科学家建立首个人类肢体发育的单细胞时空图谱

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25356.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！

科学家建立首个人类肢体发育的单细胞时空图谱。
中山大学中山医学院教授张宏波团队与英国Sanger 研究所教授Sarah Teichmann团队合作，研究建立了首个人类肢体发育的单细胞时空图谱并解析关键调控机制。12月6日，相关成果在线发表于Nature。

我们基于单细胞转录组学和空间转录组学技术建立的首个人类肢体发育单细胞图谱，解析了从肢体发生早期到形态完全形成的细胞演变路径和细胞空间位置决定过程。论文共同通讯作者张宏波对《中国科学报》表示。

每500个新生儿就有一例四肢发育异常

四肢发育异常是全球报告最多的出生综合症之一，全球大约每500个新生儿即可发现一例。论文共同第一作者、张宏波团队博士后王帅玉表示，发育过程中，我们四肢的形成并非一蹴而就，而是经历过复杂的细胞演变过程。

据她介绍，在胚胎发育第四周末，四肢仅以简单的几乎均一细胞团形状凸起出现在身体的两侧，但到了第八周，这一细胞团则已经完全分化，形成具有复杂解剖结构的四肢，并形成完整的手指和脚趾，这依赖于细胞之间非常迅速而精确的协调。对这一过程的任何微小扰动都可能产生显著的下游效应。

因为肢体发育涉及细胞命运决定和空间位置形成两个经典发育问题，长期以来其被作为发育生物学的重要模型进行研究。在对小鼠、鸡等模式动物研究中，一系列肢体形成的基本问题，如近远轴的几个关键决定基因、前后轴的基本细胞定位和信号通路等已经得到初步阐释。然而，囿于技术和伦理限制，人类肢体形成的基本过程，如详细的细胞演变路径，决定细胞命运的关键基因与疾病的联系等尚未有研究。

更重要的是，模式动物中发现的肢体形成机制与人类有多大的相似性，以及有多大程度可以用于人类再生医学实践亦长期存疑。近年来发展的单细胞技术使得在人类中直接研究肢体发育过程中的细胞命运决定和空间位置形成成为可能。论文共同第一作者、张宏波团队博士后张宝表示。

在国家重点研发计划、国家自然科学基金、英国Wellcome Trust等项目的支持下，该研究运用单细胞转录组学技术，利用肢体发育过程中细胞演变过程的连续性，从多个时期不同个体取样，绘制了包含所有细胞类型的人肢体发育细胞连续演变图景并解析了其关键调控机制。

建立人类肢体发育的单细胞时空图谱

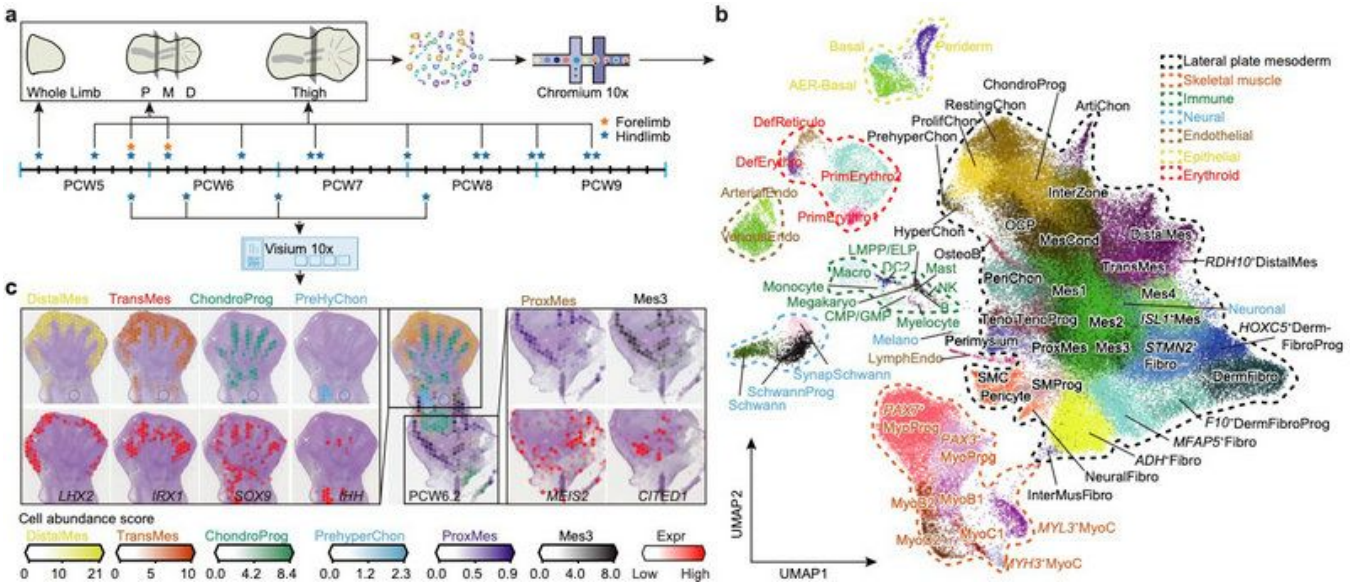
记者获悉，研究人员结合空间转录组学技术精确定位发育中肢体中细胞的确切位置，以及随着发育时间变化细胞位置的变化规律。利用单细胞时空图谱，研究人员能够追踪在特定时间和特定区域产生的细胞类型、鉴定到新的细胞类型，并可以对相应细胞类型详细刻画其激活的特定基因表达程序。这些时序性基因表达模式通常对塑造正在生长的四肢具有重要调节作用。

