

---

# 百万线虫细胞研究揭示胚胎发育具有纠错潜能

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19371.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！

百万线虫细胞研究揭示胚胎发育具有纠错潜能。



线虫胚胎发育之路。从中心到外缘胚胎细胞不断分裂，走向成熟。 杜茁团队供图

生命发育往往并非一帆风顺。很多胚胎在不同发育阶段都会出现各个种类、不同程度的细胞行为异常，但这并不会影响胚胎的最终存活。其背后原因是什么呢？

利用单细胞高精度实时追踪技术对秀丽线虫胚胎细胞进行追踪研究，中科院遗传与发育生物学研究所研究员杜茁团队发现：胚胎发育具有的纠错潜能，可赋予生物学过程稳固性。相关研究7月25日在线发表于《细胞系统》杂志。

这项研究引人注目，利用活体成像分析了超过百万个线虫胚胎细胞在750个基因敲降条件下的细胞表型，凸显了发育系统的高度稳固性。一些研究结果具有高度原创性。一位审稿人如是评价。

敲敲敲中转变思路

一开始，杜茁和团队并不是奔着胚胎发育如何纠错去研究的，他们只是想系统地了解线虫一部分基因的表型（个体形态、功能等表现）。

上世纪七八十年代，科学家揭示了线虫这个多细胞动物整个发育过程的细胞图谱，使其逐渐成为高精度解析发育动态调控的先导模式动物。但参与调控发育的基因功能尚未完全阐明。

为此，杜茁团队计划用基因敲降来了解一部分保守基因的系统表型。在生物学研究中，敲除是让目标基因完全不存在，涉及构建突变体周期比较长；敲降则是目标基因仍然存在，但表达量减少

---

，通过RNA干扰技术研究效率比较高，并且在线虫尤有效，被广泛采用。研究通讯作者杜茁向《中国科学报》解释。

敲降数百个基因的功能对于研究团队来说，并非难事。杜茁表示，其难点在于如何细致、精确地了解胚胎发育过程中一个基因的表型。发育是个连续、动态的过程，连续观测以及高时空分辨率地进行表型分析是件耗时费力的活。

特别是，表型的细微变化是肉眼无法观察到的复杂过程。研究团队每做一次敲降就要做一次成像，敲除数百个基因需要上千次成像和分析，而且需要覆盖到各种细胞，以此获得表型组数据。

这也是以往相关研究很难推进的原因，因为没有相应的数据去判断表型变化过于主观。杜茁说。

为此，研究团队建立了一套高精度细胞追踪方法，利用蛋白荧光标记和四维实时活体成像技术，对线虫胚胎在细胞层面的发育进行原位、实时、连续且大规模地跟踪。通过与未敲除基因的线虫进行比较，他们希望了解发育过程中的某个阶段，基因敲降是否会发生表型变化，以及发生了怎样的变化。

他们用三年多的时间不断采集、分析数据，不断发现一些基因敲降后的表型时有时无——不同时间节点一开始出现的表型（即细胞异常）后来却消失了。例如在线虫胚胎某一发育阶段，特定细胞的定位出现显著偏差，但其分裂后的子代细胞定位却恢复了正常。同时，线虫基因表达具有极强的时间特异性，当细胞分裂时间发生延迟，理论上可导致基因表达的相对提早。然而很多情况下这并未发生。

早期的胚胎发育错误，为什么晚期不存在了？这让杜茁和团队意识到，胚胎发育可能具有主动纠错功能。

随着相关数据不断积累，做完约750个基因敲降后，研究团队走上了另一个思路：系统研究胚胎发育是否会纠错以及如何纠错。

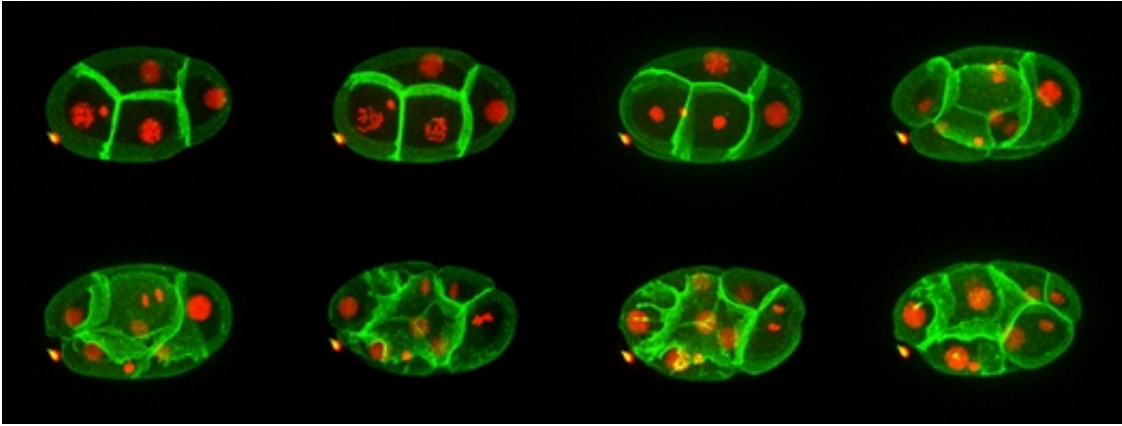
### 从险象环生到化险为夷

所谓稳固性，即生物体在一定的遗传和环境扰动条件下具有维持其状态相对正常的能力，这对应对遗传突变和适应环境改变具有重要意义。研究第一作者、杜茁团队博士后肖龙解释说。

