

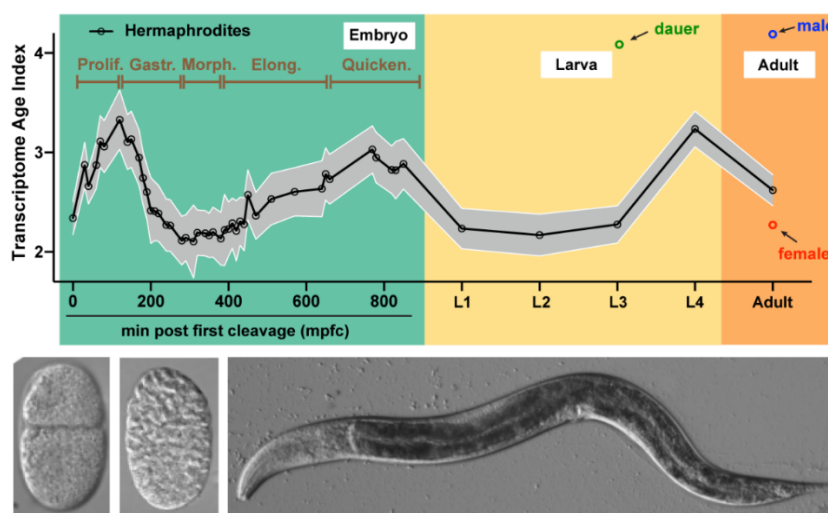
新聞稿

即時發放

港大生物學家確定單細胞類型的進化年齡

為動物發育機制提供重要信息

2023 年 4 月 6 日



圖一、轉錄組進化年齡在發育中的動態變化。上圖顯示了秀麗隱桿線蟲胚胎和幼蟲發育過程中轉錄組年齡指數 (Transcriptome Age Index, TAI) 的變化。高 TAI 表示較年輕的轉錄組，而低 TAI 表示較古老的轉錄組。最低的 TAI 時期發生在胚胎發育中期。下圖顯示了在二細胞和原腸胚形成階段的秀麗隱桿線蟲胚胎和成蟲。圖片由麻富強博士及鄭超固博士提供。

香港大學（港大）生物科學學院鄭超固博士領導的研究團隊，最近運用最新的單細胞測序數據和精細的系統基因分層技術，確定了秀麗隱桿線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 中不同類型的細胞的進化年齡，發現單細胞的轉錄組年齡和可能的進化起源，在動物發育的研究上取得重要進展。

他們的發現闡明了動物發育機制中「沙漏模式」的細胞學基礎，並揭示了不同細胞類型的轉錄組年齡存在着顯著的差異。轉錄組年齡是一種進化上的分子年齡，其結合了基因年齡與基因表達量，反映的是表達基因在進化上的保守性。古老的轉錄組表示大量進化上保守而古老的基因被轉錄表達，而年輕的轉錄組則表示更多新產生的年輕基因被轉錄表達。通過分析單個細胞的轉錄組年齡，研究團隊發現不同細胞和組織對進化適應的不同貢獻，闡述了各種細胞類型之間的進化關係，以及生物

體發育模式的可能進化過程，為探究推動物種進化的遺傳機制提供了新視角。研究結果已在《美國國家科學院院刊》（*PNAS*）上發表。

分子研究對沙漏模型提供啟示

所有動物在胚胎發育的中期都具有相似的形態，而在胚胎發育的早期和晚期卻具有較大的形態差異。這種模式通常被稱為「沙漏發育模式」，意味着所有動物在胚胎發育中期都會經歷一個進化上的保守階段。最近的分子研究顯示，處於發育中期的胚胎會表達出最古老的轉錄組，這意味着這階段利用了最古老和最保守的基因來表達；相反，較年輕的基因在胚胎發育的早期和晚期表達。這些研究使用一種稱為系統基因分層技術，比較不同物種的基因序列來確定基因年齡，並分析不同發育階段的胚胎的基因表達。

然而，這些研究只能確定整個生物體在發育過程中的轉錄組年齡，而不能確定單個細胞或組織的轉錄組年齡。這種局限帶來很大的限制，因為獲得有關特定細胞和組織中基因年齡的信息，對於更詳細地了解物種間發育模式的演變以及驅動它的遺傳機制至關重要。如可以突破此限制，便可闡明個體組織和細胞如何促成沙漏模式，幫助了解不同器官和組織促進動物整體發育過程的進化和適應的機制。

從全生物體到單細胞分析

為了填補這一知識空白，研究小組使用 RNA 測序數據在單細胞水平上研究了秀麗隱桿線蟲的轉錄組年齡。他們研究了整個胚胎（或生物體）和單個細胞的 RNA 表達，以全面了解胚胎和幼蟲在發育過程中基因表達的情況。該團隊首先確定了秀麗隱桿線蟲胚胎發育中期是表達最古老轉錄組的時期，這時期從原腸胚形成（即胚胎形成不同胚層的過程）後開始並持續到器官早期發育。更重要的是，研究小組發現在早期胚胎中的某些細胞表達比其他細胞更古老的基因。例如，後來成為生殖細胞系（germline，負責將遺傳信息傳遞給後代）的細胞使用比「體細胞（即非生殖細胞）」組織更古老的基因。同樣地，在早期發育過程中，與其他胚層細胞相比，後來成為內胚層（endoderm，發育成消化道）的細胞同樣使用更古老的基因。而在已分化的細胞中，肌肉細胞比其他細胞類型表達更古老的轉錄組。

研究團隊還觀察到不同細胞和組織類型之間的轉錄組年齡在胚胎發育的早期階段差異不大，但隨着細胞分化的進程，在胚胎發育晚期和幼蟲階段時才有顯著差異。研究團隊追蹤不同細胞譜系中轉錄組年齡的動態變化，確定了某些組織（例如皮膚）的轉錄組年齡在胚胎發育的晚期階段變得明顯年輕。研究團隊進一步分析了線蟲神經系統中 128 種不同類型神經元的轉錄組年齡差異，發現一組特定的化學感覺神經元及其下游中間神經元的轉錄組年齡都非常年輕，而因為許多新進化出來的年輕基因都與感知環境因子相關，這可能有助線蟲在進化過程中更容易適應環境。最後，通過分析不同

神經元類型之間轉錄組年齡的差異，以及調節它們發育的基因的年齡，研究小組成功推測了這 128 種神經元類型中的一些神經元的進化歷史。

「我們的研究以線蟲為例子，展示了如何從單細胞水平上的轉錄組年齡深入了解細胞的發育模式是如何在漫長的進化過程中不斷創新的，並幫助理解細胞類型多樣性的進化起源。」該論文的第一作者，港大生物科學學院博士後研究員麻富強博士說。

該研究項目的負責人鄭超固博士強調：「這項研究是一個利用尖端的單細胞轉錄組學研究傳統進化生物學問題的一個例子。」鄭博士估計，通過在轉錄組水平確定單細胞類型的進化年齡，可以開拓新的研究方向，並有助於我們對影響物種進化的遺傳機制的理解。

參看研究論文：www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2216351120

Ma F, Zheng C. Transcriptome age of individual cell types in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Feb 28;120(9):e2216351120.

本研究由國家自然科學基金、香港研究資助局和香港大學資助。

傳媒如有查詢，請聯絡港大理想學院外務主任杜之樺（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）
/ 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）。

相片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>