中国学者合作绘制人脑前额叶发育的单细胞图谱并揭示神经元的分化成熟机制

编者按

正如汤富酬教授在点评前不久浙大郭国骥团队关于绘制动物细胞图谱相关工作中说的那样，“中国在单细胞测序领域处于国际领先地位”。话音未落，在国内多家科研单位的强强合作之下，
群、汤富酬、乔杰和张军等四个研究团队的科研人员利用单细胞转录组测序手段，首次绘制了人脑前额叶胚胎发育过程的单细胞转录组图谱，解析了人类胚胎大脑前额叶发育的细胞类型多样性及
胞类型之间的发育关系，揭示了神经元产生和环路形成的分子调控机制。为了让读者更好的了解该工作的重要意义，BioArt特别邀请到了中科院上海神经科学研究所张旭院士和仇子龙研究员进行
评，以飨读者！

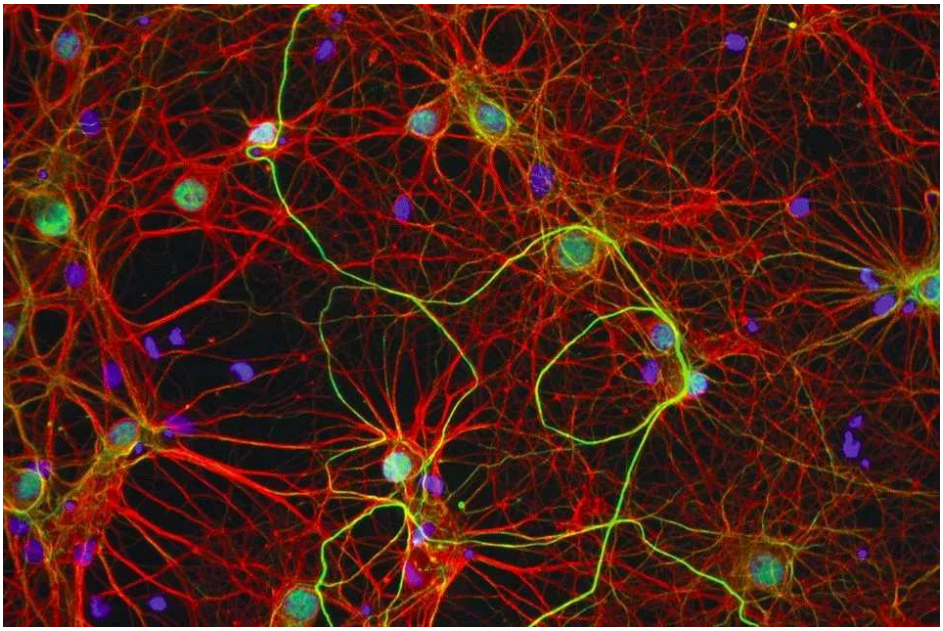
大脑是人体中最复杂的器官，其复杂性远远超出了我们当前的认识能力，传统的细胞生物学、神经生物学等研究手段对于全面解决人脑对环境中复杂信息的获取、处理、加工以及高级认知功
制有很多局限性。时至今日，人脑依旧是人类认知领域的“暗物质”，人脑发育的很多关键问题仍然有待解决。脑科学研究不仅是国际上科技前沿的热点领域，也是实现理解自然和人类自身这一
标的关键，吸引了全球众多顶尖科学家投身其中。

近年来，随着技术的不断进步，世界上多个国家加快了脑科学研究的步伐。2013年，欧盟启动了耗资10亿欧元的“人类脑计划”；同年，美国宣布启动耗资45亿美元的美国“脑计划”；20
日本也启动了大型脑研究计划。在此背景之下，中国的“脑计划”也呼之欲出，目前正在悄然布局，2018年有可能是中国“脑计划”的起步元年。据《中国科学报》报道，日前，在教育部科技
家自然科学基金委员会政策局、华东师范大学主办的“交叉融合的教育科学基础研究”研讨会上，中科院院士裴钢、张旭等表示，必须全力推进“以脑科学为基础的人工智能”研究。

奥巴马宣布启动美国“脑计划”

现在国际上的神经科学研究团体大多采用以小鼠和大鼠为代表的啮齿类动物模型研究生理和病理条件下脑功能的神经机制。这是因为啮齿类神经科学研究的实验手段已经高度发展。

然而，基于啮齿类的研究还远远不能完全揭示人脑发育的生理机制以及脑疾病发生的病理机制。现在人们越来越意识到，要想理解人类的高等认知功能（如思维和意识）、以及脑疾病（特别
疾病），基于啮齿类的研究还远远不能完全揭示人脑发育的生理机制以及脑疾病发生的病理机制。要理解人脑是怎样工作的，一个必备的基础是详细精准的人类大脑“细胞类型图谱”，也就是
定出人脑中全部细胞类型（神经元和神经胶质细胞）并确定它们在人脑中各个区域的分布以及每种细胞类型的基因表达模式，进而通过把不同细胞类型中特异表达的基因作为标志物，绘制出人脑
神经元相互之间连接关系的完整图谱。



