

时空组学  
STOmics

# STOmics

## 时空组学产品方案手册

- 纳米级分辨率·厘米级全景视场
- 无物种限制

2024年3月版



**生命科学全景  
时代来临**

STOmiCS



# 目录 Contents

## Stereo-seq 技术背景

01. 技术背景 .....	02
02. 技术原理 .....	03
03. 技术优势 .....	04
04. 技术流程 .....	05

## STOmics 时空组学产品方案

01. 时空转录组 .....	06
1.1. STOmics Stereo-seq 透化试剂套装 - 透化时间摸索 .....	06
1.2. STOmics Stereo-seq 转录组试剂套装 - 时空文库构建 .....	07
02. 时空转录组 + 多重免疫荧光 .....	08
03. 时空转录组 +H&E 染色 .....	09
04. 时空蛋白转录组 Stereo-CITE .....	10
05. 生信分析工具 .....	12
5.1. 时空云平台 .....	12
5.2. 本地生信分析工具 .....	12
5.2.1. 显微镜拍照与图像处理 (ImageStudio) .....	12
5.2.2. 时空组学标准分析 (SAW) .....	14
5.2.3. 数据可视化 (StereoMap) .....	16
06. 时空组学不同产品方案对比 .....	18

## 技术成果

01. 经典案例 .....	19
02. 已发文章 .....	25
参考文献 .....	27
附录一 产品发布预告 .....	28
附录二 时空试剂产品信息 .....	29

## Stereo-seq 技术背景

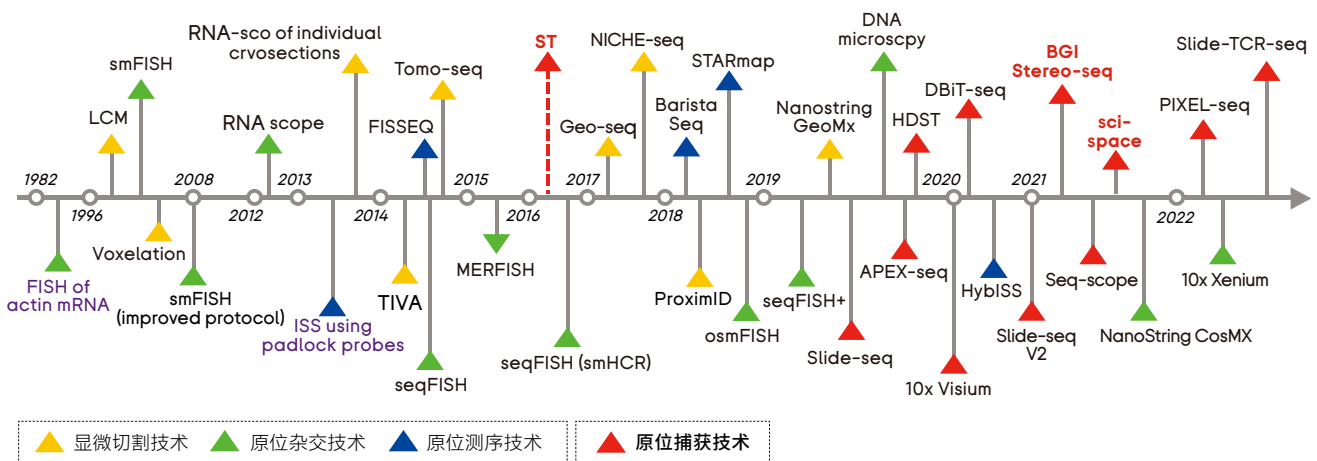
### 01 技术背景

细胞是生物体结构和功能的基本组成单位。不同的细胞在种类、时间和空间上各不相同。传统的测序研究获得的细胞群体平均特征有助于提高对细胞群体特性的认识，但无法了解群体内特定细胞的基因表达情况，且低丰度特性往往会被淹没。

单细胞技术的产生是生命科学研究领域的一个重大突破。得益于单细胞技术极高的分辨率，研究者可以精确识别每个细胞或细胞群所具有的基因表达特征，进而从细胞图谱的角度，揭示单个细胞的基因结构和基因表达状态、寻找细胞间的差异、探索细胞间的协同运作方式、研究细胞异质性问题，及从细胞层面的特征对疾病的产生机制进行深度挖掘。

另一方面，空间异质性对于理解组织细胞功能、研究病理变化、追踪发育过程谱系和探索细胞相互作用等具有重要价值。2016年，Joakim Lundberg 课题组首次提出了空间转录组学的概念，发表了第一个基于原位捕获 RNA 的空间转录组学技术 [1]。之后，Nanostring [2]、Slide-seqV2 [3]、Stereo-seq [4]、Seq-scope [5] 和 sci-Space [6] 等各种高通量空间转录组技术逐步问世，进一步推进了对组织原位细胞真实基因表达的研究。

2020年，“空间转录组技术”被 Nature Methods 评为年度技术方法。2023年6月，世界经济论坛发布了《2023年十大新兴技术报告》，报告评选了未来最有潜力对世界产生积极影响的十大新兴技术，空间组学入选其中。根据获取细胞在组织中不同空间位置信息的方式，空间转录组技术主要可分为基于显微切割、原位杂交、原位测序和原位捕获等技术类型 [7,8]。

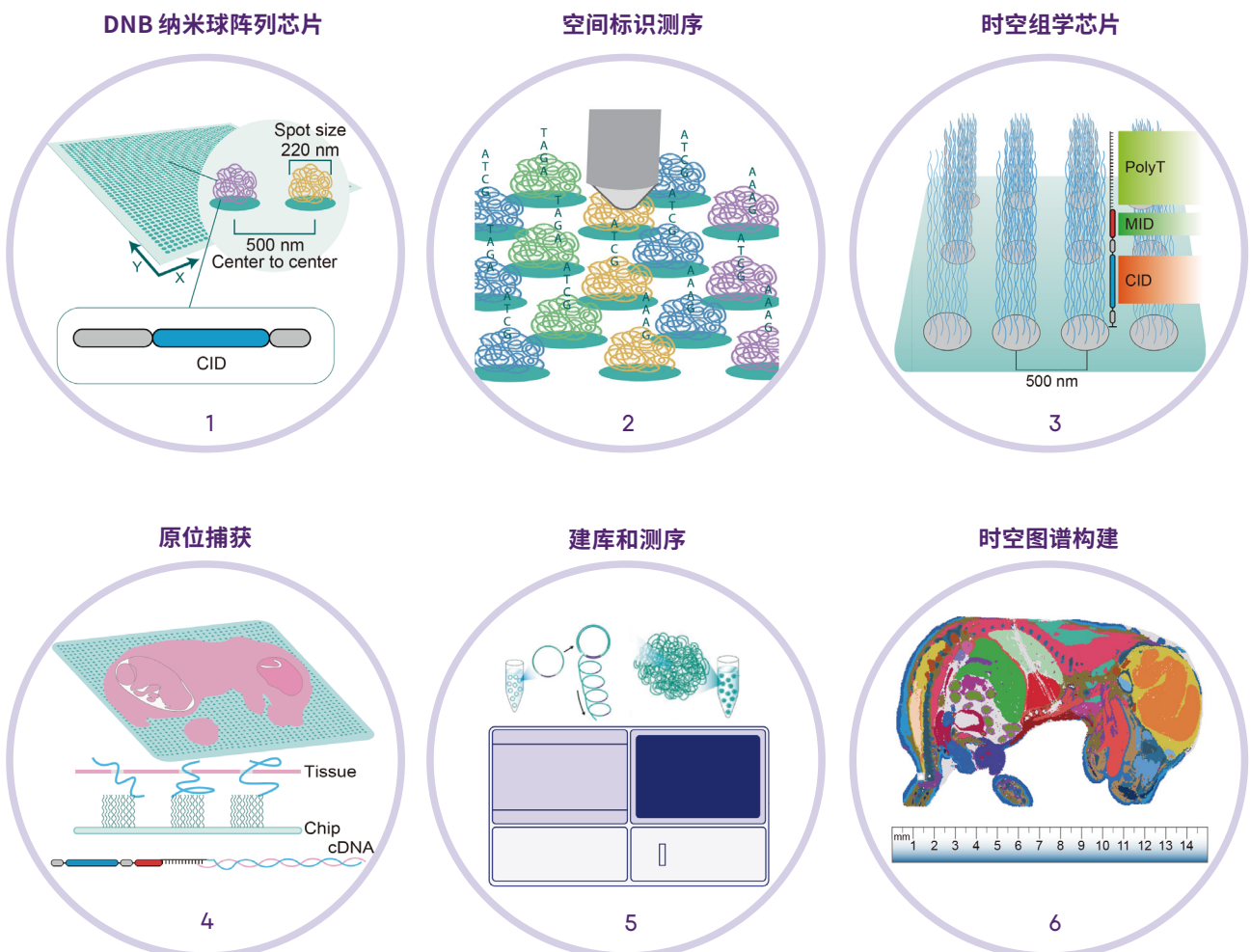


空间转录组技术发展史 [7, 8]

## 02 技术原理

华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq 是具有纳米级分辨率、厘米级全景视场的原位捕获空间全转录组测序技术，可以实现对同一样本在组织、细胞、亚细胞、分子“四尺度”同时进行空间转录组分析。该技术通过 Stereo-seq 芯片（Stereo-seq Chip）捕获组织中的 mRNA，并通过空间条形码（Coordinate ID, CID）还原回空间位置，实现组织空间检测。

