

## 神经/脑组织单细胞测序文献专题

### TDD

神经系统是机体内对生理功能活动的调节起主导作用的系统，主要由神经细胞（神经元）和神经胶质所组成。神经系统在维持机体内环境稳态，保持机体完整统一性及其与外环境的协调平衡中起着主导作用。包括多发性硬化症、阿尔兹海默症等多种复杂疾病都与神经系统的紊乱有关。已有研究表明，小胶质细胞在阿尔茨海默病的易感性中起着重要作用。动物或人的成熟脑组织相对于其他组织更为娇嫩，神经细胞也很脆弱，脑组织离体 6-10 分钟后，脑细胞就会大量死亡。

对神经元和神经胶质细胞等神经细胞的类型、发育及人脑基因活动图谱的全面了解，为多角度理解神经细胞发育的异质性程度及神经脑组织相关细胞特征提供了极有价值的数据资源，可为各种神经相关疾病提供更精确的治疗策略。本文对部分将单细胞测序技术应用于探索神经损伤后神经性疼痛的时间变化模式、星形胶质细胞对炎性损伤的反应、特异细胞类型基因的表达调控及其对阿尔兹海默症的影响、大脑神经发生微环境随年龄的变化及其影响因素等相关文献进行导读，希望为大家的单细胞相关研究带来启发。

### 文献案例：

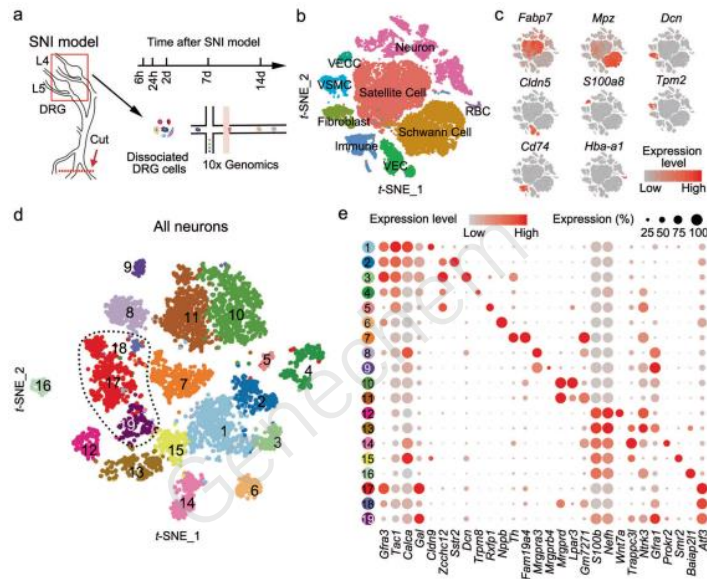
#### 1. 体感神经元的单细胞转录组学分析揭示神经病理性疼痛的时间发展

##### Single-cell transcriptomic analysis of somatosensory neurons uncovers temporal development of neuropathic pain.

影响因子: 20.507 PMID: 33692491 期刊年卷: Cell Res 2021 Aug;31(8) 生物一区 细胞生物学 Q1 10/190

DOI: 10.1038/s41422-021-00479-9

作者列表: Wang K, Wang S, Chen Y, Wu D, Hu X, Lu Y, Wang L, Bao L, Li C, Zhang X.



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索小鼠神经损伤后神经性疼痛的时间变化模式

**样本信息:** 小鼠受损背根神经节(SNI 术后 6 h/24 h/2d/7d/14d)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 36,810 个 (含 6935 个神经元)

**结论:** 得到了神经性疼痛单细胞转录组调控基因表达模式, 以及产生新的神经元类型。这些新兴神经元类型中, *Clcf1* 等基因可能参与了神经性疼痛的时间动态过程。由 *Clcf1* 基因编码的心肌营养素样细胞因子 1 (CLC) 可能是一个新的神经性疼痛的细胞调控因子, 靶向 CLC 可能是治疗神经性疼痛的一个潜在策略。

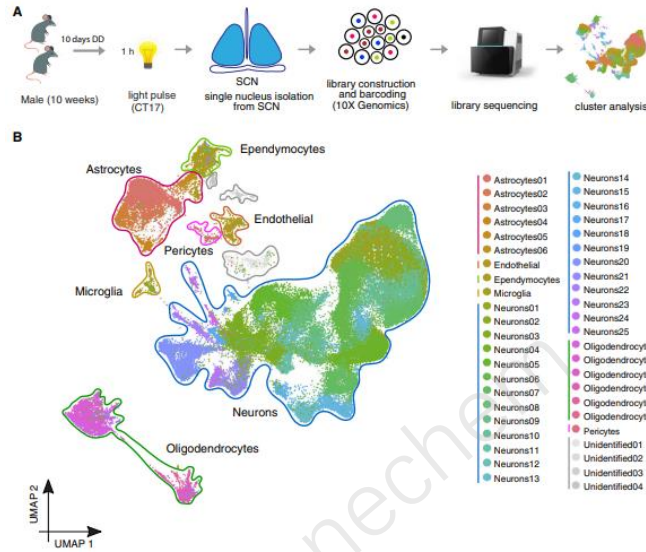
## 2. NPAS4 调节下丘脑视交叉上核对光线和昼夜节律的转录反应

### NPAS4 regulates the transcriptional response of the suprachiasmatic nucleus to light and circadian behavior.

影响因子: 14.415      PMID: [34416169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416169/)      期刊年卷: [Neuron](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.026) 2021 Aug 12; **医学一区 神经科学 Q1 7/261**

DOI: [10.1016/j.neuron.2021.07.026](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.026)

作者列表: [Xu P.](#), [Berto S.](#), [Kulkarni A.](#), [Jeong B.](#), [Joseph C.](#), [Cox KH.](#), [Greenberg ME.](#), [Kim TK.](#), [Konopka G.](#), [Takahashi JS.](#)



**研究目的:** 利用单细胞核 RNA 测序分析 SCN 在急性持续性光暴露后的转录反应

**样本信息:** 小鼠下丘脑视交叉上核 (SCN) (光刺激后 0/1/3/6 小时)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞核测序 (snRNA-seq) + RNA-seq + ChIP-seq

**捕获细胞数:** 144,582 个

**结论:** 在 SCN 中鉴定了三种对光线有反应的肽细胞类型:精氨酸加压素(AVP)、血管活性肠肽(VIP)和胆囊收缩素(CCK)。在每个细胞类型中,光响应亚群都被富集,以表达神经元 PAS 结构域蛋白 4 (Neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4, NPAS4) 靶基因。此外,缺乏 NPAS4 的小鼠在恒定条件下有更长的昼夜周期,对光的相位响应曲线衰减,并减少光诱导的 SCN 基因表达。NPAS4 是 SCN 中对光的正常转录反应所必需的,也是昼夜节律行为的光相转移的关键。