相互联结的神经元（来源：GE Healthcare）

其中，人脑前额叶皮层是人类大脑高级功能的关键组成部分，参与记忆形成、短期储存以及调取功能、语言功能、情绪的调节等功能。前额叶皮层参与人脑的高级智力活动，是人类思想的重
基础，从灵长类祖先进化到现代人类的过程中，大脑容量增加了一倍，而这增加的部分主要体现在前额叶皮层面积的增加上。前额叶皮层是大脑中最重要的区域之一，具有极其复杂而且广泛的神
和双向联系，例如，前额叶皮层和丘脑、尾状核、苍白球、杏仁核和海马之间有着丰富的直接联系，再通过这些结构与下丘脑和中脑之间实现着间接的神经联系，而这些神经联系，是前额叶皮层
理心理功能的重要生物学基础。但我们对于“人脑前额叶到底由哪些细胞组成，这些细胞又是如何在胚胎发育过程中产生的”这些关键的脑科学问题知之甚少。

2018年3月14日，中科院生物物理研究所王晓群课题组与北京大学北京未来基因诊断高精尖创新中心、生命科学学院生物动态光学成像中心汤富酬研究组，携手北京大学第三医院乔杰研究组
都医科大学附属安贞医院张军课题组联合在Nature上在线发表了题为Single-cell RNA-Seq surveys a developmental landscape of the human prefrontal cortex的文章。该研究利用单细胞
测序手段，绘制了人脑前额叶胚胎发育过程的单细胞转录组图谱，解析了人类胚胎大脑前额叶发育的细胞类型多样性及不同细胞类型之间的发育关系，揭示了神经元产生和环路形成的分子调控机
对其中关键的细胞类型进行了系统的功能研究,为绘制最终完整的人脑细胞图谱，奠定了重要的基础。

LETTER

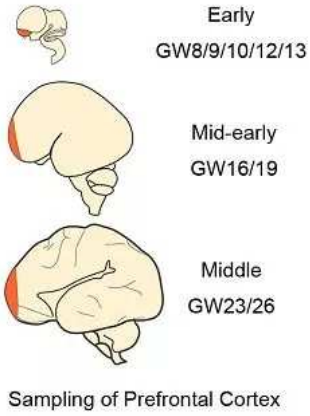
doi:10.1038/nature

A single-cell RNA-seq survey of the developmenta
landscape of the human prefrontal cortex

Suijuan Zhong[1,2*], Shu Zhang[3*], Xiaoying Fan[3*], Qian Wu[1,2*], Liying Yan[3*], Ji Dong[3], Haofeng Zhang[4], Long Li[1,2], Le Sun[1], Na Pan[1], Xiaohui Xu[4], Fuchou Tang[3,5,6], Jun Zhang[4], Jie Qiao[3,5,6] & Xiaoqun Wang[1,2,7]

这项研究发现，在动态发育的人类胚胎前额叶皮层中，主要由神经干细胞、兴奋性神经元、抑制性神经元、星型胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞等六大类细胞组成，并进一
精确地划分为35个独立的细胞亚型，并进一步深入挖掘了各个细胞类型的关键基因表达特征及其重要生物学含义，为未来对这些细胞类型的后续研究提供了高精度无偏的分子图谱。

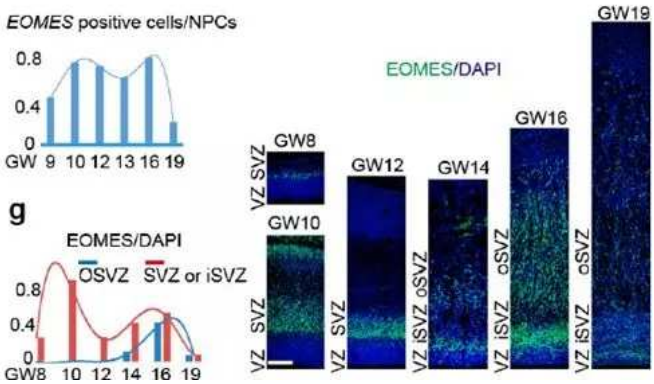
该研究利用拟时间等算法重构了这些神经细胞类型之间的发育谱系关系，发现在前额叶皮层中的神经干细胞是一个具有高度复杂的异质性的功能细胞群体，在不同的胚胎发育阶段
细胞、星型胶质细胞和少突胶质细胞。通过更深入的功能分析，研究人员还发现了与神经干细胞对称分裂、神经元发生、胶质细胞发生这三个重要神经发育事件密切相关的一系列关键
进行了深入、系统的实验验证。



