



单细胞转录组学视角下的脂肪组织异质性*

王永浪^{1,2)} 陈思思^{1,2)} 李奇隆^{1,2)} 龚 渝³⁾ 段昕玥^{1,2)} 段叶辉¹⁾ 郭秋平¹⁾ 李凤娜^{1,2)**}

(¹⁾ 中国科学院亚热带农业生态研究所, 长沙 410125; (²⁾ 中国科学院大学现代农业科学学院, 北京 100049;

(³⁾ 湖南农业大学动物科学技术学院, 长沙 410128)

摘要 脂肪组织是动物和人体内重要的能量储存场所, 具有内分泌调节, 参与免疫反应以及为机体提供机械保护等多种功能。根据解剖位置及功能, 脂肪组织可分为白色脂肪组织、棕色脂肪组织、米色脂肪组织和粉色脂肪组织等类型。早期脂肪组织研究多聚焦于其形态和功能整体特性, 但随着单细胞转录组学技术的兴起, 揭示了即使在相同条件下, 同一种细胞类型在形态、结构、功能和基因表达等方面仍可能表现出显著的差异, 即细胞异质性。单细胞转录组学技术如单细胞 RNA 测序和单细胞核 RNA 测序, 能够从单细胞水平上深入分析脂肪细胞的异质性和多样性, 识别可能涉及脂肪细胞功能的新细胞类型和基因表达模式。本综述深入探讨了单细胞转录组学技术在揭示脂肪组织异质性和多样性方面的新进展, 并进一步讨论了其在不同细胞亚群间的通讯模式和分化轨迹研究方面的应用, 以及在疾病治疗中的潜在作用, 为开发新的治疗策略提供了重要指导。

关键词 单细胞转录组学, 脂肪组织, 异质性, 细胞相互作用, 分化轨迹

中图分类号 R329.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0410

CSTR: 32369.14.pibb.20240410

细胞是生物体的基本结构和功能单位。细胞间的相互作用不仅对维持组织稳态至关重要, 也是生物体对外界环境变化做出适应性反应的基础。传统研究常基于组织中细胞群体的平均特征来分析, 而单细胞转录组技术则是聚焦于单个细胞, 为揭示细胞亚群的异质性提供了更多可能性。细胞异质性的发现对于解析生物体的复杂性和疾病机制至关重要, 尤其是在脂肪组织的研究中, 细胞异质性的研究得到了深入探讨。传统研究脂肪细胞异质性的方法, 如遗传谱系示踪技术、荧光激活细胞分选、体外培养细胞模型和传统 RNA 测序, 在揭示脂肪组织中细胞亚群的分子机制和功能方面存在一定的局限性, 但仍为脂肪组织的研究提供了重要基础。而单细胞转录组学技术如单细胞 RNA 测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 和单细胞核 RNA 测序 (single nucleus RNA sequencing, snRNA-seq), 能够在单细胞水平上深入分析脂肪细胞的异质性和多样性, 以识别可能涉及脂肪细胞功能及其功能障碍的新细胞类型和基因表达模式。与传统的 RNA 测序不同, scRNA-seq 技术突破了

群体细胞的平均基因表达水平限制, 直接聚焦在单个细胞的基因表达上, 从而揭示细胞的异质性和稀有细胞群体的信息。成熟脂肪细胞内富含脂滴, 同时其细胞膜相对较薄且脆弱, 在机械或酶解离过程中容易破裂并释放出脂滴, 导致细胞受损和 RNA 降解, 从而影响下游的 cDNA 合成和测序。为了避免这一问题, 越来越多的研究开始转向或结合采用 snRNA-seq 技术^[1]。本文将探讨单细胞转录组学技术如何揭示脂肪组织中各种细胞类型亚群及其相互作用机制与细胞分化命运轨迹, 为疾病治疗提供新的视角和潜在的干预靶点。

1 脂肪组织的类型

1.1 白色脂肪组织

白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT)

* 国家自然科学基金 (U22A20516) 和湖南省科技创新领军人才 (2021RC4039) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13574168188, E-mail: lifengna@isa.ac.cn

收稿日期: 2024-09-19, 接受日期: 2024-11-05

主要来源于侧板中胚层, 根据其解剖位置和功能可细分为多种类型。主要包括: a. 皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 广泛分布于全身皮肤下方, 如腹股沟白色脂肪组织 (inguinal white adipose tissue, iWAT); b. 内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 主要储存在腹腔并围绕内脏器官分布, 如肠系膜脂肪组织、腹膜后脂肪组织 (retroperitoneal adipose tissue, PRAT) 和附睾白色脂肪组织 (epididymal adipose tissue, eWAT) 等^[2]。除以上两种常见的 WAT 以外, WAT 还包括分布于肌纤维束之间的肌间脂肪组织 (intermuscular adipose tissue, IMAT)^[3] 与分布于肌束的肌外膜、肌内膜和肌束膜上的肌内脂肪 (intramuscular fat, IMF), 二者的含量会影响畜禽肉质的嫩度、风味、口感和大理石花纹等, 尤其在

畜牧业中, 对于牛肉、猪肉等的品质评价有重要影响^[4]。白色脂肪细胞, 也称为单泡脂肪细胞, 包含一个大的单室脂滴 (lipid droplets, LD), 其中 LD 几乎填满了整个脂肪细胞, 使得细胞核和细胞器被挤压到细胞的边缘, 呈扁平状^[5] (图 1a, b)。白色脂肪细胞的主要功能是储存能量。当机体摄入的能量超过消耗时, 多余的能量以甘油三酯的形式储存在 LD 中。当机体需要能量时, 甘油三酯被分解为脂肪酸和甘油, 通过血液输送到其他器官和组织供能^[6]。同时, 白色脂肪细胞还是一种内分泌细胞, 能够分泌多种激素^[7-8] 和细胞因子 (脂肪因子), 如瘦素、脂联素和肿瘤坏死因子 α 等, 在参与调节胰岛素敏感性、食欲控制、炎症反应和全身代谢等多种生理过程发挥重要作用^[9]。

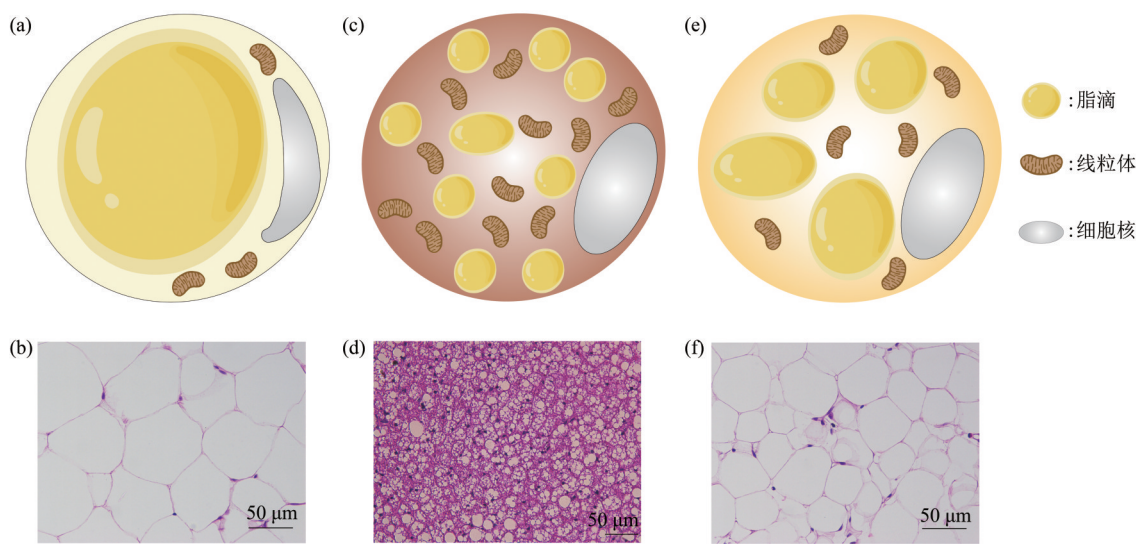


Fig. 1 Types of adipocyte
图1 脂肪细胞类型
(a, b) 白色脂肪细胞; (c, d) 棕色脂肪细胞; (e, f) 米色脂肪细胞。

1.2 棕色脂肪组织

棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 常见于新生儿及小型哺乳动物, 主要分布在肩胛骨间、颈部、脊柱周边、锁骨上窝和肾周区域。轴旁中胚层是 BAT 主要来源, 其中中胚层祖细胞表达 *Engrailed1*、*Ebf2*、*Myf5* 和 *Pax7* 等基因, 具有向骨骼肌或棕色脂肪前体细胞分化的潜能^[10]。之后, BAT 进一步的细胞命运特化受到 EHMT1^[11]、PRDM16^[12]、EWS、C/EBP β 和 ZFP516 等因子^[13] 的严格调控, 这些因子协同作用于棕色脂肪前体细胞, 引导其逐步通过分子和细胞层面的变化, 最终

分化成为成熟的棕色脂肪细胞^[14]。与白色脂肪细胞相比, 棕色脂肪细胞具有特征性的多房小脂滴和丰富的线粒体 (图 1c, d), 能够在寒冷环境中通过解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 介导的非颤抖性产热, 将能量物质转化为热量, 从而调节体温^[15]。BAT 常以其产热功能为研究重点, 但随着研究的深入发现, BAT 可分泌脂肪因子、微囊泡, 靶向 WAT、肝脏和骨骼肌等外周组织与远程器官通信以调控脂质代谢, 减少脂质的合成和储存, 从而降低血脂水平^[16]。棕色脂肪细胞分泌的脂肪因子, 神经调节蛋白 4 (neuregulin 4,