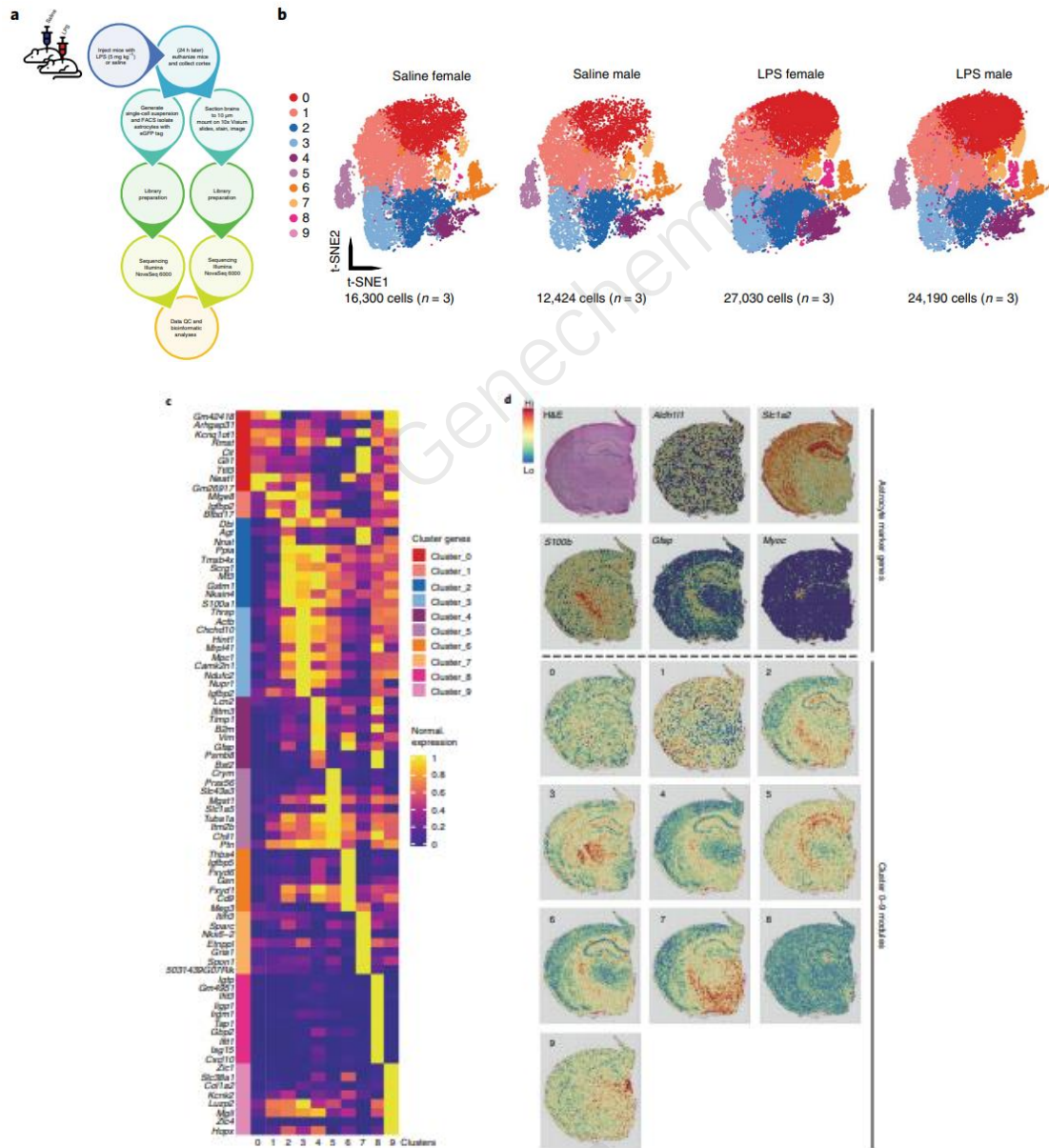
### 3. 小鼠大脑中的神经炎症星形胶质细胞亚型

#### Neuroinflammatory astrocyte subtypes in the mouse brain.

影响因子: 20.071 PMID: 34413515 期刊年卷: Nat Neurosci 2021 Aug 19; 医学一区 神经科学 Q1 2/261

DOI: 10.1038/s41593-021-00905-6

作者列表: Hasel P, Rose IVL, Sadick JS, Kim RD, Liddelow SA,



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序剖析星形胶质细胞对炎症损伤的反应

**样本信息:** 小鼠星形胶质细胞 (产后 30-35 天腹腔注射 LPS 后 3 小时/24 小时/72 小时)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)+空间转录组测序 (Spatial Transcriptomics)

**捕获细胞数:** 79,994 个

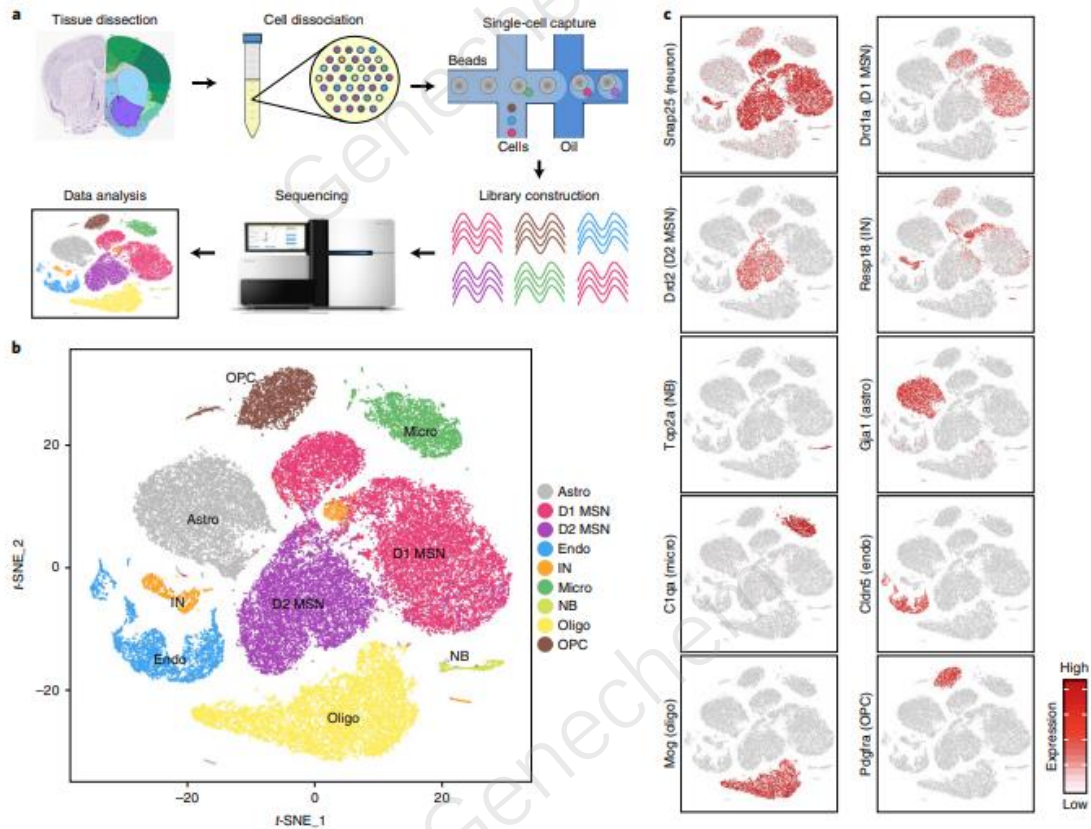
**结论:** 星形胶质细胞的快速转录组变化在几小时内发生, 并随着时间的推移而急剧变化。星形胶质细胞的亚型会经历不同的炎症转变, 并有明确的转录组图谱。利用空间转录组学和原位杂交可将炎症诱导的反应性星形胶质细胞的关键亚状态归于特定的脑区。

#### 4. 解码小鼠伏隔核(NAc)的分子和细胞异质性



## Decoding molecular and cellular heterogeneity of mouse nucleus accumbens.

影响因子: 20.071 PMID: 34663959 期刊年卷: *Nat Neurosci* 2021 Oct 18; 医学一区 神经科学 Q1 2/261  
DOI: 10.1038/s41593-021-00938-x  
作者列表: [Chen R](#), [Blosser TR](#), [Djekidel MN](#), [Hao J](#), [Bhattacharjee A](#), [Chen W](#), [Tuesta LM](#), [Zhuang X](#), [Zhang Y](#).



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序揭示小鼠 NAc 脑区的高度细胞异质性

**样本信息:** 小鼠脑组织的 NAc 脑 (11 个)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

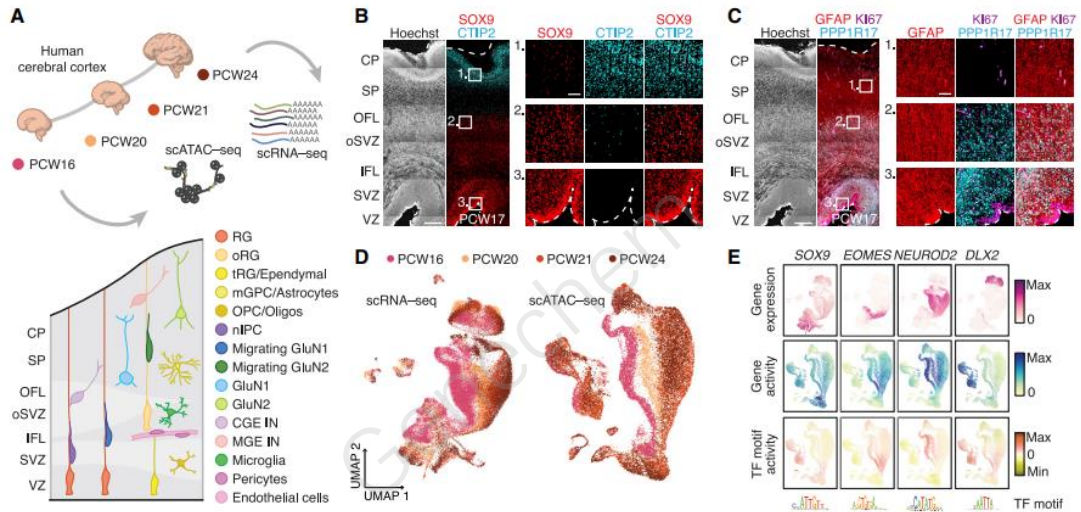
**捕获细胞数:** 37,011 个

**结论:** 神经元亚型的转录和空间多样性是 NAc 解剖和功能异质性的基础。该研究生成了一个空间解析的细胞分类法, 用于理解 NAc 的结构和功能, 证明了结合分子和空间信息在揭示神经系统的基本特征方面的重要性。

## 5. 单细胞分辨率下发育中人类大脑皮层的染色质和基因调控动态变化

### Chromatin and gene-regulatory dynamics of the developing human cerebral cortex at single-cell resolution.

影响因子: 38.637 PMID: 34390642 期刊年卷: *Cell* 2021 Aug 11; 生物一区 细胞生物学 Q1 3/190  
DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.039  
作者列表: [Trevino AE](#), [Müller F](#), [Andersen J](#), [Sundaram L](#), [Kathiria A](#), [Shcherbina A](#), [Farh K](#), [Chang HY](#), [Paşca AM](#), [Kundaje A](#), [Paşca SP](#), [Greenleaf WJ](#).