人脑前额叶细胞发育图示

在人类神经干细胞的研究中，虽然近些年来主要研究集中在放射状胶质细胞(Radial Glia，RG)或外层放射状胶质细胞(outer radial glial cells, oRGs)上，但是中间前体细胞IPC（intermed progenitor cells）对于神经发生、特别是灵长类动物的神经发生同样起着重要的作用。

通过系统的数据分析和多层次的实验验证，研究人员提出IPC的产生具有两个关键爆发期，一个是在胚胎发育10周左右，这些IPC主要由RG大量产生，而另一个峰值则发生在胚胎发育16周左 些IPC由oRG大量产生。正是通过IPC的这两个爆发期的形成，数量庞大的神经元才能在短暂的大脑皮层发育时期内快速生成，并形成了结构复杂、功能丰富的前额叶皮层。



前额叶皮层神经元产生的两个关键爆发期

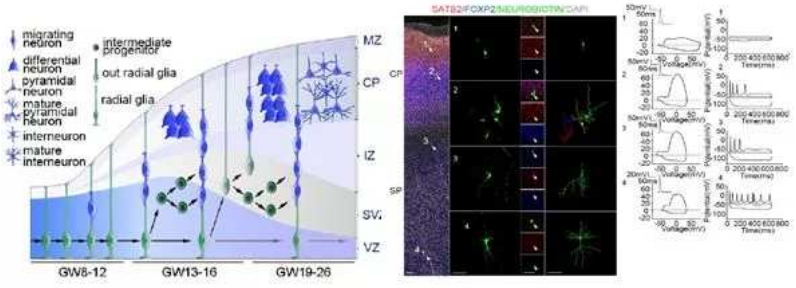
在前额叶皮层中起着尤为关键作用的是众多的神经元细胞，在过去的认识中，我们只知道绝大部分的新生神经元在人类胎儿出生前已经开始分化和迁移，但对这些关键的神经发育事件的具体 间却知之甚少。研究人员通过对神经元单细胞转录组数据的系统分析和深度挖掘，首次揭示了在人类大脑前额叶皮层发育过程中兴奋性神经元生成、迁移和成熟的三个关键阶段：

1、8-12周神经干细胞大量增殖阶段

2、 13-16周神经干细胞分化并大量产生新生神经元同时伴随着新生神经元的迁移阶段

3、19-26周，神经元开始逐渐成熟，表达关键功能蛋白并初步形成有功能的神经网络的阶段。

神经元细胞形成具有功能的神经网络的过程是大脑发育的一个非常重要的阶段，王晓群课题组利用电生理等手段对人类围产期26周的前额叶皮层进行了深入的功能研究，发现在前 神经元已经具备了正常发放钠钾电流的能力，在深层脑区的神经元更是具备了发放EPSC（excitatory postsynaptic currents，兴奋性突触后电流）和IPSC（inhibitory postsynaptic 性突触后电流）等功能。



人类前额叶皮层细胞生成及分化、功能产生的发育时间

另外，该研究也对于脑发育领域内一直存在分歧的问题进行了探索。例如，对于抑制性神经元是否能在皮层中原位产生的问题过去一直是众说纷纭，一种观点认为皮层的抑制性神经元只来源
大脑腹侧的神经节隆起区域（ganglionic eminence），并迁而迁移到皮层；而另一种观点则认为有少量的抑制性神经元可能是皮层自身原位产生的。

为了解开上述谜题，研究人员通过单细胞转录组测序和免疫染色等技术手段，发现在早期的前额叶皮层中已经存在少量的抑制性神经元的前体细胞，但这部分的前体细胞大多数处于细胞周期
期，很可能暂时并不具备分裂生成神经元的活性。同时，转录组数据分析也表明，前额叶皮层中兴奋性神经元的成熟要早于抑制性神经元。

前额叶皮层的细胞组成是其形成神经网络、执行复杂、丰富功能的生物学基础，该项研究通过高精度的单细胞转录组测序、结合系统的生物信息学分析和深度数据挖掘，对人类前额叶皮层发
胞和分子机制进行了深入、精准的探索和分析，为解答前额叶皮层如何参与“思考和思想形成”这一关键问题的后续研究提供了高精度的细胞图谱，是前额叶皮层发育研究史上的重要突破和重大

