科学家开发单细胞命运轨迹预测技术

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23853.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！

科学家开发单细胞命运轨迹预测技术。

细胞分化和命运决定是生命的奥秘之一，也是生命科学领域的核心问题，揭示其规律和机制对于探索生命现象和促进医学发展具有重要意义。然而，准确地追踪细胞的动态分化轨迹并非易事，尤其是在疾病等干扰情况下的细胞命运转换过程，存在较大的随机性和难以预测性。

听起来匪夷所思地给细胞算命，要从何说起呢?

7月31日，国际期刊《自然-生物技术》在线发表了一项最新研究成果，该研究提出了一种新颖的单细胞分化轨迹推断的算法框架，实现在不同生物场景下对细胞分化轨迹的高精准推断。

深圳先进院合成生物学研究所胡政研究员与厦门大学数学科学学院周达副教授为该论文的共同通讯作者，深圳先进院和厦门大学联培博士生王琨为该论文的第一作者。深圳先进院为第一通讯单位。

了解细胞的生命历程

预测细胞一生中的状态变化过程，即生命历程，就要先从细胞的两个特征基因转录以及细胞命运决定讲起。以人类为例，人类基因组有两万个不同的基因，这些基因在细胞核里转录成RNA，并运输到细胞质中翻译为蛋白质，执行不同的生物功能，但在一个细胞里不是所有基因都转录成了RNA。每个基因是否表达、表达多少、表达之后降解的速度都在影响这个细胞的状态和功能。由此，一个细胞转录出的所有RNA的总和就成为转录组，可以用来描述细胞的状态。

根据转录组信息推断细胞状态的转变方向和过程是一个非常具有挑战性的工作，这种某一类群细胞从哪里分化而来，未来将分化成什么类型的细胞的研究，被称为细胞命运决定。

当前，单细胞转录组测序是研究细胞分化的强有力的技术，可通过分析单个细胞的转录组状态来推断细胞分化的动态过程。尤其是基于信使RNA(mRNA)的剪切动力学而发展起来的RNA速度模型，可预测单细胞转录组在过去或未来时间的状态，是单细胞轨迹推断的经典算法。然而，由于单细胞测序技术与mRNA转录/剪切动力学的高度复杂性，RNA速度模型在实际应用中常出现错误推断或不稳健的问题。

也就是说，当把转录组和分化顺序综合的时候会发现，我们通过单细胞转录组只能分清楚不同类群的细胞，但是无法通过转录组对细胞分化轨迹的高精准推断。

开发单细胞分化轨迹预测技术

本次研究提出一项新颖的单细胞分化轨迹推断的算法框架，命名为PhyloVelo。该方法通过联合单细胞转录组数据和谱系示踪数据，鉴定随细胞分裂而表达量呈单调递增或递减的基因，即单调表达基因，并利用演化方法估计单调基因的RNA转录变化速度，以构建单细胞转录组速度场，实现对细胞分化轨迹的高精准推断。

首先我们做了大量数据仿真，模拟了一批细胞的分化过程，给每个细胞设定好其分化轨迹，再根据模拟数据中的转录组数据去推测细胞的分化轨迹。无论是线性分化轨迹、分叉分化轨迹还是趋同分化轨迹，PhyloVelo都能够准确还原，与真实分化轨迹高度一致，本文通讯作者胡政研究员解释道。

成果算法主要分为两部分。第一步是单调表达基因的识别，第二步是基因表达变化速度的估计，该研究在多种仿真数据和真实数据上对成果算法的准确性和鲁棒性进行了验证。此外，PhyloVelo还在小鼠早期胚胎发育中准确地识别出红细胞系列中血液/内皮祖细胞作为最早期的细胞类型，且与细胞增殖能力呈强相关。

通过多次实验验证，成果算法作为利用单细胞谱系和转录组数据重建细胞命运转变的新方法，具有高度的准确性和鲁棒性。其可以克服传统方法的局限性，并能够发现隐藏在转录组数据中的时钟基因，为揭示细胞分化的分子机制提供线索。

数据方法的开发更像是科学家在不断更新自己的‘工具库’，不同的算法解决不同的问题，PhyloVelo可以帮助我们对细胞分化轨迹有更精准的理解，胡政研究员说道。

PhyloVelo为研究生物发育和疾病进展提供了一个有力的工具，也为未来的单细胞谱系和转录组数据分析提供了一个新的视角。于科学家而言，实验工具的迭代更新可以使其更好去探索生物奥秘。伽利略伸出望远镜能够观测浩瀚夜空的惊艳，胡克架起显微镜能够深入纤尘毫芥的细胞，有力工具将助力多维度细胞命运决定机制的研究，为探索生命现象和促进医学发展提供新的理论和方法。(来源：中国科学报 刁雯蕙 赵梓杉)

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41587-023-01887-5

作者：胡政等 来源：《自然—生物技术》

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