

## 【前沿进展】Cell | 人类肠道发育进程的时空图谱

细胞世界 1月27日

以下文章来源于BioArt，作者Qi



BioArt

高屋建瓴，提供专家点评，引导学术争论，展现学术批评；诚心实意，关注科研生态，推广科研经验，倡导师生交流。



关注我们，获取更多相关资讯

中国细胞生物学学会



肠道是人体内最大的屏障器官，与肠道微生物群共生以协调营养需求和免疫功能，在原肠胚形成后，后内胚层发生广泛折叠并形成胚胎肠管，随后演变为小肠和大肠。在早期肠道内，假复层柱状上皮细胞和间充质细胞迅速增殖，导致肠管延长和加宽。在卡内基分期（Carnegie stage, CS）14前后，快速生长的肠形成环，随后在CS16期突入胚外体腔，并在孕后期11周（post-conceptual weeks, PCW）返回腹腔。在8-12 PCW之间，假复层柱状上皮细胞产生由不同分化上皮细胞类型组成的绒毛和隐窝结构，并建立由上皮干细胞（ISCs）维持的自我更新回路【1,2】。多种相关的细胞类型构成了成熟的肠道及其独特的形态，但在人类中驱动着一切的分子基础尚不清楚【3】。

在小鼠中，位于原始肠道突起下的表达PDGFRA的间充质细胞被认为驱动绒毛的形成，而雏鸡模型则表明发育中肌层的屈曲力引发了这些事件。组织学分析强调了肠道发育中许多这种特定物种的差异，因此，强调了直接研究人体组织的必要性。肠道是出生时免疫细胞启动的场所，肠道免疫细胞个体发育缺陷与疾病有关。截至目前，单细胞RNA测序（scRNA-seq）以前所未有的分辨率促进了器官发育的定位，并揭示了成人肠道中先前未鉴定的细胞类型和疾病相关表型。此外，而空间转录组学（Spatial transcriptomics, ST）可以将转录特征映射到发育中至关重要的不同区域，其中模式和位置特异性形态发生素梯度塑造器官发生【4-6】。

近日，来自英国牛津大学的Hashem Koohy课题组和Alison Simmons课题组合作在Cell杂志上发表了一篇题为“**Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution**”的文章，在这项研究中，作者**利用高通量scRNA-seq和ST构建了一个大规模的人类肠道发育的单细胞时空图谱，绘制了跨时间、跨位置和跨细胞区室的形态发生图。此外，作者还整合了一个在线资源，即胎儿肠道发育的时空分析资源（STAR-FINDER），对细胞多样性、细胞间信号传导和转录调控网络进行分类，以强调细胞起源和位置命运决定。**

Cell

CellPress  
OPEN ACCESS

Resource

### Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution

David Fawkner-Corbett,<sup>1,2,3,8</sup> Agne Antanaviciute,<sup>1,4,8</sup> Kaushal Parikh,<sup>1,2,8</sup> Marta Jagielowicz,<sup>1,2</sup> Ana Sousa Gerós,<sup>1,2</sup> Tarun Gupta,<sup>1,2</sup> Neil Ashley,<sup>5</sup> Doran Khamis,<sup>4</sup> Darren Fowler,<sup>6</sup> Edward Morrissey,<sup>4</sup> Chris Cunningham,<sup>7</sup> Paul R.V. Johnson,<sup>3</sup> Hashem Koohy,<sup>1,4,\*</sup> and Alison Simmons<sup>1,2,9,\*</sup>

首先，作者从代表不同发育时间点和组织位置的17个胚胎收集的77个肠道样本中**10x Genomics的单细胞基因表达解决方案**生成了scRNA序列图谱（见下图1），基于关键标记基因的精细聚类注释进一步确定了分区内的101个亚群，并对转录因子（TF）调控网络进行了定位，以突出每个细胞类型的关键调控网络，并重建细胞命运“决策树”，概括了已知的发育调节因子以及306个发育时程和44个位置变化的调控网络。此外，作者绘制了所有101种细胞类型之间的串扰图，确定了成对细胞群之间假定的受体-配体（RL）相互作用。为了绘制scRNA-seq数据的空间分布图，作者**利用10x Genomics的Visium空间转录组技术**对来自整个肠道发育的组织进行了空间转录组学分析，在每张切片中确定了映射到离散位置的5-13个点簇，以上述scRNA-seq图谱为参考，作者通过因子分析以确定每个聚点可能的单细胞组成，从而在空间上定位所有scRNA-seq簇。