NRG4)、成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 在肝脏、血管内皮细胞、骨骼等部位发挥着重要调控作用^[17]。棕色脂肪细胞分泌的微囊泡 (如外泌体) 可以携带多种生物活性分子, 如蛋白质、脂质、mRNA 和 microRNA, 通过自分泌、旁分泌和内分泌等途径影响远处或邻近的靶细胞。有研究发现, 棕色脂肪细胞分泌的 miR-125b-5p、miR-128-3p 和 miR-30d-5p 能够通过微囊泡介导心脏保护作用^[18]。此外, 棕色脂肪细胞具有高水平的葡萄糖转运蛋白 (如 GLUT4), 能够有效摄取血液中的葡萄糖, 并通过其独特的代谢活动直接氧化脂肪酸, 消耗血液中的脂质^[19]。过高的血糖和血脂水平与糖尿病等代谢性疾病密切相关, 而棕色脂肪细胞通过多重途径, 包括直接消耗葡萄糖和脂质、改善胰岛素敏感性及调节全身代谢, 从而降低这些异常水平, 维护代谢健康。因此, 增加棕色脂肪细胞的数量和活性被认为是治疗肥胖和糖尿病等代谢性疾病的潜在新策略。

1.3 米色脂肪组织

米色脂肪组织 (beige adipose tissue) 是一种主要存在于 WAT 中的特殊脂肪类型。米色脂肪细胞在形态上介于白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞之间, 通常呈现多房小脂滴形态, 并含有大量线粒体, 这些线粒体因含有铁而使米色脂肪细胞呈现一定的颜色^[20] (图 1e, f)。米色脂肪细胞的形成主要包括两种途径: 从头分化与白色脂肪细胞的转分化。从头分化是由特定的前体细胞 (如 PDGFR α 前体细胞、平滑肌谱系前体细胞等) 直接分化成新生的米色脂肪细胞; 而转分化则是由成熟白色脂肪细胞在特定刺激下转变为米色脂肪细胞^[21]。米色脂肪细

胞在静息时表现出白色脂肪细胞的特质, 而在环境因素如寒冷或 $\beta 3$ 肾上腺素能受体激活状态下具有褐色化潜力, 从而促进产热和能量消耗, 改善机体糖脂代谢, 显示出巨大的可塑性^[22]。成年人体内的白色脂肪细胞在特定条件下可转变成米色脂肪细胞, 从而将机体多余能量以热量形式消耗^[23]。鸢尾素是一种专门靶向作用于米色脂肪细胞的激素, 主要由肌肉在运动过程中产生, 该激素能够上调与 BAT 和线粒体呼吸作用相关基因的表达, 并增加 UCP1 在脂肪细胞中的表达水平, 从而促进 WAT 的褐色化^[24]。米色脂肪细胞是调节能量平衡和改善代谢健康的关键细胞类型, 激活米色脂肪细胞为肥胖及其相关代谢疾病的预防和治疗提供了新的策略和靶点^[25]。

1.4 粉色脂肪组织

粉色脂肪组织 (pink adipose tissue) 最初在小鼠的乳腺组织中被发现, 是一类在妊娠和哺乳期间特有的脂肪组织, 且主要来源于皮下白色脂肪细胞的转分化^[26]。粉色脂肪细胞在妊娠期间形成大量腺泡, 并在整个哺乳期间存在, 且这些腺泡由单层上皮细胞组成, 细胞顶部通过连接复合体相连^[27]。粉色脂肪细胞具有丰富的细胞质脂滴, 负责产生和分泌乳汁 (图 2)。粉色脂肪细胞的形态特征和功能与其他类型的脂肪细胞不同, 并具有不同蛋白质的表达, 如 Plin2、WAP、ELF5 等蛋白质仅在粉色脂肪细胞中表达^[28]。粉色脂肪细胞的转分化过程涉及基因表达的重编程, 且这一过程是可逆的^[28]。粉色脂肪细胞在妊娠期间形成, 并在哺乳结束后恢复到白色脂肪细胞的表型, 从而重新参与乳腺脂质成分的构成^[29]。粉色脂肪细胞的研究可能对理解乳腺癌的生物学特性具有重要意义, 并可能揭示肥胖状态下脂肪细胞功能障碍对妊娠期和哺乳期乳腺功能的影响。

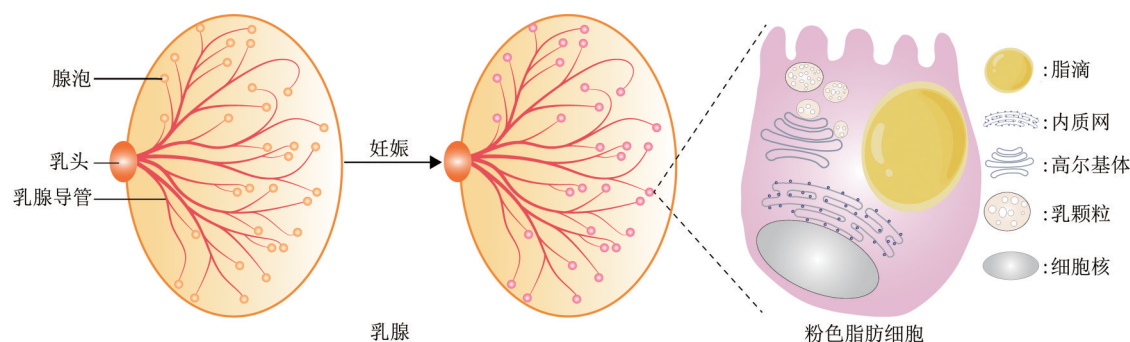


Fig. 2 Mammary gland and pink adipocyte

图2 乳腺组织与粉色脂肪细胞

2 脂肪组织的异质性探究

脂肪组织的异质性不仅体现在不同类型脂肪组织的解剖位置及其功能差异上,同时还反映在其细胞类型组成方面。除成熟脂肪细胞外,脂肪组织还包含基质血管部分(stromal vascular fraction, SVF),其中包括脂肪祖细胞(adipocyte progenitor cells, APCs)、免疫细胞、内皮细胞和血管祖细胞等多种细胞类型^[30]。此外,即使在同一种脂肪组织中,每一种细胞类型也可能存在不同亚群。scRNA-seq是一种能够对单个细胞的转录组进行全面分析的高通量测序技术,可以检测到细胞内所有RNA分子^[31],而snRNA-seq则是一种专注于从单个细胞核中提取RNA进行分析的测序技术(图3)。

由于核中的RNA主要包含未成熟的转录本和一些特定的成熟mRNA,因此snRNA-seq可能无法捕捉到细胞质中的全部转录组信息,但snRNA-seq在处理难以分离的细胞类型(如脆弱的脂肪细胞)时可能更有优势^[32]。此外,snRNA-seq在检测长基因方面存在优势,因为长基因通常含有更多的内含子poly(A)序列,这可能导致在核中更容易被检测到。其次,snRNA-seq能够识别scRNA-seq中所观察到的细胞类型,但存在一些固有的偏差,如转录本富集和检测偏差。尽管snRNA-seq在某些方面存在局限性,但它为研究难以通过scRNA-seq分析的细胞类型提供了一种有效的替代方法,并且使用scVI等生物信息学工具可以将scRNA-seq和snRNA-seq数据集进行整合以获得更全面的细胞图谱^[33]。

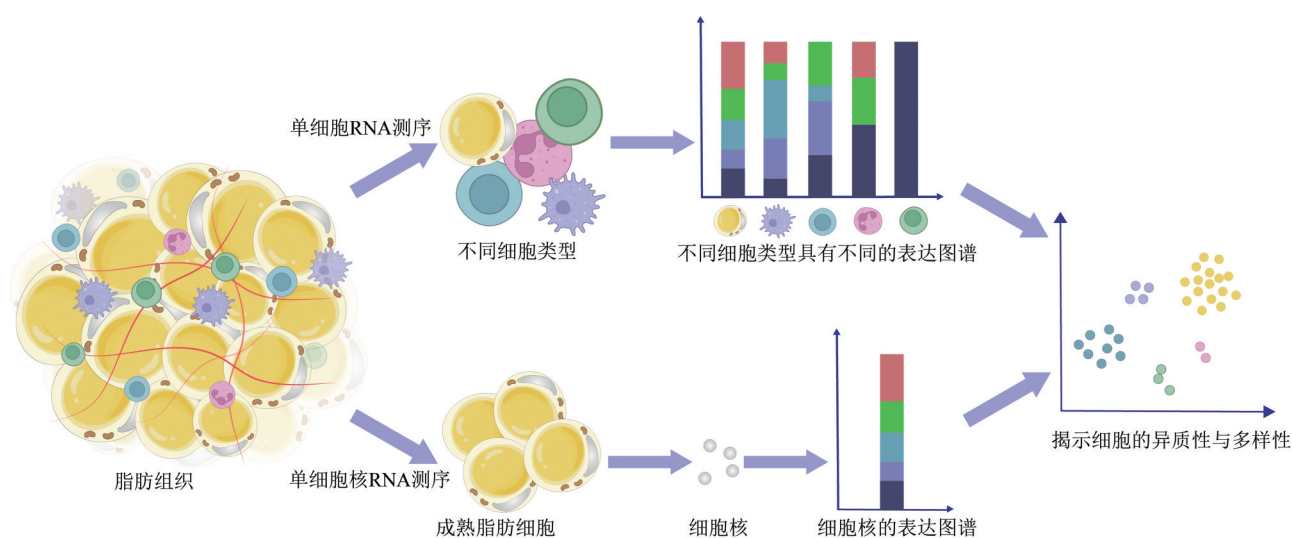


Fig. 3 Application of single-cell transcriptomics in adipose tissue

图3 单细胞转录组学在脂肪组织研究中的应用

2.1 白色脂肪组织的异质性分析

2.1.1 皮下脂肪组织与内脏脂肪组织

单细胞转录组学技术的发展为生物学研究带来了前所未有的深度和精度,使我们能够超越传统的群体细胞分析,深入到单个细胞层面,从而揭示细胞的异质性和功能特异性,绘制详尽的细胞图谱。Norreen-Thorsen等^[34]对人类VAT与SAT公开可用的RNA-seq数据进行综合相关性分析,鉴定出两个脂肪库中的10种主要细胞类型(表1)。同时,该研究发现,VAT和SAT之间的细胞类型特异性基因存在表达差异,其中间皮细胞在VAT中的特异性

