高清肝脏时空图谱出炉！揭示肝再生机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26893.html

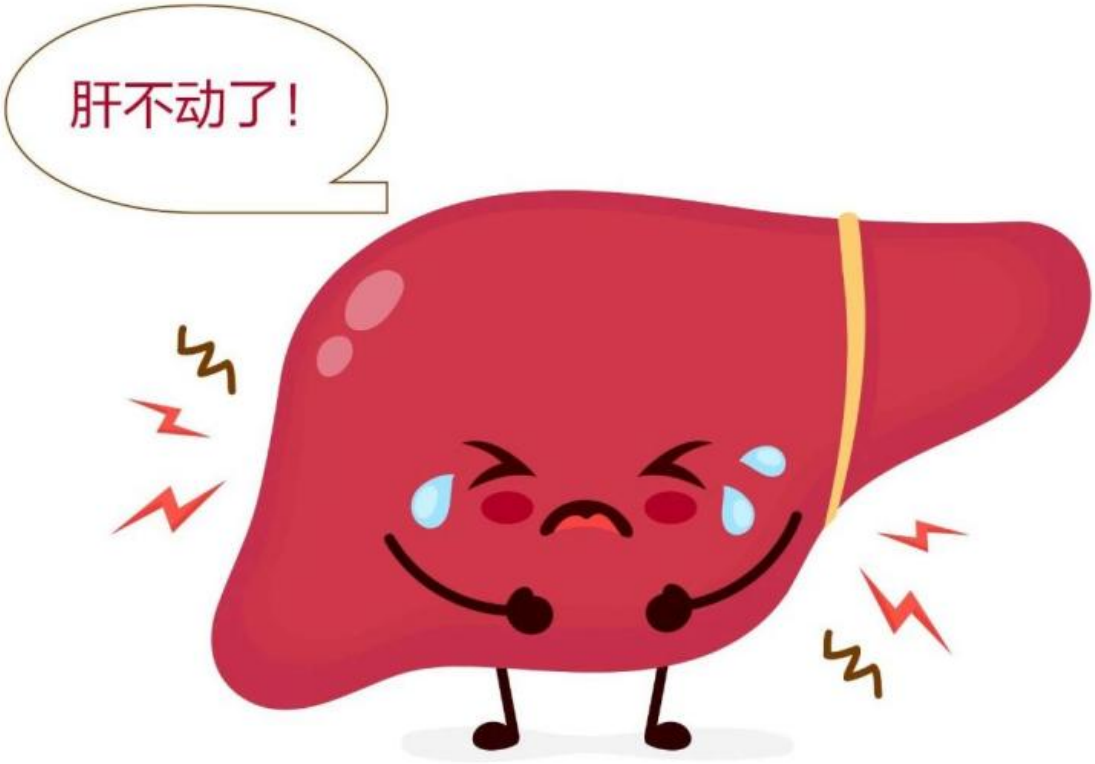
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

高清肝脏时空图谱出炉！揭示肝再生机制。在过度熬夜、吸烟喝酒、高糖高盐饮食等不良习惯日渐常态化的现代生活中，肝脏疾病也呈现出日益严峻的态势。

作为人体的化工厂，肝脏除了解毒功能外，还具备代谢、合成、消化、免疫等多种功能。肝脏作为哺乳动物再生能力最强的实体器官，掌握控制肝细胞损伤与再生的机制对于阐明恶性转化和再生医学具有重要意义。

4月16日，杭州华大生命科学研究院（简称华大）与中国科学院分子细胞科学卓越创新中心主导，联合吉林大学、广州医科大学第五附属医院、山西医科大学、上海科技大学等国内外机构，在《自然—遗传学》同时发表了两篇研究成果。

联合研究团队利用华大自研高精度大视场时空组学技术Stereo-seq和单细胞转录组测序技术DNBelab C4，构建了全面的小鼠肝脏高精度时空图谱，分别揭示了小鼠肝脏稳态的空间分子特征，以及肝部分切除、胆汁淤积损伤与修复过程中的复杂分子机制。两项研究从不同角度解析了肝脏损伤与再生复杂机制，有望为肝脏疾病治疗、肝脏再生与移植提供新的思路和策略。



肝脏示意图 研究团队供图

审稿人认为，两篇研究运用时空组学技术来解析肝脏损伤、再生过程的数据令人印象深刻，以前所未有的纳米级分辨率和整个肝叶水平的大视场数据，捕获了肝脏稳态、损伤和再生过程中的时空动态，对基因组学及肝脏领域研究者都具有极大参考意义。

高清生命照相机 揭示肝再生机制

肝小叶是哺乳动物肝脏结构和功能的基本单元，成人肝脏由50万到100万个肝小叶组成。在每个肝小叶中，血液从门脉区流向中央静脉区，其营养物质、激素、细胞、生长因子等呈现梯度变化，导致肝小叶不同空间位置上的细胞具有不同的生物学功能。