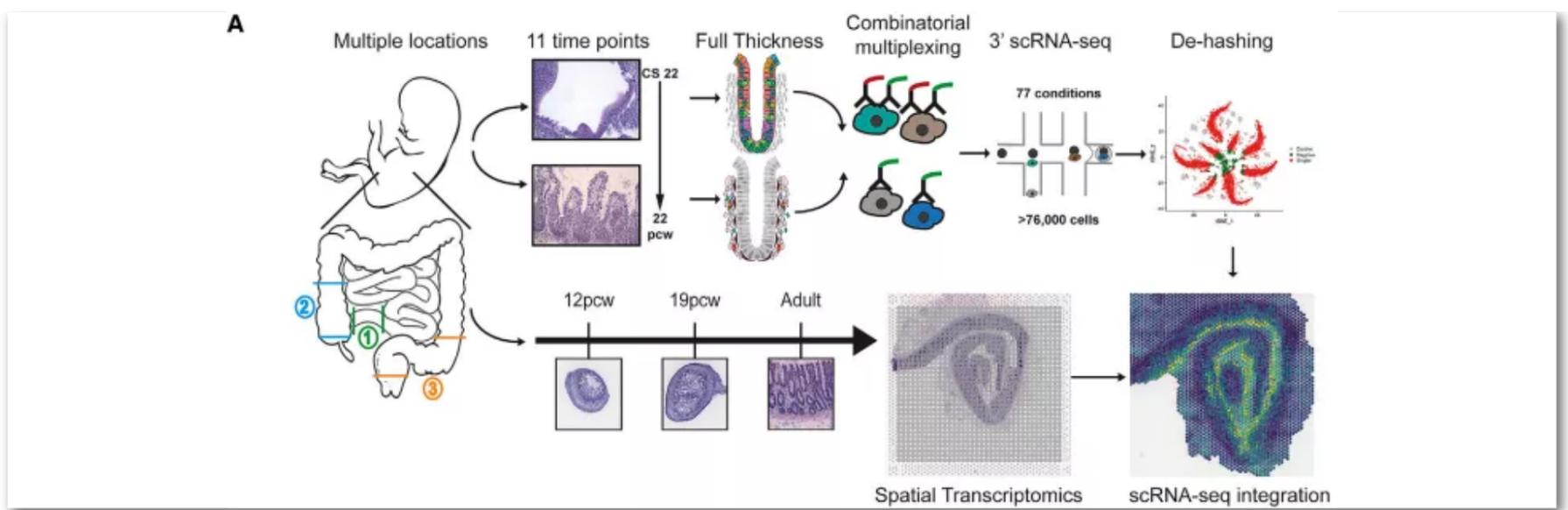
