

缺血再灌注损伤时 “救命血”为何能致命

本报记者 张佳星

血液救援的感人事件深入人心,在一些影视作品演绎中,“救命血”一旦到患者就走过去生死劫。但事实上,并不是所有“救命血”的输入,都会被损伤的机体“接受”,有的甚至会

引起严重的组织坏死。“救命血”在一些缺血性损伤里却可能致命?这是我们通常所说的缺血再灌注损伤,临床上会发生在肝脏、心脏等重要器官,这些器官缺血一段时间之后,如果血液恢复供给,原本缺血部位反而“坏死”加重。”武汉大学基础医学院院长、模式动物研究所所长李红良教授说,这与人们的“想当然”恰恰相反。临床实践上的难题,不仅困扰了临床医生,也是基

从临床来到临床中去 系统生物学功不可没

“在临床上很早就发现,一些心梗患者,当梗塞去除、血液流通后,却更危重了,严重抵消了再通治疗的效果。”武汉大学中南医院研究助理教授姬燕晓介绍,为了深入而系统地研究这些领域内的重要难题,武汉大学模式动物研究所(以下简称模式动物所)建立了系统生物学平台。“它会针对某一个特定问题,把临床样本和动物模型中得到的系统生物学数据,以及相关已发表文献中的系统生物学数据全部融合到一起,进行综合分析。”姬燕晓介绍,在这个过程中,无论是临床数据、动物模型数据或者已有文献数据,绝大多数都是基于实实在在的活体,而非把生命活动拆分为单个分子或者细胞,这将大大提高基础研究对临床实践的指导意义及其应用率。

从大量的临床事件和动物模型中获得海量的系统生物学数据,然后将不同来源的数据进行综合处理,通过目标导向,针对特定问题进行个性化的数据挖掘,往往要面对海量的数

验证分子机理 模式动物提供“铁证”

系统生物学平台给出的“潜在目标”只是最大限度地锁定了可能的疾病分子机制。“我们会从中确定关键的基因或者分子通路进行‘聚焦式’验证。”姬燕晓说,“一般情况下我们会先对选定靶标进行细胞层面的筛选验证,因为细胞培养又快又便宜。当细胞实验给出确定的结果之后,我们接着会进行动物层面的实验,从小鼠、大鼠,到大动物实验,比如猪和猴子。”

《自然·医学》杂志此前刊发了一篇李红良教授团队关于肝脏缺血再灌注损伤的机制研究,他们通过系统的多组学联合分析,发现花生四烯酸代谢通路中 ALOX12 很可能是调控

基础研究的重要课题。“我们希望通过机理的解析,回答临床实践:什么是恰当的治疗方法,有没有新的治疗方法可以避免或减轻此类创伤。”李红良表示,基础研究是为了解决实际问题,因此进行分子机制研究时不能偏离临床医学的需求。

在日前召开的第五届武汉肝脏代谢与心血管病国际学术会议期间,应李红良教授的邀请,来自美国哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学、康奈尔大学、梅奥医学中心、英国伦敦国王学院、澳大利亚悉尼大学等国外知名科研机构的近60位国外顶尖专家及国内50多名知名专家就学界在相关领域研究的最新进展进行了深入交流,阐述了对肝脏和心血管病研究和防治方面的新技术与新见解。

据梳理和分析,这对于大多数从事基础医学研究的学者来说,是一个极大的挑战。

“在我们研究所,研究团队会和系统生物学平台反复沟通,明确科学问题及研究方案。”姬燕晓介绍,系统生物学平台会利用计算机编程、大数据挖掘、人工智能算法等手段,来实现对生命科学本质规律的探索。

据悉,利用系统生物学进行临床事件的数据分析,国际上也在不断发展。近几年,系统生物学方法和高通量筛选平台在疾病根本机制研究和药物开发领域表现出巨大潜力。例如,参加本次大会的伦敦大学教授曼努埃尔·迈尔致力于多组学联合,将生物信息整合到心血管疾病特异性网络中,利用血浆数据与人类动脉粥样硬化斑块的蛋白质组学联合分析,探索了血液生物标志物与心血管疾病中的脂质保留和血管炎症的关系,从而提出了通过血液分析来确定动脉粥样硬化斑块分子特征的解决方案。

肝脏缺血再灌注损伤的早期关键靶点;进一步研究后发现, ALOX12 基因表达在肝脏缺血后确实迅速上调,而如果将这一基因抑制,缺血后再灌注的损伤就大大降低。

“我们的研究成果一方面说明,肝脏缺血再灌注损伤可以通过靶向关键基因来显著减轻;另一方面表明,损伤与否的‘决定性阶段’并不是再灌注,而是在更早期的缺血损伤期间机体的应激变化。”文章通讯作者李红良表示。如果把肝脏缺血再灌注损伤比作一个“炸药包”,之前传统的研究致力于控制“炸药包”爆炸后的氧化应激、细胞坏死、炎症反应等后续事件;而他们团队则发现了引爆“炸药