**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序和单细胞染色质可及性测序描绘人类皮质发生的基因调控

**样本信息：**人类胎儿皮质样本（妊娠 16 周/20 周/21 周/24 周）

**测序策略：**10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）+单细胞染色质可及性测序(scATAC-seq)

**捕获细胞数：**57,868 个（单细胞测序）+ 31,304 个（单细胞染色质可及性测序）

**结论：**通过绘制皮质生成的基因表达和染色质可及性单细胞图谱，揭示了关键转录因子

（TFs）在几乎连续的分化轨迹上的基因调控波，区分了胶质细胞谱系的表达程序，并确定了在连锁基因调控元件和表达水平之间表现出强相关性的谱系决定 TFs。在自闭症谱系障碍（ASD）个体队列中预测为破坏性的非编码突变的强细胞类型特异性富集，并确定了频繁破坏的 TF 结合位点。

## 6. 轴突损伤后不同外周感觉神经元亚型的转录重编程

### Transcriptional Reprogramming of Distinct Peripheral Sensory Neuron Subtypes after Axonal Injury.

影响因子: 14.415

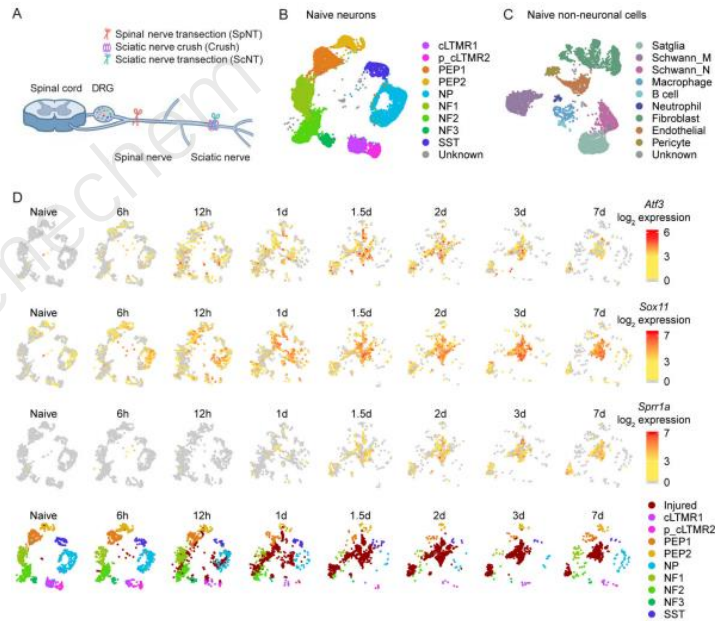
PMID: 32810432

期刊年卷: Neuron 2020 10 14;108(1)

医学一区 神经科学 Q1 7/261

DOI: 10.1016/j.neuron.2020.07.026

作者列表: Renthal W, Tochitsky I, Yang L, Cheng YC, Li E, Kawaguchi R, Geschwind DH, Woolf CJ.



**研究目的：**利用单细胞测序探索不同外周感觉神经元亚型轴突损伤后的转录重编程

**样本信息：**大鼠背根神经节（DRG）

**测序策略：**10×平台，单细胞核测序（snRNA-seq）

**捕获细胞数：**141,093 个细胞

**结论：**研究人员发现所有体感神经元亚型对周围神经损伤都有类似的转录反应，既促进轴突再生，又抑制细胞特性。这种转录重编程，在非神经元细胞中没有观察到，在与靶神经再支配类似的时间过程中分解，并与原始细胞身份的恢复有关。损伤诱导的转录重编程需要 ATF3，这是一种在损伤后迅速诱导的转录因子，是轴突再生和功能恢复所必需的。结果表明，外周神经损伤后早期诱导的转录因子赋予感觉神经元转化为再生状态所需的细胞可塑性。

## 7. 人类小胶质细胞的单细胞 RNA 测序揭示了与阿尔茨海默病相关的亚群

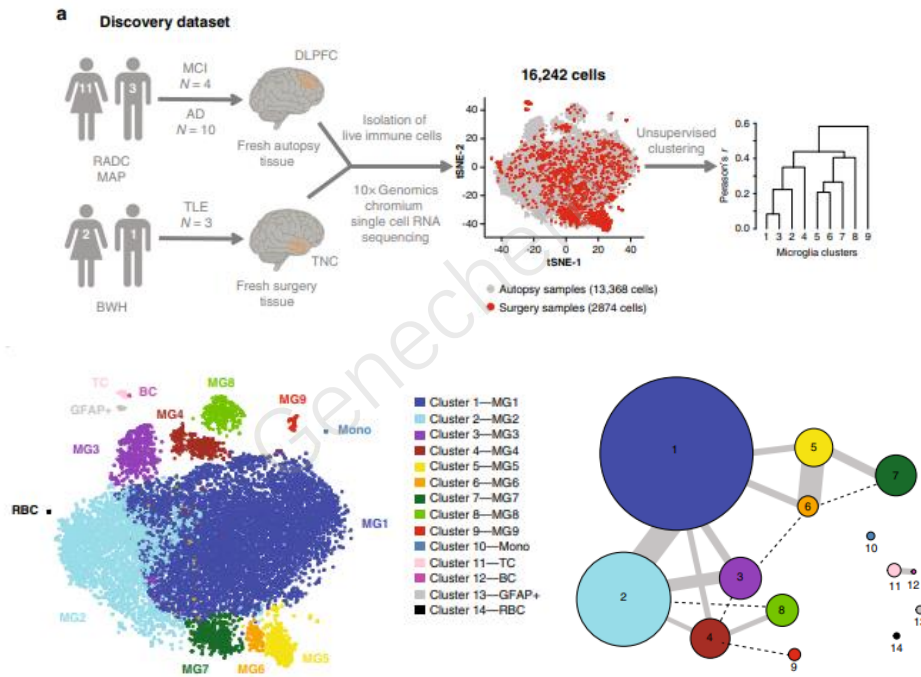
### Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease.

影响因子: 12.121

PMID: 33257666

期刊年卷: [Nat Commun](#) 2020 11 30;11(1) [综合性期刊二区](#) [综合性期刊 Q1](#) 3/64 DOI: [10.1038/s41467-020-19737-2](#)

作者列表: [Olah M](#), [Menon V](#), [Habib N](#), [Taga MF](#), [Ma Y](#), [Yung CJ](#), [Cimpean M](#), [Khairallah A](#), [Coronas-Samano G](#), [Sankowski R](#), [Grün D](#), [Kroshilina AA](#), [Dionne D](#), [Sarkis RA](#), [Cosgrove GR](#), [Helgager J](#), [Golden JA](#), [Pennell PB](#), [Prinz M](#), [Vonsattel JPG](#), [Teich AF](#), [Schneider JA](#), [Bennett DA](#), [Regev A](#), [Elyaman W](#), [Bradshaw EM](#), [De Jager PL](#).



**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序探索人类小胶质细胞的异质性

**样本信息：**人类大脑皮层

**测序策略：**10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：**16,242 个细胞

**结论：**通过单细胞 RNA 测序，研究发现一些亚群富含疾病相关基因和 RNA 特征。在组织学上证实了四个小胶质细胞亚群的存在，并通过进一步描述富含阿尔茨海默病（AD）患者皮层缺失基因的小胶质细胞簇 7 来说明数据的效用。组织学上，这些簇 7 小胶质细胞在 AD 组织中的频率降低，在一组独立的单核数据中验证了这一观察结果。总之，该研究的活体人类小胶质细胞识别出一系列亚型，优先考虑其中一种亚型在 AD 中发生改变。

## 8. 单细胞 RNA 测序鉴定通过双电位中间产物形成的感觉神经元的早期多样性

### Single cell RNA sequencing identifies early diversity of sensory neurons forming via bi-potential intermediates.

影响因子: 12.121

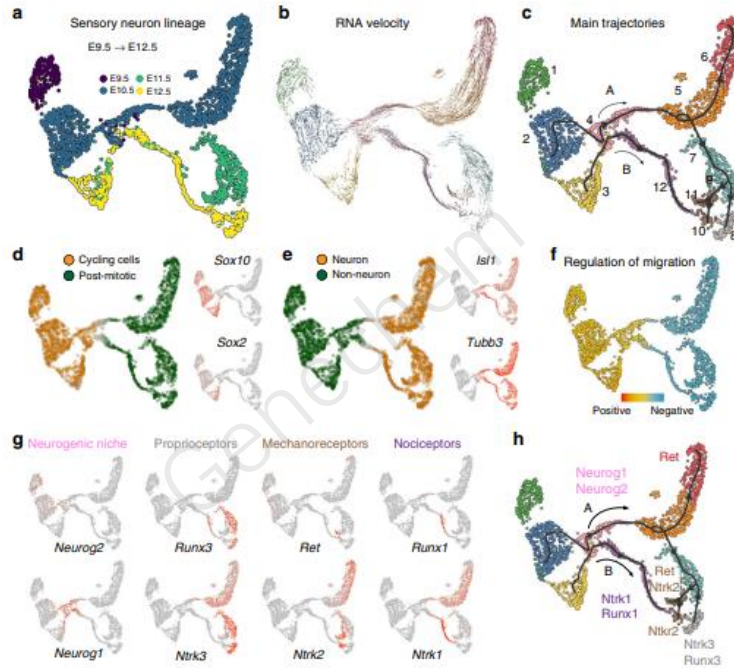
PMID: 32826903

期刊年卷: [Nat Commun](#) 2020 08 21;11(1) [综合性期刊二区 综合性期刊 Q1 3/64](#)

DOI: [10.1038/s41467-020-17929-4](#)

作者列表: [Faure L](#), [Wang Y](#), [Kastriti ME](#), [Fontanet P](#), [Cheung KKY](#), [Petitpré C](#), [Wu H](#), [Sun LL](#), [Runge K](#), [Croci L](#), [Landy MA](#), [Lai HC](#), [Consalez GG](#), [de Chevigny A](#), [Lallemend F](#), [Adameyko J](#), [Hadjab S](#),





**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序探索小鼠感觉神经发生过程中的命运分裂和分子偏倚过程

**样本信息：**小鼠脑组织

**测序策略：**Smart-seq2 平台，单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数：**约 50000 个细胞

**结论：**该研究的结果确定了有丝分裂后神经元中一系列复杂的连续和特异性转录变化，这些变化描绘了导致主要感觉神经元类别产生的等级调节状态。此外，研究还发现了之前未检测到的早在命运决定之前就表达的早期基因模块，尽管它们与定义的感觉亚型明显相关。总的来说，感觉神经元的早期多样性是通过连续的双电位中间产物产生的，在这种中间产物中，相关基因模块的同步和竞争命运程序的同时抑制先于细胞命运稳定。

