
科研人员开发新工具实现对细胞命运动态变化过程的定量研究

作者：writer 来源：爱科学

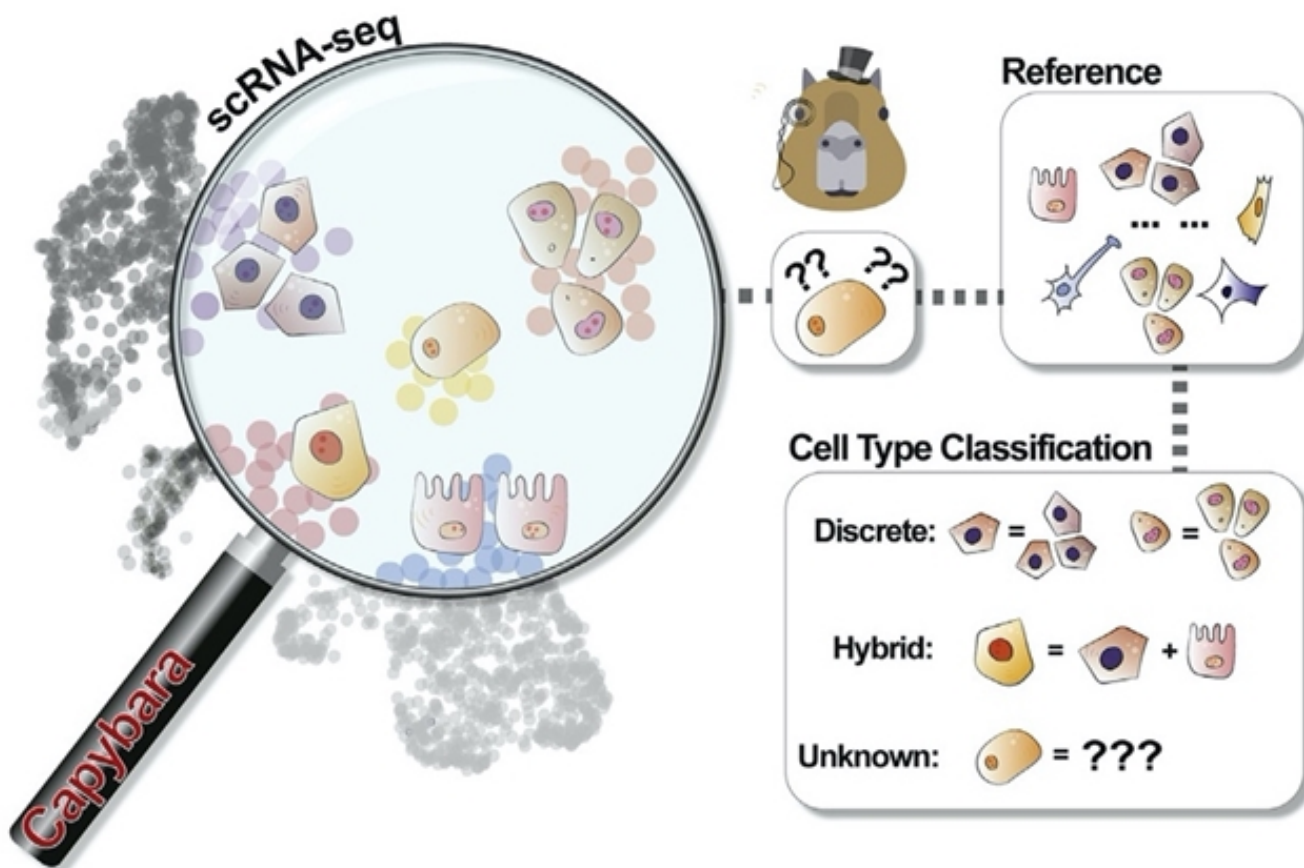
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17905.html>