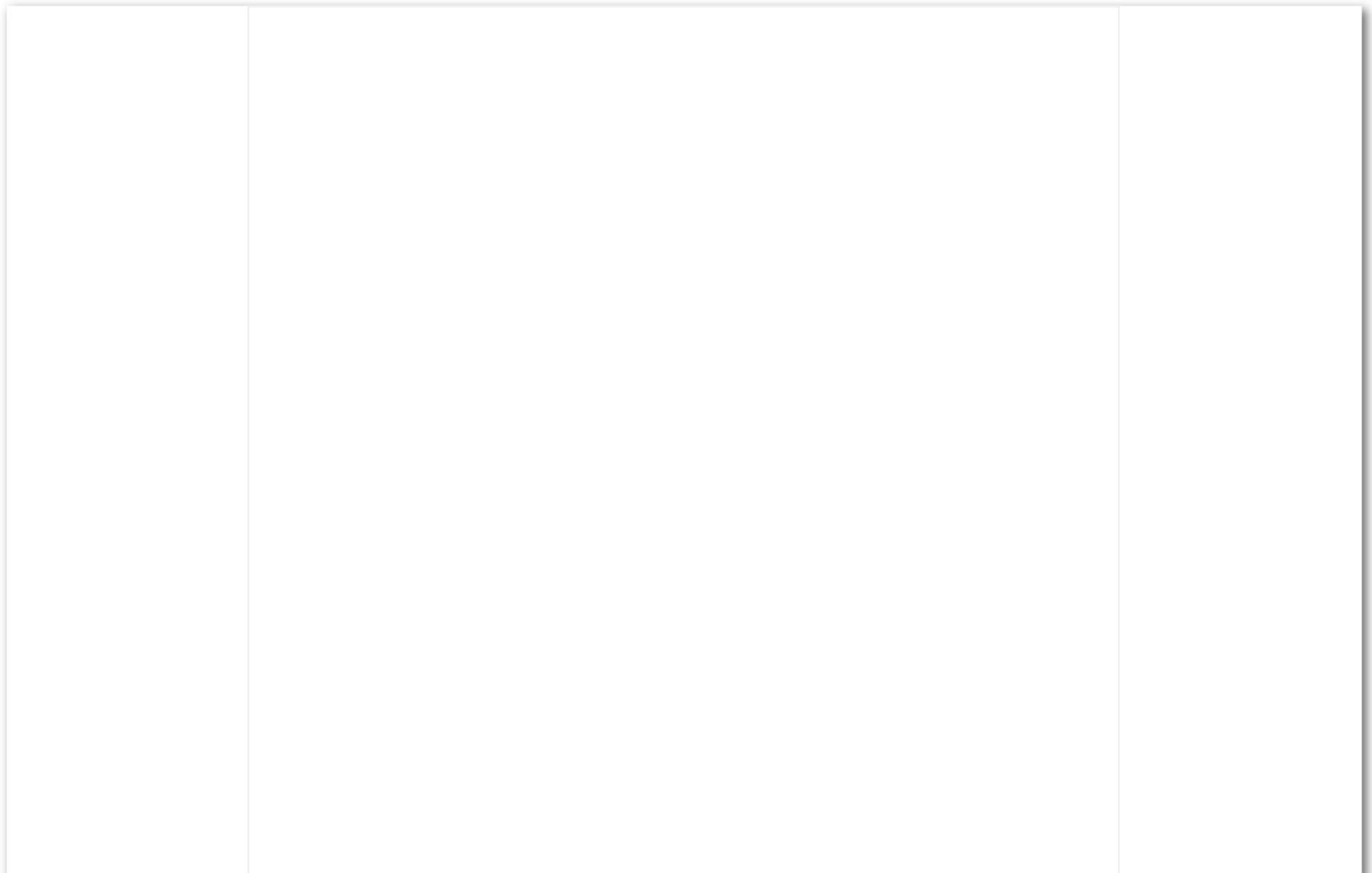