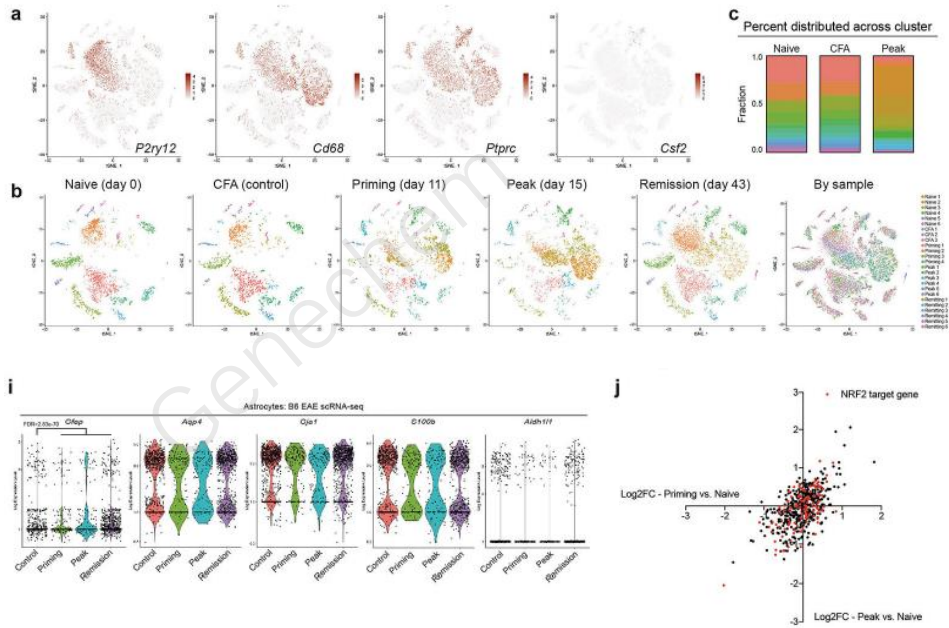
## 9. MAFG 驱动的星形胶质细胞促进中枢神经系统炎症

### MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation.

影响因子: 42.778 PMID: 32051591 期刊年卷: Nature 2020 02;578(7796) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: 10.1038/s41586-020-1999-0

作者列表: Wheeler MA, Clark IC, Tjon EC, Li Z, Zandee SEJ, Couturier CP, Watson BR, Scalisi G, Alkwai S, Rothhammer V, Rotem A, Heyman JA, Thaploo S, Sanmarco LM, Ragoussis J, Weitz DA, Petrecca K, Moffitt JR, Becher B, Antel JP, Prat A, Quintana FJ.



**研究目的：**利用单细胞 RNA 测序探索星形胶质细胞的异质性及其调控机制

**样本信息：**小鼠脑组织

**测序策略：**10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：**24,275 个细胞

**结论：**研究人员在自身免疫性脑脊髓炎（EAE）和多发性硬化症中鉴定出星形胶质细胞，其特征在于 NRF2 的表达减少和 MAFG 的表达增加，而 MAFG 与 MAT2α 协同作用以促进 DNA 甲基化并抑制抗氧化剂和抗炎转录程序。星形胶质细胞中的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）信号驱动 MAFG 和 MAT2α 的表达以及促炎性转录模块，促进 EAE 中枢神经系统病理，并可能导致多发性硬化。这些结果确定了多发性硬化症的候选治疗靶标。

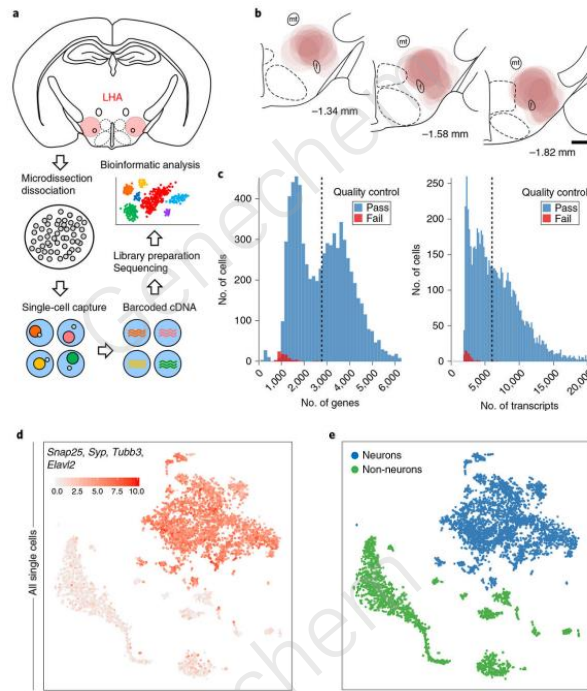
## 10. 下丘脑外侧区域的单细胞转录组分析显示了分子上不同的抑制性和兴奋性神经元群

### Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons.

影响因子: 20.071 PMID: 30858605 期刊年卷: [Nat Neurosci 2019 04;22\(4\)](#) 医学一区 神经科学 Q1 2/261

DOI: [10.1038/s41593-019-0349-8](#)

作者列表: [Mickelsen LE](#), [Bolisetty M](#), [Chimileski BR](#), [Fujita A](#), [Beltrami EJ](#), [Costanzo JT](#), [Naparstek JR](#), [Robson P](#), [Jackson AC](#).



**研究目的:** 利用单细胞转录组分析探索小鼠下丘脑外侧区域 (LHA) 中分子不同的细胞类型

**样本信息:** 小鼠下丘脑外侧区域 (LHA)

**测序策略:** 10×平台, 单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 3,784 个雄性小鼠 LHA 脑区细胞+3,434 个雌性小鼠 LHA 脑区

**结论:** 根据快速神经递质表型和神经肽、转录因子和突触蛋白等基因类别对神经元群体进行分类。研究人员定义了 15 种不同的谷氨酸能神经元和 15 种 GABA 能神经元, 包括已知和新的细胞类型。通过解剖学和行为学方法进一步描述了新的生长抑素表达神经元群体, 确定了这些神经元在先天性运动行为的特定形式中的作用。本研究为更好地理解 LHA 功能奠定了基础。

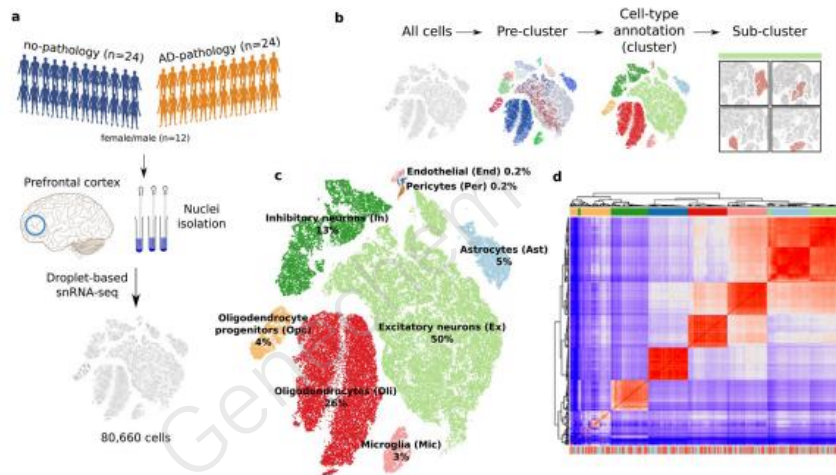
## 11. 阿尔茨海默病的单细胞转录组分析

### Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease.

影响因子: 42.778 PMID: [31042697](#) 期刊年卷: [Nature 2019 06;570\(7761\)](#) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: [10.1038/s41586-019-1195-2](#)

作者列表: [Mathys H](#), [Davila-Velderrain J](#), [Peng Z](#), [Gao F](#), [Mohammadi S](#), [Young JZ](#), [Menon M](#), [He L](#), [Abdurrob F](#), [Jiang X](#), [Martorell AJ](#), [Ransohoff RM](#), [Hafler BP](#), [Bennett DA](#), [Kellis M](#), [Tsai LH](#),



**研究目的：** 利用单细胞转录组分析探索参与调控阿尔茨海默病的分子及机制

**样本信息：** 不同程度阿尔茨海默病病理患者的前额皮质

**测序策略：** 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 80,660 个细胞

**结论：** 在 6 种主要的脑细胞类型中，研究人员确定了不同的转录组亚群，包括那些与病理相关的亚群，并以髓鞘形成、炎症和神经元存活的调节因子为特征。与疾病相关的最强变化出现在病理进展的早期，且具有高度的细胞类型特异性，然而在晚期，不同的细胞类型中呈现出相似的基因上调，主要是参与应激反应的基因。总体而言，髓鞘形成相关过程在多种细胞类型中反复受到干扰，这表明髓鞘形成在阿尔茨海默病病理生理学中具有关键作用。

## 12. iPSC 多巴胺神经元的单细胞测序重建疾病进展，并确定 HDAC4 是帕金森细胞表型的调节器

### Single-Cell Sequencing of iPSC-Dopamine Neurons Reconstructs Disease Progression and Identifies HDAC4 as a Regulator of Parkinson Cell Phenotypes.

影响因子: 20.86

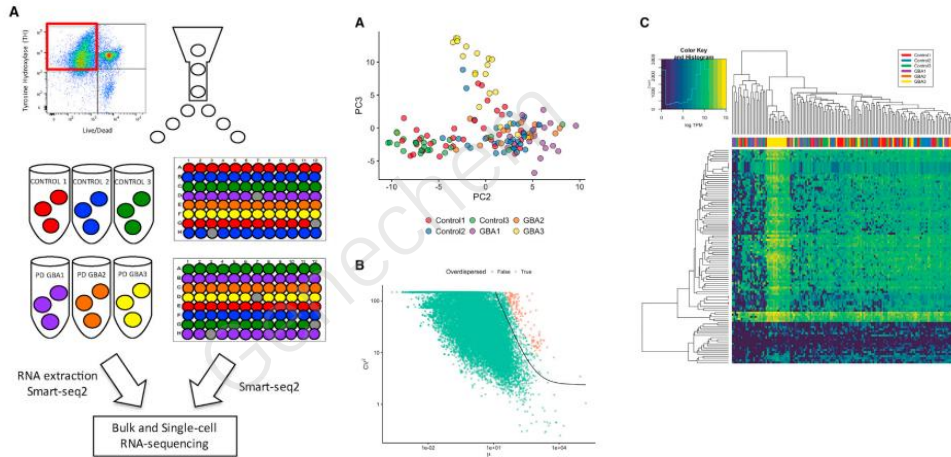
PMID: 30503143

期刊年卷: Cell Stem Cell 2019 01 03;24(1) 生物一区 细胞与组织工程 Q1 1/24

DOI: 10.1016/j.stem.2018.10.023

作者列表: Lang C, Campbell KR, Ryan BJ, Carling P, Attar M, Vowles J, Perestenko OV, Bowden R, Baig F, Kasten M, Hu MT, Cowley SA, Webber C, Wade-Martins R.