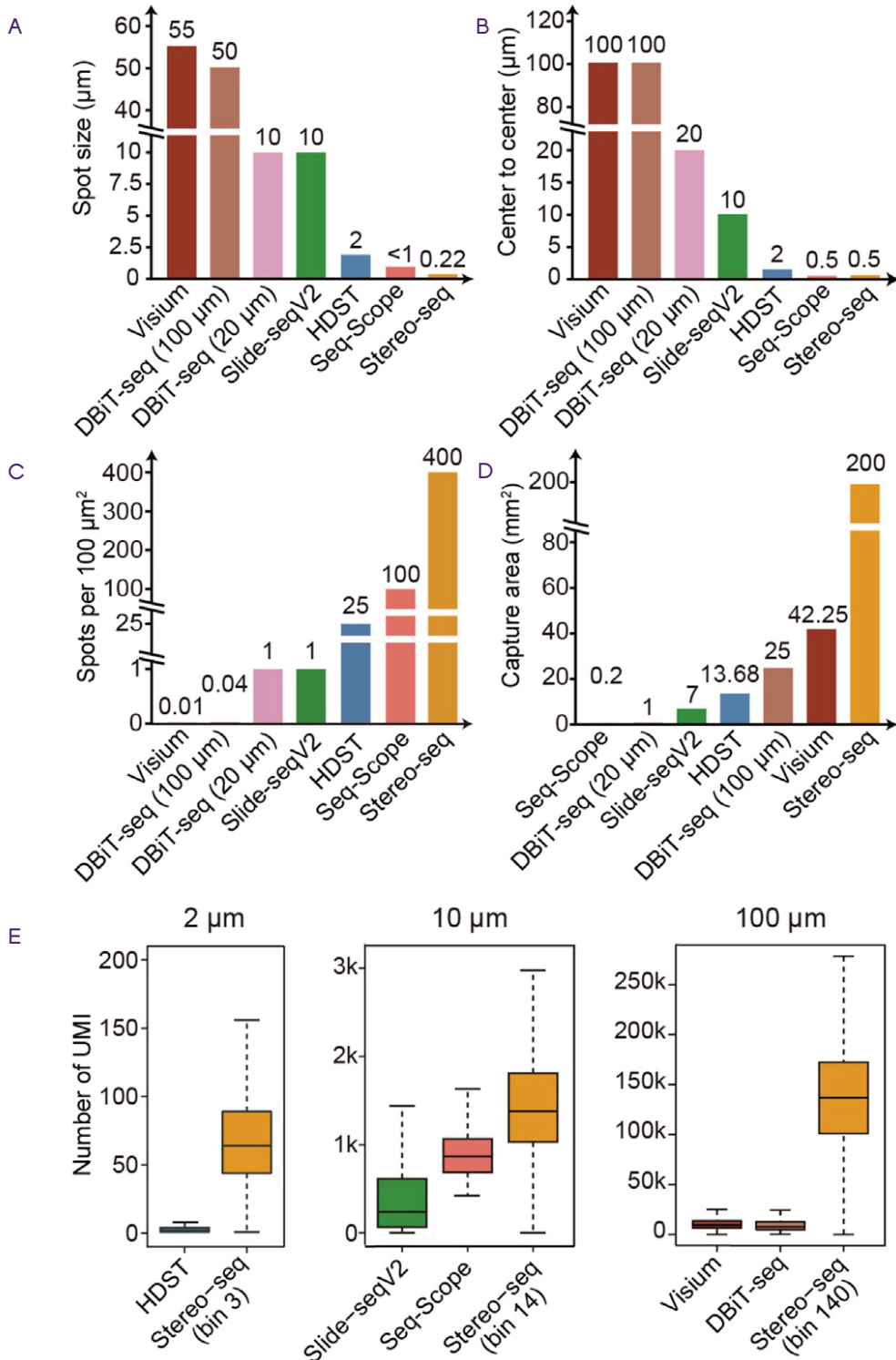
Stereo-seq 芯片上布满了数十亿规则阵列排布的单链线球状 DNA 纳米球（DNA NanoBall, DNB）。DNB 是以单链环状 DNA 为模板、经过滚环扩增（Rolling-Circle Replication, RCR）后得到的产物，每个 DNB 直径为 220 nm，两个 DNB 中心点间距范围为 500 nm。通过 DNBSEQ 技术对固定在芯片上的 DNB 进行测序，得到 Coordinate ID (CID) 信息，CID 和 DNB 坐标位置一一对应，可以通过建立 CID 与坐标位置的映射关系，还原后续捕获到的 mRNA 的空间位置。对照关系保存在时空芯片 CID-坐标位置对照文件中（Stereo-seq Chip Mask 文件）。DNB 经 Stereo-seq 生化方法合成携带 CID 的 DNB 后链接分子编码（Molecular ID, MID 用于区分不同转录本）和 Poly T，从而实现游离 mRNA 的捕获。标准 Stereo-seq 文库的 CID 序列长度为 25 bp，MID 长度为 10 bp。



Stereo-seq 技术原理<sup>[4]</sup>

03 技术优势

作为国际领先的时空组学技术，相比较于其他技术平台，Stereo-seq 在检测组织大小及分辨率等方面具有突破性优势。



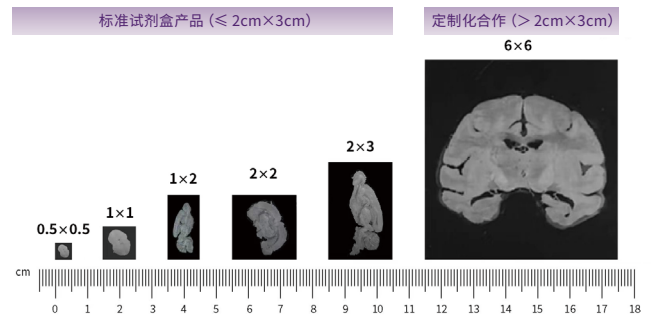
各空间组学平台技术参数比较结果 [4]

\*A: spot 尺寸; B: 分辨率; C: spots 数量 / 100 µm²; D: 捕获区域面积; E: 箱型图: 展示了各空间技术平台在指定分辨率下捕获的转录本数量。

用于比较的数据包括小鼠嗅球 (Stereo-seq [4], Visium [9], Slide-seqV2 [3] 和 HDST [10]), E10 小鼠胚胎 (DBiT-seq [11]) 和小鼠肝脏 (Seq-Scope [5])。

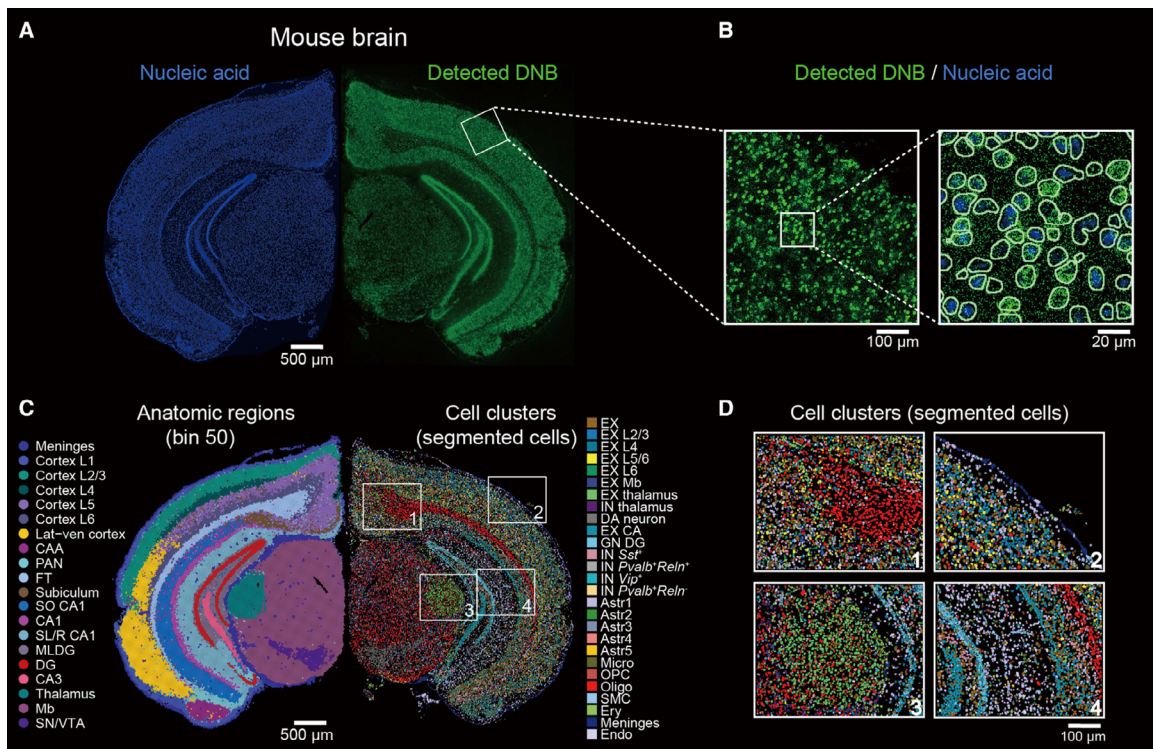
## 厘米级全景视场

STOmics 现已推出芯片尺寸为 0.5 cm × 0.5 cm 至 2 cm × 3 cm 的试剂盒产品, 同时还可根据实际需求开展定制化合作。在完美兼容现有时空技术流程的基础上, 多尺寸时空芯片方案能极大地提升捕获面积利用率。



## 纳米级分辨率

Stereo-seq 技术将认识生命空间表达的分辨率提高到 500 nm 的亚细胞层级; 可以通过图像识别细胞核位置, 并结合算法实现单个细胞及分子信息的空间定位和检测; 也可通过 binning 的方式, 识别组织中的不同功能区域。



Stereo-seq 技术以单细胞分辨率解析成年小鼠大脑<sup>[4]</sup>

## 04 技术流程



### 样品制备

对组织样本进行冷冻、OCT 包埋和切片, 并将其铺贴到时空芯片。



### 组织透化与文库构建

对组织切片进行固定和透化后, 探针在芯片上原位捕获 mRNA 分子, 随后进行 cDNA 合成、扩增与文库构建。



### 测序

用华大 DNBSEQ 系列高通量测序仪完成测序。



### 数据分析及可视化

可使用时空云平台 (STOmics Cloud) 或本地生信分析工具进行数据处理及可视化分析。



## STOmics 时空组学产品方案

STOmics 致力于创建强大、稳定且易于使用的端到端时空组学产品解决方案，助力研究人员以超高分辨率对组织样本的全转录组数据进行空间分析，进而深入探索发育、再生、演化、疾病等过程的时空特异性，应对生命科学领域面临的挑战。



### 01 时空转录组

#### 1.1 STOmics Stereo-seq 透化试剂套装 - 透化时间摸索

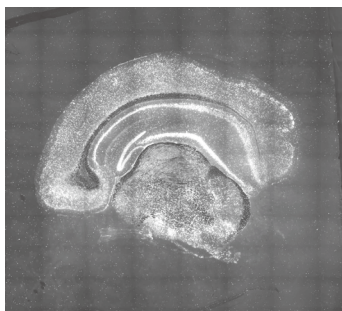
STOmics Stereo-seq 透化试剂套装是用于摸索组织切片最佳透化时间的预实验试剂套装。Stereo-seq 芯片 P (透化测试芯片) 上载有核苷酸捕获探针，与组织切片结合后通过探针原位抓取组织内的 mRNA 分子，再利用带有荧光标记的核苷酸进行 cDNA 合成。研究人员通过荧光显微成像可以快速判断特定组织的最佳透化时间。



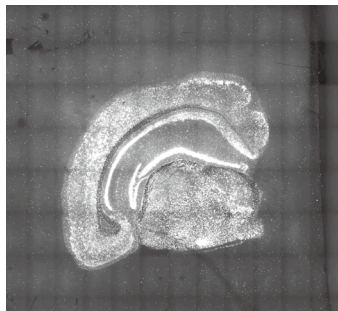
##### ● 选择最佳的透化条件，更利于 mRNA 捕获

在组织移除干净且保持相同成像条件 (包括亮度和曝光等条件) 的情况下，以组织形态完整、荧光值最强且无弥散为最佳透化时间的判断标准。

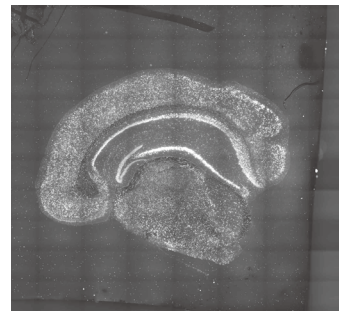
透化 3 min 时，组织呈现同一皮层亮度不均匀的情况，说明透化不充分；透化 12 min 时，细节清晰，信号均匀，亮度最大；透化 24 min 时的信号弱于透化 12 min 的信号；因此，最佳的透化时间是 12 min。