高表达可能是导致这两种脂肪组织基因表达差异的主要驱动因素。此外,该研究在性别特异性的细胞类型富集基因分析中发现,*TBL1Y*、*RP11-115H13.1*、*GYG2P1*等基因在男性样本中特异性富集。Emont等^[35]结合应用scRNA-seq和snRNA-seq技术在人类WAT中鉴定出7个脂肪细胞亚群(hAd1~7)。其中,hAd1和hAd2分别为SAT和VAT中的主要脂肪细胞亚群,而hAd3至hAd7则表现出特定的分布模式和生物学功能(表2)。同时,该研究发现,小鼠脂肪细胞亚群在饮食变化下表现出显著的饮食依赖性,且与人类相比,小鼠脂肪库

的分布差异较小。另外，Lazarescu 等^[36]采用 snRNA-seq 技术对人类 SAT 与 VAT 中的脂肪细胞异质性进行研究，并通过整合 Emont 等^[35]所鉴定出的脂肪细胞亚群发现，尽管 SAT 和 VAT 中的脂肪细胞各亚群在数量上存在差异，但其整体组成类型上却展现出相似性，该研究还分析了 WAT 中不同

细胞类型亚群之间的通讯模式，发现 SAT 中的脂肪细胞各亚群之间通讯更活跃，而在 VAT 中的脂肪细胞则与免疫细胞（主要是骨髓细胞）之间的通讯更为显著，凸显了不同脂肪储存库细胞相互作用的多样性。

Table 1 Major cell subpopulations and their functions in human subcutaneous and visceral adipose tissue^[34]
表1 人类皮下与内脏脂肪组织中主要细胞亚群及其功能^[34]

细胞类型	标记基因	功能
脂肪细胞 (adipocytes)	<i>ADIPOQ</i> 、 <i>LIPE</i> 、 <i>PLIN1</i>	脂肪细胞是脂肪组织中的主要细胞类型，负责储存能量并参与代谢过程
脂肪祖细胞 (adipocyte progenitor cells)	<i>FKBP10</i> 、 <i>COL6A1</i> 、 <i>COL6A2</i>	脂肪祖细胞是未分化的细胞，具有分化为成熟脂肪细胞的潜力
间皮细胞 (mesothelial cells)	<i>UPK3B</i> 、 <i>MSLN</i> 、 <i>KRT19</i>	间皮细胞覆盖在内脏器官表面，在组织修复和免疫反应中发挥作用
内皮细胞 (endothelial cells)	<i>MMRN2</i> 、 <i>ESAM</i> 、 <i>CDH5</i>	内皮细胞构成血管的内壁，参与血管形成和维持血管完整性
平滑肌细胞 (smooth muscle cells)	<i>KCNMB1</i> 、 <i>CNN1</i> 、 <i>MYH11</i>	平滑肌细胞存在于血管壁中，负责血管的收缩和舒张
巨噬细胞 (macrophages)	<i>CD68</i> 、 <i>CIQC</i> 、 <i>FCER1G</i>	巨噬细胞是免疫系统的一部分，参与组织修复并通过炎症反应清除病原体
中性粒细胞 (neutrophils)	<i>CSF3R</i> 、 <i>FCGR3B</i> 、 <i>CXCR2</i>	中性粒细胞是循环系统中的主要白细胞，能够抵御感染和炎症
肥大细胞 (mast cells)	<i>CPA3</i> 、 <i>TPSB2</i> 、 <i>TPSAB1</i>	肥大细胞参与免疫反应，尤其在过敏和炎症过程中发挥作用
T细胞 (T cells)	<i>TRBC2</i> 、 <i>CD6</i> 、 <i>CD3E</i>	T细胞是适应性免疫系统的关键组成部分，参与细胞介导的免疫和体液免疫
浆细胞 (plasma cells)	<i>IGKC</i> 、 <i>JCHAIN</i> 、 <i>MZB1</i>	浆细胞是B细胞的分化形式，产生抗体，参与体液免疫反应

Table 2 Adipocyte subpopulation distribution and their functions in human white adipose tissue^[35]
表2 人类白色脂肪组织中脂肪细胞亚群分布及其功能^[35]

细胞亚群	主要分布部位	标记基因	功能
hAd3	SAT	<i>DGAT2</i> 、 <i>SREBF1</i> 、 <i>PNPLA3</i> 、 <i>ADIPOQ</i> 、 <i>ADIPSIN</i>	高表达脂肪生成基因，参与甘油三酯的生物合成，调节脂质代谢
hAd4	SAT	<i>ELOVL5</i> 、 <i>FADS3</i> 、 <i>ABCD2</i>	表达含量最高的几种脂肪酸去饱和酶，调节脂肪酸代谢途径中不饱和脂肪酸的合成，参与脂肪生成
hAd5	SAT与VAT中平均分布	<i>INSR</i> 、 <i>IRS1</i> 、 <i>IRS2</i> 、 <i>ACER2</i> 、 <i>FYN</i> 、 <i>SPTLC3</i>	高表达脂肪分解基因，参与胰岛素信号传导和代谢调节，并表达鞘脂信号相关基因
hAd6	VAT	<i>EBF2</i> 、 <i>ESRRG</i> 、 <i>PPARGC1A</i> 、 <i>SEMA6D</i> 、 <i>BOC</i> 、 <i>GLI3</i>	选择性表达通常与产热相关的基因，具有产热潜力
hAd7	SAT	<i>AGMO</i> (<i>TMEM195</i>)	尽管hAd7仅占人类脂肪细胞的1%左右，但它可能对T2D风险产生巨大影响

单细胞转录组学为解析存在于SVF中的脂肪干细胞和祖细胞 (adipose stem and progenitor cells, ASPC) 的多样性提供了一个全新视角。ASPC是一类存在于SVF中的异质性细胞群体，可分为3个亚群：脂肪干细胞 (adipose stem cells, ASCs)、前脂肪细胞 (preadipocytes, PreAs) 和脂肪生成调节因子 (adipogenesis regulators, Aregs)，其中ASCs通常指脂肪组织中具有特定分化潜力的内源性细胞亚群（主要是APCs），而PreAs则是由APCs进一步分化形成的中期细胞，处于向成熟脂

肪细胞转化的准备阶段，具有向脂肪细胞分化的潜力^[37]。通过 scRNA-seq 和批量 RNA 测序技术，Ferrero 等^[38]在人类皮下、腹膜后、网膜和结肠系膜脂肪等4个脂肪库中的SVF细胞中均鉴别出两种ASPC亚群：ASCs和PreAs。其中，ASCs具有高增殖能力且富含干细胞标记基因如*DPP4*、*CD55*和*PIL6*等，它们在脂肪生成过程中扮演上游起源细胞角色，对于维持脂肪组织的再生能力和多能性至关重要，但脂肪生成潜力较低。而PreAs则表达更多与脂肪生成相关的基因，如*PPARG*、*FABP4*、

PDGFRA、*APOC* 和 *APOE* 等, 其增殖能力较低, 但对脂肪组织扩张和脂质积累至关重要。此外, 脂肪源性干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSCs) 通常是从成年脂肪组织的 SVF 中分离出来的一类间充质干细胞, 具有多向分化潜能, 可以在体外分化为如脂肪、骨、软骨、肌肉等多种细胞类型, Divoux 等^[39] 通过 scRNA-seq 并根据解剖学起源 (腹部和臀股区域) 将人类 SAT 中 ADSCs 分为 6 个细胞亚群。其中腹部 ADSCs 亚群特征性地表达更高水平的 *PreAs* 标记基因, 并包括细胞外基质和核糖体基因, 表明这些细胞亚群可能在分化过程中表达更多的与细胞结构和蛋白质合成相关的基因。而臀股区域的 ADSCs 亚群则在胆固醇和脂肪

酸代谢基因方面表达更高, 这可能意味着这些细胞亚群在脂质储存和代谢方面具有更强的能力。So 等^[40] 采用改进的 snRNA-seq 技术在小鼠 iWAT 和 eWAT 中鉴定出 4 种不同的 APCs 亚群 (表 3), 并揭示了肥胖期间 eWAT 中免疫细胞亚群向促炎表型的转变, 以及血管细胞亚群的显著变化 (包括血管生成和脂质相关内皮细胞的扩张, 静脉毛细血管内皮细胞数量的减少)。此外, 该研究通过拟时序分析发现, 肥胖诱导下的脂肪细胞亚群展现出适应性和病理性两种截然不同的发展轨迹。其中, 适应性轨迹可能代表了健康的脂肪细胞扩张, 而病理性轨迹则可能与功能障碍和炎症反应有关, 为理解肥胖相关的代谢并发症提供了新的视角。

Table 3 Mouse adipocyte progenitor cell subpopulations and their functions^[40]
表3 小鼠脂肪细胞祖细胞亚群及其功能^[40]

细胞类型	细胞亚群	标记基因	功能
脂肪祖细胞 (adipocyte progenitor cells, APCs)	APC1	<i>Dpp4</i> 、 <i>Pi16</i>	高表达“脂肪祖细胞”相关基因, 可能具有分化为成熟脂肪细胞的潜能
	APC2	<i>Dpp4</i> 、 <i>Pi16</i> 以及纤维化基因如 <i>Fnl</i> 和 <i>Loxl1</i>	高表达“纤维炎症祖细胞”相关基因, 可能参与组织纤维化和炎症反应
	APC3	<i>F3</i> (编码 CD142) 以及其他分泌信号蛋白	被鉴定为“脂肪调节细胞”, 可能通过分泌因子对周围细胞或组织发挥调节作用
	APC4	<i>Lpl</i> 、 <i>Hsd11b1</i> 和 <i>Fabp4</i> 等脂质代谢相关基因	被鉴定为“定向 <i>PreAs</i> ”, 表达与脂质代谢相关的基因, 可能在脂肪细胞的成熟和分化过程中起关键作用