包”的“导火索”,那就是肝脏缺血阶段的脂质代谢紊乱。

为了进一步探索目标基因在疾病中能否起到关键“螺丝钉”作用,模式动物所团队构建出特定基因靶向敲除的克隆猪,证明目标基因在心血管代谢性疾病中的作用和它们作为关键靶点在临床应用中的转化潜能。“猪的心、肝、脾、肺、肾的体位、大小和人类的非常相似,而小鼠却相差较大,因此前者的功能验证将更能代表临床。”姬燕晓说。

这也是在对疾病的分子机制探索中,模式动物的第二次出现。“第一次我们要让它模拟‘病患’,采用的是手术干预的方法,例如通过手术造成肝脏缺血,想从中了解‘究竟发生了什么’。”李红良解释,“第二次模式动物是给出‘可信’的验证,我们要知道一个基因是否是关键的‘螺丝钉’,要看干预它之后会发生什么。”

与缺血再灌注损伤有关。这也将帮助我们开发出相关疾病的手术辅助用药。”李红良告诉记者。

人体疾病的发生、发展是个复杂的、实时动态的过程,这给基础医学研究者提出了更严峻的考验。随着生活方式的改变,医学亟待解决的问题也更加严峻,高血脂症、高血压、肥胖、糖尿病、高半胱氨酸血症以及一些遗传因素等均可诱导心脏、肝脏、肾脏等主要脏器的疾病发生。

在这次国际学术会议上,与会专家从氧化应激、血管干细胞增殖迁移、线粒体 DNA 损伤等不同角度,分享了各自最新的研究进展,展示了肝脏和心血管疾病防治的潜在新靶点,为寻找更加优化的治疗策略提供了更多可能。



武汉大学模式动物研究所大动物模型手术室 受访者供图

包”的“导火索”,那就是肝脏缺血阶段的脂质代谢紊乱。

为了进一步探索目标基因在疾病中能否起到关键“螺丝钉”作用,模式动物所团队构建出特定基因靶向敲除的克隆猪,证明目标基因在心血管代谢性疾病中的作用和它们作为关键靶点在临床应用中的转化潜能。“猪的心、肝、脾、肺、肾的体位、大小和人类的非常相似,而小鼠却相差较大,因此前者的功能验证将更能代表临床。”姬燕晓说。

这也是在对疾病的分子机制探索中,模式动物的第二次出现。“第一次我们要让它模拟‘病患’,采用的是手术干预的方法,例如通过手术造成肝脏缺血,想从中了解‘究竟发生了什么’。”李红良解释,“第二次模式动物是给出‘可信’的验证,我们要知道一个基因是否是关键的‘螺丝钉’,要看干预它之后会发生什么。”

“顶班”的来“应急” 或许是种自我保护机制

“缺血再灌注损伤机制或许原本是生物进化过程中的自我保护机制。”姬燕晓表示,就好像一个机器正常运转,当一个零件坏了,其他本来不运转的零件开始尝试把这个功能“顶上”。这本来是件好事,但是当“救命血”突如其来,“顶班”的零件仍在运转,可能造成损伤。

也或许是,“顶班”的零件可能只是进化用来“应急”的,当“应急”的任务担负的太长,而没有缓解,比如缺血超过一定时间,“应急通道”没有停止,就可能引发机体的连锁反应,带动了不应该转的地方运转,这种“乱套”就会造成相关疾病的发生。缺血的刺激,会带来新的细胞通路的活化,或者会导致原来的细胞通路承担不同的任务,这更体现了生命机理的“动态”。“人们很早就知道了这条通路,但我们的团队首次证明了这条已知通路

与缺血再灌注损伤有关。这也将帮助我们开发出相关疾病的手术辅助用药。”李红良告诉记者。

人体疾病的发生、发展是个复杂的、实时动态的过程,这给基础医学研究者提出了更严峻的考验。随着生活方式的改变,医学亟待解决的问题也更加严峻,高血脂症、高血压、肥胖、糖尿病、高半胱氨酸血症以及一些遗传因素等均可诱导心脏、肝脏、肾脏等主要脏器的疾病发生。

在这次国际学术会议上,与会专家从氧化应激、血管干细胞增殖迁移、线粒体 DNA 损伤等不同角度,分享了各自最新的研究进展,展示了肝脏和心血管疾病防治的潜在新靶点,为寻找更加优化的治疗策略提供了更多可能。