3 min



12 min



24 min

## 1.2 STOmics Stereo-seq 转录组试剂套装 - 时空文库构建

STOmics Stereo-seq 转录组试剂套装是用于构建组织切片全转录本 3' 端文库的试剂套装。Stereo-seq 芯片 T (时空 poly-T 芯片) 上载有具有空间坐标信息的捕获探针, 与组织切片结合后通过探针原位抓取组织内的 mRNA 分子并进行 cDNA 合成。研究人员通过 DNBSEQ 测序和 STOmics 配套的可视化分析工具, 可获取特定样本超高分辨率下的空间转录组信息。

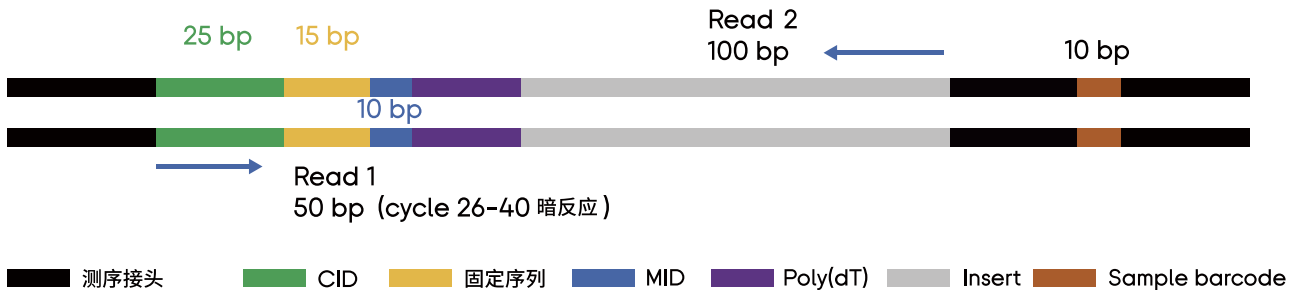


### 技术流程

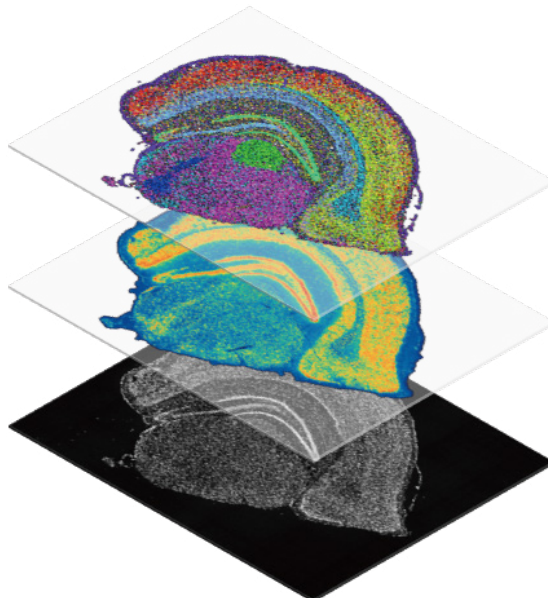


### 文库结构图

配合使用 Stereo-seq 建库试剂盒, 可获得 Stereo-seq 测序文库。



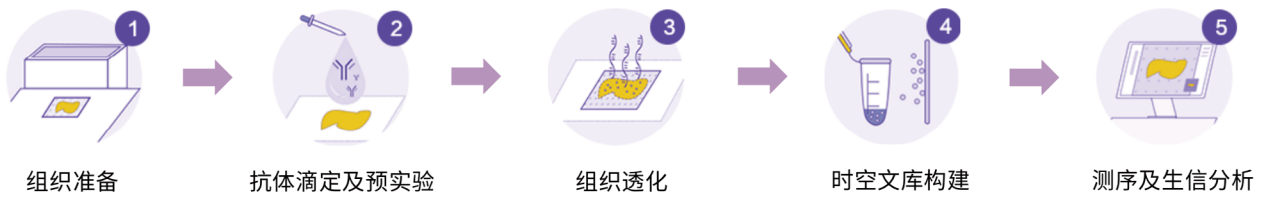
- 高效的生化实验流程 + 强大的可视化分析工具 = 超高分辨率的时空组学



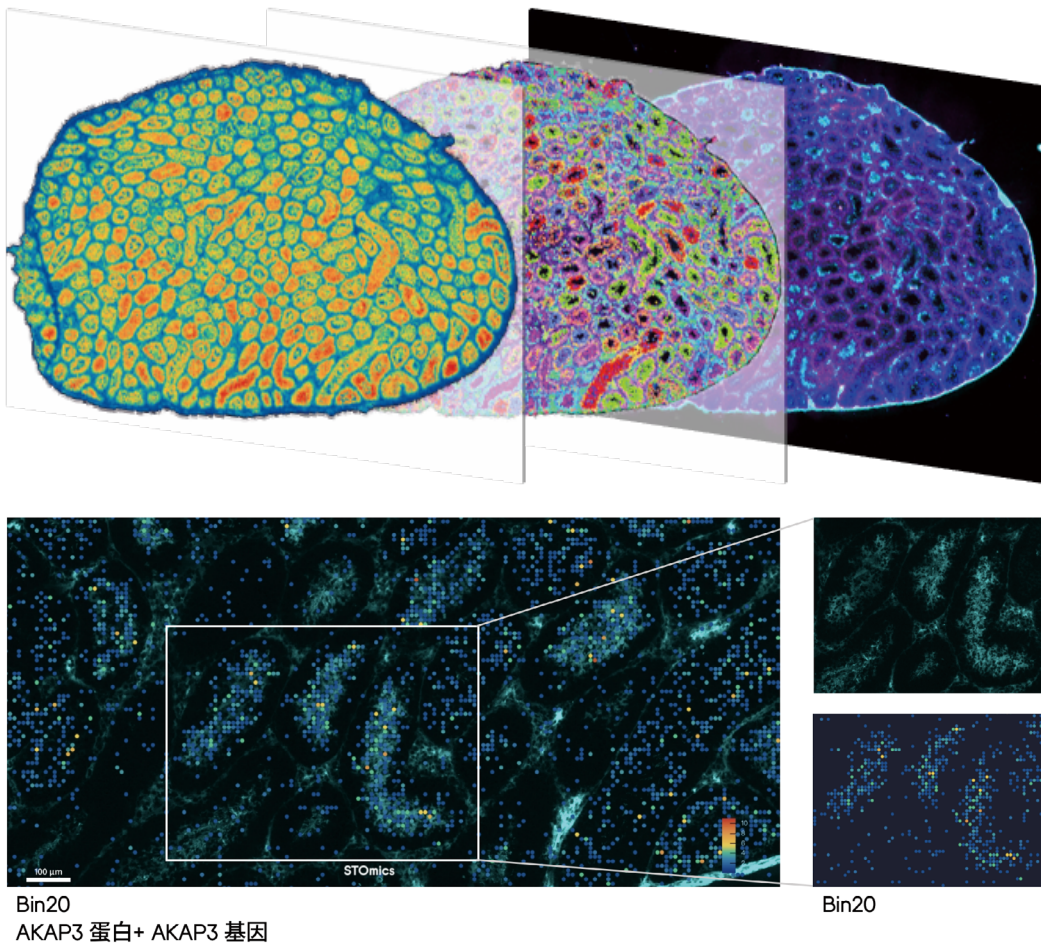
## 02 时空转录组 + 多重免疫荧光

通过将多重免疫荧光 (mIF) 染色方法融入标准 Stereo-seq 转录组实验流程中, Stereo-seq 技术可对同一组织切片的 RNA 和蛋白质进行共检测, 并在单细胞分辨率水平下实现多重蛋白的空间可视化。在不影响 mRNA 捕获的前提下, 基于蛋白组图像和转录组数据的整合分析, 研究人员可更深入地评估样本价值, 解析复杂的病理和生理过程。

### 技术流程



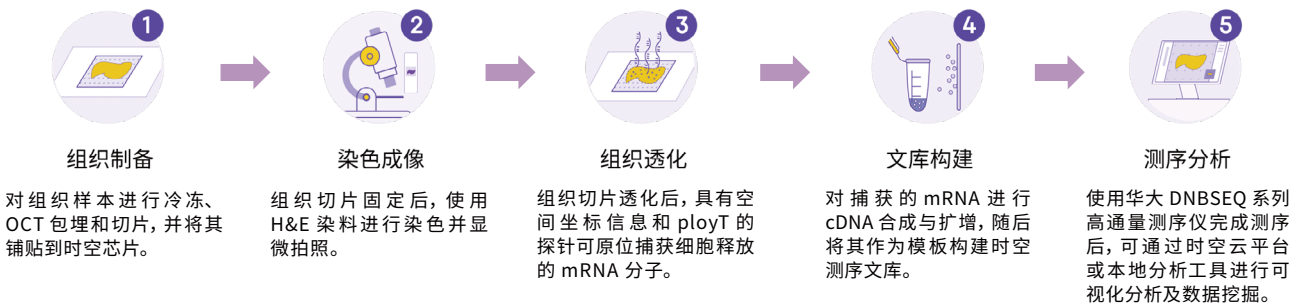
### ● 超高分辨率的时空转录组与多重免疫荧光共检测



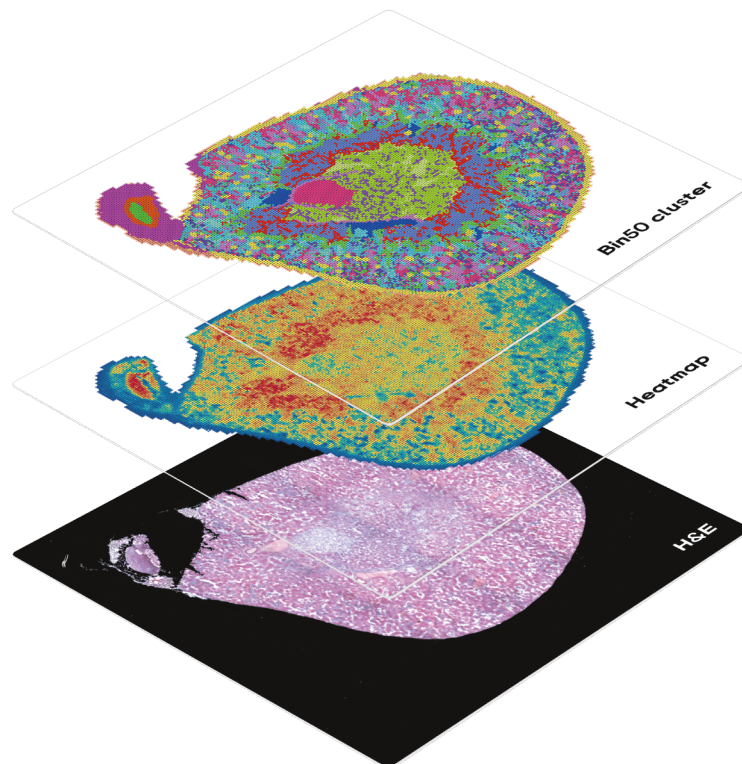
### 03 时空转录组 +H&E 染色

常规 Stereo-seq 转录组实验流程结合 H&E 染色技术可在同一张切片上获得组织形态与时空转录组信息。根据 H&E 染色图像表征的病理信息，研究人员选取与特定科学问题相关的区域，提取对应表达矩阵，利用华大自主开发的时空分析软件实现 H&E 图像与转录组表达矩阵的自动配准并进行下游高级分析，探索潜在分子机制。