单细胞转录组学除了能够用于绘制详尽的细胞图谱以外, 还能够深入挖掘具有特定功能的细胞亚群。Chen 等^[41] 利用 scRNA-seq 技术在小鼠和人类 WAT 中鉴别出一种新的细胞亚群, 并将其命名为“前前脂肪细胞 (pro-preadipocytes)”。这些细胞位于已知 *PreAs* 群体上游, 在小鼠中特异性高表达 *Icam1* 和 *Noct* 等基因, 对成熟脂肪细胞形成至关重要。其中 *Noct* 基因是该细胞群体的定义性分子标记, 其表达水平能够直接影响前前脂肪细胞的维持和功能。该研究不仅扩展了对 APCs 异质性的认识, 还通过将前前脂肪细胞群体定位于已知 *PreAs* 群体的上游, 为脂肪生成的细胞层次结构提供了新的维度。另外在最新研究中, Wang 等^[42] 通过 snRNA-seq 技术在小鼠 iWAT 中鉴定了一类新型产热脂肪细胞亚群——P2 脂肪细胞亚群, 这些细胞能够通过 ATP 依赖的无效循环独立于 UCP1 进行能量耗散和产热。同时, 该研究在人类颈部 SAT 中发现存在一个与 P2 脂肪细胞类似的 H-Ad-3 亚群, 其细胞数量与冷诱导的热生成和能量消耗的倾向呈正

相关, 并且与系统性代谢健康参数 (如血糖、身体质量指数 (body mass index, BMI)、体重) 呈负相关。此外, 有研究使用 snRNA-seq 和遗传谱系追踪技术, 揭示了小鼠 PRAT 中存在一种独特的 *Ucp1* & *Cidea*⁺ 脂肪细胞亚群, 该细胞亚群源自棕色脂肪细胞向白色脂肪细胞的转变过程, 在冷暴露条件下能够恢复其 UCP1 表达和产热特性, 表明它们可能是一种独特的、可被冷招募的脂肪细胞^[43]。

综上所述, 单细胞转录组学为绘制全面的脂肪组织细胞图谱, 并为进一步挖掘脂肪细胞生成的分化命运以及揭示特定功能的脂肪细胞亚群提供了关键手段。此外, 通过对 SAT 和 VAT 中细胞类型和基因表达特性的深入分析, 揭示了不同脂肪库之间在不同物种、性别以及细胞通讯的差异, 也揭示了脂肪组织在健康和疾病状态下的独特适应机制, 单细胞转录组学技术的进一步应用将有助于阐明肥胖和代谢疾病的细胞机制, 为个体化治疗提供新的靶点。

2.1.2 肌内脂肪

IMF源于骨骼肌的中胚层间充质干细胞所特化的成纤维/成脂肪祖细胞(fibro/adipogenic progenitors, FAPs)。骨骼肌中的脂肪浸润(即IMF沉积)是骨骼肌中代谢和肌肉骨骼健康状况不佳的病理性脂肪积累,与肥胖、衰老及2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)存在密切关系^[44-45]。随着年龄增长,脂肪代谢能力下降,特别是线粒体功能衰退,会引发肌纤维中脂肪酸氧化减少和脂肪代谢物积累,导致增加IMF含量,而IMF含量增加所引发肌肉质量的减少和肌肉力量的下降是老年人群的“肌肉衰减症”的特征^[46]。Wang等^[47]利用老年人和高IMF含量的莱芜猪骨骼肌的snRNA-seq数据集鉴别出PDGFRA⁺ FAPs、成纤维细胞和PDE4D⁺/PDE7B⁺ PreAs亚群等3种FAPs亚群,并发现PDGFRA⁺ FAPs亚群具有向PDE4D⁺/PDE7B⁺ PreAs亚群跨物种分化的潜力。另外,该研究通过细胞间通讯分析揭示了FAPs可能通过COL4A2和COL6A3途径与其他具有脂肪生成潜力的细胞群进行交流,这些发现提示在衰老过程中骨骼肌的脂肪浸润可能具有促进作用。研究表明,老年人IMF水平高于年轻人,这种脂肪堆积不仅影响肌肉的代谢功能,还与全身胰岛素抵抗相关^[48]。IMF是胰岛素抵抗的标志物,过量的IMF通过干扰胰岛素信号通路(如二酰甘油和脂肪酰辅酶A的积累)降低胰岛素敏感性,从而减少肌纤维对胰岛素刺激下的葡萄糖摄取和利用^[49]。因此,高IMF含量会损害代谢健康,导致胰岛素抵抗,并增加T2DM的风险。然而,在畜牧业动物生产中,高IMF含量是肉质的一个积极影响方面。

随着全球经济的发展和人口的增长,人均肉类消费量持续上升,而肉的品质直接影响消费者接受度和市场需求。在影响肉品质的诸多因素中,IMF含量是关键指标之一。IMF含量决定了肉的多汁性和风味,其中甘油三酯是IMF的主要脂质成分,能够显著改善肉质和口感^[50]。因此,研究IMF的调控机制及优化甘油三酯水平的方法,对提升肉品质、满足消费者需求和推动肉类产业可持续发展具有实践意义。随着单细胞转录组学技术的发展,IMF内部细胞异质性及在脂肪生成过程中的重要性日益突出,为改善肉品质提供了新视角。研究发现,FAPs与IMF共存,能够分化为APCs并进一步分化为脂肪细胞,或直接分化为纤维细胞,在肌肉再生中起重要作用^[51]。FAPs的增殖能力与IMF含量正

相关,在IMF的沉积过程中发挥重要作用^[52]。Yi等^[53]结合scRNA-seq与脂质组学分析对猪皮下脂肪(subcutaneous fat, SCF)和IMF中脂肪前体细胞库的组成及细胞微环境进行研究发现,SCF中富含易于分化且具有较高脂肪生成潜力的PreAs,而IMF中则以多向分化潜能的高含量干细胞为特征,并且IMF在微环境中与肌原细胞的相互作用能够抑制脂肪细胞的生成分化。通过snRNA-seq技术,Yi等^[54]在大河猪(IMF含量为(7.98±1.96)%)和大河乌猪(IMF含量为(3.30±0.64)%)的背最长肌中均鉴别出7种细胞亚群,并发现,大河猪FAPs亚群中成脂主调控因子(*PPARG*)、成脂基因(*AGPAT2*)与脂肪细胞亚群的*PPARG*、晚期成脂基因(*FABP4*和*LEP*)和成脂基因(*ACSL1*)的表达水平均高于大河乌猪,这些与脂肪沉积相关的特定基因可能是导致两个品种猪的IMF含量差异的关键因素,为肉质改良提供了遗传学依据。另外,Tong等^[55]采用scRNA-seq技术对高IMF含量的广东省小耳花猪和低IMF含量的约克夏猪的背最长肌进行分析发现,广东省小耳花猪存在较多具有较高的脂肪生成潜力的低表达CD9的FAPs亚群(FAP^{CD9-})。同时,该研究揭示了细胞外基质蛋白FBN1与细胞表面受体Integrin $\alpha 5 \beta 1$ 的结合能够抑制胰岛素信号通路,从而抑制FAP^{CD9-}分化成脂肪细胞,这可能是导致约克夏猪中IMF含量较低的原因之一。通过scRNA-seq,Wang等^[56]将和牛、婆罗门牛及两者杂交品种的骨骼肌中32 708个细胞分为21个细胞亚群,并重点将FAPs细分为6个亚群,其中FAP C1和C3亚群与脂肪生成密切相关,尤其是C3亚群富含促进脂肪生成的关键基因,如*COL4A1*和*CFD*。此外,该研究揭示了*NAB2*基因能够驱动*CFD*表达,对脂肪生成具有促进作用。这些发现揭示了不同肌内脂肪含量差异的潜在机制,为改善肉品质提供了新的见解。

2.2 棕色脂肪组织的异质性分析

BAT因其在调节体重和血糖稳态中的重要作用而备受关注。研究表明,BAT不仅在小型啮齿类动物中发挥作用,在成年人中也重新被发现具有代谢活性,推动了其在健康和疾病方面的研究^[57]。BAT通过产热和耗能活动,在调节体温、全身能量消耗和体脂方面发挥作用。此外,BAT分泌的多种旁分泌和内分泌因子能够影响其他外周组织,控制全身代谢稳态。尽管越来越多研究揭示了WAT的异质性,但关于BAT内部的异质性知之

甚少。然而, 单细胞转录组学技术的发展为深入研究BAT提供了新的视角。

2.2.1 棕色脂肪组织前体脂肪细胞亚群

Gupta 等^[58] 对人类棕色前体脂肪细胞进行单细胞核转录组分析揭示了两个转录组不同的细胞亚群, 其中一个亚群富集了与干细胞样状态相关的基因, 另一个亚群则富集了与成纤维细胞样状态相关的基因。同时, 该研究利用公开的scRNA-seq数据集, 分析了肥胖人群中棕色脂肪细胞的成熟状态, 发现与健康人群相比, 肥胖人群中棕色脂肪细胞的成熟度可能受到抑制。Davies 等^[59] 采用scRNA-seq技术在人类肌肉样本中揭示了6个不同的FAPs亚群, 每个亚群都有其独特的基因表达特征。其中, 该研究特别关注了一个表达*UCP1*的FAPs亚群, 这些细胞表现出米色脂肪细胞的特征, 同时还表达与BAT相关的其他基因, 如碘甲状腺原氨酸脱碘酶2 (*DIO2*), 因此该亚群可能为棕色脂肪细胞及其前体细胞。Burl 等^[60] 采用scRNA-seq技术揭示了小鼠肩胛间BAT中3种不同的ASCs亚群, 并将其中一种在寒冷条件下能够启动棕色脂肪细胞增殖和分化程序的ASC1亚群定义为新棕色脂肪细胞的直接前体细胞。此外, 该研究揭示了ASC1亚群能够在寒冷刺激下, 通过与免疫细胞特别是巨噬细胞的MAC1亚群和树突状细胞的moDCs亚群的相互作用, 形成了促进前体细胞增殖和分化的细胞微环境。另外, You 等^[61] 通过建立小鼠棕色脂肪损伤和再生模型并应用scRNA-seq技术鉴定了10种主要细胞类型, 并特别鉴定出5个FAPs亚群。这些FAPs亚群特征性地高表达*Ly6a*、*Pdgfra*、*Osr1*和*Klf4*等干细胞标记基因, 而成熟脂肪细胞标记基因如*Adipoq*、*Plin1*和*Lep*的表达较低, 其中两个FAPs亚群因表达早期脂肪生成基因*Dlk1*和关键脂肪生成调节因子*Cebpa*、*Pparg*被推断为具有分化为成熟脂肪细胞的潜力。同时, 该研究表明, 在BAT损伤后, FAPs和骨髓衍生细胞表达与脂肪生成相关的基因, 参与了棕色脂肪细胞的再生过程。这些研究对于理解BAT的生物学特性、探索其在代谢性疾病中的潜在治疗作用具有重要意义, 有助于开发新的治疗策略, 以促进组织修复和再生。

