Wenn Sauerstoff bestimmt, ob eine Gliedmaße nachwächst

Can Aztekin und sein Team haben herausgefunden, wie die Wahrnehmung von Sauerstoff erklären kann, warum Amphibien Gliedmaßen regenerieren und Säugetiere nicht.
Forschende zeigen, dass Säugetiere nach einer Verletzung kurzzeitig regenerative Programme aktivieren, diese jedoch zu schnell wieder abschalten. Eine Veränderung der Sauerstoffwahrnehmung hält die Zellen in einem reparaturbereiten Zustand.

Auf den Punkt gebracht

- **Sauerstoff als Schalter für Regeneration:** Niedrige Sauerstoffwerte aktivieren bei Säugetieren die frühe Phase der Regeneration von Gliedmaßen, indem sie das Protein HIF1A stabilisieren. Dies fördert eine rasche Wundheilung und regt die Aktivierung von Genen an, die für die Regeneration erforderlich sind. Bei normalen atmosphärischen Sauerstoffwerten wird HIF1A destabilisiert, wodurch diese Regenerationsreaktion schnell zum Erliegen kommt.

- **Verborgene Regenerationsfähigkeit bei Säugern**: Wenn der Sauerstoffgehalt gesenkt oder HIF1A stabilisiert wird, heilen die Wunden bei Mäuseembryonen schnell und erste Anzeichen für den Wiederaufbau von Gliedmaßen sind sichtbar. Dies deutet darauf hin, dass Säugetiere möglicherweise nicht dauerhaft unfähig sind, Gliedmaßen zu regenerieren, sondern bestimmte Umweltbedingungen benötigen, um dieses Potenzial freizusetzen.

- **Der entscheidende Unterschied liegt in der Sauerstoffwahrnehmung**: Regenerationsfähige Tiere wie Froschkaulquappen halten ihre HIF1A-Aktivität stabil und bleiben auch in sauerstoffreichen Umgebungen in einem regenerativen Zustand. Im Gegensatz dazu reagiert das Gewebe von Säugetieren, einschließlich des Menschen, stark auf Sauerstoff. Durch Manipulation des Sauerstoffsensors kann dieses Regenerationsprogramm reaktiviert werden, was die Möglichkeit eröffnet, zu testen, ob die Regeneration von Gliedmaßen bei Säugetieren eines Tages möglich sein könnte.

Einige Tiere können nach dem Verlust von Körperteilen diese wieder nachwachsen lassen. Salamander und Froschkaulquappen können nach einer Amputation ganze Gliedmaßen neu bilden. Säugetiere können das nicht. Seit Jahrzehnten versuchen Biologen zu verstehen, warum das so ist.

Die Regeneration von Gliedmaßen beginnt mit der Wundheilung. Nach einer Amputation müssen die Zellen am Ort der Verletzung die Wunde schnell verschließen und sich in regenerative Zellen verwandeln. Bei Amphibien funktioniert das reibungslos. Bei Säugetieren stockt der Prozess frühzeitig. Die Wunde schließt sich nur langsam, und die Narbenbildung nimmt überhand und verhindert so die Regeneration.

Ein wesentlicher Unterschied liegt in der Umgebung. Amphibienlarven entwickeln sich im Wasser, wo der Sauerstoffgehalt geringer ist als in der Luft. Zudem leben viele regenerationsfähige Arten in einer aquatischen Umgebung. Das Gewebe von Säugetieren hingegen ist nach einer Verletzung typischerweise höherem Sauerstoffgehalt ausgesetzt. Unklar war bisher, ob dieser Unterschied direkt die Regeneration beeinflusst oder nur eine Folge der Lebensweise ist.

Ein Team um Can Aztekin (jetzt am Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft in Tübingen, davor an der École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL)) hat herausgefunden, dass Sauerstoff eine entscheidende Rolle bei der Regeneration von Gliedmaßen spielt. Durch den Vergleich von abgetrennten Gliedmaßen von Froschkaulquappen und Mausembryonen fanden die Forscher heraus, dass die Art und Weise, wie Zellen Sauerstoff wahrnehmen, darüber entscheidet, ob die Regeneration überhaupt beginnen kann.

Eine latente Regenerationsfähigkeit

„Bisher hat sich die Forschung auf auf Amphibien konzentriert, und Regeneration bei Säugetieren wurde nur selten in vergleichbarer Weise experimentell untersucht", sagt Aztekin. „Obwohl viele Studien gezeigt haben, dass regenerationsfähige Arten wie Amphibien und Säugetiere ähnliche Gene besitzen, was darauf hindeutet, dass Säugetiere eine latente

Regenerationsfähigkeit besitzen, blieb unklar, ob Gewebe von Säugetieren diese Programme zur Regeneration von Gliedmaßen tatsächlich aktivieren können und was sie daran hindert."

Die Forschenden amputierten die sich noch entwickelnde Gliedmaßen von Froschkaulquappen und Mausembryonen und kultivierten diese, unter kontrollierten Sauerstoffbedingungen, außerhalb des Körpers. Der Sauerstoffgehalt wurde gesenkt, um der aquatischen Umgebung zu entsprechen, oder auf einen Wert ähnlich wie in der Luft angehoben.