“为了验证该结论,我们构建了多种小鼠模型,在实验中发现,该核孔蛋白的缺失会造成小鼠震颤、行动不稳等一系列类似脱髓鞘的症状。”张亮介绍说,在人为破坏小鼠的髓鞘系统后,缺少这种核孔蛋白的突变小鼠无法快速恢复髓鞘的再生。同时,人为地增加这种蛋白的含量,却能够促进突变小鼠少突细胞的成熟和髓鞘的生成。

该团队进一步采用分子生物学手段研究发现,核孔蛋白能够在核孔复合体周围“招募”转录因子“Olig2”和染色质重塑蛋白“Brd7”,构建一个促进少突细胞分化的转录微环境,帮助少突细胞更快地变得成熟,从而生成髓鞘。

这项研究在国际上首次发现了核孔蛋白 Seh1 在髓鞘再生中的生理功能,为利用核孔蛋白作为靶点设计小分子药物提供了科学思路,对多发性硬化症、视神经脊髓炎等疾病的治疗有着重要的参考意义。该研究工作还得到了厦门大学莫玮教授、美国西南医学中心丰托拉教授的大力支持。

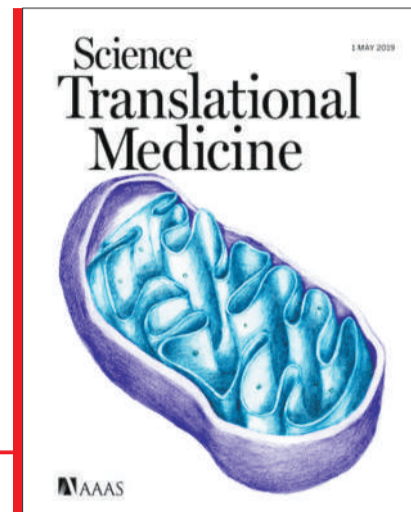
张亮团队在研究中首先发现了一种核孔蛋白——Seh1,该蛋白在少突细胞分化过程中特异性地表达量会增加,而且在少突细胞中人为增加该蛋白的表达量,可以促进细胞的分化和髓鞘的

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

还能干扰免疫T细胞 多发性硬化新药

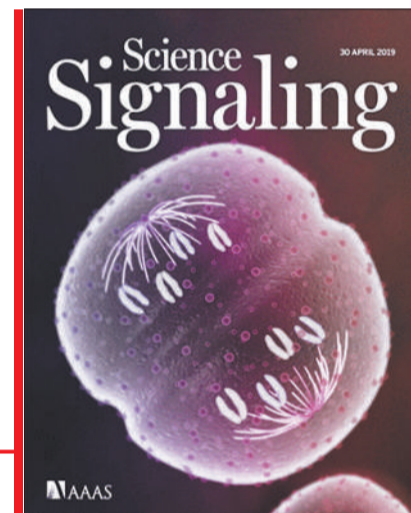
《科学·转化医学》
2019.5.1



激活的T细胞需要重新合成嘌呤,这已被用于自身免疫治疗。德国明斯特大学医学院的路易莎·克洛茨等研究人员,对使用二氢叶酸脱氢酶抑制剂特立氟胺治疗多发性硬化症患者的样本进行了研究。他们发现特立氟胺不会对所有T细胞产生同等影响,并能导致细胞库和亚群分布发生变化。他们还用同一抗原具有更高和更低亲和力的T细胞小鼠模型,对特立氟胺的药效进行了对比研究,结果表明,高亲和力的T细胞优先使用线粒体呼吸,然后被特立氟胺抑制。

满足细胞增殖能量需求 平衡钙离子池

《科学·信号》
2019.4.30



细胞增殖是一个需要能量的过程。在细胞周期中,线粒体融合和线粒体钙离子摄取增加,这两者都与高能化合物三磷酸腺苷(ATP)的产量增加有关。美国爱荷华大学卡佛医学院的奥露哈·科瓦尔等研究人员发现,线粒体钙离子单向转运体(MCU)需要平衡胞浆和线粒体中的钙离子浓度。如果没有线粒体钙离子单向转运体,过量的胞浆钙离子会导致Dp11介导的线粒体分裂,减少ATP的输出,降低细胞增殖。因此,线粒体钙离子单向转运体使得ATP的产生能够满足细胞周期的能量需求。

丹尼索瓦人有多重血统 基因组序列表明

《细胞》
2019.5.2



基因组序列以两种古老的人类(尼安德特人和丹尼索瓦人)而闻名,当他们分散到非洲之外时,它们与解剖学上的现代人类杂交。新加坡南洋理工大学的居伊·雅各布斯等研究人员,在东南亚岛屿和新几内亚的14个岛群的161个新基因组中鉴定出了高度可信的古老单倍型,并发现了与单一的丹尼索瓦人起源不一致的大量DNA片段。相反,现代巴布亚人携带着数百种基因型,来自两种截然不同的丹尼索瓦人血统,这两种血统在35万年前就已经分离了。这些谱系之间的时空结构表明,从这些丹尼索瓦族中有一个种群的人主要发生在华莱士线以东,并一直持续到更新世末期。第三个丹尼索瓦血统出现在现代东亚。这区域图谱表明,远古时代的接触相当复杂,现代人与多个丹尼索瓦族群杂交。