**研究目的：** 利用单细胞转录组分析探索帕金森的疾病发展过程及相关调节机制

**样本信息：** 多巴胺神经元（诱导多能干细胞 iPSC 分化）

**测序策略：** Smart-seq2 平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 146 个细胞

**结论：** 通过对 iPSC 来源的多巴胺神经元进行高分辨率的单细胞转录组分析，发现了一个导致内质网应激的基因表达变异的渐进式轴，确定转录抑制因子组蛋白去乙酰化酶 4

（HDAC4）是疾病进展的上游调节因子。HDAC4 在 PD iPSC 来源的多巴胺神经元和疾病轴早期的抑制基因中定位错误，导致蛋白稳态的晚期缺陷。用 HDAC4 调节化合物治疗 iPSC 衍生的多巴胺神经元在差异表达基因（DE）轴早期上调基因并纠正 PD 相关细胞表型。该研究展示了单细胞转录组学如何利用细胞异质性来揭示疾病机制和识别治疗靶点。

### 13. 单细胞 RNA 测序揭示了小鼠大脑发育过程中出现的中脑多巴胺神经元多样性

#### Single-cell RNA sequencing reveals midbrain dopamine neuron diversity emerging during mouse brain development.

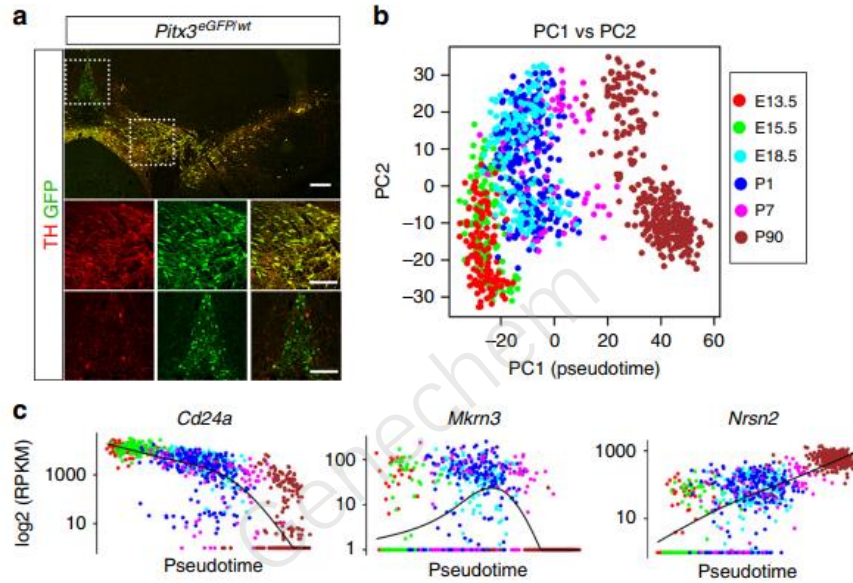
影响因子: 12.121

PMID: 30718509

期刊年卷: Nat Commun 2019 02 04;10(1) 综合性期刊二区 综合性期刊 Q1 3/64

DOI: 10.1038/s41467-019-08453-1

作者列表: Tiklová K, Björklund ÅK, Lahti L, Fiorenzano A, Nolbrant S, Gillberg L, Volakakis N, Yokota C, Hilscher MM, Hauling T, Holmström E, Joodmardi E, Nilsson M, Parmar M, Perlmann T,



**研究目的：** 利用单细胞 RNA 测序技术探索中脑多巴胺(mDA)神经元多样性

**样本信息：** 小鼠中脑组织

**测序策略：** Smart-seq2 平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 1,106 个细胞

**结论：** 该研究使用单细胞 RNA 测序技术对小鼠表达转录因子 Pitx3 的神经元（Pitx3 是 mDA 神经元的标记物）进行检测，分析从发育到成年的细胞，并通过组织学验证新鉴定的细胞标记的特性。确定了七神经元亚群，这七个亚群分属于表达 pitx3 神经元的两个主要分支中。其中 5 个表达多巴胺能标记，2 个分别表达谷氨酸能和氨基丁酸能标记。分析还表明了人类多样性的进化保护。这个综合分子生物学特性的研究为阐明哺乳动物大脑中 mDA 神经元亚群的分类发育和功能提供了宝贵资源。

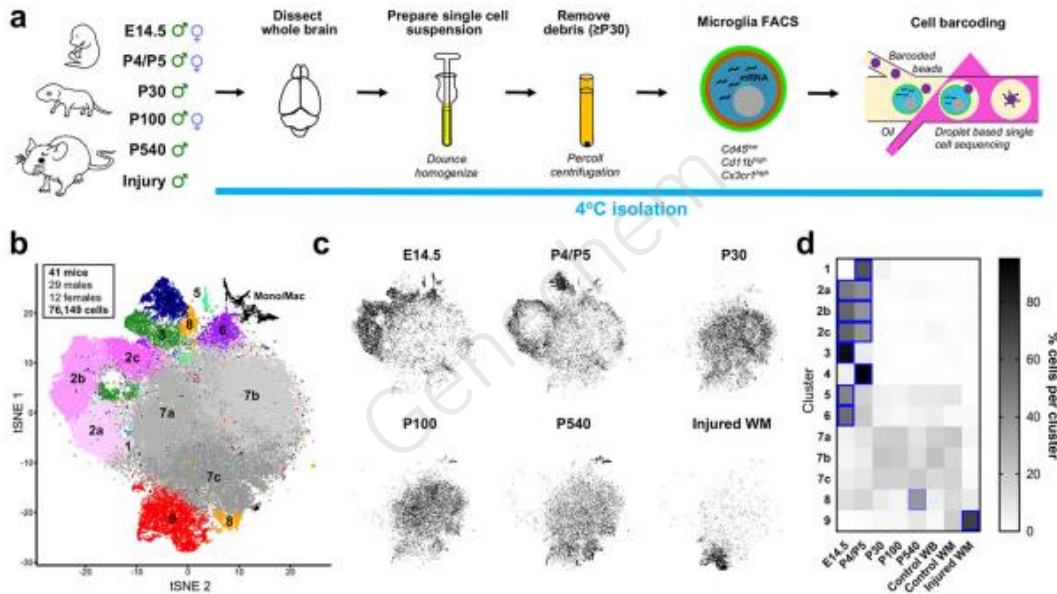
#### 14. 小胶质细胞的单细胞 RNA 测序揭示了在小鼠整个生命周期和受损大脑中复杂的细胞状态变化

##### Single-Cell RNA Sequencing of Microglia throughout the Mouse Lifespan and in the Injured Brain Reveals Complex Cell-State Changes.

影响因子: 22.553      PMID: 30471926      期刊年卷: *Immunity* 2019 01 15;50(1) 医学一区 免疫学 Q1 4/155

DOI: [10.1016/j.immuni.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.11.004)

作者列表: [Hammond TR](#), [Dufort C](#), [Dissing-Olesen L](#), [Giera S](#), [Young A](#), [Wysoker A](#), [Walker AJ](#), [Gergits F](#), [Segel M](#), [Nemesh J](#), [Marsh SE](#), [Saunders A](#), [Macosko E](#), [Ginhoux F](#), [Chen J](#), [Franklin RJM](#), [Piao X](#), [McCarroll SA](#), [Stevens B](#).



**研究目的:** 利用单细胞 RNA 测序探索小鼠整个生命周期和受损大脑中复杂的细胞状态变化

**样本信息:** 受损脑组织

**测序策略:** 10×平台，单细胞测序 (scRNA-seq)

**捕获细胞数:** 76,000 余个细胞

**结论:** 分析揭示了至少九种转录不同的小胶质细胞状态，它们表达独特的基因集，并使用特定的标记物定位在大脑中。小胶质细胞异质性在年轻时最大；然而，包括富含趋化因子的炎症性小胶质细胞在内的几种状态在整个生命周期中持续存在，或在衰老的大脑中增加。在小鼠脱髓鞘损伤后也发现了多个反应性小胶质细胞亚型，其中至少一个在人类多发性硬化病变中也发现。这些独特的小胶质细胞特征可以用来更好地理解小胶质细胞的功能，并在健康和疾病中识别和操纵特定的亚群。