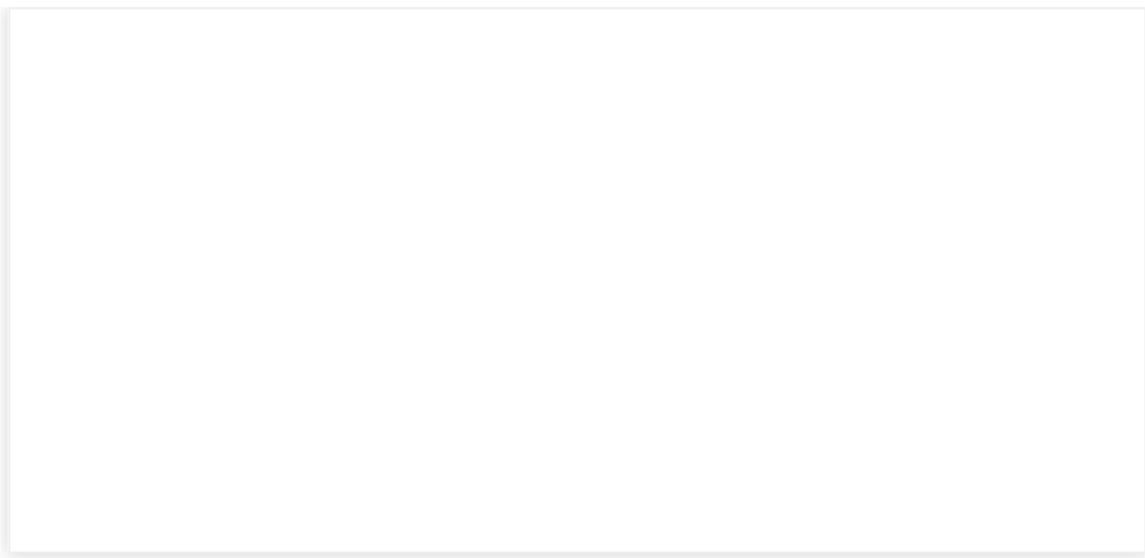
图1, 肠道发育图谱研究设计示意图

接下来, 作者通过对上述数据的分析, 鉴定了包括上皮和间充质祖细胞群以及与关键形态发生的相关程序, 并且描述了隐窝绒毛轴形成的原理, 以及神经、血管、间充质的形态发生以及发育中肠道的免疫群体, 确定了正在发育的成纤维细胞和肌成纤维细胞亚型的分化层次, 并描述了这些亚型的多种功能, 包括血管微环境细胞等。此外, 作者还精确定位派伊尔结 (Peyer' s patches) 和肠道相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) 的起源, 并描述其特定位置的免疫程序。举例而言, 作者揭示出导致成熟小肠和大肠独特细胞解剖结构的位置细胞命运决定是在隐窝绒毛形成之前作出的, 在早期发育中, 祖细胞干样细胞占优势, 在12 PCW阶段形成LGR5+突起。与大多数其他上皮细胞形成鲜明对比的是, BEST4/OTOP2细胞的转录特征在隐窝形成之前就已经建立, 并且独立于在以后的时间点观察到的隐窝绒毛轴动力学。尽管在22 PCW阶段观察到的上皮细胞类型与成人组织相似, 但未成熟细胞的比例较高, 因此, 这种不成熟上皮细胞可能是导致早产儿坏死性小肠结肠炎等疾病的原因。

值得注意的是, 为了揭示可能导致先天性肠道疾病的时间关键性转录缺陷, 且这项研究提供的数据允许对随发育时间变化的疾病基因进行研究, 作者将上述数据与人类表型本体论 (Human Phenotype Ontology, HPO) 中的围产期肠道疾病列表进行关联。作者分别强调了HMGA2与肠旋转不良有关, 先天性巨结肠的并发症可能与无神经节细胞肠切除后复杂的神经免疫相互作用有关, 以及早期抑制性运动神经元特异性NXN的致病性变体可导致脐疝 (Robinow综合征), 因为在这个发育时期肠道会回到腹部, 而ENS细胞和肌肉祖细胞在这个过程中可能发挥至关重要的作用。



总的来说, 作者利用scRNA-seq和空间转录组学技术揭示了肠道几个关键的发育事件: 上皮-隐窝绒毛形成、间充质分化、肌层建立、血管系统扩张、免疫定植和GALT的出现。作者提供了不同种群协调出现的见解, 并定义了调节其发育的转录因子网络, 解释了它们与邻近细胞的串扰性质。重要的是, 作者利用这些数据的力量提出了对新生儿疾病的新见解, 追踪了与这些遗传缺陷相关的基因, 以及高度特定的时间点和细胞类型, 从而提供了具有挑战性的出生前研究的疾病信息。



原文链接

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.016>



向上滑动阅览参考文献

- 1, Gao, N., White, P., and Kaestner, K.H. (2009). Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by Cdx2. *Dev. Cell* 16, 588–599.
- 2, Que, J., Okubo, T., Goldenring, J.R., Nam, K.T., Kurotani, R., Morrisey, E.E., Taranova, O., Pevny, L.H., and Hogan, B.L.M. (2007). Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development* 134, 2521–2531.
- 3, Soderholm, A.T., and Pedicord, V.A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology* 158, 267–280.
- 4, Schreurs, R.R.C.E., Baumdick, M.E., Sagebiel, A.F., Kaufmann, M., Mokry, M., Klarenbeek, P.L., Schaltenberg, N., Steinert, F.L., van Rijn, J.M., Drewniak, A., et al. (2019). Human Fetal TNF- $\alpha$ -Cytokine-Producing CD4<sup>+</sup> Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity* 50, 462–476.e8.
- 5, Popescu, D.M., Botting, R.A., Stephenson, E., Green, K., Webb, S., Jardine, L., Calderbank, E.F., Polanski, K., Goh, I., Efremova, M., et al. (2019). Decoding human fetal liver haematopoiesis. *Nature* 574, 365–374.

来源: BioArt



**扫码关注**

阅读原文

喜欢此内容的人还喜欢

**【会议指南】中国细胞生物学学会2021年全国学术大会·重庆 会议指南**

细胞世界