人视网膜神经发育和再生的潜在新机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29607.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！

人视网膜神经发育和再生的潜在新机制获揭示。
近日，中山大学中山眼科中心教授胡友金团队报道了一种名为scRICA-seq（single-cell RNA isoform and chromatin accessibility sequencing）的单细胞多组学测序方法，该技术能够同时检测单细胞水平染色质可及性、RNA表达，以及isoform全长结构，实现了单个细胞水平的表观遗传学、转录与RNA剪接的整合分析，为揭示视网膜神经元发育和再生的新机制提供技术支撑。相关成果在线发表于《自然-通讯》（Nature Communications）。

视网膜神经发育和再生的分子机制复杂，涉及DNA变异、表观遗传修饰、RNA转录和剪接等，多组学整合分析被认为是揭示神经干细胞谱系分化和再生分子机制的有效手段。由于神经发育和再生过程中多个神经谱系交错在一起，如何准确地分辨不同谱系并系统描绘其多维分子特征的动态变化，是精准解析其分子机制的关键所在。

近年来，单细胞多组学测序技术的发展，为分析神经元发育和再生复杂分子机制提供了有力方法。然而，RNA可变剪接作为调控基因功能的重要环节，尚缺乏有效的单细胞多组学关联分析方法。

胡友金团队长期专注于单细胞测序技术的创新开发。早在2020年，其团队已在《自然-通讯》上发表scRCAT-seq技术，用于RNA isoform的检测。此次，团队进一步改进原有方法，发展了scRCAT-seq2全长转录组测序技术，并结合10x Genomics的Chromium Next GEM Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression平台，实现了染色质可及性与RNA isoform同时检测的多组学方法。其中，scRCAT-seq2的核心技术是通过单分子成环技术处理cDNA，并将覆盖TSS，TES和exon的测序序列进行同一标签标记，并组装构建全长cDNA序列。

研究团队将scRCAT-seq2在低通量与高通量条件下与多种三代测序技术（如SCAN-seq2、scISOr-seq、HIT-scISO-seq等）进行对比分析，结果显示scRCAT-seq2在成本效益和检测灵敏度方面均具有显著优势。

团队将scRICA-seq应用于人类视网膜发育过程，构建了人类视网膜类器官的单细胞多组学图谱。基于单细胞异构体的聚类分析，确定了六个细胞簇，对应于六种典型的视网膜早期神经元，包括视网膜祖细胞、视网膜神经节细胞、无长突细胞/水平细胞、视锥细胞前体、神经生成视网膜祖细胞以及视锥细胞，其结果与scRNA-seq技术所得数据高度一致。

进一步，团队研究了RPC分化为cone过程中RNA isoform的动态选择模式，发现cone和RPC之间共有2292种差异表达的isoform，其中1143种isoform在cone中高度表达，1149种在RPC中高度表达。

通过转录因子motif分析，研究者预测了589个可能与这些动态调节的剪接位点结合的转录因子。在预测的转录因子中包含了11种先前报道的参与调节RNA剪接的转录因子，包括NEUROD1、SP1和KLF4等，同时还包含了已知的细胞命运决定因子，如NEUROD1、ASCL1和THRB等。这提示，剪接位点染色质可及性的动态变化与RNA剪接可能协同调控细胞命运决定。

论文通讯作者胡友金表示，scRICA-seq在单细胞水平实现了表观遗传学、RNA转录和剪接的整合分析，发现染色质可及性和命运决定因子协同调控下游基因的表达和转录剪接，为阐明视网膜神经元发育和命运决定的机制提供了新思路。（来源：中国科学报 朱汉斌 唐艳丽）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-52335-0

作者：胡友金等 来源：《自然—通讯》

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