## 15. 单细胞图谱可识别神经炎症过程中髓细胞亚群的不同命运

### Single-cell profiling identifies myeloid cell subsets with distinct fates during neuroinflammation.

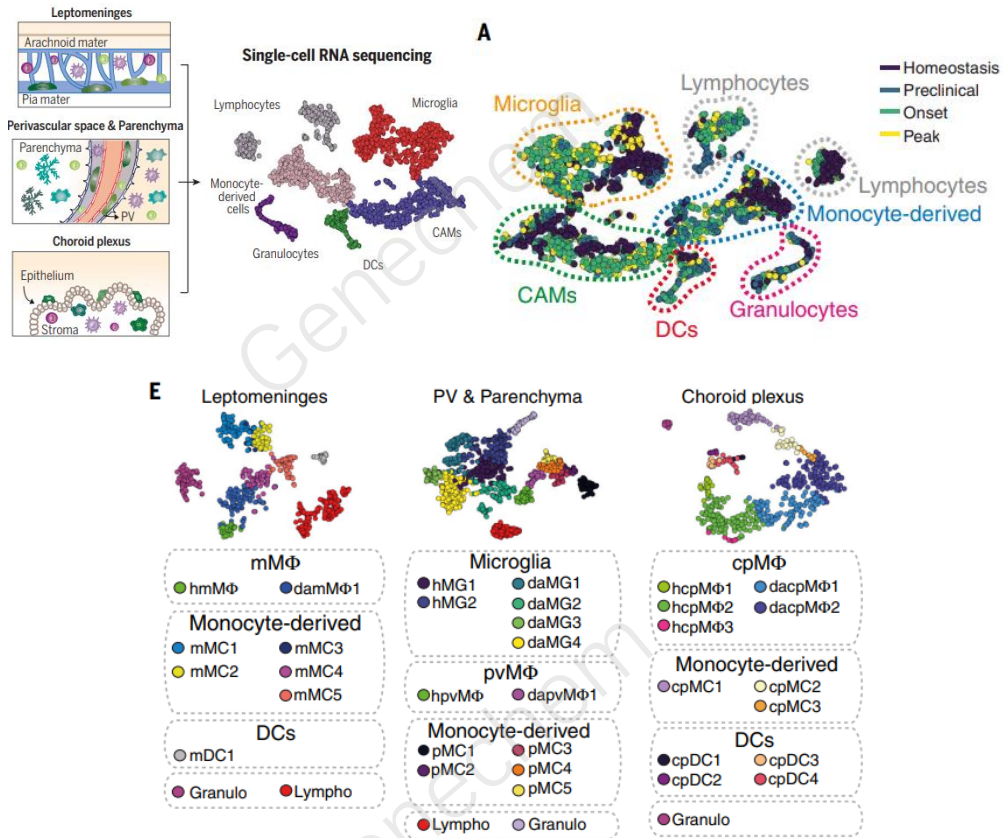
影响因子: 41.845

PMID: 30679343

期刊年卷: Science 2019 01 25;363(6425) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 2/64

DOI: 10.1126/science.aat7554

作者列表: Jordão MJC, Sankowski R, Brendecke SM, Locatelli G, Tai YH, Tay TL, Schramm E, Armbruster S, Hagemeyer N, Groß O, Mai D, Çiçek Ö, Falk T, Kerschensteiner M, Grün D, Prinz M,



**研究目的：** 利用单细胞测序探索神经炎症中髓系亚群的特异性分化机制

**样本信息：** 小鼠脑组织

**测序策略：** mCEL-Seq2 平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 3,461 个细胞

**结论：** 通过深入的单细胞转录组分析、发育轨迹分析、体内成像、克隆分析和转基因小鼠细胞系分析，该研究全面描述了神经炎症期间几个中枢神经系统隔间中未被重视的髓样细胞亚群。在炎症过程中，中枢神经系统巨噬细胞亚群经历自我更新，随机增殖向克隆扩张转移。功能研究表明内源性中枢神经系统组织巨噬细胞对于抗原呈递是多余的。该研究结果突出了髓样细胞的多样性，并提供了对大脑固有免疫系统的深入见解。

## 16. 单细胞基因组学鉴定自闭症细胞类型特异性分子变化

### Single-cell genomics identifies cell type-specific molecular changes in autism.

影响因子: 41.845

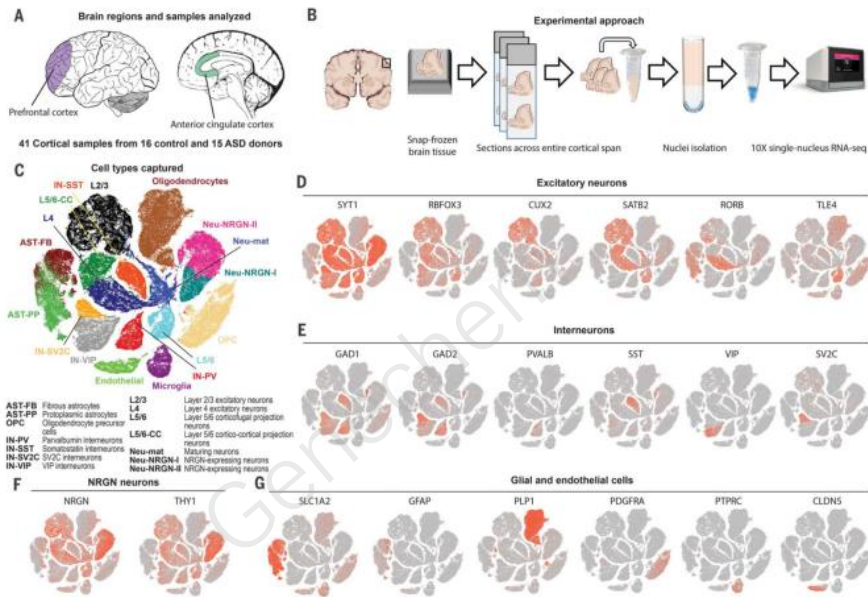
PMID: 31097668

期刊年卷: [Science 2019 05 17;364\(6441\)](#) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 2/64

DOI: [10.1126/science.aav8130](#)

作者列表: [Velmeshev D](#), [Schirmer L](#), [Jung D](#), [Haeussler M](#), [Perez Y](#), [Mayer S](#), [Bhaduri A](#), [Goyal N](#), [Rowitch DH](#), [Kriegstein AR](#).





**研究目的:** 利用单细胞转录组测序评估自闭症患者大脑中的特定细胞类型

**样本信息:** 自闭症患者的皮质组织

**测序策略:** 10×平台，单细胞核测序（snRNA-seq）

**捕获细胞数:** 104,559 个细胞

**结论:** 研究人员对自闭症患者的皮质组织进行单核 RNA 测序，以确定特定细胞类型中与自闭症相关的转录组变化。发现在孤独症患者中，上层兴奋性神经元的突触信号和小胶质细胞的分子状态优先受到影响。此外，结果表明，皮质投射神经元中特定基因组的失调与孤独症的临床严重程度相关。这些发现提示，上层皮质回路的分子变化与孤独症的行为表现有关。

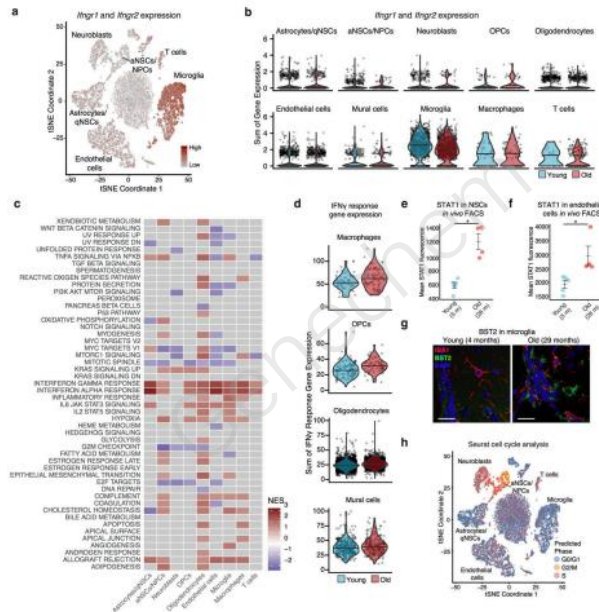
## 17. 单细胞分析显示免疫细胞浸润老化大脑破坏新生神经细胞的产生

### Single-cell analysis reveals T cell infiltration in old neurogenic niches.

影响因子: 42.778 PMID: 31270459 期刊年卷: Nature 2019 07;571(7764) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: 10.1038/s41586-019-1362-5

作者列表: Dulken BW, Buckley MT, Navarro-Negredo P, Saligrama N, Cayrol R, Leeman DS, George BM, Boutet SC, Hebestreit K, Pluvinage JV, Wyss-Coray T, Weissman IL, Vogel H, Davis MM, Brunet A,



**研究目的：** 利用单细胞测序分析哺乳动物大脑神经发生微环境随年龄的变化及其影响因素

**样本信息：** 小鼠脑组织

**测序策略：** 10×平台，单细胞测序（scRNA-seq）

**捕获细胞数：** 14,685 个细胞

**结论：** 单细胞转录组的分析显示，活化的神经干细胞减少，内皮细胞和小胶质细胞发生变化，旧的神源性生态位中有 T 细胞浸润。衰老大脑的 T 细胞是克隆性扩增的，通常与血液中的 T 细胞不同，这表明他们可能会经历特定的抗原。衰老大脑中的 T 细胞也表达干扰素- $\gamma$ ，具有高干扰素反应的神经干细胞亚群显示体内增殖减少。共培养和体内实验表明，T 细胞可以抑制神经干细胞的增殖，部分是通过分泌干扰素- $\gamma$ 。研究揭示了衰老大脑中 T 细胞和神经干细胞之间的相互作用。