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！

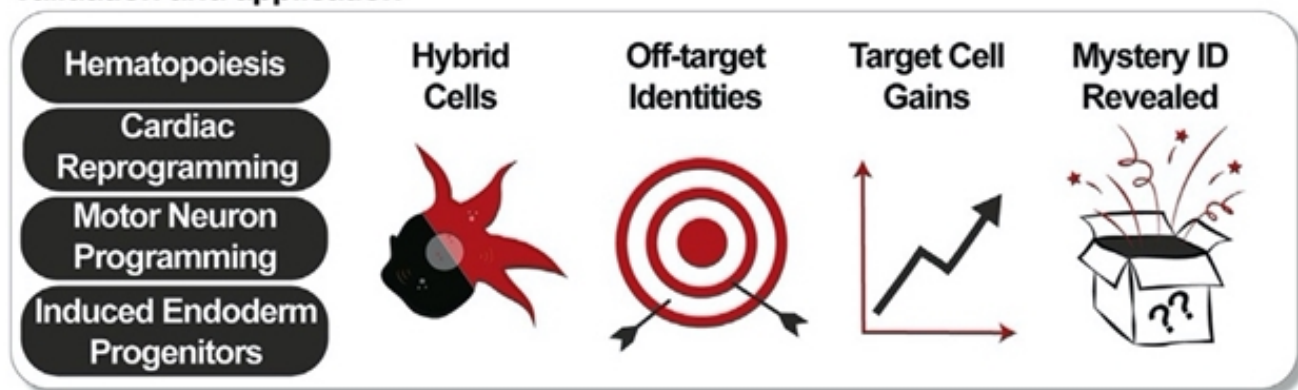
科研人员开发新工具实现对细胞命运动态变化过程的定量研究。在再生医学领域中，对于干细胞分化和细胞重编程的研究十分重要，其中对细胞状态的准确推测和定义是尤为关键的一步。以往，研究者通过批量测序（bulk RNA-seq）数据揭示了从多能状态诱导或直接重编程得到的细胞仍处于发育不成熟或脱靶的状态，但由于细胞命运转化是一个连续的过程，批量（bulk）数据难以捕捉到细胞之间微妙的异质性。随着单细胞测序技术的普及，基于单细胞转录组信息和染色体开放程度对细胞进行归类的技术层出不穷；然而现有的细胞分类的算法大部分致力于将细胞分成独立的类型，而非考虑连续性的状态改变，因此在发育、疾病发生和重编程之类连续发展的过程中对细胞类型的判断依然十分具有挑战性。

2022年3月29日，美国圣路易斯华盛顿大学Samantha

Morris研究组在《细胞—干细胞》发表论文，题为Capybara: A computational tool to measure cell identity and fate transitions。研究组开发了名为Capybara的计算工具，Capybara假设样本和参考类型之间的线性关系，基于scRNA-seq信息，利用二次规划给每个细胞分配概率分数，并由此将细胞分成单类或混类细胞，实现了对细胞命运动态变化过程的定量研究。