2.2.2 棕色脂肪组织的产热异质性

Karlina 等^[62] 通过scRNA-seq技术在C57BL/6J小鼠BAT的SVF中通过特定的标记因子(EIF5、TCF25和BIN1)鉴定了3种棕色脂肪细胞亚群。

其中, EIF5阳性亚群具有高UCP1表达和强效的线粒体解耦联能力, 是产热和能量消耗的主要执行者, 对于快速响应寒冷环境和调节能量平衡至关重要, TCF25阳性亚群表现出中等水平的UCP1表达, 在产热和能量代谢中起辅助作用, 可能在微调体温和代谢过程中发挥作用, BIN1阳性亚群在静息状态下UCP1表达较低, 但在特定刺激下(如BIN1基因敲除或药物干预)能够显著提高UCP1表达和线粒体活性, 释放其潜在的产热能力。Sun 等^[63] 通过snRNA-seq鉴定出一种新的棕色脂肪细胞亚群, 其小鼠中占比较低但在人类中较为丰富。该亚群通过分泌乙酸调节棕色脂肪细胞的活性, 从而影响其产热功能, 可能解释了人类BAT活性低于小鼠的原因。靶向这一途径可能有助于在人类中恢复BAT的产热活性, 从而对抗肥胖及其他代谢疾病。Shen 等^[64] 使用snRNA-seq在小鼠BAT鉴定出多种棕色脂肪细胞亚群, 包括传统产热细胞以及具有特殊功能的亚群, 如表现出低产热活性和高炎症反应性的亚群, 高表达线粒体生物合成相关基因的亚群以及与特定产热调节功能相关的亚群。以上研究深入探讨了BAT中异质性细胞群体的特性及其在寒冷刺激下的相互作用, 强调了BAT在响应代谢需求时的复杂适应性, 为理解其在能量平衡和代谢健康中的作用提供了新的视角。

3 单细胞转录组学的下游分析

单细胞组学技术的发展为揭示复杂生物系统中的细胞异质性提供了强有力的工具, 而下游分析方法则能够进一步深入挖掘单细胞转录组数据, 以揭示细胞间通讯、细胞分化命运等重要生物学问题。

3.1 细胞间通讯与细胞相互作用分析

细胞间通讯包括两个基本过程: 用于信号生成和细胞间传输的细胞信号转导, 以及用于接收和处理信号的细胞信号转导^[65]。脂肪细胞与脂肪组织微环境(如细胞外基质、血管网络)中各种类型的细胞之间丰富的细胞间通讯能够协调脂肪组织的发育和功能, 并在响应营养或环境刺激的脂肪周转、扩张和重塑中起着至关重要的作用^[66]。这些细胞间通讯不仅涉及脂肪细胞本身, 还包括脂肪细胞与其他细胞类型的相互作用, 如免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞等。例如, CD36是一种II型细胞表面清道夫受体, 广泛存在于多种免疫和非免疫细胞中, 能够作为信号受体和长链游离脂肪酸转运蛋白, 通过促进脂肪细胞与免疫细胞的交互、增强炎

症反应、调控细胞信号转导,参与细胞外囊泡交流及代谢调节,从而显著影响脂肪细胞的细胞间通讯与免疫细胞功能^[67]。脂肪细胞的通讯主要通过细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),包括微囊泡(microvesicles)和外泌体(exosomes)实现。EVs作为细胞间信息传递的关键媒介,携带脂质、蛋白质、mRNA、microRNA等分子。微囊泡由细胞膜外突和分裂形成,外泌体则在内存体系统中形成并通过与细胞外空间融合释放^[68]。研究表明,脂肪细胞释放的外泌体,尤其是含特定microRNA的外泌体,可被肌细胞、肝细胞、内皮细胞或巨噬细胞吸收,进而影响其功能^[69-71]。例如,miR-125a在脂肪组织前体细胞分泌的外泌体中富集,能通过抑制血管生成抑制因子DLL4的表达,促进血管生成^[72]。

单细胞转录组学技术的进步揭示了脂肪组织微环境中存在多个细胞亚群及其复杂的细胞间通讯。基于不同细胞类型中已知配体-受体对,结合单细胞转录测序所得到的数据与分析细胞间相互作用的计算工具(如:CellPhoneDB、CellChat)可以预测细胞间的通讯网络,从而深入理解细胞如何通过分泌和接收信号,以及不同细胞类型的上下游通讯机制。Efremova等^[73]开发的CellPhoneDB,是一种配体、受体及其相互作用的数据库,与其他数据库相比,它考虑了配体和受体的亚基结构,能够更准确地表征异聚复合物。CellPhoneDB广泛应用于细胞相互作用分析,特别适用于预测单细胞转录组学数据中两种细胞类型之间的配体-受体相互作用。例如,为探讨肥胖与瘦弱状态下WAT细胞间通讯网络的变化及其对炎症反应和代谢稳态的影响,Hildreth等^[74]利用从瘦弱和肥胖患者中分离的WAT细胞的scRNA-seq数据,使用CellPhoneDB进行了配体-受体分析与连接网络分析。结果显示,在健康瘦弱WAT中的结构细胞、树突细胞、ILC亚群和血管周围巨噬细胞(perivascular macrophages, PVM)是中心通讯枢纽,而在肥胖WAT中则观察到PVM、炎症性巨噬细胞、树突细胞和脂质相关巨噬细胞的通讯枢纽数量增加。另一方面,CellChat作为一个开源R语言工具包,它通过构建配体、受体及辅助因子相互作用的数据库,并结合网络分析和模式识别,以定量推断和分析细胞间通信网络以及预测细胞的主要信号输入和输出^[75]。CellChat能揭示复杂的信号模式,助力发现新的细胞间通信,并构建不同组织的细胞通信图

谱。例如,Shamsi等^[76]应用CellChat算法分析小鼠BAT的单细胞转录组数据,揭示了APCs作为主要通信枢纽的作用,并发现寒冷条件下,APCs能够通过增强与脂肪细胞、免疫细胞、血管细胞和雪旺细胞之间的配体-受体相互作用,从而促进BAT的产热和适应性重塑。然而,CellPhoneDB等工具在检测数据库中未收录的配体-受体对时存在局限性,因此需要结合实验数据和其他分析工具进行综合评估,以获得更全面的解析。尽管这些计算工具在细胞间通讯分析中展现出极大的潜力,但仍需通过实验以验证其预测结果的生物学意义。

3.2 拟时序分析

细胞在发育、疾病和生命过程中不断从一种功能状态转变为另一种状态,即细胞动力学^[77]。处于不同状态的细胞会表达不同的基因集,并在状态转换时经历转录重组,从而使某些基因被沉默,另一些基因被激活^[78]。在生物学和医学研究中,细胞类型的分化与状态转化是关键环节,可能与疾病发生发展密切相关。然而,细胞的发育并非同步进行的,在一次取样的过程中可以取到不同发育状态的细胞,但通过单细胞转录组测序则能够捕获不同分化状态的细胞转录信息^[79]。在单细胞转录组测序的数据中,细胞分化状态体现在不同细胞之间基因表达的连续变化,因而可以使用拟时序分析的方法进行细胞分化轨迹的分析^[80]。通过拟时序分化轨迹分析可以推断出生物过程中细胞的分化轨迹或细胞亚群的演化过程,并且可用拟时间来表征,拟时间越早代表该细胞位于分化转化过程的初期,反之则位于分化转化过程的末期^[81]。

伪时序分析,又称拟时序分析或细胞轨迹分析,是一种重建细胞发育轨迹的重要方法。伪时序分析通过基因表达模式对细胞进行排序,以重构细胞的发育路径,适用于研究胚胎发育、细胞重编程、癌细胞分化等过程^[79]。Monocle是伪时序分析的代表工具,它基于scRNA-seq的表达矩阵,通过无监督学习(Reversed Graph Embedding算法)的方式将细胞置于发育轨迹的不同分支上,重建细胞分化路径,从而模拟细胞群体生物学过程^[82]。Reversed Graph Embedding算法不仅能模拟细胞的发育轨迹,同时能对细胞进行聚类(t-SNE)以获得不同状态下的差异基因,从而分析影响分支形成的关键基因及其功能^[83]。Sárvári等^[84]通过snRNA-seq技术并通过伪时序分析揭示了瘦和肥胖小鼠eWAT中脂肪细胞从早期PreAs的干细胞状态

到晚期 PreAs 的成熟准备阶段, 再到过渡状态细胞的活跃分化过程, 最终形成具有脂质储存能力的成熟脂肪细胞这一详细的分化轨迹, 为理解肥胖状态下脂肪组织细胞异质性及转录调控机制提供了新的视角。另外, Liu 等^[85] 基于 snRNA-seq 和 scRNA-seq 技术绘制了小鼠 iWAT 中非免疫细胞的全面图谱, 通过伪时序分析发现了在寒冷刺激下 ASPCs 中的 Aregs 表现出向成熟脂肪细胞的分化趋势, 并揭示了米色脂肪细胞可能通过现有成熟脂肪细胞的转分化过程产生, 特别是从表达脂质生物合成相关基因的脂质生成脂肪细胞 (lipid generating adipocytes, LGAs) 开始, 然后转化为米色脂肪细胞。此外, 该研究发现了在 iWAT 中存在两种之前未被报道的内皮细胞亚群, 即 *Bank1*⁺ 和 *Skap1*⁺ 内皮细胞, 它们可能从毛细血管细胞发展而来, 并且在寒冷条件下的数量增加。然而, 伪时序分析受数据噪声和技术限制的影响, 如细胞状态分布不均可能导致轨迹误判。因此, 使用 Monocle 时需注意数据质量控制和参数选择, 以确保分析结果的准确性。

