

迄今最高分辨率大脑“零件清单”绘出，揭示人鼠大脑差异

原创：王新凯 [DeepTech 深科技](#) 8月24日

本周，《自然》杂志发表了艾伦脑科学研究所（Allen Institute for Brain Science）的一项新研究，**首次以超高分辨率描绘了人类大脑最详细的“零件清单”，并对比了人类和小鼠大脑细胞类型差异。**

研究人员使用单核 RNA 测序技术，鉴定出了人类大脑皮层颞中回内域中 75 种不同细胞类型，通过与小鼠的类似脑区进行比较，研究人员发现了二者在结构和细胞类型方面的相似性——不过也有很多差异。这强调了在研究模式生物之外，直接研究人脑的重要性。

Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex

Rebecca D. Hodge, Trygve E. Bakken, [...] Ed S. Lein [✉](#)

Nature (2019) | [Download Citation](#) [↓](#)

这种对大脑细胞类型的超详细辨识，**为提高我们对自己大脑的认识奠定了基础，并极大地改变了治疗人类大脑疾病的方式。**

小鼠和人类脑细胞类型的最新比较，为科学家们打开了一扇大门，他们可以将几十年来啮齿类动物神经科学研究中获得的知识推断到人类大脑研究中。细胞类型的差异也突出了人类和啮齿动物之间的关键不同，这可以解释为什么在小鼠研究中开发的那么多神经疾病药物对人类不起作用。

“了解人类大脑的各个组成部分十分关键。这个清单让我们能够了解小鼠和人类之间的不同之处和相似之处。这种理解的最终影响，将为神经系统疾病提供更好的治疗。”美国国家心理健康研究所所长 Joshua Gordon 博士说，

“最终的目标将是揭示出完整的人脑零件清单。这是一个雄心勃勃的目标，但这篇论文向我们表明，这是一项可行的事业。”

人类与小鼠的大脑细胞类型具有对应关系

要做一道新菜，厨师必须选择食材并将它们组合，以实现不同的口味和质地。同样，成千上万个基因的不同表达组合创造并维持了大脑中每种细胞的多种多样的“味道”。

大脑中神经元细胞类型的分类是神经科学的一个长期目标，可以追溯到 20 世纪早期的解剖学家。仅在大脑皮层，数十亿的神经元被组织成六个片状的层，分布在几十个解剖上不同的区域。考虑到单个神经元之间的差异来源很多，在一个共同的分类下对脑细胞进行系统的注释是一个巨大的挑战。

以往的研究通过测量大脑不同区域的基因表达，以及利用生物信息学分析来识别主要细胞类别的分子特征，从而深入了解大脑的分子结构。如今，这些方法已经通过单细胞基因测序技术得到了扩展，但想要人类大脑分离完整的细胞组织，在技术上仍具有挑战性，而且很多细胞会在分离过程中丢失。

在这篇最新研究论文中，艾伦研究所的研究团队**通过对从死后或手术中获得的人脑样本中分离出的单个细胞，进行 RNA 转录水平的分析，克服了这个问题。**



图 | 艾伦研究所的科学家 Rebecca Hodge 检查一块人类大脑（来源：Allen Institute）

研究人员通过对在特定细胞中基因表达的分析，对来自人类内侧颞回（大脑颞叶的一部分）的近 16,000 个细胞进行分类。这项研究依赖于将大脑捐献给科学研究的尸检组织，以及接受脑部手术的癫痫患者被切除的组织。

通过对转录组数据进行统计分析，将单个数据点（每个点代表一个细胞）分组成与细胞表达的 RNA 转录类型相对应的簇，研究人员发现了人脑颞中回内存在 75 种不同的细胞类型，包括 6 种非神经元细胞、24 种兴奋性细胞和 45 种抑制性细胞。