张宏波表示，作为研究的一部分，我们证明这些基因模式对手和脚趾的形成有影响，并识别出关键调控基因。对组织进行染色进一步清楚地揭示了构成手指和脚趾的原始细胞类型如何以不同的方式将自身排列成形成指和趾的雏形，并确定了相应细胞类型的特异表达基因。当这些基因的表达不遵循既定模式时，将导致特定的发育表型，如短指（手指或脚趾短）和多指（多余的手指或脚趾）发育异常等。

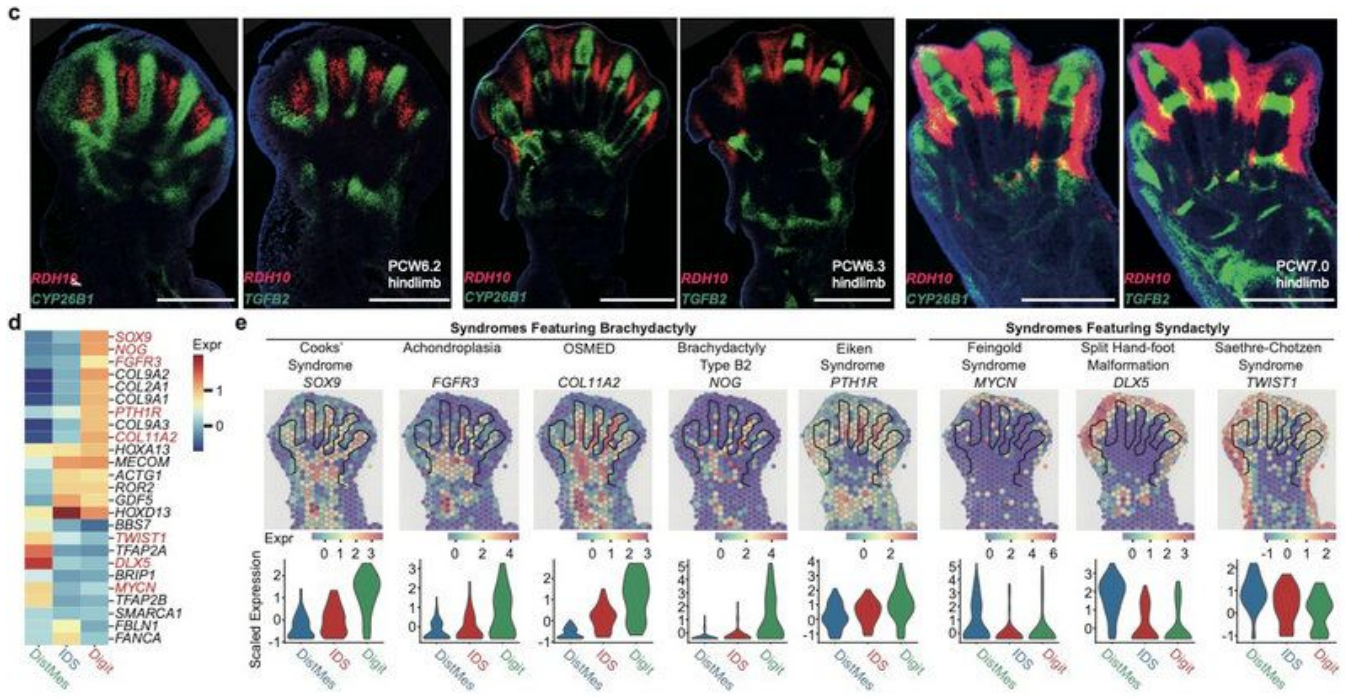
研究人员还重点分析了构成肢体的骨骼肌，以及由肢体间充质细胞发育形成的组织类型的细胞发育模式。研究清晰鉴定到人类骨骼肌的两条形成路径以及各路径的特异表达基因，这些认识对后续进一步确定骨骼肌形成过程中的细胞命运歧化关键调节基因和机制具有重要的提示作用。