4 单细胞转录组学技术在脂肪组织相关疾病治疗中的潜在作用

肥胖病是一种全球性的流行病, 与多种并发症如癌症、心血管疾病、脂肪肝、关节炎和 T2DM 有关。有研究采用 snRNA-seq 技术在小鼠附睾脂肪组织鉴定出 18 个细胞亚群, 发现其中内皮细胞亚群的比例在肥胖发展过程中出现下降, 并且识别出 *Prox1*、*Erg*、*Flt4*、*Kdr*、*Flt1* 和 *Pecam1* 等关键基因在维持脂肪组织内环境稳态及促进内皮细胞增殖方面发挥着至关重要的作用^[86]。另外, Gu 等^[87] 通过 scRNA-seq 技术在 T2DM 状态下的 BAT 中揭示了多种细胞亚群的异质性, 包括炎症和代谢功能异常的 SVF 细胞、分化潜力降低的脂肪干细胞/祖细胞、具有不同血管生成功能的内皮细胞亚群以及具有调节炎症反应和促进棕色脂肪细胞产热功能的巨噬细胞亚群, 特别是 *Rarres2*⁺ 巨噬细胞亚群能够通过促进脂肪-免疫交流显著增强棕色脂肪细胞的功能, 揭示了 BAT 在糖尿病中的异质性及其在调节能量代谢中的潜在作用。此外, Liu 等^[88] 通过 scRNA-seq 技术与多组学分析鉴定 *Tcf21* 基因谱系细胞 (*Tcf21* LCs) 为 VAT 特有的前体细胞群体, 并且在成年小鼠中这些细胞倾向于转变为纤维化或静止状态。同时, 该研究发现, *Tcf21* 基因通过抑制 *Dlk1* (一种与 Notch 信号通路相关的蛋白质) 的

表达以调控脂肪生成, 而 *Tcf21* 基因的缺失能够促进 VAT 中 *Tcf21* LCs 的脂肪生成, 从而改善肥胖小鼠的代谢健康。这些研究通过单细胞转录组学揭示了脂肪组织的细胞多样性和异质性, 深化了对肥胖相关代谢病的理解, 并为糖尿病治疗策略提供了新的视角。

另一方面, 脂肪组织作为重要的内分泌器官, 能够通过分泌多种激素、细胞因子和外泌体, 调控脂质代谢、能量平衡及炎症反应, 并对年龄相关代谢性疾病的发病起关键作用^[89-90]。衰老是全球疾病和死亡的主要驱动因素, 深入了解衰老机制将显著改善生活质量。尽管细胞间通讯障碍、蛋白质稳态丧失和线粒体功能衰退等衰老标志已被识别, 但这些有害过程在器官内及器官间的相互作用极为复杂^[91]。而单细胞转录组学技术为揭示衰老机制的复杂性提供了强有力的研究手段。近期有研究通过 scRNA-seq 深入分析了衰老过程中小鼠脂肪组织中 APCs 的异质性变化, 发现 p16 (一种细胞周期抑制蛋白, 被认为是衰老标志物) 高表达的衰老 APCs 数量的增加伴随着其脂肪生成潜力的下降, 并且这种衰老主要由 M2 型巨噬细胞释放的 TGF- β 所介导, 此过程通过线粒体活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 介导的 DNA 损伤发生, 进而导致脂肪组织功能障碍和代谢障碍^[92]。Schaum 等^[93] 利用 scRNA-seq 在小鼠脂肪组织中发现了一种高表达免疫球蛋白 J 链的浆细胞群, 该细胞群在老年小鼠中富集, 并在多种器官中积累, 表明其可能参与衰老过程。该研究还发现, 随着年龄的增长, 脂肪组织中细胞组成发生改变, 特别是免疫细胞 (包括 T 细胞和 B 细胞) 的积累, 且这种积累在中年时期尤为明显, 并与整体器官的炎症信号增加有关。此外, Chen 等^[94] 通过 snRNA-seq 在衰老过程的人类脂肪组织中发现了一种 FKBP5⁺ (一种免疫亲和蛋白, 在细胞内起到分子伴侣的作用) 内皮细胞亚群, 该亚群细胞丰度会随着年龄的增长而增加, 并在老年脂肪组织中参与了内皮细胞到间充质细胞转化, 这可能会对维持脂肪组织的稳态和功能产生重要影响。这些研究揭示了衰老过程中脂肪组织细胞异质性对维持组织稳态的重要作用, 并为探讨衰老相关代谢疾病的发病机制提供了新的理论基础。

5 总结与展望

单细胞转录组学技术揭示了脂肪组织是一个高

度动态和异质的组织,它在能量平衡、葡萄糖与脂质代谢、血压调节以及免疫防御机制中发挥着关键作用。通过深入分析单细胞转录组学数据,能够更好地理解脂肪组织的生物学特性,以及它如何在不同的生理和病理状态下发挥作用。单细胞转录组学技术的应用不仅限于单一物种或品种,它还可以用于不同物种和品种之间的比较研究,从而为理解脂肪组织的复杂性以及其在健康与疾病中的作用提供了新的视角。此外,单细胞技术的发展不仅限于转录组学,还包括表观基因组、蛋白质组和代谢组等多组学层面的研究,这些技术的发展为深入理解复杂疾病,尤其是癌症,提供了新的研究手段。例如,单细胞表观基因组测序技术能够揭示细胞异质性的转录机制,包括DNA甲基化、染色质状态等表观遗传特征。而基于质谱的单细胞蛋白质组学技术和单细胞代谢组学技术则能够从蛋白质和代谢物的角度深化对细胞异质性的认识。

然而,基于单细胞转录组学所提出的异质性是依据标记基因的表达丰度对细胞进行分类以解读细胞状态的方法,这种分类可能只反映了细胞在某个特定阶段的基因表达状态,而并非细胞的固有属性。因此,将同一类型的细胞划分为不同的亚群可能并不总是准确的,因为细胞可能在不同阶段表现出阶段性或周期性的表达模式,其本质仍然是同一类细胞,只是由于基因表达的不同发展阶段而呈现出不同的亚群特征。其次,单细胞转录组学分析中的细胞亚群聚类结果,受到研究者主观性以及细胞数量、测序方式、实验操作等客观因素的影响,导致不同研究中的亚群数量和分类存在不一致性,进而引发命名混乱。目前,尚缺乏统一的命名体系来规范细胞亚群。单细胞转录组学虽能揭示细胞异质性,但其缺乏细胞的空间信息限制了对细胞在组织中的精确定位和相互作用的理解。因此,越来越多研究开始将多组学进行联合分析,如单细胞转录组学与空间转录组学和时空转录组学的联用,能够让我们深入理解健康和疾病状态下细胞的结构与功能。空间转录组学作为一种在组织切片上直接检测基因表达的技术,能够保留细胞的空间位置信息,从而解析细胞间通讯网络在空间上的分布。而时空转录组学能够通过时间维度上记录基因表达的动态变化,有助于深入挖掘细胞的发育轨迹和状态转换过程。随着组学技术的发展和多组学联合分析的应用,细胞亚群的分类有望更加清晰、统一和有序,这不仅有助于跨物种和品种的比较研究,还将

为生物学研究提供更深入的见解。

综上所述,单细胞转录组学技术的发展和运用,为深入理解脂肪细胞异质性及其在生物学过程中的作用提供了强有力的工具。通过深入分析单细胞转录组学数据,能够更好地理解脂肪组织的生物学特性,以及它是在如何在不同的生理和病理状态下发挥作用的。这些知识对于开发新的治疗策略和干预措施都具有重要的指导意义。

参 考 文 献

- [1] Nahmgoong H, Jeon Y G, Park E S, *et al.* Distinct properties of adipose stem cell subpopulations determine fat depot-specific characteristics. *Cell Metab*, 2022, **34**(3): 458-472.e6
- [2] Bhandari C, Agnihotr N. Pine nut oil supplementation alleviates the obesogenic effects in high-fat diet induced obese rats: a comparative study between epididymal and retroperitoneal adipose tissue. *Nutr Res*, 2022, **106**: 85-100
- [3] Zhang T, Li J, Li X, *et al.* Intermuscular adipose tissue in obesity and related disorders: cellular origins, biological characteristics and regulatory mechanisms. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1280853
- [4] 谢芳, 罗君谊, 陈婷, 等. 非编码RNA调控猪肌间脂肪沉积的研究进展. *中国畜牧兽医*, 2023, **50**(10): 4133-4140
Xie F, Luo J Y, Chen T, *et al.* *China Anim Husb Vet Med*, 2023, **50**(10): 4133-4140
- [5] 李晴晴, 杨芝春. 脂肪组织生物学研究进展. *中南医学科学杂志*, 2016, **44**(5): 579-585
Li Q Q, Yang Z C. *Med Sci J Cent South China*, 2016, **44**(5): 579-585
- [6] 何际洲, 高博闻, 程辰, 等. 脂肪组织的分类及研究进展. *组织工程与重建外科杂志*, 2017, **13**(4): 224-227
He J Z, Gao B W, Cheng C, *et al.* *J Tissue Eng Reconstr Surg*, 2017, **13**(4): 224-227
- [7] Choi H M, Doss H M, Kim K S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(4): 1219
- [8] Pereira S, Cline D L, Glavas M M, *et al.* Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev*, 2021, **42**(1): 1-28
- [9] Kirk B, Feehan J, Lombardi G, *et al.* Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, **18**(4): 388-400
- [10] 张雅晴, 王红蕊, 张宇, 等. 棕色和米色脂肪在肥胖中的研究进展. *生命科学*, 2021, **33**(3): 355-362
Zhang Y Q, Wang H R, Zhang Y, *et al.* *Chin Bull Life Sci*, 2021, **33**(3): 355-362
- [11] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, *et al.* EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. *Nature*, 2013, **504**(7478): 163-167
- [12] Zhang S, Song P, Chen X, *et al.* *Astragalus* polysaccharide regulates brown adipocytes differentiation by miR-6911 targeting