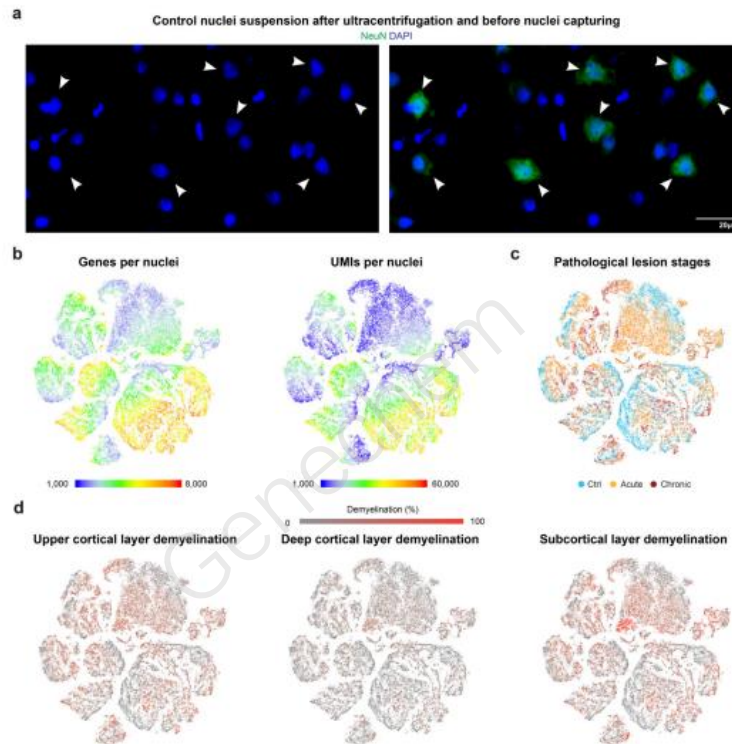
## 18. 多发性硬化症的神经元脆弱性和多系多样性

### Neuronal vulnerability and multilineage diversity in multiple sclerosis.

影响因子: 42.778 PMID: 31316211 期刊年卷: Nature 2019 09;573(7772) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: 10.1038/s41586-019-1404-z

作者列表: Schirmer L, Velmeshev D, Holmqvist S, Kaufmann M, Werneburg S, Jung D, Vistnes S, Stockley JH, Young A, Steindel M, Tung B, Goyal N, Bhaduri A, Mayer S, Engler JB, Bayraktar OA, Franklin RJM, Haeussler M, Reynolds R, Schafer DP, Friese MA, Shiow LR, Kriegstein AR, Rowitch DH.



**研究目的：** 利用单细胞测序分析评估多发性硬化（MS）病变中多个细胞系的表达变化

**样本信息：** 人类脑组织

**测序策略：** 10×平台，单细胞核测序（snRNA-seq）

**捕获细胞数：** 48,919 个细胞

**结论：** 研究发现在脑膜炎症的上层皮质中，上皮层中发现选择性易损和兴奋性 CUX2 表达投射神经元的丢失；这些 MS 神经元群体表现出应激通路基因和长链非编码 RNA 的上调。应激少突胶质细胞、反应性星形胶质细胞和激活的小胶质细胞的特征在 MS 斑块的边缘最强烈。值得注意的是，单核 RNA 测序通过吞噬小胶质细胞和/或巨噬细胞以及髓鞘转录物的核周导入来确定其吞噬作用。该研究结果表明，谱系和区域特异性转录组改变与选择性皮质神经元损伤和胶质细胞活化有关，有助于 MS 病变的进展。

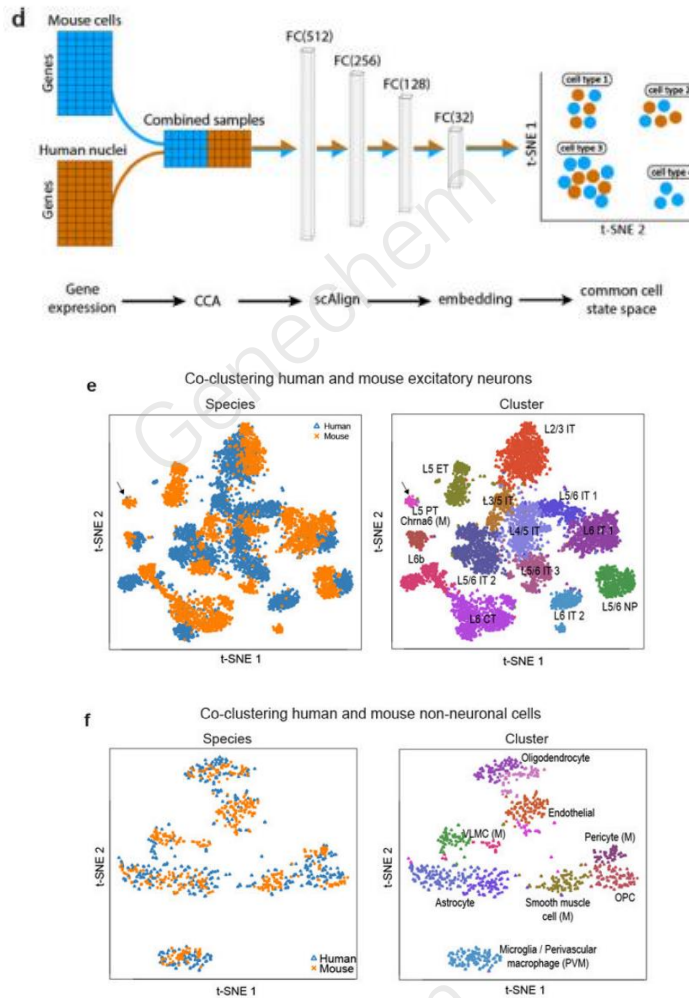
## 19. 人类与小鼠皮质中具有不同特征的保守细胞类型

### Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex.

影响因子: 42.778 PMID: [31435019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435019/) 期刊年卷: [Nature 2019 09;573\(7772\)](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1506-7) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: [10.1038/s41586-019-1506-7](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1506-7)

作者列表: [Hodge RD](#), [Bakken TE](#), [Miller JA](#), [Smith KA](#), [Barkan ER](#), [Graybuck LT](#), [Close JL](#), [Long B](#), [Johansen N](#), [Penn O](#), [Yao Z](#), [Eggermont J](#), [Höllt T](#), [Levi BP](#), [Shehata SI](#), [Aevermann B](#), [Beller A](#), [Bertagnolli D](#), [Brouner K](#), [Casper T](#), [Cobbs C](#), [Dalley R](#), [Dee N](#), [Ding SL](#), [Ellenbogen RG](#), [Fong O](#), [Garren E](#), [Goldy J](#), [Gwinn RP](#), [Hirschstein D](#), [Keene CD](#), [Keshk M](#), [Ko AL](#), [Lathia K](#), [Mahfouz A](#), [Maltzer Z](#), [McGraw M](#), [Nguyen TN](#), [Nyhus J](#), [Ojemann JG](#), [Oldre A](#), [Parry S](#), [Reynolds S](#), [Rimorin C](#), [Shapovalova NV](#), [Somasundaram S](#), [Szafer A](#), [Thomsen ER](#), [Tieu M](#), [Quon G](#), [Scheuermann RH](#), [Yuste R](#), [Sunkin SM](#), [Lelieveldt B](#), [Feng D](#), [Ng L](#), [Bernard A](#), [Hawrylycz M](#), [Phillips JW](#), [Tasic B](#), [Zeng H](#), [Jones AR](#), [Koch C](#), [Lein ES](#).



**研究目的：** 利用单细胞测序分析探索人类皮层颞中回的细胞类型

**样本信息：** 人类脑组织，小鼠脑组织

**测序策略：** SMART-seq v4 平台，单细胞核测序（snRNA-seq）

**捕获细胞数：** 15,928 个细胞

**结论：** 研究发现高度多样化的兴奋性和抑制性神经元是稀少的，特别是兴奋性类型的层数限制比预期的要少。与类似的小鼠皮质单细胞 RNA 测序数据库比较揭示了一种令人惊讶的高度保守的细胞结构，能够匹配同源类型并预测人类细胞类型的特性。尽管存在这种一般保守性，研究人员还发现同源人和小鼠细胞类型之间存在广泛差异，包括比例、层流分布、基因表达和形态的显著改变。这些物种特有的特征强调了直接研究人类大脑的重要性。

## 20. 多发性硬化症患者少突胶质细胞异质性改变

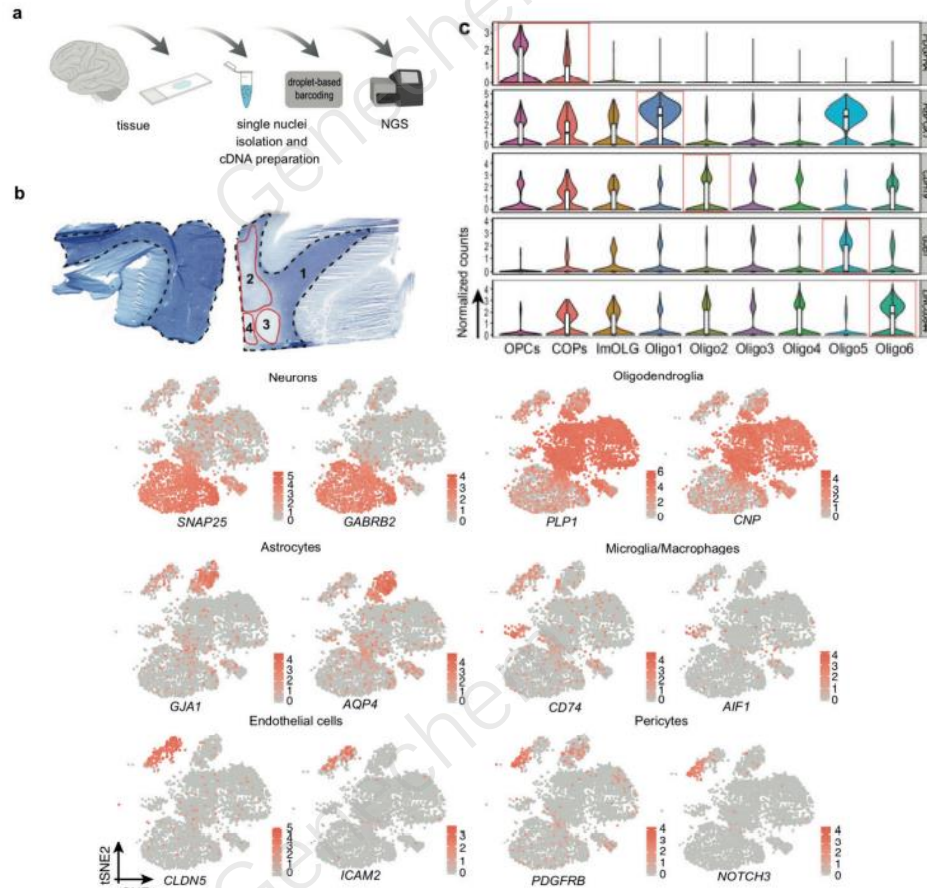


## Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis.

