
科学家解析人脑发育时空图谱及规律

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25325.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！

作为人类最复杂的器官，脑在解剖学上被划分为不同的区域，包括端脑【主要由新皮层（Cor）构成】、间脑（Dien）、中脑（Mid）和小脑（Cere）等。这些不同脑区具有特殊的输入输出连接，发挥不同的功能。在人脑发育过程中，通过内在基因程序产生了复杂的细胞类型。在这些细胞类型中，有些已有明确的特征，但有许多尚待清晰描述。因此，在人类脑区逐渐特化的发育过程中，脑细胞类型的变化特征和空间分布特点需要进行全面、系统的研究。

近几年，多篇单细胞转录组学成果探究了人脑特定区域以及发育早期的多个区域，亦有极少的空间组学研究聚焦于发育早期孕6周（gastrulation week 6，GW6）左右单个时间点的人脑空间图谱。然而，目前缺乏对脑发育后期连续时间点的高分辨率空间研究。考虑到人脑体积在发育过程中的急速扩张，这对人脑的发育研究特别是区域特化研究提出了挑战。

12月12日，中国科学院动物研究所焦建伟研究组、广州国家实验室董骥研究组，以及北京大学杜鹏研究组和靳蕾研究组，在《细胞》（Cell）上，在线发表了题为Spatiotemporal transcriptome atlas reveals the regional specification of the developing human brain的研究文章。该研究将单细胞测序（scRNA-seq）和华大单细胞空间转录组技术（scStereo-seq）相结合，首次解析了迄今为止跨时间点最广（GW6-GW23）、面积最大（最大4cm x 3cm）的人脑多区域时空发育转录组图谱。该研究鉴定并呈现了发育早期具有特定空间分布特点的异质性放射状胶质细胞亚型，揭示了这些异质性放射状胶质细胞有助于随后不同脑区神经元的特化，发现了胶质细胞和神经元互作也会促进神经元的区域特化。

利用10x Genomics单细胞测序技术scRNA-seq，该研究绘制了来自人类胚胎不同脑区，包括Cor、Dien、Mid、Cere在内，多个发育时间点（GW6、GW8、GW10、GW12、GW14、GW16和GW23）的单细胞转录组图谱（共228,047个细胞）。根据经典的标记基因，研究鉴定出神经前体细胞、谷氨酸能神经元、GABA能神经元、少突胶质细胞前体细胞、星形胶质细胞前体细胞神经外胚层来源的主要细胞类型，以及中胚层来源的细胞类型（如内皮细胞，周皮细胞和小胶质细胞）等。同时，研究使用华大自主研发的时空组学技术Stereo-seq，对人脑多个发育时间点（GW6、GW8、GW10、GW12和GW16）进行空间转录组测序。通过可视化主要细胞类型的空间分布，研究揭示了发育中人脑不同脑区由不同细胞类型组成的有序分布模式。

为了剖析人脑中神经前体细胞（NPC）的分子异质性，研究利用经典标记基因将神经前体细胞重新分为五个亚类，包括放射状胶质细胞（RG）、Cor特异的中间祖细胞（IPC）、Cere特异的颗粒细胞前体（GCP）、前体1（Prec1）和前体2（Prec2）。在五个NPC亚型中，RG最先出现，且在该阶段已表现出明显的区域异质性。其中，研究发现转录因子TFAP2C特异性在人脑皮层RG中表达并能够决定大脑RG细胞的命运。进而，研究人员将各脑区的RG细胞进一步分群并观察空

间分布特点。研究显示：Cor RG分为oRG和vRG，空间可视化后oRG在额叶（FL）的比例明显高于枕叶（OL）；将Dien RG分为Dien RG-1和Dien RG-2，其中，Dien RG-1高表达DLX1、DLX2，而Dien RG-2高表达TPBG，且Dien RG-1主要分布在Dien腹侧，而Dien RG-2主要分布在Dien背侧；对于Mid RG，除了Mid RG-4已有报道，其他5个亚型均是本研究首次鉴定且均具有独特的空间分布特点。Cere RG分为4个亚型——菱形唇（RL）-RG、脑室区（VZ）-RG、伯明翰胶质细胞（B glia）和脑干RG。其中VZ-RG（GABA能神经元的起源）在GW8和GW10时已较为明显，而RL-RG（兴奋性神经元的来源）在GW10时开始增加，表明小脑不同起源神经元的发育时间差异。空间可视化不仅展示了RG亚型的空间分布，而且为后期神经元区域特化提供了关键线索。为了探讨发育中人脑各区域神经元的时空动力学特征，根据差异表达基因，科研人员将62,520个谷氨酸能神经元和59,062个GABA能神经元分别进一步分为17个和20个亚群，并将其中主要亚群映射到空间中。这些神经元亚群表现出明显的区域异质性和相似性（如Cor和Dien的GABA能神经元亚群是高度相似的）。同时，本研究揭示了Dien谷氨酸能神经元和GABA能神经元亚型存在显著的背腹侧分布差异。