有趣的是，该研究发现调控上下肢差异决定的PITX1基因在调控不同肢体的骨骼肌形成却可能具有统一的机制。研究人员还同步获得了小鼠四肢的发育的单细胞转录组数据，发现四肢发育的许多方面在人类和小鼠之间具有极高相似性。

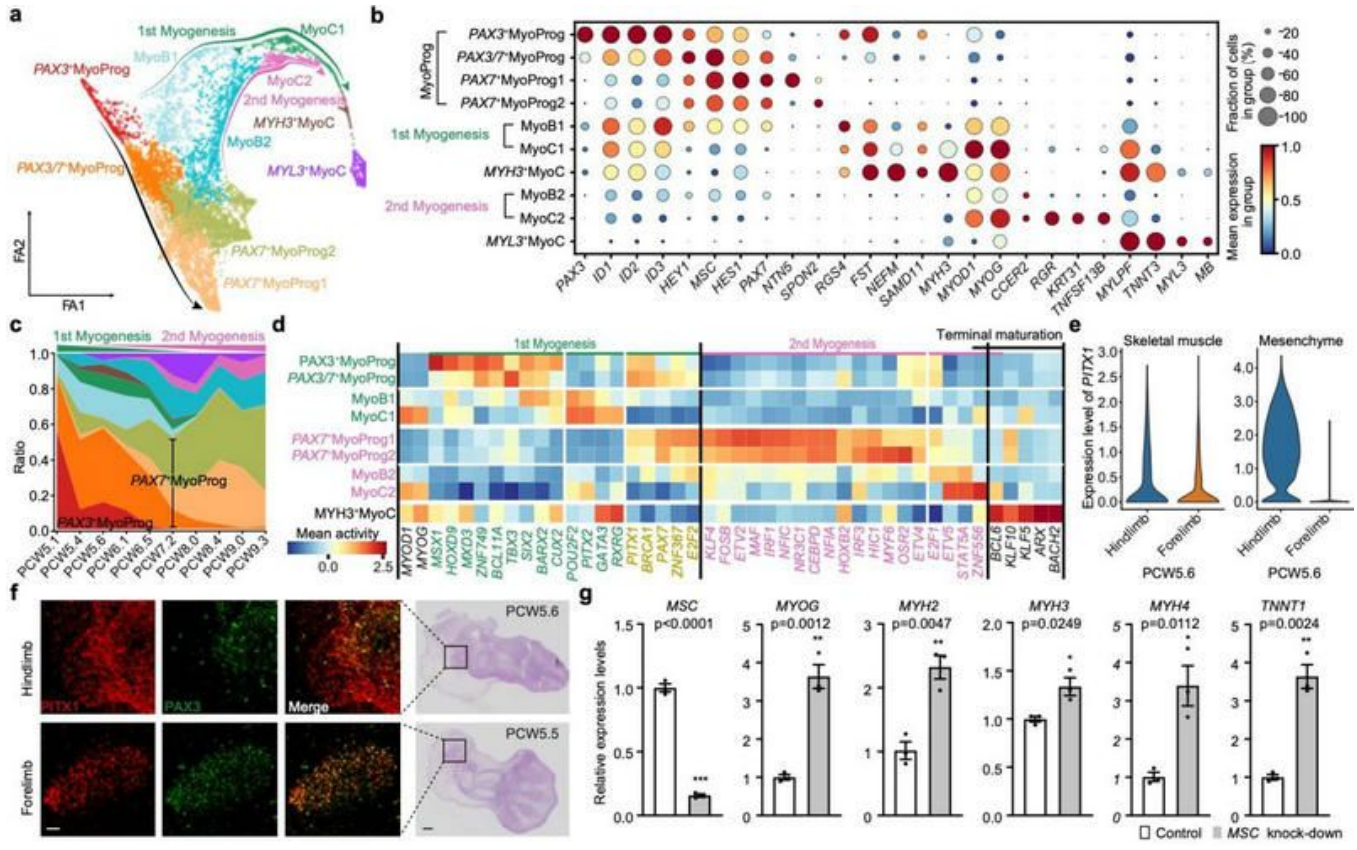
该研究在单细胞水平和2D空间结构层面解析了人类肢体，这一复杂解剖结构如何形成的过程。张宏波表示，该研究为进一步跨物种深入研究肢体发育的详细调节机制、肢体发育异常的细胞生理机制，乃至更广泛的发育和再生过程中细胞命运调节机制和空间位置建成机制提供了重要参考。（来源：中国科学报 朱汉斌）



单细胞图谱的构建及细胞类型的时空分布。受访者供图，下同



趾和趾间的形成及调节机制



人类两轮骨骼肌形成的路径和细胞分化调节基因

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41586-023-06806-x

作者：张宏波等 来源：《自然》

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