#### 技术流程



#### ● 分子生物学与组织生物学的桥梁



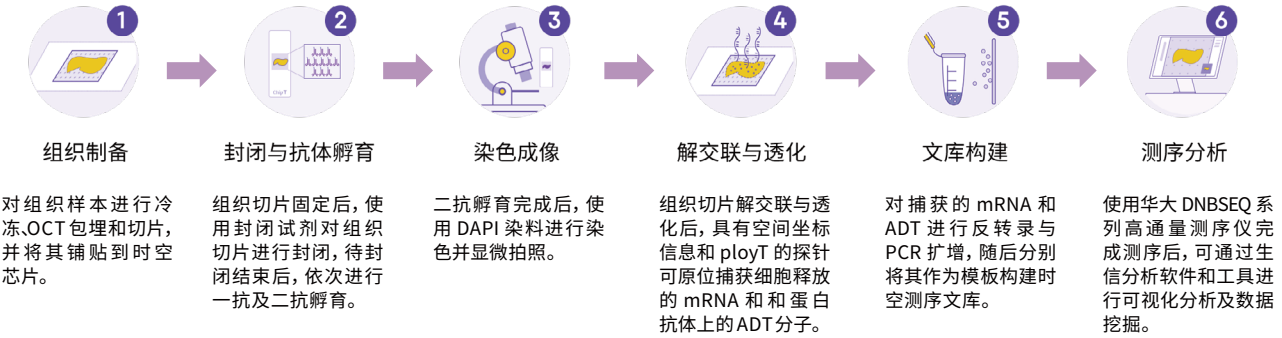
## 04 时空蛋白转录组 Stereo-CITE

Stereo-seq 芯片上装载了具有空间坐标信息的捕获探针, 可在同一张组织切片上原位捕获组织中的 mRNA 分子和抗体衍生标签 (Antibody Derived Tag, ADT), 并通过空间条形码 (Coordinate ID, CID) 还原回空间位置, 生成基因和 ADT 表达图谱。配套的生信分析软件和工具支持转录组和蛋白组联合分析, 可获取全视场样本的转录组和高重蛋白空间分布信息, 助力研究人员获得更广的空间组学研究视角。

### 适配样本

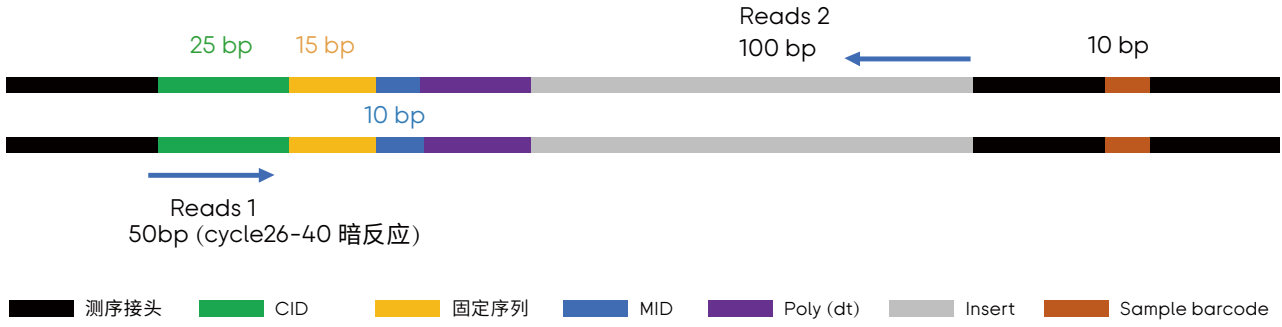
新鲜冻存样本 (人和小鼠)

### 技术流程

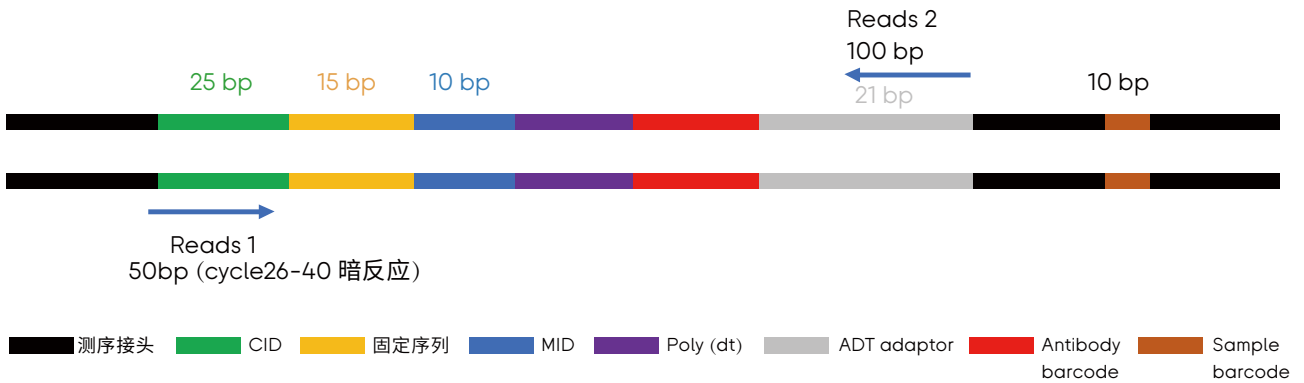


### 文库结构及测序策略

#### 转录组文库结构



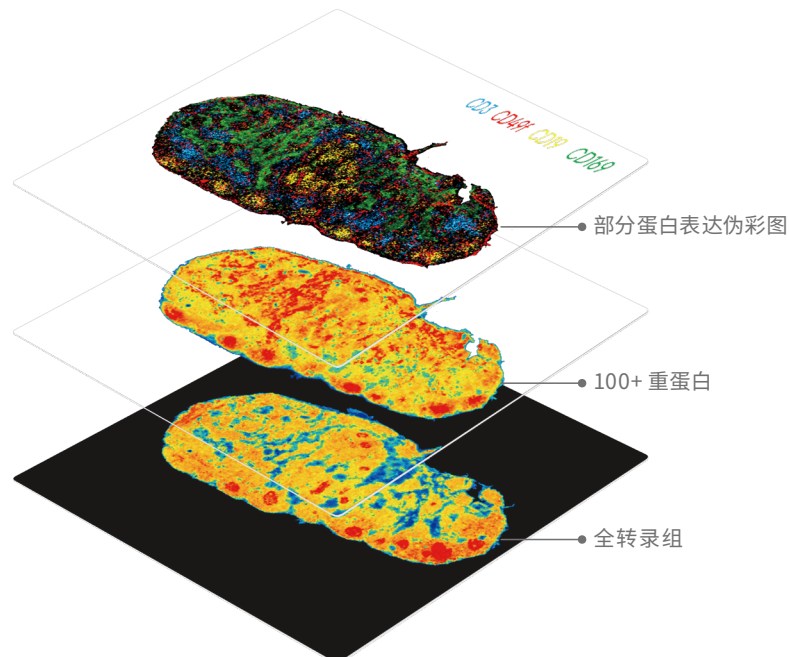
## ADT 文库结构



## 测序策略

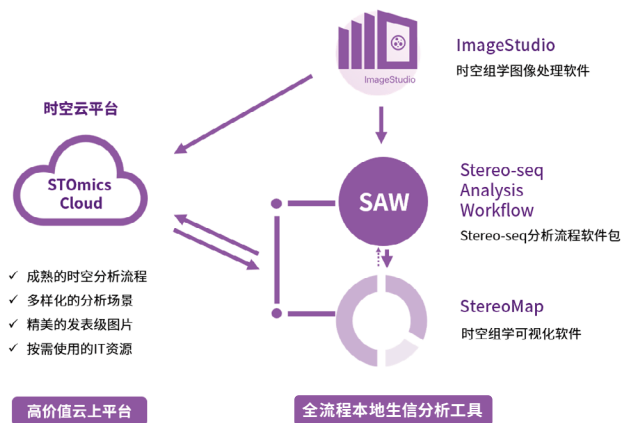
为了保证测序时的碱基平衡，需要将带有不同 Sample Barcode 的 ADT 文库与转录组文库共同测序。建议将拟混合测序的 ADT 和转录组文库先各自制备 DNB 后，按照 DNB 的浓度，将 ADT 文库与转录组文库 DNB 按照 1:1 质量比混合进行测序。

- 纳米级分辨率下的时空转录组与 100+ 重蛋白共检测



## 05 生信分析工具

STOmics 为用户提供了时空云平台 (STOmics Cloud) 和本地生信分析工具两类数据分析解决方案。时空云平台可支持用户线上开展井然清晰的项目管理、进行灵活高效的数据分析,同时整合了人工智能 StereoCopilot 和 Notebook 等模块加速科研进程。此外,本地生信分析工具也可助力用户实现本地化数据处理及可视化分析。



### 5.1 时空云平台

时空云平台 (STOmics Cloud) 是以时空为特色的多组学数据智能分析平台,可以管理和分析多组学数据,发布、共享和利用生物数据及工具。STOmics Cloud 以项目为核心,用户可快速将数据和工具整合到项目,实现分析过程可追溯、结果可复现、知识可分享、项目可协作,形成项目分析体系;并通过一个用户友好的门户,提供灵活易于使用的无代码流程分析、交互式分析、高分辨率可视化分析以及个性化的分析服务,用户可以轻松在平台上访问、分析、使用和共享数据及工具。  
网址: <https://cloud.stomics.tech/>

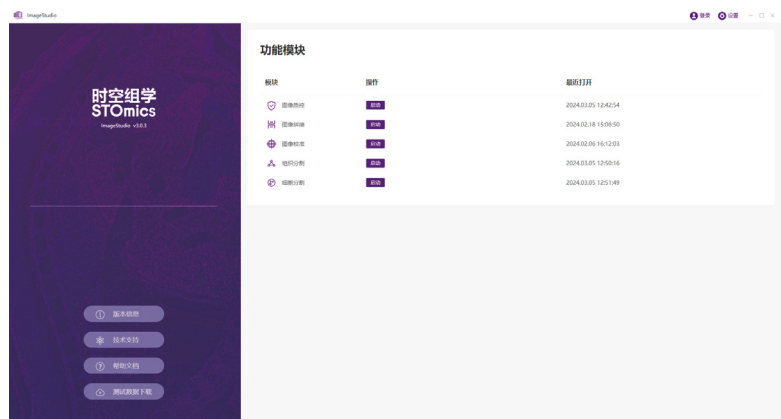
### 5.2 本地生信分析工具

除云端 STOmics Cloud 方案可通过用户回传测序数据及图像文件,实现数据云端分析及可视化展示外,线下 ImageStudio+SAW+StereoMap 组合方案亦可对芯片进行图像处理、数据分析、可视化展示及结果调整等操作。

