遗传发育所揭示胚胎细胞具有广泛的纠错潜能以增强发育稳固性

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/19450.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，称为稳固性（Robustness），对于应对遗传突变和适应环境改变具有重要意义。既往研究揭示了多种可赋予生物学过程稳固性的分子机制，包括平行（功能类似）调控通路、基因表达随机性、基因功能剂量补偿、反馈调控、基因网络拓扑结构特性等。然而，多细胞生物的复杂过程（如发育）受到多层次调控，稳固性在其他层级（细胞、组织、器官及个体水平）的表现形式和调控方式有待系统研究。中国科学院遗传与发育生物学研究所杜茁研究组以线虫胚胎发育为模型，结合实验和定量分析，探究并初步证实了多细胞生物存在广泛的细胞层次错误缓冲能力，增强了发育稳固性。7月25日，相关研究成果以*Defect-Buffering Cellular Plasticity Increases Robustness of Metazoan Embryogenesis*为题，在线发表在*Cell Systems*（DOI：10.1016/j.cels.2022.07.001）上。

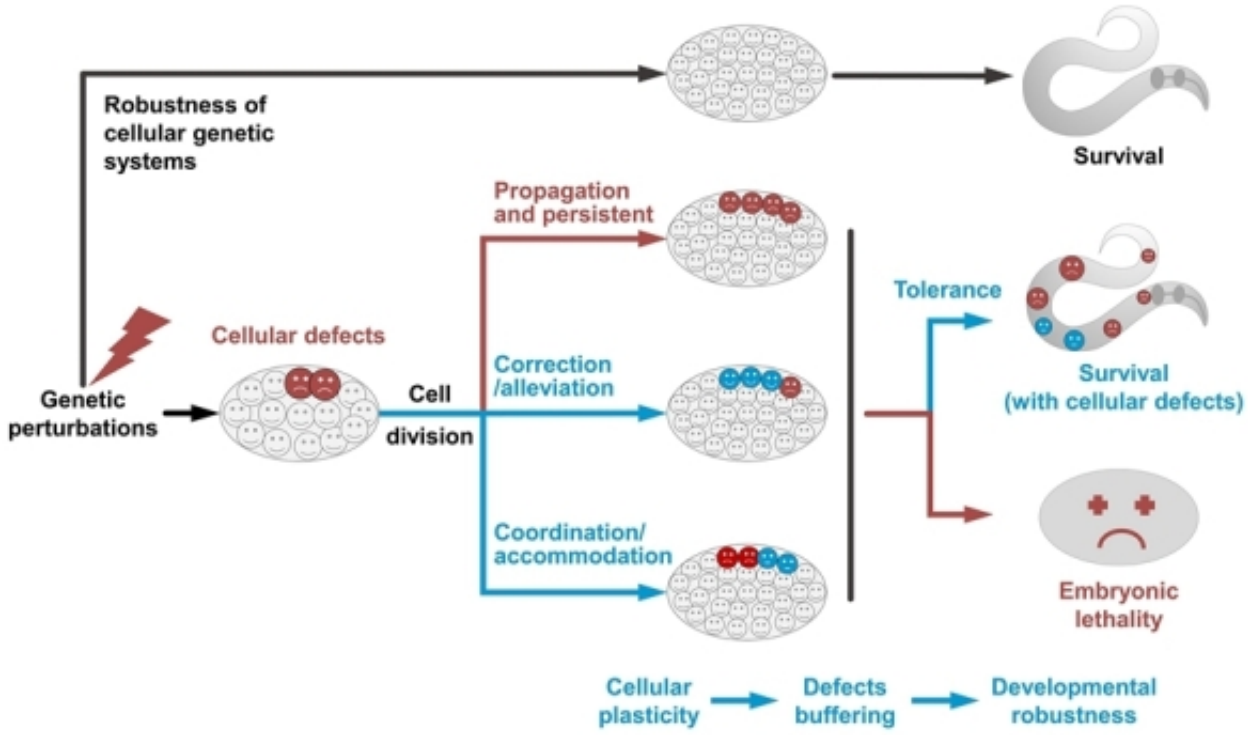
为探讨单个基因功能的扰动多大程度可诱发细胞的发育行为异常，研究开展了系统性的遗传干扰和单细胞时空表型组学分析，利用RNAi分别敲降了~750个保守基因功能，并结合活体成像、谱系追踪和单细胞表型定量方法，量化了每个基因功能部分失活后胚胎发育的单细胞时空表型组，包括细胞周期长度、分裂异步性、不对称分裂、神经分化报告基因表达状态、细胞分裂角度及空间定位。研究发现超过半数基因其功能的部分缺失即可导致显著的细胞行为异常。考虑到RNAi仅实现有限的功能敲降以及本研究并未覆盖全部细胞的全部表型，该研究显示单个保守基因功能的扰动时常诱发特定细胞的发育异常。该研究表明高时空分辨率的定量表型分析有助于基因功能的发掘。更为重要的是，提示分子调控网络虽然整体稳固，却可时常在特定细胞被“攻破”，出现表型异常，并潜在威胁胚胎发育。分子调控网络的功能性和稳固性可能存在相互制衡，难以两全，不同的细胞有着不同抉择。

当细胞出现异常后胚胎，如何应对？研究发现，虽然较多胚胎在不同发育阶段出现数量和种类繁多的细胞水平的异常，但不影响其最终存活。基于连续动态的表型信息，研究进一步在细胞水平探索了多种发育异常的缓冲策略。第一、发育是不断传承和发展的动态过程，一时错不代表永远错。研究发现大量的细胞异常呈现高度的“瞬时性”，一定比例的当代细胞的行为异常在其子代细胞中被缓解或消除，例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。第二、一种细胞行为的异常所带来的潜在影响可通过改变另一行为而缓解。例如，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。而在很多情况下，基因表达的时间可保持与出现延迟的细胞分裂同步，在一定程度上消除有害隐患。第三、发育中多个细胞并非孤立存在，多细胞性（multicellularity）和细胞社会性（cell sociology）是否有助于缓解细胞行为异常？研究定义了在发育起源和功能上相关的细胞模块（cell module），发现虽然多个细胞的空间定位发生严重异常，但位于细胞模块内部的细胞相对的排布

倾向于整体正常。这提示模块中细胞间的互作和连接有助于容受个别细胞的异常，保持模块整体（功能发挥的可能单位）的相对稳定。上述研究揭示了胚胎应对和缓冲细胞行为异常的策略，应对时常发生在时间和空间上关联紧密的其他细胞中，最终结果有助于弱化和消除潜在有害效应。

本研究初步揭示了多种形式的应对细胞发育行为异常的策略，上述细胞层次的补偿效应对于增强发育稳固性具有积极效应，拓展了关于发育稳固性多层次调控的认知。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，本研究提示即便是采用“固定”发育程序的线虫胚胎细胞仍具有较高的可塑性，并可用于应对发育异常。关于细胞如何感知行为异常并诱发不同类别的补偿行为及参与其中的分子和细胞过程有待进一步研究。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金及中国博士后科学基金的支持。



胚胎细胞具备适应性可塑性以应对细胞表型异常

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