影响因子: 42.778 PMID: 30747918 期刊年卷: Nature 2019 02;566(7745) 综合性期刊一区 综合性期刊 Q1 1/64

DOI: 10.1038/s41586-019-0903-2

作者列表: Jäkel S, Agirre E, Mendanha Falcão A, van Bruggen D, Lee KW, Knuesel I, Malhotra D, Ffrench-Constant C, Williams A, Castelo-Branco G.



**研究目的:** 利用单细胞测序探索人类少突胶质细胞异质性程度及其对多发性硬化症 (MS) 病理学的贡献

**样本信息:** 人类脑组织

**测序策略:** 10×平台, 单细胞核测序 (snRNA-seq)

**捕获细胞数:** 17,799 个细胞

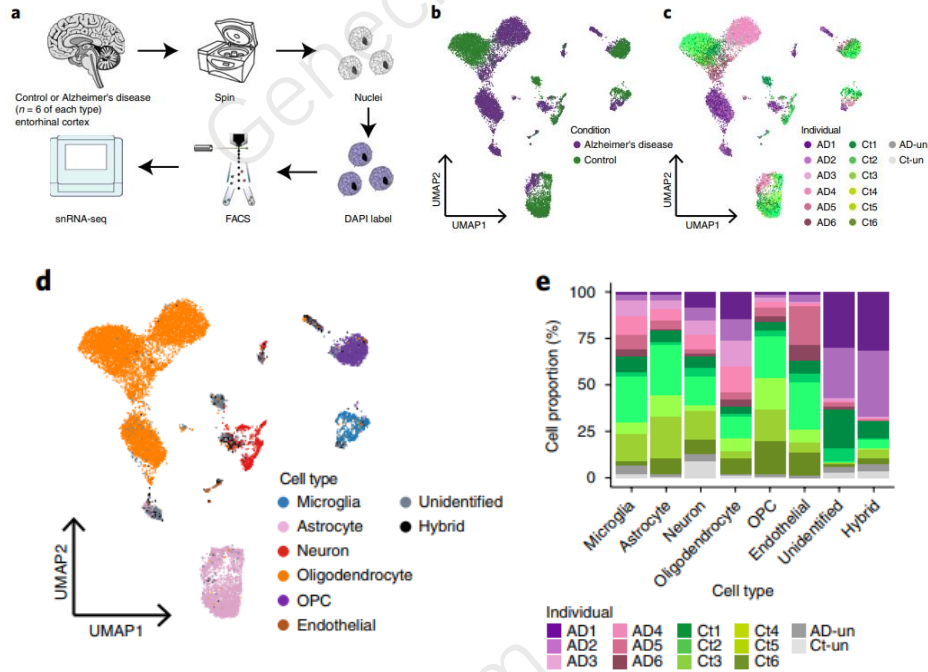
**结论:** 研究人员在对照组人类白质中鉴定了少突胶质细胞亚群, 其中一些与小鼠相似, 并为这些细胞状态定义了新的标记。一些亚群在 MS 组织中的表达不足, 而其他亚群则更为普遍。成熟少突胶质细胞亚群的这些差异可能表明 MS 病变中少突胶质细胞的不同功能状态。在正常的白质中发现了类似的变化, 表明 MS 是一种比局灶性脱髓鞘更为弥漫性的疾病。

21. 阿尔茨海默病患者内嗅皮层的单细胞图谱揭示了细胞类型特异性基因表达调控

## A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation.

影响因子: 20.071 PMID: 31768052 期刊年卷: [Nat Neurosci](#) 2019 12;22(12) 医学一区 神经科学 Q1 2/261  
DOI: [10.1038/s41593-019-0539-4](#)

作者列表: [Grubman A](#), [Chew G](#), [Ouyang JF](#), [Sun G](#), [Choo XY](#), [McLean C](#), [Simmons RK](#), [Buckberry S](#), [Vargas-Landin DB](#), [Poppe D](#), [Pflueger J](#), [Lister R](#), [Rackham OJL](#), [Petretto E](#), [Polo JM](#),



**研究目的:** 利用单细胞测序探索特异细胞类型基因的表达调控及其对阿尔兹海默症的影响

**样本信息:** 阿尔兹海默症患者内嗅皮层

**测序策略:** 10×平台, 单细胞核测序 (snRNA-seq)

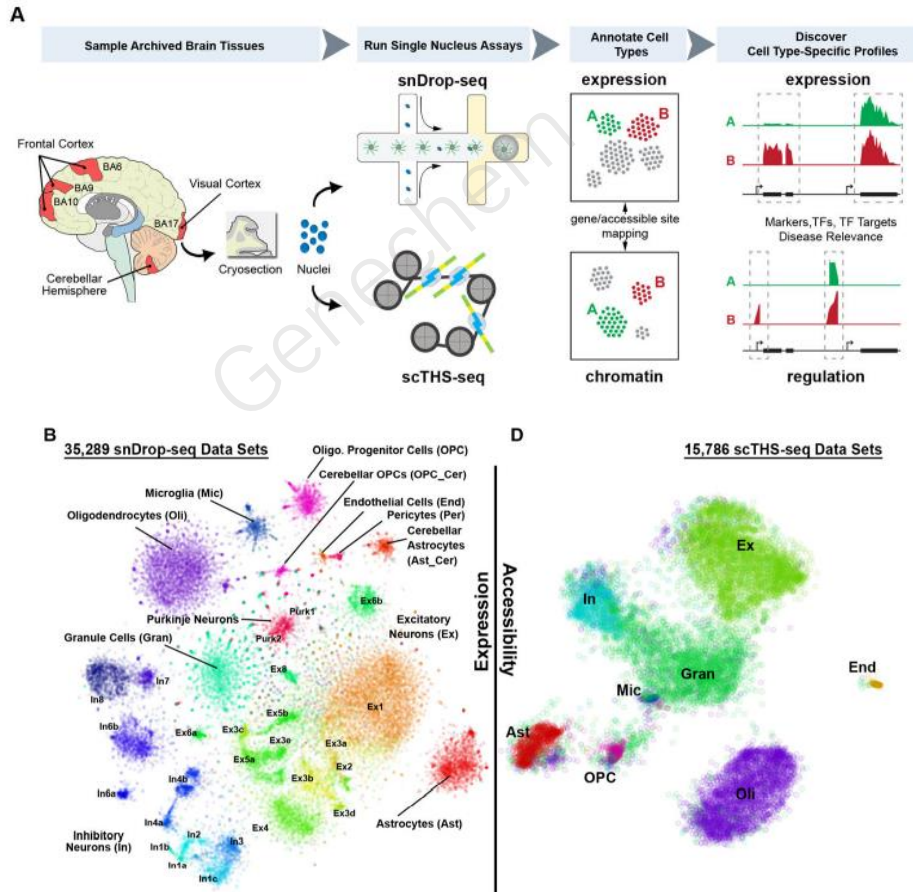
**捕获细胞数:** 13,214 个细胞核

**结论:** 研究人员详细描绘了细胞类型特定的基因表达模式, 揭示了特定细胞亚群中的转录变化与阿尔兹海默症的关系。阿尔兹海默症等疾病风险基因 APOE 在阿尔兹海默症的少突胶质细胞祖细胞和星形胶质细胞亚群中被特异性抑制, 而在阿尔兹海默症患者特异的小胶质细胞亚群中被上调。通过将转录因子调节模块与阿尔茨海默病风险位点整合, 揭示了细胞类型特异性状态向阿尔茨海默病转变的驱动因素。例如, 转录因子 EB 是溶酶体功能的主要调节因子, 在特定的阿尔茨海默病星形胶质细胞亚群中调节多种疾病基因。

### 22. 成人大脑转录和表观遗传状态的综合单细胞分析

#### Integrative single-cell analysis of transcriptional and epigenetic states in the human adult brain.

影响因子: 36.558 PMID: 29227469  
期刊年卷: [Nat Biotechnol](#) 2018 01;36(1) 工程技术一区 生物工程与应用微生物 Q1 2/161 DOI: [10.1038/nbt.4038](#)  
作者列表: [Lake BB](#), [Chen S](#), [Sos BC](#), [Fan J](#), [Kaeser GE](#), [Yung YC](#), [Duong TE](#), [Gao D](#), [Chun J](#), [Kharchenko PV](#), [Zhang K](#),



**研究目的：** 利用单细胞测序和染色质绘图的技术探索大脑中易受常见有害性等位基因影响的细胞类型

**样本信息：** 成年人大脑

**测序策略：** DroNc-Seq & scTHS-seq 平台，单细胞核测序+单细胞转座超敏位点测序

**捕获细胞数：** 35,289 个细胞核+15,786 个细胞（包括成人视觉皮层、额叶皮层和小脑）

**结论：** 大脑转录和表观数据的整合揭示了细胞类型差异背后的调控元件和转录因子，为研究大脑中的复杂过程（协调成人再髓化的遗传程序）提供了基础。研究人员还将与疾病相关的风险变量映射到特定的细胞群体，从而深入了解人脑中的正常和致病性的细胞发展过程。