#### 5.2.1 显微镜拍照与图像处理 (ImageStudio)

##### 工具简介

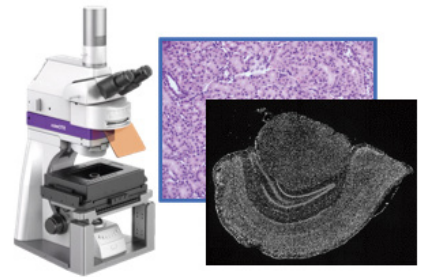
ImageStudio 是时空组学桌面端图像处理软件,主要涉及图像质量评估和图像手动调整模块(图像拼接、图像校准、组织分割和细胞分割)。图像质量评估主要从图像清晰度和图像 track 线两个评估指标对显微镜拍摄的图片进行评分,用于判断是否满足后续的数据分析需求。图像手动调整模块主要针对自动的拼接、校准或者分割算法无法满足的场景,借助手动工具对图像进行处理。



## 主要功能

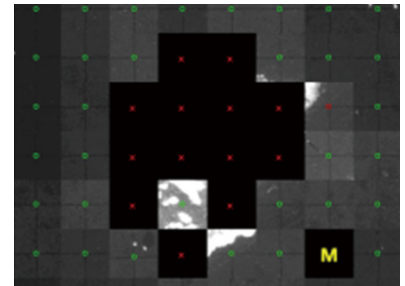
### ① 图像质控

图像质控模块主要评估时空组学项目中显微镜的图像质量是否满足后续数据分析的需求。图像质控模块主要包含“ssDNA/DAPI/H&E”和“DAPI&mIF”图像 QC、TIFF/PNG 格式的图片上传及配置数据上传方式三大功能。



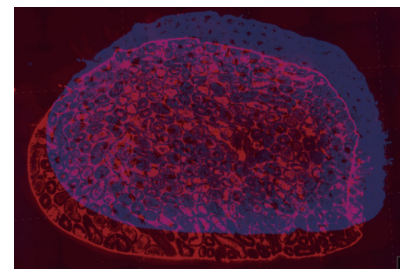
### ② 图像拼接

图像拼接模块用于手动调整显微镜小图的拼接效果。主要分为基于 track 线模板和图像重叠区域手动调节这两种方法，其中基于 track 线模板的调节输入文件是图像 QC 结果为 PASS 的显微镜小图文件。



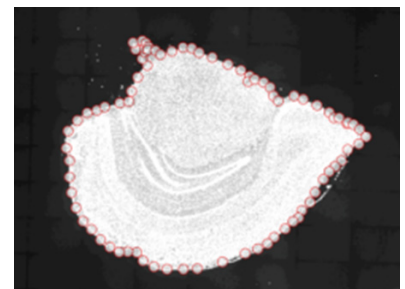
### ③ 图像校准

图像校准模块用于手动调整 mIF 中蛋白与 DAPI 的校准，主要从水平和垂直方向。输入文件为 DAPI&mIF 图像 QC 后的数据。



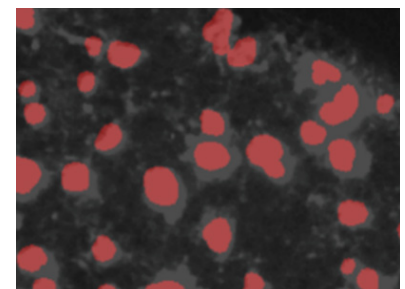
### ④ 组织分割

组织分割模块用于手动调整分割后的组织 mask。



### ⑤ 细胞分割

细胞分割模块用于手动调整分割后的细胞 mask。





## 5.2.2 时空组学标准分析 (SAW)

### 工具简介

Stereo-seq 分析流程软件包 (Stereo-seq Analysis Workflow, SAW) 整合了时空组学技术 Stereo-seq 主要的基因表达分析和图像数据处理工具, 用于还原及可视化测序数据在芯片上的空间表达信息。Stereo-seq 原始测序数据经 SAW 流程处理后, 得到可以用于下游生信分析的空间表达数据。

### 转录组分析流程主要功能

#### ① 还原 reads 空间位置

利用空间特异性条形码 CID 序列作为媒介, 将测序 reads 映射回它们在组织中的原始空间位置。

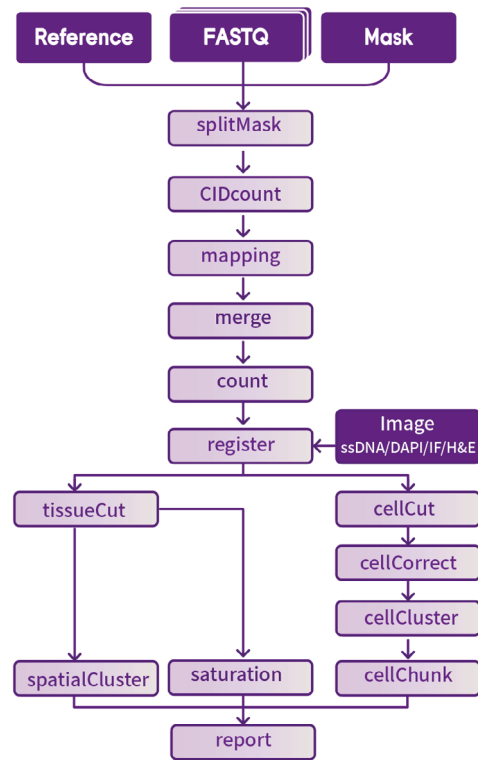
#### ② 获取表达矩阵

还原回组织中空间位置的 reads 通过比对、注释、过滤、矫正和去重等一系列操作, 得到每个基因在空间中的分布和表达, 生成空间基因表达矩阵。在分析过程中, Stereo-seq 的亚细胞级高分辨率数据可以通过合并多个单元格形成不同大小的“箱 (bin)”, 来和其他模态的数据进行联合分析。

#### ③ 图像识别、分割和配准

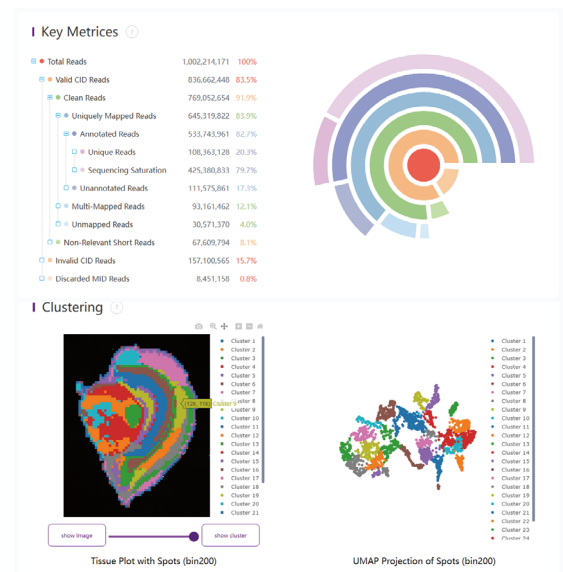
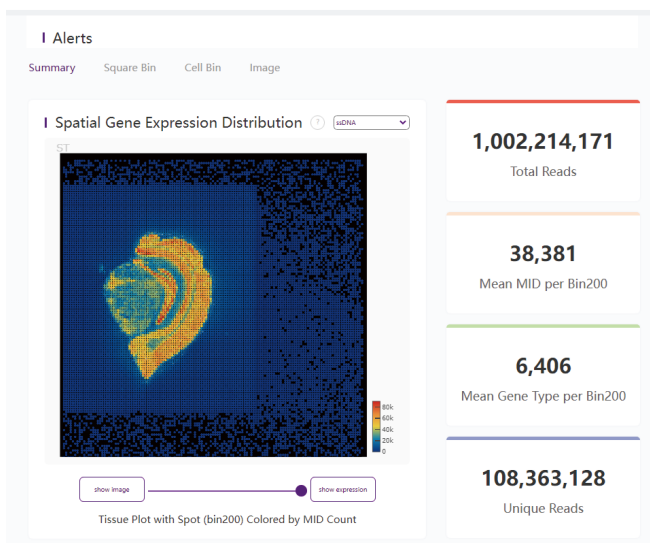
图像分析模块将显微镜拍照图像和空间表达矩阵进行对齐配准, 利用深度学习模型, 从显微镜拍照影像图中识别出组织和细胞, 并进行分割。图像的认识和分割映射到空间表达矩阵后, 便可以获取组织区域内或以细胞为单位的空间表达矩阵。