专家点评

张旭（神经科学家，中国科学院院士，中科院上海神经科学研究所研究员）

人类大脑的前额叶皮层参与学习记忆、记忆储存以及感知、语言、情绪调节等人脑高级智力活动和生理心理功能的最关键的脑区之一。王晓群及合作者绘制了人脑前额叶在胚胎期间发育的单
谱，揭示了细胞类型多样性及其发育规律，以及神经元产生和环路形成的分子调控机制，并对其中关键的细胞类型的功能进行了分析。这一系列的新发现为最终绘制出完整的人类大脑细胞图谱奠
分重要的基础，是人类大脑发育研究史上的重要突破和重大进展。

仇子龙（神经科学家，国家杰青，中科院上海神经科学研究所研究员）

什么是现代神经科学的最重要的科学问题？当然是人脑如何使人类成为万物之灵的。由于很难对人脑进行直接研究，科学家们退而求其次研究了其他的模式动物，比如啮齿类的小鼠以及非人
的猕猴，但是毫无疑问，人脑为什么能够成为独一无二的人脑，当然是最重要的科学问题。而在人类大脑中，什么部位相对最为重要，毫无疑问是前额叶（Prefrontal cortex）,百余年的认知实践
病研究已经告诉前额叶是人类大脑的最高司令部，处理着许许多多包括认知，情感，记忆等等高级脑功能。

非常高兴的读到了这份非常震撼的文章，王晓群研究员、汤富酬教授、北医三院乔杰院士与首医安贞医院张军教授的合作研究，将人类发育时期的前额叶皮层中2300多个细胞进行了单细胞
序，为我们打开了一扇崭新的窗户，让我们首次认识到人类大脑最高司令部的组成与功能的奥秘。

他们首先绘制了人脑前额叶从8周到26周的发育的单细胞转录组图谱，深入挖掘了各个细胞类型的不同亚类，以及不同细胞类型的特征基因，为发育中前额叶皮层细胞的细致分型提供了基础
但是远远不同于已经发表的一些单细胞测序的文章，此文还通过数据分析的支持，得到了大量人类大脑前额叶发育的重要规律，首先发现神经前体细胞的命运会分成向神经元产生方向，和向胶质
生方向发育。其次，找到了神经前体细胞中的一个新的亚类中间前体细胞IPC在前额叶皮层发育过程中也有着重要作用，IPC产生具有两个关键爆发期，并发现IPC的特异性基因。更有
过转录组分析，揭示了在人类大脑前额叶皮层中兴奋性神经元发育的关键阶段的具体时间：生成（8-12周）、迁移（13-16周）和成熟（19-26周），并且通过电生理手段首次发现人
经元在孕期26周就出现了初步的环路（出现了兴奋性与抑制性突触后电流）。此发现说明神经元之间的电活动在人类大脑早期发育中可能起到非常重要的作用，胎教是否确实更有必要了

此研究远远超越了之前单细胞测序研究的方面还有对大脑中抑制性神经元的起源问题有重要的新发现。此文发现在早期的前额叶皮层（10周）中已经存在少量的抑制性神经元的前
性），虽然转录组测序分析表明TTF1阳性的前体细胞大多数处于细胞周期的静息期，但还是表明有可能一部分抑制性神经元是在皮层区原位生成的，而并非主流观点是从GE区迁移过来
着通过Axon guidance和Neurotrophin信号通路的分析，发现与兴奋性神经元相比，抑制性神经元的功能成熟相对比较晚,两类神经元的成熟时间并不一致。提示人类大脑发育非常不
的大脑，也为神经发育疾病例如自闭症等疾病的研究提供了重要的切入点。

值得一提的是，王晓群研究员对人类大脑皮层发育已经做出了一系列突破性的研究，比如去年发表在Cell stem cell杂志上的工作（详见此前的报道：中国学者揭示人类大脑皮层沟回折叠的
制），证明人类大脑皮层发育中一个特异性的基因，对皮层的沟回形成有重要作用，将此特异性基因转入小鼠可使小鼠的大脑皮层长出了类似人类大脑的沟回。最后，通过此篇文章，我们可以看
前的中国，科研合作是如此的重要，王晓群研究员与汤富酬教授长期以来并肩战斗，发表了数篇重要文章，同时也与临床医生紧密合作，一起为探讨人类大脑的奥秘，作出了重要突破。让我们期
再创辉煌，为破解人类大脑的最终秘密做出更大贡献！

来源：BioArt

本新闻已有 518

Copyright 2002-2018 中国细胞生物学学会 版权所有 沪ICP备18023484号