遗传发育所等在胚胎发育图式建立的时空调控规律研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14869.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！

生命体的构建始于胚胎发育，其调控高度动态复杂。发育图式（developmental patterning）如何建立，即受精卵产生的各个细胞如何获得特定命运，并建成形态功能完备的组织器官，是胚胎发育的核心问题。20世纪70年代至80年代，发育生物学家John Sulston绘制秀丽线虫全部体细胞的发育起源和谱系关系，首次揭示了多细胞动物整个发育过程的细胞图谱（cell atlas），在单细胞水平系统地刻画了发育图式建立过程，线虫也成为高精度解析发育动态调控的先导模式动物。

相比清晰全面的细胞图谱，其内部的分子动态调控过程仍有待深入研究，切入点是阐明各个细胞在各个时刻的基因表达和调控。当前，单个细胞的转录组测定已成为可能，而如何将转录组与细胞身份精确对应，达成单细胞注释精度仍然困难。如何进一步提高表达分析的时间精度和维度，实现原位、实时、连续地解析蛋白的动态变化也有待探索。7月26日，*Nature Methods*在线发表了中国科学院遗传与发育生物学研究所杜茁研究组在转录因子单细胞蛋白动态表达和命运图式建立调控规律解析研究的新进展（*A 4D single-cell protein atlas of transcription factors delineates spatiotemporal patterning during embryogenesis*）。聚焦发育调控关键基因——转录因子，该研究构建了数百个可指示蛋白动态表达的荧光报告品系，综合活体成像、细胞鉴定、实时谱系追踪、单细胞荧光定量分析，在原位、4D、单细胞水平解析了转录因子在各个细胞的蛋白动态表达。该研究采用非损伤方式，通过成像和细胞追踪对细胞身份予以精确判定，并系统整合多个蛋白的单细胞表达水平，实现了真正意义上的单细胞注释精度的蛋白动态表达解析。

利用该图谱，该研究首先多维度解析了细胞命运图式建立的分子调控框架。研究显示，转录因子在四个层级（谱系来源、体轴定位、细胞类型、发育时间），通过时间和空间上的部分重叠和交错组合，逐步赋予不同细胞各异的调控状态。每个层次的区分均涉及多个表达部分相似的不同转录因子，赋予调控过程的高度稳固型，计算模拟显示去除数十个转录因子仅对图式建立的精确度造成有限影响。该结果初步揭示了复杂的命运图式逐级建立过程的调控逻辑。