- Prdm16. *Lipids*, 2022, **57**(1): 45-55
- [13] Seale P. Transcriptional regulatory circuits controlling brown fat development and activation. *Diabetes*, 2015, **64**(7): 2369-2375
- [14] Atit R, Sgaier S K, Mohamed O A, *et al.* Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Dev Biol*, 2006, **296**(1): 164-176
- [15] Ikeda K, Yamada T. UCP1 dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes. *Front Endocrinol*, 2020, **11**: 498
- [16] Wang H, Guo S, Gao H, *et al.* Myostatin regulates energy homeostasis through autocrine- and paracrine-mediated microenvironment communication. *J Clin Invest*, 2024, **134**(16): e178303
- [17] Wang G X, Zhao X Y, Lin J D. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, **26**(5): 231-237
- [18] Zhao H, Chen X, Hu G, *et al.* Small extracellular vesicles from brown adipose tissue mediate exercise cardioprotection. *Circ Res*, 2022, **130**(10): 1490-1506
- [19] Nozaki S, Ueda S, Takenaka N, *et al.* Role of Rac1 downstream of Rac1 in insulin-dependent glucose uptake in muscle cells. *Cell Signal*, 2012, **24**(11): 2111-2117
- [20] Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, *et al.* An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, **25**(2): 279-308
- [21] Shao M, Wang Q A, Song A, *et al.* Cellular origins of beige fat cells revisited. *Diabetes*, 2019, **68**(10): 1874-1885
- [22] Jiang Y, Berry D C, Graff J M. Distinct cellular and molecular mechanisms for $\beta 3$ adrenergic receptor-induced beige adipocyte formation. *Elife*, 2017, **6**: e30329
- [23] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2015, **125**(2): 478-486
- [24] Zhang Y, Xie C, Wang H, *et al.* Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, **311**(2): E530-E541
- [25] Cheng L, Wang J, Dai H, *et al.* Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 2021, **10**(1): 48-65
- [26] Wang Q A, Scherer P E. Remodeling of murine mammary adipose tissue during pregnancy, lactation, and involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2019, **24**(3): 207-212
- [27] Fève B, Cinti S, Beaupère C, *et al.* Pink adipose tissue: a paradigm of adipose tissue plasticity. *Ann Endocrinol*, 2024, **85**(3): 248-251
- [28] Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, **29**(9): 651-666
- [29] Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, *et al.* White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*, 2014, **170**(5): R159-R171
- [30] Wang T, Sharma A K, Wolfrum C. Novel insights into adipose tissue heterogeneity. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, **23**(1): 5-12
- [31] Lu J, Sheng Y, Qian W, *et al.* scRNA-seq data analysis method to improve analysis performance. *IET Nanobiotechnol*, 2023, **17**(3): 246-256
- [32] Kumari P, Kaur M, Dindhoria K, *et al.* Advances in long-read single-cell transcriptomics. *Hum Genet*, 2024, **143**(9/10): 1005-1020
- [33] Gupta A, Shamsi F, Altemose N, *et al.* Characterization of transcript enrichment and detection bias in single-nucleus RNA-seq for mapping of distinct human adipocyte lineages. *Genome Res*, 2022, **32**(2): 242-257
- [34] Norreen-Thorsen M, Struck E C, Öling S, *et al.* A human adipose tissue cell-type transcriptome atlas. *Cell Rep*, 2022, **40**(2): 111046
- [35] Emont M P, Jacobs C, Essene A L, *et al.* A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature*, 2022, **603**(7903): 926-933
- [36] Lazarescu O, Ziv-Agam M, Haim Y, *et al.* Human subcutaneous and visceral adipocyte atlases uncover classical and specialized adipocytes and depot-specific patterns. *Nat Genet*, 2025, **57**(2): 413-426
- [37] Ferrero R, Rainer P, Deplancke B. Toward a consensus view of mammalian adipocyte stem and progenitor cell heterogeneity. *Trends Cell Biol*, 2020, **30**(12): 937-950
- [38] Ferrero R, Rainer P Y, Rumpler M, *et al.* A human omentum-specific mesothelial-like stromal population inhibits adipogenesis through IGFBP2 secretion. *Cell Metab*, 2024, **36**(7): 1566-1585.e9
- [39] Divoux A, Whytock K L, Halasz L, *et al.* Distinct subpopulations of human subcutaneous adipose tissue precursor cells revealed by single-cell RNA sequencing. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, **326**(4): C1248-C1261
- [40] So J, Strobel O, Wann J, *et al.* Robust single nucleus RNA sequencing reveals depot-specific cell population dynamics in adipose tissue remodeling during obesity. *Elife*, 2025, **13**: RP97981
- [41] Chen M, Kim S, Li L, *et al.* Identification of an adipose tissue-resident pro-preadipocyte population. *Cell Rep*, 2023, **42**(5): 112440
- [42] Wang T, Sharma A K, Wu C, *et al.* Single-nucleus transcriptomics identifies separate classes of UCP1 and futile cycle adipocytes. *Cell Metab*, 2024, **36**(9): 2130-2145.e7
- [43] Zhang H, Li Y, Ibáñez C F, *et al.* Perirenal adipose tissue contains a subpopulation of cold-inducible adipocytes derived from brown-to-white conversion. *Elife*, 2024, **13**: RP93151
- [44] Miljkovic I, Zmuda J M. Epidemiology of myosteatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, **13**(3): 260-264
- [45] Ahn H, Kim D W, Ko Y, *et al.* Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatosis: a new paradigm beyond sarcopenia. *Ageing Res Rev*, 2021, **70**: 101398
- [46] Nguyen T T, Corvera S. Adipose tissue as a linchpin of organismal ageing. *Nat Metab*, 2024, **6**(5): 793-807
- [47] Wang L, Zhou Y, Wang Y, *et al.* Integrative cross-species analysis

- reveals conserved and unique signatures in fatty skeletal muscles. *Sci Data*, 2024, **11**(1): 290
- [48] Shur N F, Creedon L, Skirrow S, *et al.* Age-related changes in muscle architecture and metabolism in humans: the likely contribution of physical inactivity to age-related functional decline. *Ageing Res Rev*, 2021, **68**: 101344
- [49] Wang L, Zhou Z Y, Zhang T, *et al.* IRLnc: a novel functional noncoding RNA contributes to intramuscular fat deposition. *BMC Genomics*, 2021, **22**(1): 95
- [50] Liu L, Liu X, Cui H, *et al.* Transcriptional insights into key genes and pathways controlling muscle lipid metabolism in broiler chickens. *BMC Genomics*, 2019, **20**(1): 863
- [51] Duarte M S, Paulino P V, Das A K, *et al.* Enhancement of adipogenesis and fibrogenesis in skeletal muscle of Wagyu compared with Angus cattle. *J Anim Sci*, 2013, **91**(6): 2938-2946
- [52] Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, *et al.* Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(2): 143-152
- [53] Yi X, Feng M, Zhu J, *et al.* Adipocyte progenitor pools composition and cellular niches affect adipogenesis divergence in porcine subcutaneous and intramuscular fat. *J Agric Food Chem*, 2024. DOI:10.1021/acs.jafc.4c01044
- [54] Yi L, Li Q, Zhu J, *et al.* Single-nucleus RNA sequencing and lipidomics reveal characteristics of transcriptional and lipid composition in porcine longissimus dorsi muscle. *BMC Genomics*, 2024, **25**(1): 622
- [55] Tong X, Zhu Q, Duo T, *et al.* The impact of FBN1- $\alpha 5\beta 1$ axis in fibro/adipogenic progenitor cells (FAP^{CD9+}) on intramuscular fat content in pigs. *J Agric Food Chem*, 2024. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00059
- [56] Wang L, Gao P, Li C, *et al.* A single-cell atlas of bovine skeletal muscle reveals mechanisms regulating intramuscular adipogenesis and fibrogenesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, **14**(5): 2152-2167
- [57] Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, **22**(6): 393-409
- [58] Gupta A, Efthymiou V, Kodani S D, *et al.* Mapping the transcriptional landscape of human white and brown adipogenesis using single-nuclei RNA-seq. *Mol Metab*, 2023, **74**: 101746
- [59] Davies M R, Garcia S, Liu M, *et al.* Muscle-derived beige adipose precursors secrete promyogenic exosomes that treat rotator cuff muscle degeneration in mice and are identified in humans by single-cell RNA sequencing. *Am J Sports Med*, 2022, **50**(8): 2247-2257
- [60] Burl R B, Rondini E A, Wei H, *et al.* Deconstructing cold-induced brown adipocyte neogenesis in mice. *Elife*, 2022, **11**: e80167
- [61] You W, Xu Z, Chen W, *et al.* Cellular and transcriptional dynamics during brown adipose tissue regeneration under acute injury. *Research*, 2023, **6**: 0268
- [62] Karlina R, Lutter D, Miok V, *et al.* Identification and characterization of distinct brown adipocyte subtypes in C57BL/6J mice. *Life Sci Alliance*, 2021, **4**(1): e202000924
- [63] Sun W, Dong H, Balaz M, *et al.* snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis. *Nature*, 2020, **587**(7832): 98-102
- [64] Shen W, Ren S, Hou Y, *et al.* Single-nucleus RNA-sequencing reveals NRF1/NFE2L1 as a key factor determining the thermogenesis and cellular heterogeneity and dynamics of brown adipose tissues in mice. *Redox Biol*, 2023, **67**: 102879
- [65] Su J, Song Y, Zhu Z, *et al.* Cell-cell communication: new insights and clinical implications. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 196
- [66] Tseng Y H. Adipose tissue in communication: within and without. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, **19**(2): 70-71
- [67] Chen Y, Zhang J, Cui W, *et al.* CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate. *J Exp Med*, 2022, **219**(6): e20211314
- [68] Corvera S, Solivan-Rivera J, Yang Loureiro Z. Angiogenesis in adipose tissue and obesity. *Angiogenesis*, 2022, **25**(4): 439-453
- [69] Guo L, Quan M, Pang W, *et al.* Cytokines and exosomal miRNAs in skeletal muscle-adipose crosstalk. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, **34**(10): 666-681
- [70] Jiao Y, Xu P, Shi H, *et al.* Advances on liver cell-derived exosomes in liver diseases. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(1): 15-26
- [71] Tang Y, Yang L J, Liu H, *et al.* Exosomal miR-27b-3p secreted by visceral adipocytes contributes to endothelial inflammation and atherogenesis. *Cell Rep*, 2023, **42**(1): 111948
- [72] Liang X, Zhang L, Wang S, *et al.* Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci*, 2016, **129**(11): 2182-2189
- [73] Efremova M, Vento-Tormo M, Teichmann S A, *et al.* CellPhoneDB: inferring cell-cell communication from combined expression of multi-subunit ligand-receptor complexes. *Nat Protoc*, 2020, **15**(4): 1484-1506
- [74] Hildreth A D, Ma F, Wong Y Y, *et al.* Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity. *Nat Immunol*, 2021, **22**(5): 639-653
- [75] Jin S, Guerrero-Juarez C F, Zhang L, *et al.* Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 1088
- [76] Shamsi F, Zheng R, Ho L L, *et al.* Comprehensive analysis of intercellular communication in the thermogenic adipose niche. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 761
- [77] Liu Y, Huang K, Chen W. Resolving cellular dynamics using single-cell temporal transcriptomics. *Curr Opin Biotechnol*, 2024, **85**: 103060
- [78] Ding J, Sharon N, Bar-Joseph Z. Temporal modelling using single-cell transcriptomics. *Nat Rev Genet*, 2022, **23**(6): 355-368
- [79] Hou W, Ji Z, Chen Z, *et al.* A statistical framework for differential pseudotime analysis with multiple single-cell RNA-seq samples. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 7286
- [80] Mondal P K, Saha U S, Mukhopadhyay I. PseudoGA: cell pseudotime reconstruction based on genetic algorithm. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(14): 7909-7924