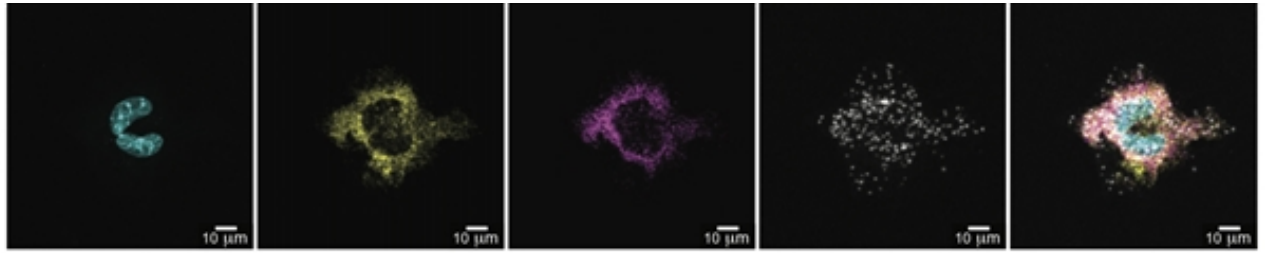


Validation and application



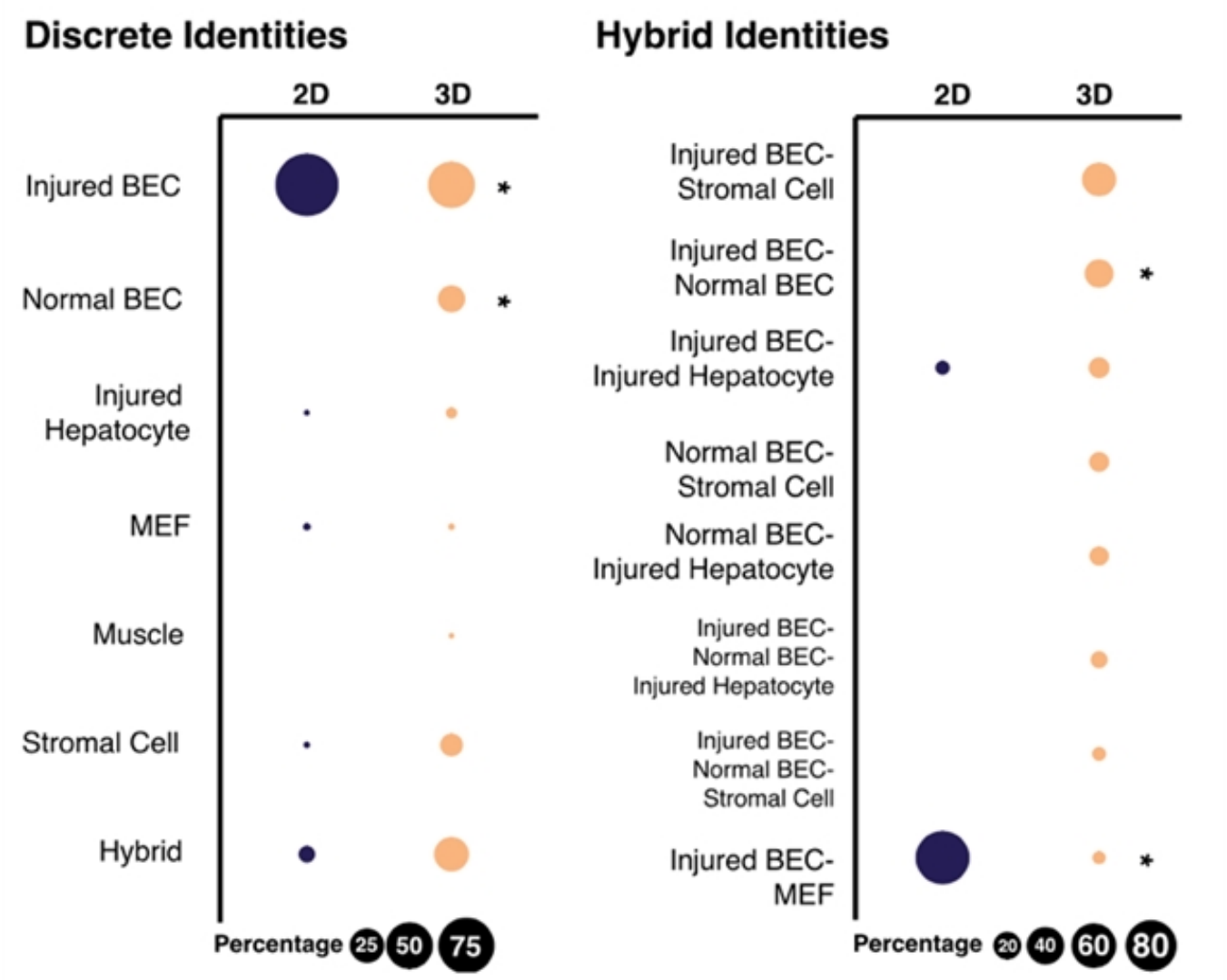
为了对cappybara方法的进行检测，作者们首先将这个方​​法应用在造血系统（hematopoiesis）里来验证单类细胞归类的准确性，并且利用伪时间算法和细胞追踪的scRNA-seq数据，作者们验证了混类细胞的生物相关性。再者，在非生理的体外心肌细胞重编程的系统里，cappybara找到了一个主要的混类细胞群，介于心室肌细胞和心房肌细胞之间。通过心肌细胞特定的蛋白染色和RNA染色，作者们进一步证明混类细胞的存在。

Atrial-ventricular
hybrid



此外，作者们用capybara来比较体外干细胞到运动神经元的编程与体内运动神经元发育做比较，发现体外编程可以同时产生脊柱内腹侧与背侧的神经细胞，且指向运动神经细胞特异性低。考虑到体内发育要求细致的信号分子来指定脊柱内的每个神经类型，作者们猜想利用retinoic acid（RA）或者/和 sonic hedgehog（Shh）可以提高编程结果以及其特异性，并且发现加入RA可以将运动神经细胞产出提高至少4倍并且降低其他脱靶细胞类型。

最后，作者们将capybara的应用延伸到成纤维细胞到内胚层前体细胞的重编程中，来寻找诱导后的细胞对应的体内细胞类型。Capybara发现诱导的内胚层前体细胞与受伤的肝内胆管表皮细胞相似。根据这个猜想，作者们用3D细胞培养发现这些细胞可以重组成类似胆管分枝的形状，并且通过scRNA-seq看单类和混类细胞，在3D培养中这些细胞可以从受伤状态变成正常表皮细胞，进一步证明这类细胞的相似性。



总的来说，由于稀缺性和瞬态性，混类细胞的特征很难被刻画。基于高通量 scRNA-seq 数据，Ca

pybara建立了一种评估混类细胞的方法，有助于发现发育过程和细胞重编程中未知的祖细胞类型和细胞过渡状态。通过分析混类细胞，科学家可以更好得控制细胞类型之间的双向转换，控制细胞群体大小的波动，或者发现获得新细胞种类的途径，继而成功实现细胞谱系重编程。（来源：科学网 孔雯珺 傅宇恒 杨雪）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.03.001>

作者：Samantha Morris等 来源：《细胞—干细胞》

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](https://www.iikx.com)转发