### 流程图及分析报告展示



SAW 转录组分析流程图

SS200000135TL\_D1



SAW 转录组分析流程生成的分析报告

## 蛋白组 + 转录组分析流程主要功能

### ① 还原 reads 空间位置

利用空间特异性条形码 CID 序列作为媒介，将测序 reads 映射回它们在组织中的原始空间位置。

### ② 获取多组学表达矩阵

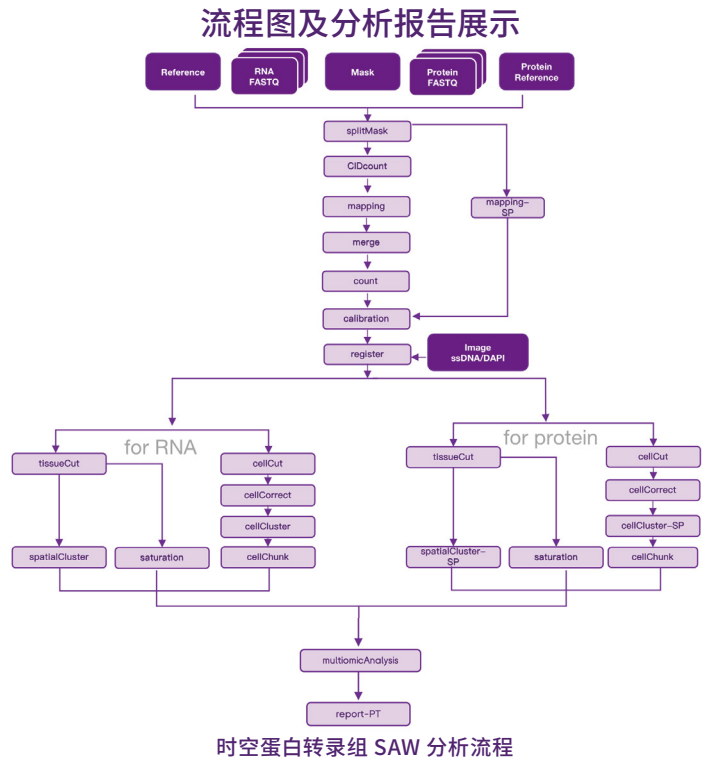
生成同切片样本，空间对齐的基因表达矩阵和蛋白表达矩阵。

### ③ 图像识别、分割和配准

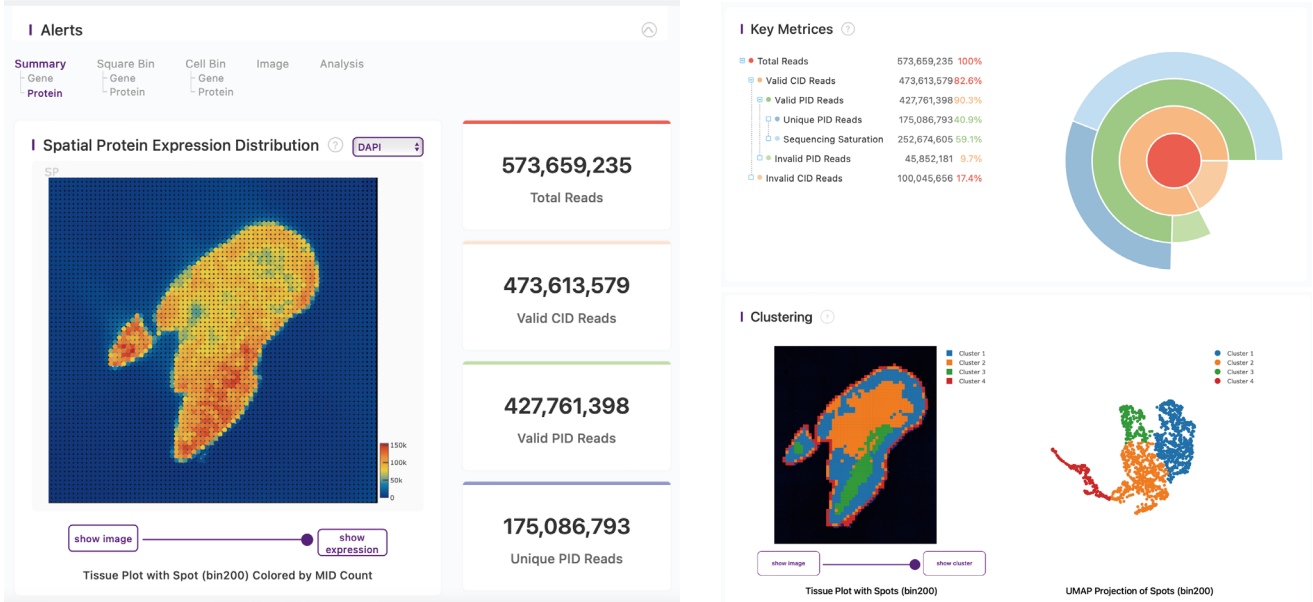
影像图助力获得组织区域或以细胞单位的空间基因 / 蛋白表达矩阵。

### ④ 联合分析

蛋白组 + 转录组共同聚类分析，助力隐藏信息挖掘。



A02677B5

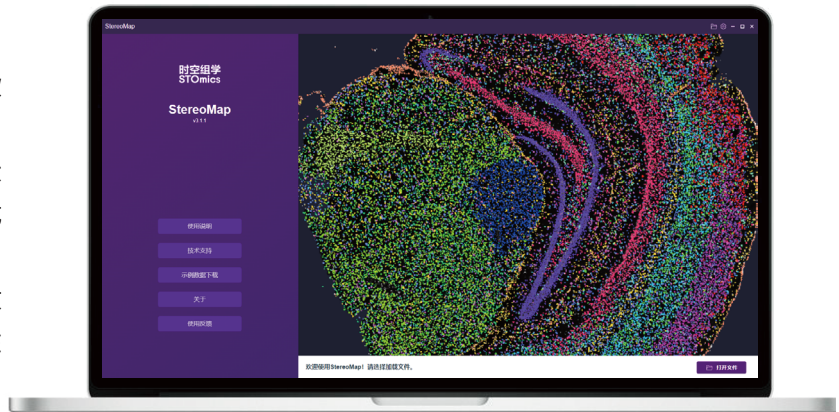


时空蛋白转录组 SAW 分析流程生成的分析报告

## 5.2.3 数据可视化 (StereoMap)

### 工具简介

StereoMap 是一个高清的可视化桌面端软件，用于查看 Stereo-seq 数据分析结果。本软件旨在通过可视化形式直观展现华大时空组学技术及产品，并可通过内部集成的多种工具对时空组学数据进行探索挖掘。SAW 流程中输出的 GEF 矩阵、RPI 图像文件、IPR 数据文件和空间聚类结果等均可在 StereoMap 中展示。



### 主要功能

#### ① 时空多组学、多模态数据可视化

支持时空组学分析结果的交互式可视化查看，支持时空转录组和蛋白组的联合展示，支持多类型矩阵和图像数据叠加展示，支持可视化下游聚类结果且无需编程基础。

#### ② 多分辨率数据可视化

支持最高 500nm 分辨率的空间矩阵可视化，同时支持以细胞为单位的 cell 分辨率的矩阵可视化。

#### ③ 感兴趣区域圈选及手动配准

支持用户根据分析需求对组织或局部区域进行圈选，并导出相应文件用于后续分析。支持手动调整显微镜图像的尺度和角度，与空间表达矩阵对齐后进行联合展示。

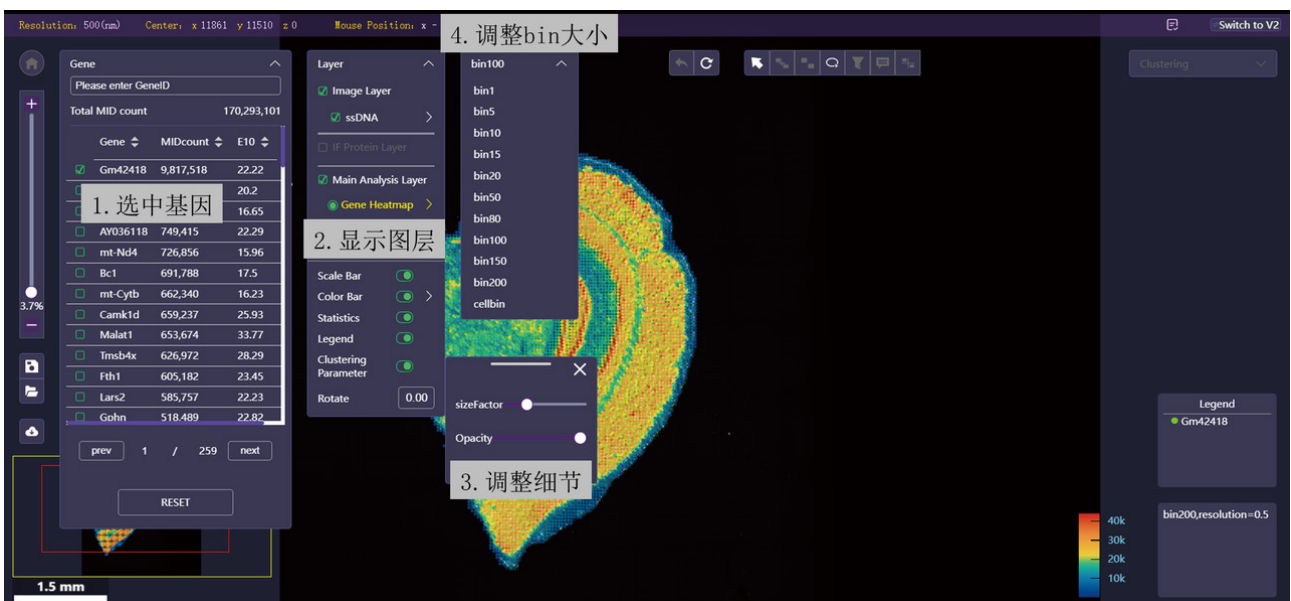
### 示例数据

示例数据可通过登陆官网页面进行访问：

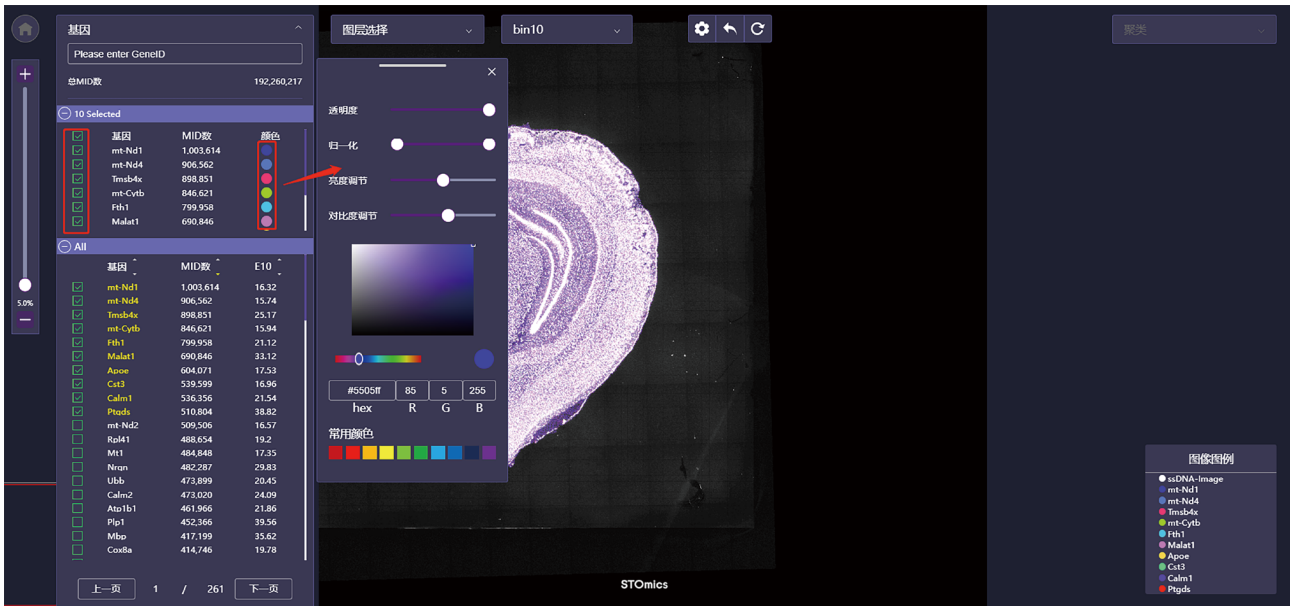
<https://www.stomics.tech/> -> 资源 -> 演示数据。

