合作完成。中国科学院动物研究所助理研究员蔡雨生、中国科学院北京基因组研究所博士生熊沐钊、中国科学院动物研究所特别研究助理辛子娟、博士研究生刘承宇和中国科学院北京基因组研究所任建研究员为文章的并列第一作者。中国科学院动物研究所刘光慧研究员、曲静研究员及中国科学院北京基因组研究所张维琦研究员为文章的共同通讯作者。研究获得科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和北京市等项目的资助。

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.09.014>

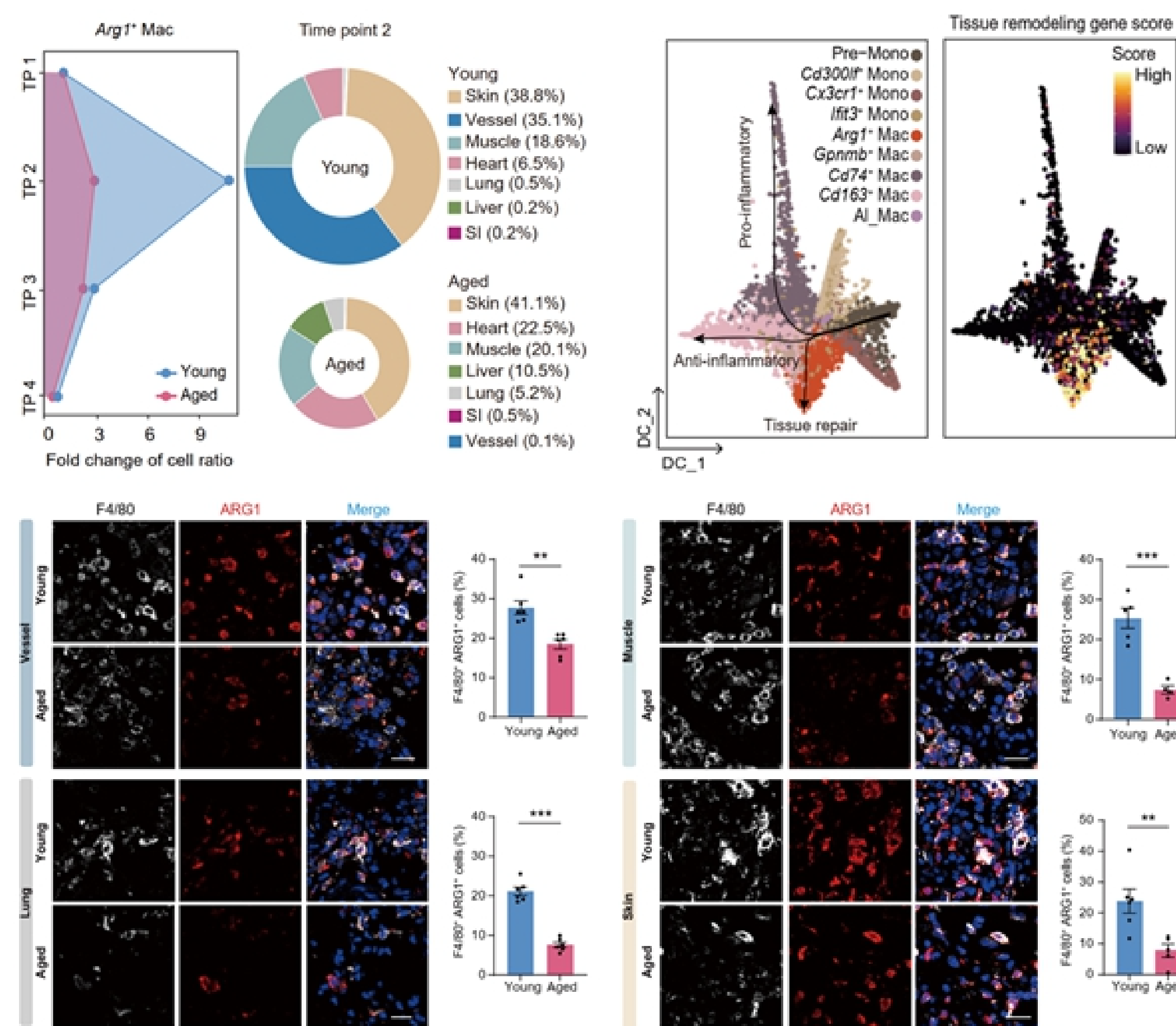


图1. 研究揭示与年轻组织高再生能力相关的巨噬细胞亚型

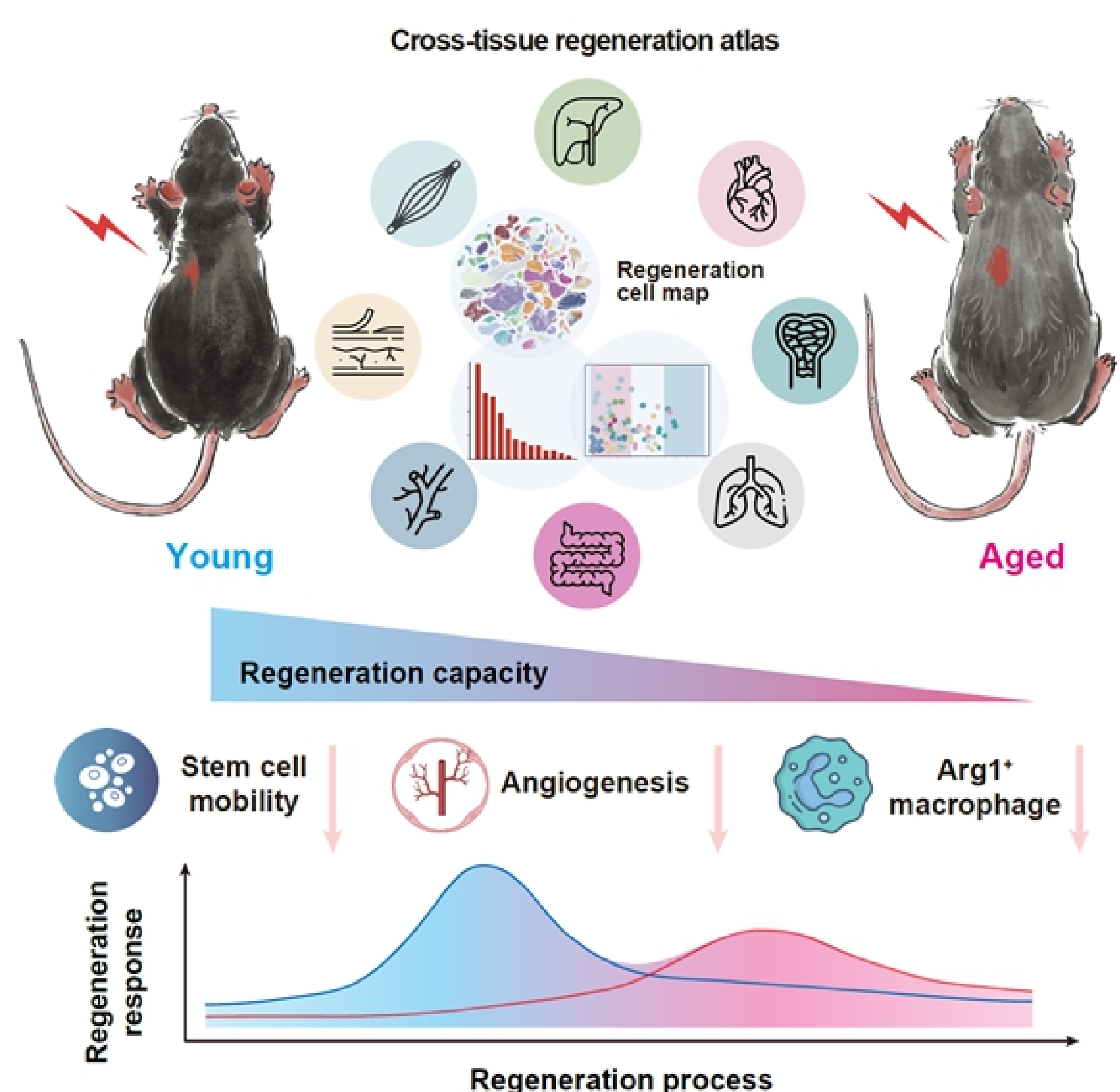


图2. 系统解码衰老相关再生障碍的细胞分子机制

最新文章

- 2024-01-08
焦建伟团队揭示溶酶体细胞器动力学调控神经发生的现象和机制
哺乳动物新皮层的发育是一个高度有序的多步骤过程, 其中神经干细胞的增殖和分化是皮层的发育基础。
- 2024-01-03
李明研究组利用物种分布模型揭示人类活动和全球气候变化对中国灵长类分布和物种丰富度的影响
人类活动和气候变化加速生物多样性的减少, 导致物种范围的转移、收缩
- 2023-12-27
崔峰团队揭示水稻胞间连丝蛋白Flotillin1调控植物病毒侵染的广谱分子机制
植物病毒素有“植物顽疾”之称, 每年引起全球作物经济损失高达4000亿元。水稻作为人类重要的粮食作物之

关于我们



联系我们

地址: 北京市朝阳区北辰西路1号院5号
邮编: 100101
电子邮件: ioz@ioz.ac.cn
电话: +86-10-64807098
传真: +86-10-64807099

友情链接

- == 新闻媒体 ==
- == 政府机构 ==
- == 大学校园 ==
- == 科研机构 ==
- == 国际组织 ==