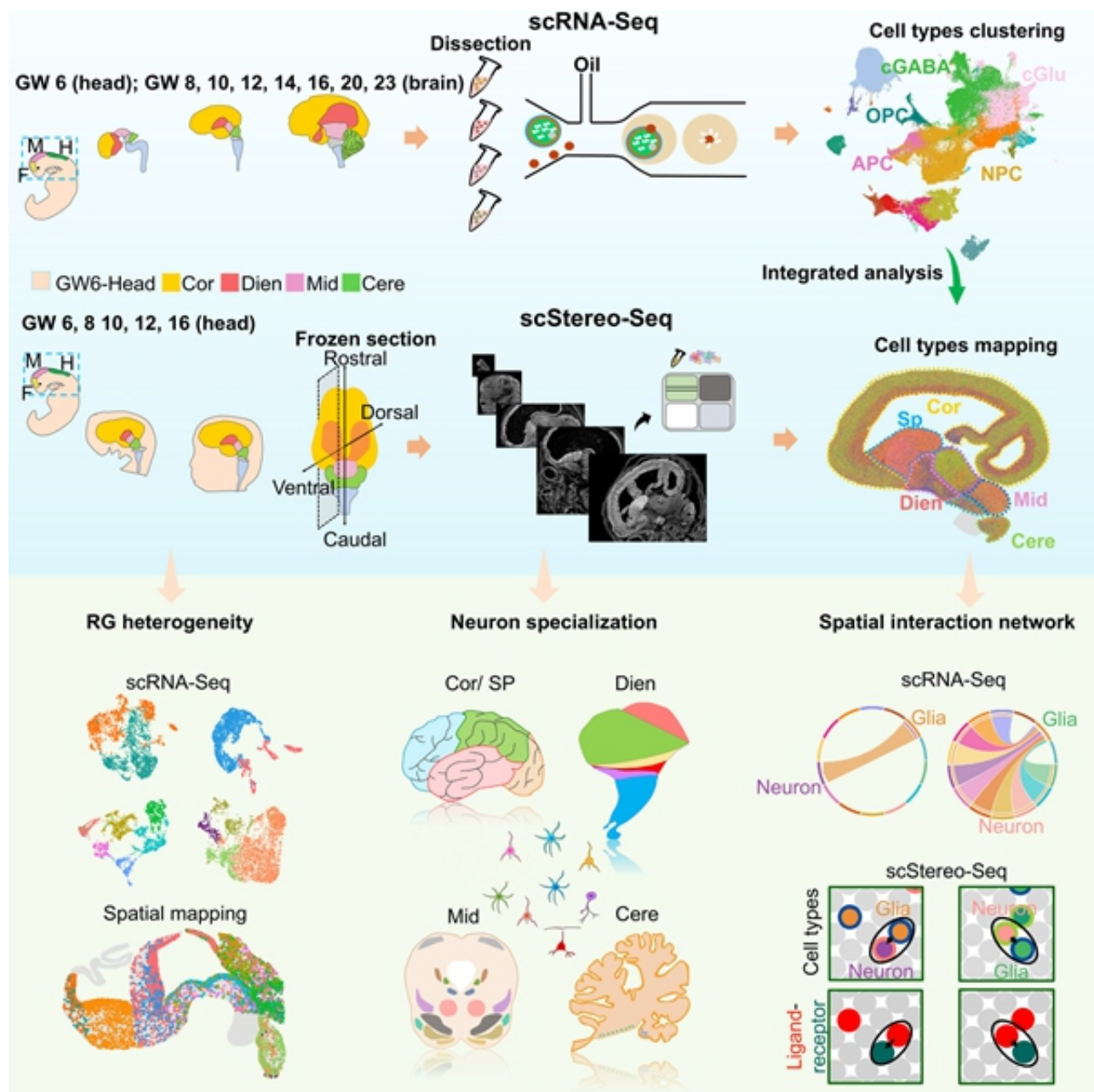
此外，该研究将Cor兴奋性神经元进一步细分为迁移神经元、上层神经元以及深层神经元的多个亚型。通过可视化这些亚型，研究实现了在更广的时间窗（GW8-GW16）内观察它们的时空变化特点。这揭示了发育中的人脑神经元亚型的时空动态变化和区域多样性。为了阐释人脑不同区域特定神经元亚群的发育路径，研究通过结合scRNA-seq和scStereo-seq数据，计算并重建了每个区域特定神经元亚群的时空发育轨迹。其中，研究发现Dien RG-1趋向于向LHX6+ GABA能神经元发育，而Dien RG-2趋向于向谷氨酸能神经元发展。

同时，空间可视化结果显示，Dien RG-1和LHX6+ GABA能神经元主要位于Dien腹侧，而Dien RG-2和Dien谷氨酸能神经元主要亚群（Glu-3）均主要位于Dien背侧，进一步验证了单细胞数据分析的结果。上述研究有助于更好地理解异质性RG细胞如何对神经元的区域特化做出贡献。根据差异表达基因和经典标记基因，研究进而将GW6-GW23期间不同脑区的少突胶质细胞前体细胞（OPC）和星形胶质细胞前体细胞（APC）分别分为六种和五种亚型，通过比较分析发现它们的脑区分子异质性相对较小，但进一步观察发现这些亚型存在显著的空间分布偏好。例如，研究发现，在GW16时，Dien腹侧中OPC和APC亚型的比例均高于Dien背侧。研究通过受配体分析发现，这些空间偏好性的分布有助于促进神经元区域特化。

综上所述，该研究通过结合单细胞转录组和空间转录组首次刻画多时间点、超大面积的人脑多个区域时空发育转录组图谱，为探索人脑发育、神经元的区域特化和相关疾病提供了宝贵资源，并为助力治疗脑疾病提供了线索。

研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)



人脑时空发育图谱分析概览

研究团队单位：动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发