根据大脑细胞的一般功能（兴奋性、抑制性或非神经元性）、解剖位置、主

要类群和特定细胞类型的基因表达特征，每种细胞类型都有四个部分的名称。

这个系统的命名法整合了多种信息模式，这些信息模式在历史上曾被用来对神经元细胞类型进行分类。

神经元所处的皮质层，传统上被认为是神经元同一性的一个基本特征，因此层状位置的分子标记以前被用来研究皮层组织。皮质层是在发育过程中按顺序生成的，因此每个神经元的出生日期可以预测其最终的层叠位置。为了确定细胞的层叠位置对细胞类型的预测程度，在这项研究中研究人员记录了每个细胞的起源层，并研究了这是否与基因表达定义的细胞类型分类有关。

分析结果显示，在某些细胞类型中，某些基因的表达与精确的层位有关。然而，研究人员发现在人类身上几乎所有类型的兴奋性神经元都位于不止一层，这一发现通过对完整组织样本中细胞类型特异性 RNA 转录本的荧光标记得到验证。而这些研究发现挑战了长期以来关于大脑皮层神经元细胞类型的离散层状组织的观点。

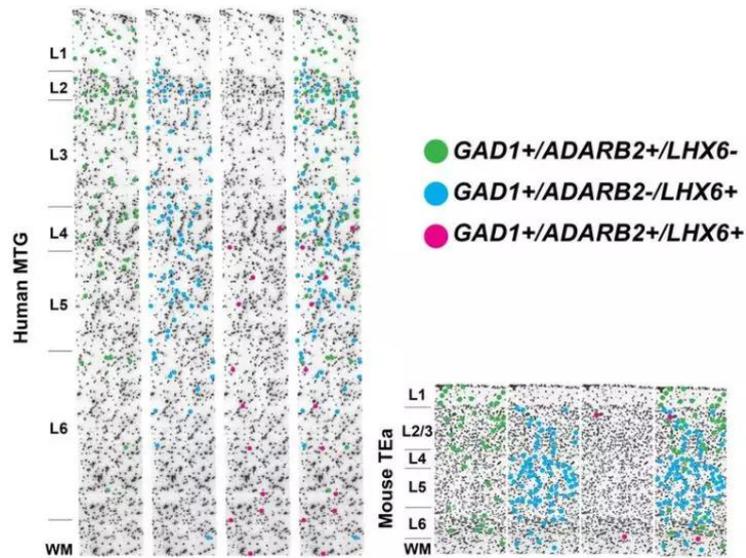


图 | 在这幅图中,我们看到了人类和小鼠大脑皮层中抑制神经元的比例(来源: Allen Institute)

除了提供关于细胞类型和组织的见解外,单细胞分析还使我们能够洞察细胞类型的进化保守。研究人员通过分析从人类和小鼠大脑皮层收集的单细胞基因表达数据集,并再次使用聚类分析来识别匹配细胞类型。用这种方法,研究人员确定了几乎所有在人类大脑皮层中识别的 75 种细胞类型,都显示出与小鼠大脑细胞类型的对应关系(同源性)。

同时,研究人员也发现,皮层 I-IV 层神经元的多样性在人类皮层中比在小鼠皮层中更丰富,而 I-IV 层神经元被认为负责灵长类特有的许多认知方面功能。此外,研究人员还注意到,在同源细胞类型中,某些基因在物种之间的表达是高度可变的。比如,小胶质细胞是大脑的免疫细胞,在人类和小鼠的基因表达上表现出最大的差异,这表明小胶质细胞在神经免疫紊乱中的作

用可能在物种间存在很大差异。

我们比小鼠更复杂吗？

以面积和神经元数量计算，人类大脑皮层是小鼠的 1000 多倍。但在这项最新研究中，研究人员采用小鼠单细胞 RNA 测序数据集做了人鼠大脑皮层对比，**研究中发现的 75 种人类脑细胞类型在小鼠大脑中都存在着对应，这一发现与人类基因组计划 (human Genome Project) 在近 20 年前揭示的人类和小鼠拥有几乎相同数量的基因相似。**

研究论文通讯作者、艾伦脑科学研究所的研究员 Ed Lein 博士说：“许多人认为人脑比老鼠的大脑复杂。令人惊讶的是，至少在细胞多样性方面，情况并非如此。但是现在我们有了一种方法来进行真正的比较，我们开始看到基因的表达方式、细胞的样子以及不同细胞类型在大脑中的比例有很多不同。”