### 部分实操案例

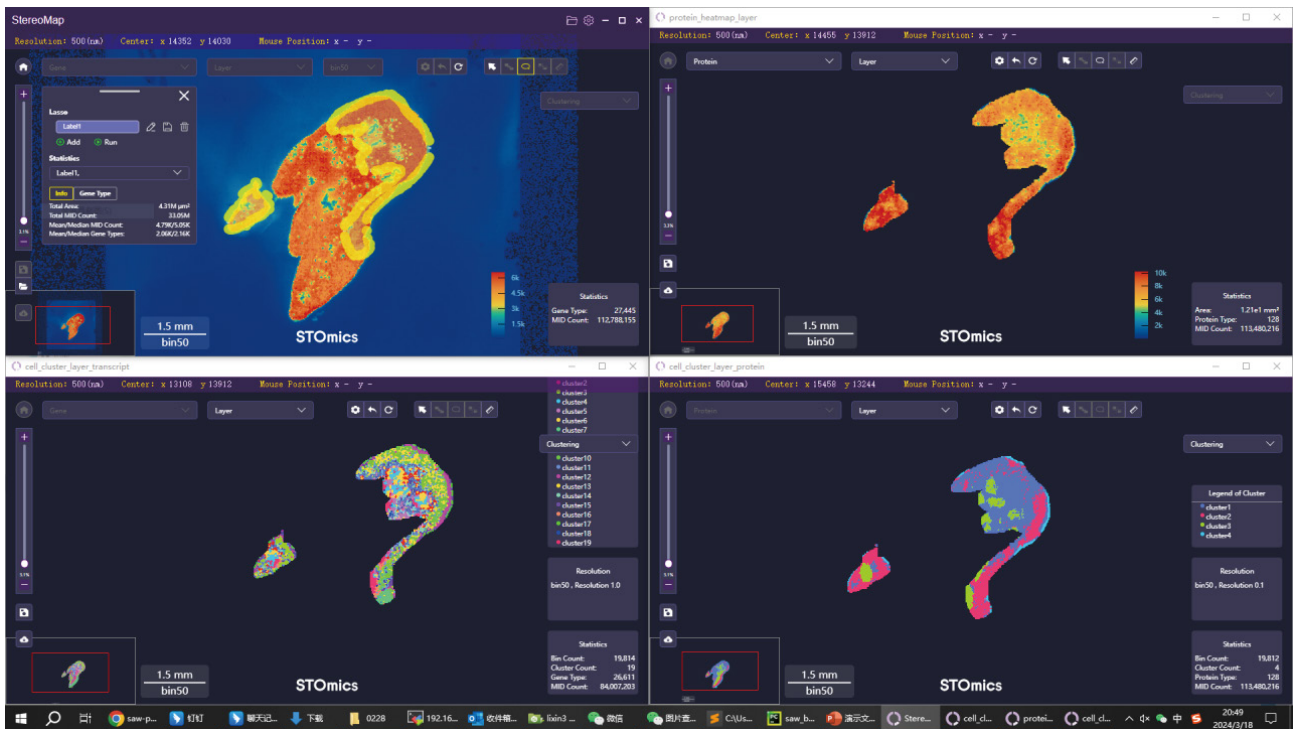
时空数据可视化：



基因 / 多颜色图操作:



多组学联动功能示意图:



## 06 时空组学不同产品方案对比

产品名称	时空转录组	时空转录组 +H&E 染色	时空蛋白转录组 Stereo-CITE	时空转录组 + 多重免疫荧光
检测信息	mRNA	mRNA	mRNA+ 蛋白	mRNA+ 蛋白
物种	不限物种	不限物种	人和小鼠	不限物种
样本类型	FF	FF	FF	FF
染色方案	ssDNA	H&E	DAPI	DAPI+mIF
捕获面积	标准尺寸： ≤ 2cm*3cm，支持更 大尺寸定制	1cm*1cm	1cm*1cm	1cm*1cm
捕获 RNA 原理	Poly-A 捕获	Poly-A 捕获	Poly-A 捕获	Poly-A 捕获
推荐测序量	1G reads	1G reads	转录组: 1G reads 蛋白组: 0.5-1G reads	1G reads
独特优势	更优秀的细胞分割表现	更丰富的组织学信息	更高重的蛋白空间检测	更直观的蛋白空间解读

## 技术成果

Stereo-seq 技术对于重新认知生命结构、个体发育、生命演化以及定义疾病具有关键性作用，将推动继显微镜和 DNA 测序技术以来的生命科学领域第三次科技革命。

### 01 经典案例

#### 发育研究

##### ● 案例一: Stereo-seq 绘制小鼠胚胎发育时空图谱 [4]

文章题目: Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays

发表期刊: *Cell*

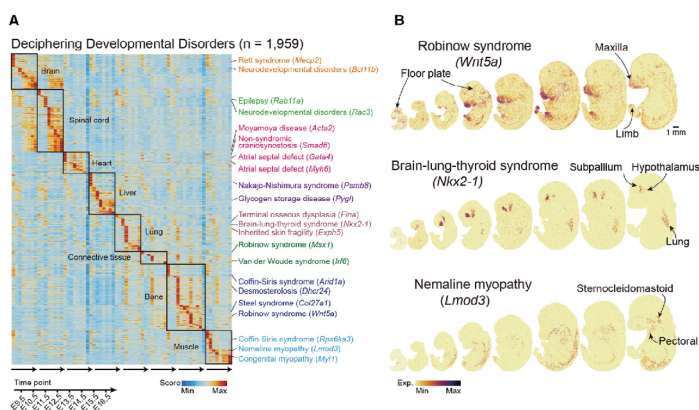
发表时间: 2022 年 5 月 4 日

影响因子: 66.850

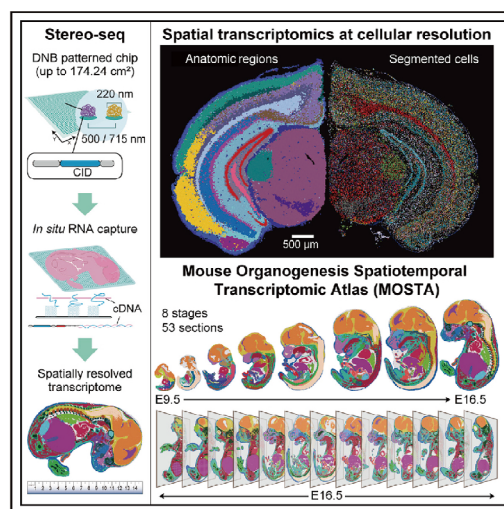
DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.003

Cell

#### Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays



Graphical abstract <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.003>



将 DNA 纳米球模式阵列与原位 RNA 捕获相结合,开发了时空组学技术 Stereo-seq,以期深入了解发育中组织(如背侧中脑)的空间细胞异质性和细胞命运分化的分子基础。

1. 利用 Stereo-seq 技术,描述了小鼠胚胎发育中晚期的器官发育基因的空间表达模式以及器官发育的轨迹,构建了小鼠器官发生时空转录组数据库 (MOSTA, <https://db.cngb.org/stomics/mosta/>);
2. 获取了 E16.5 小鼠全胚胎具有空间位置的单细胞时空转录组信息,并在同一张切片上鉴定了 4 种上皮细胞亚型和 6 种成骨细胞亚型的空间分布情况,描述了前脑的抑制性神经元从内侧神经节隆起至皮层的迁移轨迹;
3. 利用 Stereo-seq 构建的小鼠中晚期的胚胎时空转录组图谱,描述了人类发育缺陷相关 1,959 个基因在小鼠胚胎中表达模式。

## 发育研究

### ● 案例二: Stereo-seq 绘制小鼠妊娠早期子宫微环境单细胞空间转录组图谱<sup>[12]</sup>

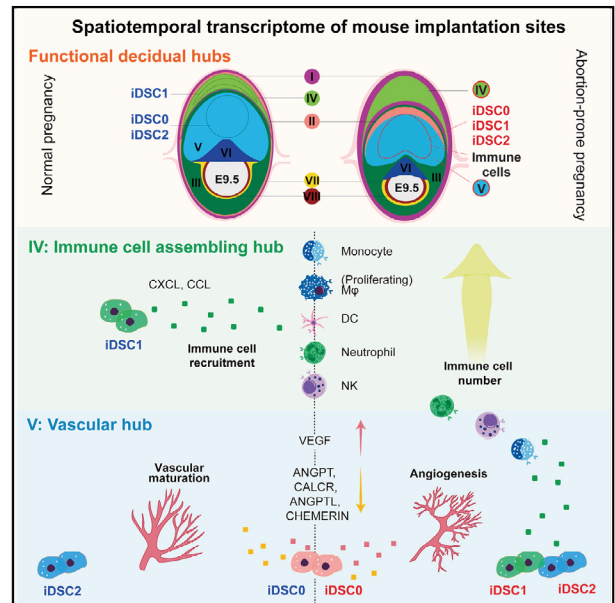
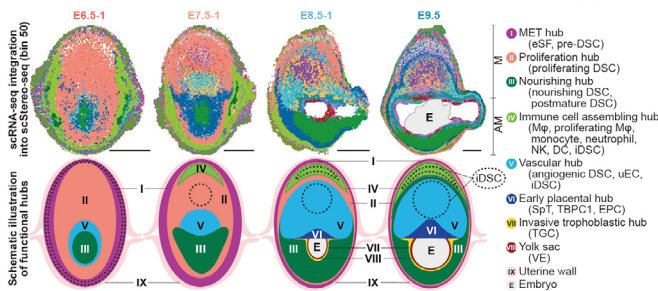
文章题目: Spatiotemporal insight into early pregnancy governed by immune-featured stromal cells

发表期刊: *Cell*

发表时间: 2023 年 9 月 11 日

影响因子: 64.500

DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.020



利用单细胞分辨率 Stereo-seq 技术结合 scRNA-seq,首次绘制了小鼠妊娠早期(E5.5-E10.5)着床位点的时空单细胞图谱。

1. 使用 Stereo-seq 技术在空间上可视化并定义了由不同的免疫细胞、内皮细胞、滋养层细胞和蜕膜基质细胞组装的动态功能蜕膜中枢;
2. 根据不同细胞的空间动态分布, 鉴定出妊娠早期着床位点的 8 个不同功能中心, 揭开了蜕膜基质细胞的转分化轨迹, 并发现了一种具有免疫功能的双重功能蜕膜基质细胞;
3. 通过比较健康小鼠和复发性流产模型小鼠着床位点功能中心的差异, 揭示了胚胎着床初期蜕膜微环境建立及稳态维持是成功妊娠至关重要的条件。