(本版图片除标注外来源于网络)

多发性硬化症有望康复?“唤醒”此蛋白是关键

第二看台

本报记者 谢开飞

我们能够有效地控制躯体和各种肌肉运动,有赖于大脑发出的神经指令能够快速到达目的地。这种快速传导需要神经信号在一种叫做髓鞘的“高速公路”上运行。当髓鞘遭到破坏时,我们机体会出现运动、感觉等多种功能障碍,该“高速公路”还能修复吗?

日前,厦门大学细胞生物学国家重点实验室张亮副教授课题组的一项研究,率先发现了一种影响髓鞘修复的核孔蛋白 Seh1,为髓鞘缺失导致的多发性硬化症、视神经脊髓炎等疾病的研究和防治提供了新思路。论文在线发表于国际权威期刊《神经元》上。

少突细胞是修复髓鞘的“工程队”

据了解,我们大脑、脊髓以及四肢的神经系

统中,大直径神经轴突基本都被髓鞘包裹着,神经信号就在髓鞘的帮助下进行快速传导。髓鞘的缺失会减慢中枢神经系统信息的传递,并影响轴突的生存,临床上引起如多发性硬化症、视神经脊髓炎等疾病。

多发性硬化症作为罕见病的一种,好发于青壮年,患者因中枢神经系统的髓鞘遭到破坏,会出现肢体无力、感觉异常、神经炎等症状。我国多发性硬化症患者确诊周期长,47%的患者不能被立即确诊,38%患者被误诊为其他疾病,全国预计约有3万名患者。现行的治疗方式多以激素配合免疫抑制剂为主,但只能使病情得到缓解,并无有效根治措施,且会带来一定的副作用。

张亮告诉科技日报记者,在我们大脑内,有一支专门用于修建和修复“髓鞘”这种“高速公路”的“工程队”——少突细胞,这种细胞只有成熟以后,才能完成它的职责。而在脱髓鞘相关疾病的患者体内,尽管发现有少突细胞这种“工程队”的存在,但它们似乎并没有进入工作状态,不能快速有效地修复“高速公路”上的

各种破损,也就是髓鞘不能被重新生成,轴突无法被重新包裹。因此,大脑发出的神经指令堵在“高速公路”上,无法到达目的地去指挥各种器官和肌肉的运动。

如何让少突细胞变得成熟,进入工作状态,再生出髓鞘?这在国际上仍是一个尚未解决的重要生物学问题,也是帮助多发性硬化症、视神经脊髓炎等相关患者早日康复的关键。

找到“唤醒”少突细胞的关键蛋白

核孔蛋白是核孔复合体的组成部分,可调节细胞核与细胞内物质的交流沟通。已经发现的核孔蛋白大约有30种,除了组成核孔复合体以外,它们“身兼数职”,其中有几个能帮助调节基因何时何地地被转化为蛋白质。

张亮团队在研究中首先发现了一种核孔蛋白——Seh1,该蛋白在少突细胞分化过程中特异性地表达量会增加,而且在少突细胞中人为增加该蛋白的表达量,可以促进细胞的分化和髓鞘的

生成。

“为了验证该结论,我们构建了多种小鼠模型,在实验中发现,该核孔蛋白的缺失会造成小鼠震颤、行动不稳等一系列类似脱髓鞘的症状。”张亮介绍说,在人为破坏小鼠的髓鞘系统后,缺少这种核孔蛋白的突变小鼠无法快速恢复髓鞘的再生。同时,人为地增加这种蛋白的含量,却能够促进突变小鼠少突细胞的成熟和髓鞘的生成。

该团队进一步采用分子生物学手段研究发现,核孔蛋白能够在核孔复合体周围“招募”转录因子“Olig2”和染色质重塑蛋白“Brd7”,构建一个促进少突细胞分化的转录微环境,帮助少突细胞更快地变得成熟,从而生成髓鞘。

这项研究在国际上首次发现了核孔蛋白 Seh1 在髓鞘再生中的生理功能,为利用核孔蛋白作为靶点设计小分子药物提供了科学思路,对多发性硬化症、视神经脊髓炎等疾病的治疗有着重要的参考意义。该研究工作还得到了厦门大学莫玮教授、美国西南医学中心丰托拉教授的大力支持。

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