既往研究表明，很多分子机制都可赋予生物学过程稳固性，如基因表达随机性、基因功能剂量补偿、反馈调控等。但多细胞生物的发育等复杂过程受到多层次调控，在细胞、组织、器官及个体水平等层面的稳固性的表现形式和调控方式仍有待系统研究。

为探究单个基因功能的扰动在多大程度上可诱发细胞的发育行为异常，研究团队量化了胚胎发育在约750个基因功能部分失活条件下的单细胞分辨率时空发育表型组。结果发现胚胎发育过程可谓险象环生：超过半数基因其功能的部分缺失可导致显著的细胞行为异常。

据介绍，线虫有约20000个基因，胚胎发育产生了千余个细胞，此次研究涉及到线虫胚胎的一半细胞。作者表示，由于此次RNA干扰仅实现有限的敲降，且研究并未覆盖全部细胞的全部表型，表明单个保守基因功能的丧失可时常诱发特定细胞的发育异常。



生命不息，变化不止。图为线虫胚胎早期细胞几次分裂过程。 杜茁团队供图

研究发现，相关发育异常存在于细胞周期长度、分裂异步性、不对称分裂、神经分化报告基因表达状态、细胞分裂角度及空间定位等方面。这说明分子调控网络虽然整体稳固，但却可时常在特定细胞被‘攻破’，出现异常，并潜在威胁胚胎发育。肖龙说，这一发现还说明分子调控网络的功能性和稳固性存在相互制衡，难以两全，不同的细胞有着不同的抉择。

出人意料的是，这项研究发现很多孵化的胚胎携带了大量细胞层面的表型异常。一位审稿人说。他同时表示，这项研究的亮点是针对稳固性调控的新机制开展了分析，发现早期细胞的多种异常往往能通过多种方式在晚期胚胎被修正。

那么，胚胎发育中的表型异常如何化险为夷呢？研究发现，它可以通过多种方式纠正与缓和。作者主要研究了其中三种方式。

首先，发育是一个不断传承和发展的动态过程，一时错不代表永远错。如细胞分裂时间的改变、基因表达的异常及细胞空间定位的异常等，一定比例的当代细胞的行为异常可在其子代细胞中被缓解或消除。

其次，一种细胞行为异常所带来的潜在影响通过改变另一行为而缓解。如当细胞分裂时间发生延迟时，基因表达的时间可保持与延迟的细胞分裂协调，在一定程度上消除有害隐患。

此外，研究定义了发育起源和功能上相关的细胞集群，发现多细胞性和细胞社会性有助于缓解细胞行为的异常。例如，即便部分细胞的空间定位发生了严重异常，细胞集群会通过内部调整使细胞排布倾向于整体正常，保持细胞状态相对稳定。

这些发现每个都十分有趣和有意义。上述审稿人说，特别是细胞位置虽然发生整体变化，但在功能相关的细胞内部却相对正常，提示功能相关的细胞具有保护细胞位置相对正常的机制。

化随机应变为主动出击

发现胚胎具有纠错机制有何意义呢？肖龙表示，虽然线虫发育过程中细胞的行为和命运长期被认为高度固化和恒定，这项研究则表明即便是采用固定发育程序的线虫胚胎细胞仍然具有较高的可

---

塑性，并可用于应对发育异常。

像杜茁实验室既往工作一样，这样高质量的创新研究数据为线虫胚胎发育研究，乃至更为广泛的发育稳固性研究提供了有价值的信息。另一位审稿人说。

杜茁希望，通过研究胚胎发育如何随机应变应对表型错误，能够对疾病复杂性的认知产生帮助，未来助力对一些疾病治疗的主动出击。例如，携带同一致病突变的人群中往往有些个体并未表现出疾病表型，是否是这些个体中细胞层次的补偿机制参与致病效应的纠正，从而出现出表型不完全外显现象？对这些可能性进行探究也许有助于一些疾病的治疗。另外，细胞集群有助缓解细胞行为的异常，是否可以通过强化这种协调机制实现一些疾病表型的缓解？

不过，他坦言，目前距离这一步仍然较远。当前的研究仅初步揭示了多种形式的应对细胞发育行为异常的可能策略，拓展了关于发育稳固性多层次调控的认知。细胞如何感知行为异常？如何诱发不同类别的补偿行为？分子和细胞如何参与其中？这些问题仍有待进一步探索。

杜茁研究组博士后肖龙为论文第一作者，范渡长江、齐欢和丛俞林对研究有重要贡献，杜茁研究员为本文通讯作者。该研究得到了科技部重点研发计划、国家自然科学基金及中国博士后科学基金的资助。（来源：中国科学报 冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cels.2022.07.001>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：[shouquan@stimes.cn](mailto:shouquan@stimes.cn)。

作者：杜茁等 来源：《细胞系统》

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