- [81] Campbell K R, Yau C. Uncovering pseudotemporal trajectories with covariates from single cell and bulk expression data. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2442
- [82] Slovin S, Carissimo A, Panariello F, *et al.* Single-cell RNA sequencing analysis: a step-by-step overview. *Methods Mol Biol*, 2021, **2284**: 343-365
- [83] Hillje R, Pelicci P G, Luzi L. Cerebro: interactive visualization of scRNA-seq data. *Bioinformatics*, 2020, **36**(7): 2311-2313
- [84] Sárvári A K, van Hauwaert E L, Markussen L K, *et al.* Plasticity of epididymal adipose tissue in response to diet-induced obesity at single-nucleus resolution. *Cell Metab*, 2021, **33**(2): 437-453.e5
- [85] Liu Q, Long Q, Zhao J, *et al.* Cold-induced reprogramming of subcutaneous white adipose tissue assessed by single-cell and single-nucleus RNA sequencing. *Research*, 2023, **6**: 0182
- [86] Lu Z, Ding L, Jiang X, *et al.* Single-nucleus RNA transcriptome profiling reveals murine adipose tissue endothelial cell proliferation gene networks involved in obesity development. *Arch Biochem Biophys*, 2024, **757**: 110029
- [87] Gu J, Jin J, Ren X, *et al.* Single-cell landscape and a macrophage subset enhancing brown adipocyte function in diabetes. *Diabetes Metab J*, 2024, **48**(5): 885-900
- [88] Liu Q, Li C, Deng B, *et al.* Tcf21 marks visceral adipose mesenchymal progenitors and functions as a rate-limiting factor during visceral adipose tissue development. *Cell Rep*, 2023, **42**(3): 112166
- [89] Wang Y Y, Wang Y D, Qi X Y, *et al.* Organokines and exosomes: integrators of adipose tissue macrophage polarization and recruitment in obesity. *Front Endocrinol*, 2022, **13**: 839849
- [90] Pallio G, Mannino F. New insights into adipose tissue metabolic function and dysfunction, 2nd edition. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(17): 9258
- [91] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, **186**(2): 243-278
- [92] Zeng X, Wang T W, Yamaguchi K, *et al.* M2 macrophage-derived TGF- β induces age-associated loss of adipogenesis through progenitor cell senescence. *Mol Metab*, 2024, **84**: 101943
- [93] Schaum N, Lehallier B, Hahn O, *et al.* Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*, 2020, **583**(7817): 596-602
- [94] Chen S, Pan X, Gao P, *et al.* Single-nucleus transcriptome analysis identifies a novel FKBP5⁺ endothelial cell subtype involved in endothelial-to-mesenchymal transition in adipose tissue during aging. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **722**: 150157

Heterogeneity of Adipose Tissue From a Single-cell Transcriptomics Perspective*

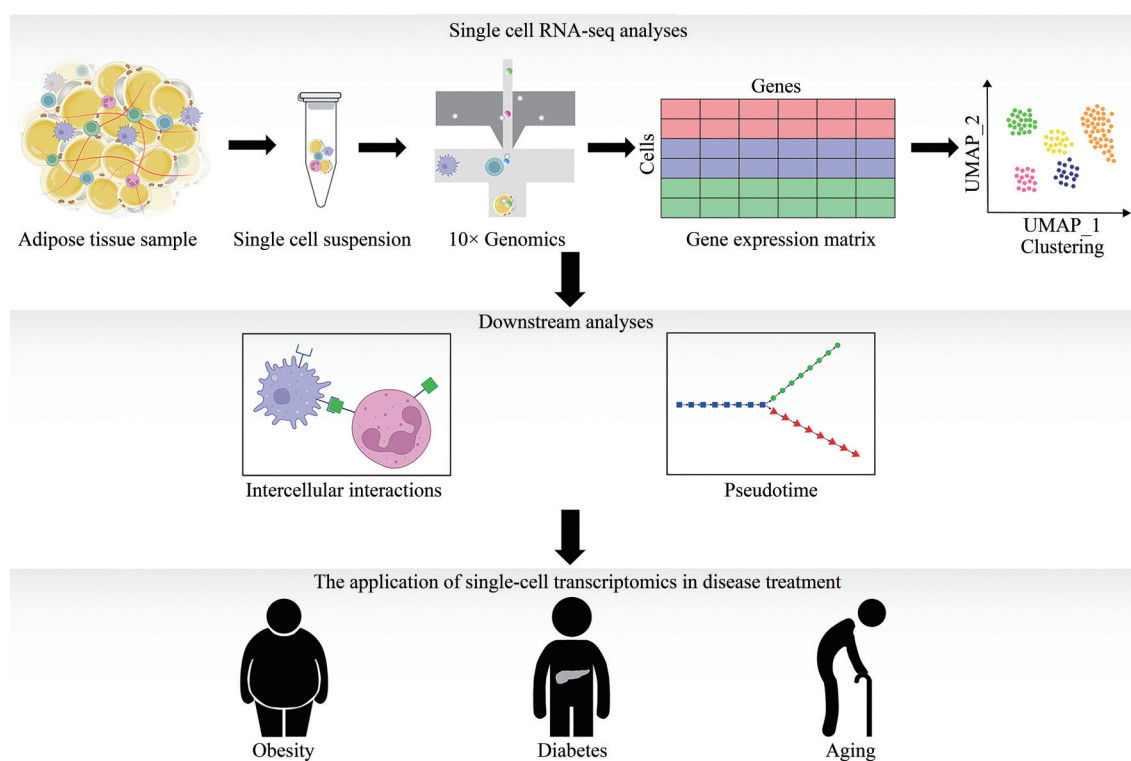
WANG Yong-Lang^{1,2)}, CHEN Si-Si^{1,2)}, LI Qi-Long^{1,2)}, GONG Yu³⁾, DUAN Xin-Yue^{1,2)},
DUAN Ye-Hui¹⁾, GUO Qiu-Ping¹⁾, LI Feng-Na^{1,2)**}

⁽¹⁾Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China;

⁽²⁾College of Advanced Agricultural Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

⁽³⁾College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

Graphical abstract



Abstract Adipose tissue is a critical energy reservoir in animals and humans, with multifaceted roles in endocrine regulation, immune response, and providing mechanical protection. Based on anatomical location and functional characteristics, adipose tissue can be categorized into distinct types, including white adipose tissue (WAT), brown adipose tissue (BAT), beige adipose tissue, and pink adipose tissue. Traditionally, adipose tissue

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (U22A20516) and the Science and Technology Innovation Program of Hunan Province (2021RC4039).

** Corresponding author.

Tel: 86-13574168188, E-mail: lifengna@isa.ac.cn

Received: September 19, 2024 Accepted: November 5, 2024

research has centered on its morphological and functional properties as a whole. However, with the advent of single-cell transcriptomics, a new level of complexity in adipose tissue has been unveiled, showing that even under identical conditions, cells of the same type may exhibit significant variation in morphology, structure, function, and gene expression—phenomena collectively referred to as cellular heterogeneity. Single-cell transcriptomics, including techniques like single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq), enables in-depth analysis of the diversity and heterogeneity of adipocytes at the single-cell level. This high-resolution approach has not only deepened our understanding of adipocyte functionality but also facilitated the discovery of previously unidentified cell types and gene expression patterns that may play key roles in adipose tissue function. This review delves into the latest advances in the application of single-cell transcriptomics in elucidating the heterogeneity and diversity within adipose tissue, highlighting how these findings have redefined the understanding of cell subpopulations within different adipose depots. Moreover, the review explores how single-cell transcriptomic technologies have enabled the study of cellular communication pathways and differentiation trajectories among adipose cell subgroups. By mapping these interactions and differentiation processes, researchers gain insights into how distinct cellular subpopulations coordinate within adipose tissues, which is crucial for maintaining tissue homeostasis and function. Understanding these mechanisms is essential, as dysregulation in adipose cell interactions and differentiation underlies a range of metabolic disorders, including obesity and diabetes mellitus type 2. Furthermore, single-cell transcriptomics holds promising implications for identifying therapeutic targets; by pinpointing specific cell types and gene pathways involved in adipose tissue dysfunction, these technologies pave the way for developing targeted interventions aimed at modulating specific adipose subpopulations. In summary, this review provides a comprehensive analysis of the role of single-cell transcriptomic technologies in uncovering the heterogeneity and functional diversity of adipose tissues.

Key words single-cell transcriptomics, adipose tissue, heterogeneity, cell-cell interaction, differentiation trajectory

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0410

CSTR: 32369.14.pibb.20240410