Sie verfolgten, wie die Zellen reagierten, indem sie die Wundheilung, Zellbewegung, Genaktivität, den Stoffwechsel und die epigenetischen Veränderungen, einschließlich der Veränderungen der DNA-Verpackung, gemessen haben. Dabei stand das Protein HIF1A im Fokus, das als zellulärer Sauerstoffsensor fungiert. Bei niedrigen Sauerstoffgehalt wird HIF1A stabil und aktiviert Prozesse, die die Voraussetzungen für Wundheilung und Regeneration schaffen.

Eine Veränderung im Zellverhalten

Die Senkung des Sauerstoffgehalts hatte eine deutliche Auswirkung auf die Gliedmaßen von Mausembryonen. Bei reduziertem Sauerstoffgehalt verlief die Wundheilung schneller und die Zellen zeigten Merkmale dafür, dass ein Regenerationsprogramm angefangen hat. Die Stabilisierung von HIF1A hatte ähnliche Auswirkungen, selbst wenn der Sauerstoffgehalt hoch war. Bei niedrigem Sauerstoffgehalt veränderte sich auch das Zellverhalten: Die Hautzellen wurden mobiler und veränderten ihre mechanischen Eigenschaften. Der Stoffwechsel verlagerte sich auf die Glykolyse, ein Prozess, der nur bei niedrigem Sauerstoffgehalt abläuft. Gleichzeitig verschoben sich die chemischen Markierungen auf DNA-assoziierten Proteinen, um die Aktivierung von regenerationsbezogenen Genen zu begünstigen.

Froschkaulquappen verhielten sich anders. Ihre Gliedmaßen regenerierten sich effizient über einen weiten Bereich von Sauerstoffkonzentrationen, sogar bei Werten, die weit über denen liegen, die normalerweise in der Luft vorkommen. Molekulare Analysen zeigten, dass ihre Zellen die HIF1A-Aktivität auch bei erhöhtem Sauerstoffgehalt stabil halten, weil Gene, die diesen Signalweg normalerweise abschalten, nur in geringem Maße exprimiert werden.

Beim Vergleich von Datensätzen von Fröschen, Axolotl, Mäusen und Menschen fand das Team ein einheitliches Muster. Regenerationsfähige Amphibien haben eine reduzierte Sauerstoffwahrnehmung und Regenerationsprogramme können daher eingeleitet und aufrechterhalten werden. Bei Säugetieren ist es genau andersrum. Ihre Zellen reagieren stark auf den Sauerstoffgehalt und schalten Regenerationsprogramme daher bald nach einer Verletzung ab.

Eine neue Perspektive auf eine jahrhundertealte Frage

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Gliedmaßen von Säugetieren in frühen Stadien ein latentes Regenerationspotenzial besitzen, das davon abhängt, wie die Zellen auf Umweltsignale wie Sauerstoff reagieren. Dies bedeutet, dass eine Anpassung der Sauerstoffsensorik eines Tages die Wundheilung oder die Regenerationsfähigkeit beim Menschen verbessern könnte.

Wichtig ist, dass die Ergebnisse die Aktivierung regenerativer Mechanismen bei Säugern zeigen, nicht jedoch den vollständigen Nachwuchs einer voll ausgebildeten Gliedmaße. Obwohl die Studie nicht behauptet, dass eine Regeneration von Gliedmaßen bei Menschen unmittelbar bevorsteht, zeigt sie doch, dass Unterschiede, die einst als feststehend zwischen Arten galten, vielmehr davon abhängen könnten, wie Zellen auf ihre Umgebung reagieren.

„Wir sind sehr begeistert über unsere Ergebnisse", sagt Aztekin. "Durch den direkten Vergleich von Arten, die sich regenerieren können und solchen, die sich nicht können, bieten wir eine neue Perspektive auf eine jahrhundertealte Frage. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Regenerationsprogramme in Säugetierzellen aktiviert werden können, und zeigen einen klaren, überprüfbaren Weg zur gezielten Regeneration von Gliedmaßen bei erwachsenen Säugetieren auf".

Publikation:

Georgios Tsissios, Marion Leleu, Kelly Hu, Alp Eren Demirtas, Hanrong Hu, Sabrina Vinzens, Toru Kawanishi, Evangelia Skoufa, Atharva Valanju, Alessandro Valente, Lorenzo Noseda, Haruki Ochi, Antonio Herrera, Selman Sakar, Mikiko Tanaka, Sara A. Wickström, Fides Zenk, Can Aztekin.
Species-specific oxygen sensing governs the initiation of vertebrate limb regeneration.
Science April 2026, DOI: 10.1126/science.adw8526

Pressemitteilung

09.04.2026
Quelle: Friedrich-Miescher-Labor I Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Weitere Informationen

Dr. Can Aztekin

Max Planck Forschungsgruppenleiter
E-Mail: can.aztekin(at)tuebingen.mpg.de

- Friedrich-Miescher-Labor - Max-Planck-Gesellschaft