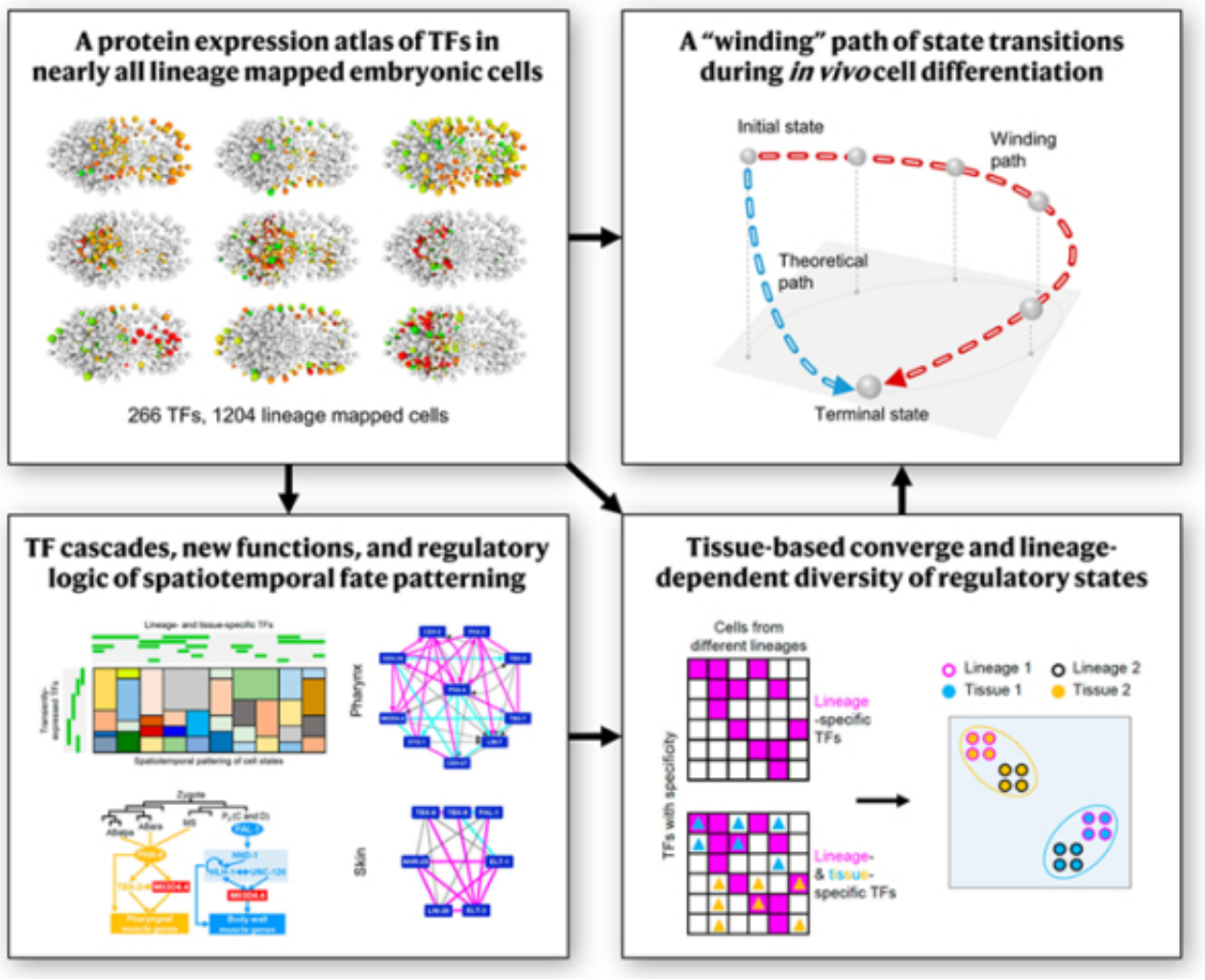
为理解转录因子发育功能，科研人员整合了单细胞表达相似性和基于实验数据的转录因子-靶基因信息，构建了时空特异性调控回路，涵盖161个发育时空模块中8000多个转录因子间调控关系，并基于此揭示了经典调控基因的新功能和新发育调控过程。例如，研究发现ELT-1/GATA3除了经典的调控表皮细胞命运之外，同时控制同谱系神经前体细胞的命运，提示ELT-1功能的实质为在谱系层级同时调控表皮和神经命运。在另一分析中，研究揭示了M03D4.4/VEZF1在肌肉亚型细

胞的趋同分化中的关键功能，体壁和咽喉肌肉细胞不同的上游调控信号汇聚于M03D4.4，通过将之激活并与之协同发挥功能，调控肌肉功能基因从而介导了位于躯体不同部位，具有不同发育起源的同类型细胞的趋同分化过程。因此，高精度“ 表达启示型 ”（expression-informed）研究范式可高效解析发育调控。

高时空精度的分子与细胞图谱的整合，为模拟和解析细胞调控状态与细胞命运的动态关系提供帮助。该研究系统探究了调控状态的多样性和复杂性。研究表明，状态随谱系展开首先高度差异化，尽管同类组织细胞在随后发生趋同，仍呈现高度的依赖于谱系来源的状态多样性。因此，细胞的发育历史对其最终功能的塑造起着重要影响，而谱系的组织方式决定了同类细胞状态及功能的多样性。研究进一步发现，细胞调控状态随发育持续变化，直至终末分裂，其转变轨迹高度非定向，提示Waddington发育地貌蜿蜒曲折，细胞历经多个中间状态，通过长时间的“ 绕路 ”到达终点。

综上，该研究为解析胚胎发育的分子调控规律提供了完整、精确和标准化的参考信息，为“ 表达启示型 ”基因发育功能研究、调控状态-功能定量生物学研究、单细胞-全胚胎-多维度系统生物学研究奠定基础。对于“ 高等 ”模式动物，单细胞分析或为一新兴领域，而线虫发育生物学进入单细胞时代已逾40载。研究提示，即便是仅由千余个细胞构成的“ 简单 ”生物，对其发育调控动态性、多样性和复杂性的认知才刚刚开始。

*Nature Methods*在News Views栏目同期发表评述文章*The long and winding road of development: a coordinated song of transcription factors*，对该工作进行推介。研究工作得到中科院战略性先导科技专项（B类）、国家自然科学基金和分子发育生物学国家重点实验室的资助。北京生命科学研究所参与部分工作。



转录因子单细胞蛋白表达动态图谱揭示发育命运图式建立的分子调控基本框架

研究团队单位：遗传与发育生物学研究所

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