“最重要的是，我们的大脑和小鼠的大脑既有很大的相似之处，也有很大的不同之处，” 该研究的作者之一、艾伦脑科学研究所所长、首席科学家 Christof Koch 博士说，“这一方面就告诉我们，我们的进化具有巨大的连续性，而另一方面则告诉我们，我们是独一无二的。如果你想治愈人类大脑疾病，你必须了解人类大脑的独特性。”

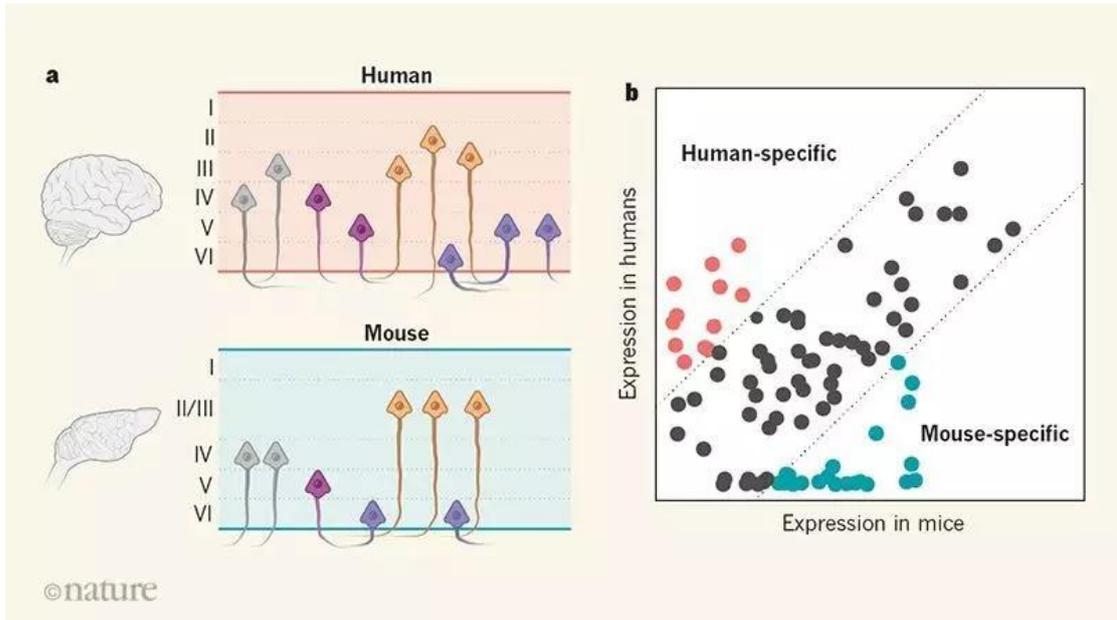


图 | 人类和小鼠对应的大脑细胞类型具有不同的特性，尽管大多数基因在两个物种中表达水平相似（黑点），但许多基因在人类（红点）或小鼠（蓝点）中表达得更高。

除了小胶质细胞的差异，研究人员还发现了人鼠对应细胞类型之间在基因表达水平方面更多的差异。比如，血清素受体是这两个物种之间差异第二大的基因家族。作者认为，这可能对使用小鼠模型来研究涉及血清素信号传导的神经精神疾病的做法构成挑战。

血清素受体是一种蛋白质，它能让我们的神经元对神经递质血清素做出反应，并在食欲、情绪、记忆力、睡眠和许多其他重要的大脑功能中起着主导作用。人类和小鼠不同类型神经元中血清素受体表达的不同，可以解释为什么临床研究人员很难开发出治疗抑郁症和其他与血清素相关疾病的新疗法：一种作用于血清素受体的药物对小鼠的影响可能与对人类的影响非常不同。

该研究促进了我们对大脑皮层细胞组成的理解，并揭示了人类和小鼠大脑中区域组织结构之间此前未被识别的差异。更重要的是，这项研究展示了一种新的研究方法，**有一天可以在许多物种之间对细胞类型同源性进行彻底的比较。**

-End-

https://www.eurekalert.org/emb_releases/2019-08/ai-hhb081919.php

<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1506-7>

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-02343-8>