以往的研究中，想要获取肝脏细胞原位的形态信息，大多通过组织切片染色的方式进行，但难以在细胞水平上解析基因的表达变化。近年来，快速发展的单细胞组学技术可以获得器官组织内部不同细胞类型的基因表达信息，但需要将细胞从组织中分离出来，这一过程会丢失细胞的空间信息。论文第一作者、杭州华大生命科学研究院副研究员许江山说道。

华大生命科学研究院作为时空组学领域的重要推动者之一，在2020年公开发布了自主研发的时空组学技术Stereo-seq。该技术突破了分辨率和检测组织大小的限制，就像超高清的生命照相机，实现了器官和生命全景分子细胞图谱的绘制。

基于时空组学技术，由杭州华大生命科学研究院主导，联合吉林大学、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、广州医科大学第五附属医院、山西医科大学、IRCCS-Istituto Tumori、汉诺威医学院等机构，探索了肝脏稳态和肝部分切除再生的机制。

首先，研究团队对正常的肝脏和70%切除之后的肝脏开展研究，以纳米级别的空间分辨率构建了连续的肝小叶网络，揭示了小鼠稳态肝脏中的细胞类型、基因表达和微环境信号的空间特征，以及部分肝切除后对应的时空动态变化如何协调准确的肝再生。

我们在门静脉-中央静脉轴上解析了不同位置肝细胞的基因功能分布特征，并识别出一系列具有区域化分布的基因。许江山表示，这一发现将帮助研究人员更好地认识肝脏疾病的空间易感性差异。

此外，研究团队首次发现肝脏中存在约50至200微米的免疫微结构，对其进行了定位并解析了其中的免疫细胞组成，发现主要由T细胞和单核细胞组成。研究团队推测其可能是肝脏免疫响应的特殊机制，可协助肝脏抵御外源细菌或抗原。这一发现丰富了对肝脏免疫微环境的认识。

通过对70%切除后的肝脏再生过程进行分析，研究团队发现并验证了一系列参与肝脏分区维持的关键转录因子，并阐明了肝再生过程中代谢及细胞间调控网络在空间上的协调机制。

该文章共同通讯作者、杭州华大生命科学研究院副研究员赖毅维表示：本次研究充分结合了分子细胞卓越中心在肝脏再生领域的前期研究积累，以及华大在时空组学等前沿技术方面的优势，为正确理解肝脏稳态和再生提供了丰富的数据资源，为未来进一步探究哺乳动物肝脏生理和功能障碍研究奠定了重要基础。

探索不同损伤再生模型 全面构建肝脏图谱

在另一项研究中，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心惠利健研究员团队联合杭州华大生命科学研究院，以细胞水平的空间分辨率构建了小鼠胆汁淤积损伤与再生的时空转录组图谱，揭示了该过程中的损伤响应和微环境信号的时空动态变化特征。

胆汁淤积是由于胆汁分泌及排泄障碍引起的，严重时可能导致胆囊炎、肝硬化、肝衰竭等系列疾病的发生。此前研究发现，胆汁性淤积损伤后，门静脉区肝细胞会重编程为肝祖样细胞，贡献肝脏再生，随着损伤结束后，肝脏修复起始，肝细胞大量增殖，这一现象主要发生在中央静脉区，但控制这种增殖的机制尚不明确。

在此项研究中，研究团队采用药物诱导小鼠肝脏损伤，模拟人类胆汁性淤积损伤的病症，其区域特异性主要表现为门静脉周围发生损伤，而中央静脉附近没有出现损伤。通过对门静脉区区域的空间互作进行分析，研究团队发现胆管细胞在胆汁淤积损伤下充当信号枢纽，参与整合门静脉区微环境中的细胞互作，与该区域免疫细胞重塑和肝细胞重编程高度相关。

借助时空组学技术，研究团队揭示了肝细胞重编过程中肝祖样细胞的两种亚型，其中一种亚型在向胆管分化的轨迹上更为接近胆管区域。此外，我们还发现了能够限制肝细胞增殖的重要因子，为解析肝脏区域性损伤以及胆管相关疾病的治疗提供了新的视角和可能的新靶点。论文共同第一作者、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心博士生吴柏华表示。

这项研究构建了胆汁淤积损伤与再生的时空转录组图谱，强调了胆管介导的信号在整个过程中的核心作用。不仅为理解区域性肝损伤提供了宝贵的数据资源，也为促进胆汁淤积下的肝细胞再生提供了潜在的干预策略。

两项研究分别采用部分肝切除和药物诱导的肝脏损伤方式开展，研究发现互为补充，在不同的层

面回答了肝脏损伤再生的问题，共同构建了一个全面的肝脏参考图谱。惠利健表示，这些成果后续可用于发现区域性肝脏损伤再生中的潜在机制和靶点，也为研究其它具有异质性分布的组织在损伤与再生过程中的复杂机制提供了新的研究范式。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41588-024-01687-w

https://www.nature.com/articles/s41588-024-01709-7

作者：许江山等 来源：《自然—遗传学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发