## 再生研究

### ● 案例三: Stereo-seq 鉴定蝾螈端脑再生过程中的重要神经干细胞亚型 [13]

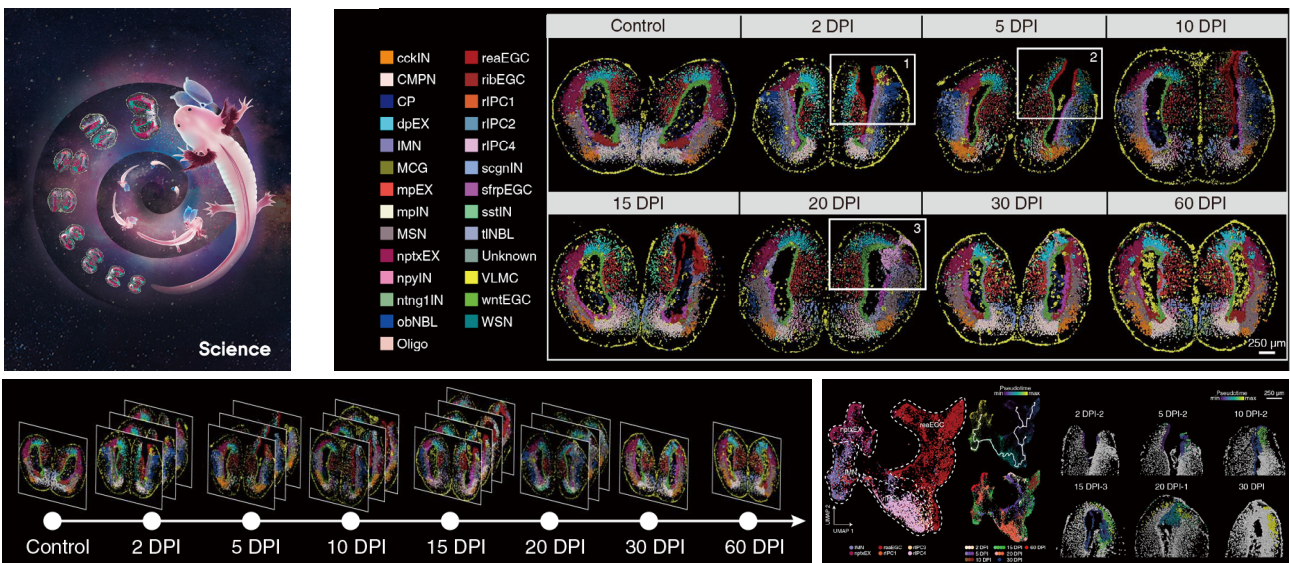
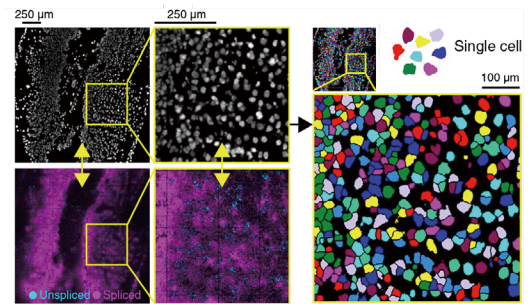
文章题目: Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration

发表期刊: *Science*

发表时间: 2022 年 9 月 2 日

影响因子: 63.714

DOI: 10.1126/science.abp9444



应用 Stereo-seq 技术首次构建了蝾螈端脑结构, 绘制了蝾螈端脑整个发育和损伤再生过程中原位单细胞分辨率的基因表达图谱和细胞空间动态变化图谱, 为研究脑再生的分子机制奠定了基础。

1. 有一种神经干细胞亚型在蝾螈端脑再生过程中早期被激活, 在再生中后期进行大量增殖, 推测此神经干细胞亚型是参与伤口愈合反应的主要细胞群, 并转化为损伤缺失的神经元;
2. 蝾螈的脑再生可能通过具有相似的机制分子调控干 / 祖细胞的分化, 部分再现脑发育过程中的神经发生;
3. 蝾螈端脑空间转录组图谱数据可从 <https://db.cngb.org/stomics/artista> 开放获取。



## 脑科学研究

### ● 案例四: 全球首个非人灵长类全脑皮层空间单细胞图谱<sup>[14]</sup>

文章题目: Single-cell spatial transcriptome reveals cell-type organization in the macaque cortex

发表期刊: *Cell*

发表时间: 2023 年 7 月 12 日

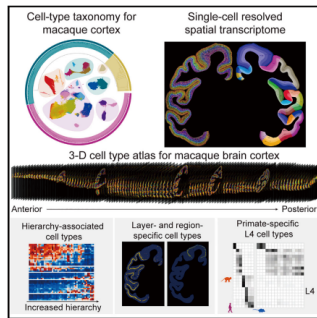
影响因子: 64.500

DOI: 10.1016/j.cell.2023.06.009

## Cell

### Single-cell spatial transcriptome reveals cell-type organization in the macaque cortex

#### Graphical abstract



#### Authors

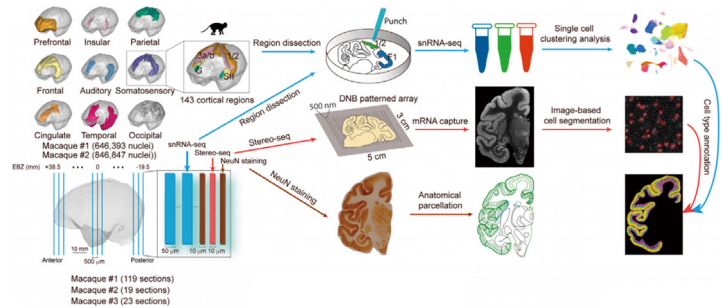
Ao Chen, Yidi Sun, Ying Lei, ..., Zhiyong Liu, Xun Xu, Chengyu Li

#### Correspondence

ydsun@ion.ac.cn (Y.S.),  
jianhuayao@tencent.com (J.Y.),  
wuwei@iglab.ac.cn (W.W.),  
liyuxiang@genomics.cn (Y.L.),  
zmshe@ion.ac.cn (Z.S.),  
lijiangq@genomics.cn (L.L.),  
zhiyongliu@ion.ac.cn (Z.L.),  
xuxun@genomics.cn (X.X.),  
tonylicy@iglab.ac.cn (C.L.)

#### In brief

A spatially resolved single-cell transcriptome atlas of macaque cortex is generated that reveals the organization and evolution of primate cortical regions.



通过对成年雄性食蟹猕猴的大脑左半球进行冠状切片, 结合 Stereo-seq 和 snRNA-seq, 绘制了全球首个非人灵长类全脑皮层空间单细胞图谱。

1. 在猕猴整个大脑皮质 143 个区域上共鉴定出 264 个细胞簇;
2. 猕猴大脑皮质各细胞类型具有脑区和层依赖的定位模式, 并特别指出各种细胞类型的区域分布与视觉系统和体感系统中各脑区的层级结构之间的关系;
3. 跨物种 (人、鼠) 比较分析, 进一步揭示了在 L4 层富集的灵长类特异性细胞类型。

## 肿瘤研究

### ● 案例五: Stereo-seq 揭示人类肝癌浸润区促进肝细胞 - 肿瘤细胞串扰、局部免疫抑制和肿瘤进展<sup>[15]</sup>

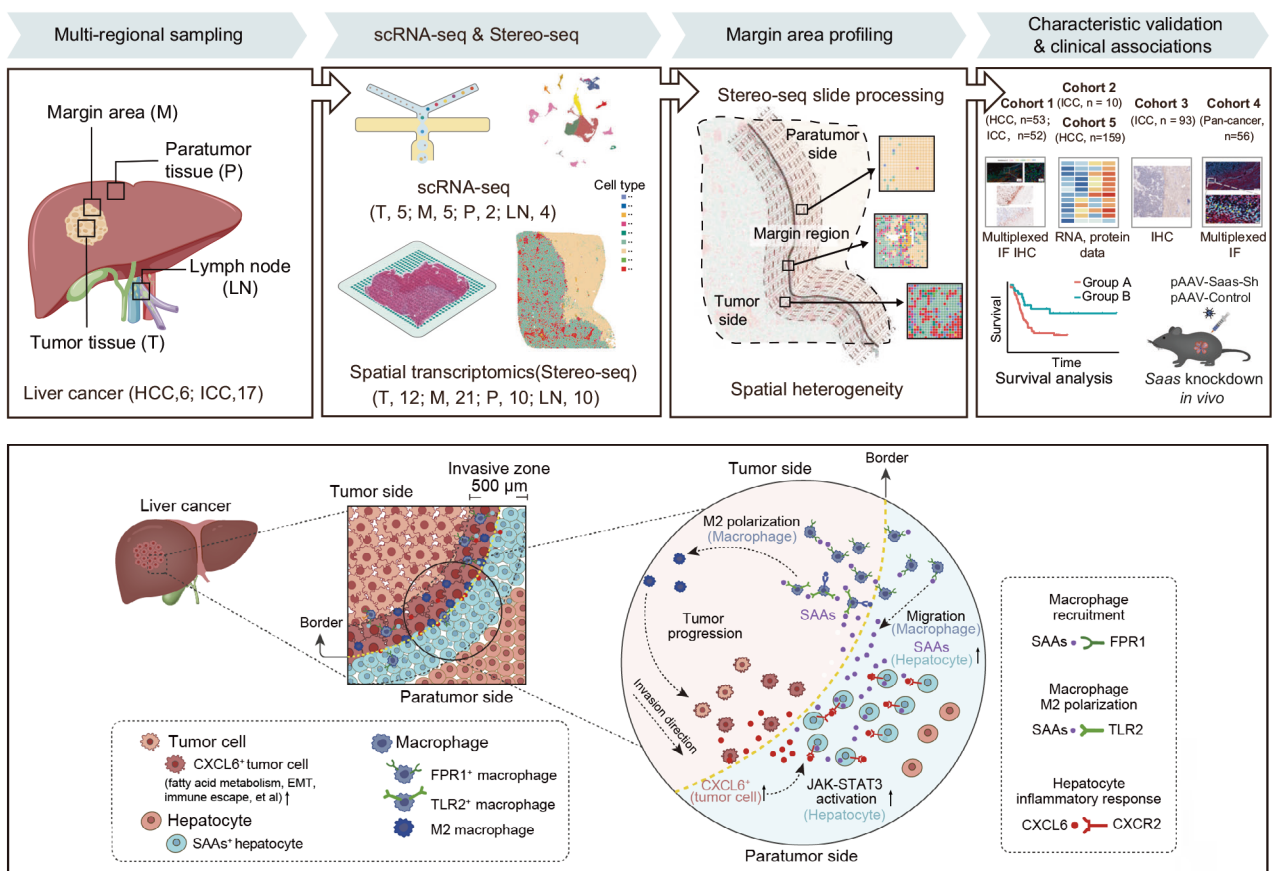
文章题目: An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression carcinoma

发表期刊: *Cell Research*

发表时间: 2023 年 6 月 19 日

影响因子: 44.100

DOI: 10.1038/s41422-023-00831-1



基于 Stereo-seq 和 scRNA-seq, 揭示了人类肝癌肿瘤侵袭前沿特征, 为开发肝癌和其他实体肿瘤的新治疗策略铺平了道路。

1. 定义了 500  $\mu\text{m}$  的侵袭前沿, 为手术切除切缘提供理论依据;
2. 系统地揭示了肝癌侵袭前沿肿瘤细胞 - 干细胞 - 巨噬细胞三者相互作用构建的免疫抑制微环境;
3. 前沿损伤肝细胞特征与原发及继发肝癌临床不良预后显著相关, 可作为潜在预后标记物。

## 植物研究

### ● 案例六: 基于 Stereo-seq 的新技术构建拟南芥叶片的单细胞空间转录组图谱 [16]

文章题目: The single-cell Stereo-seq reveals region-specific cell subtypes and transcriptome profiling in *Arabidopsis* leaves

发表期刊: *Developmental Cell*

发表时间: 2022 年 5 月 4 日

影响因子: 13.417

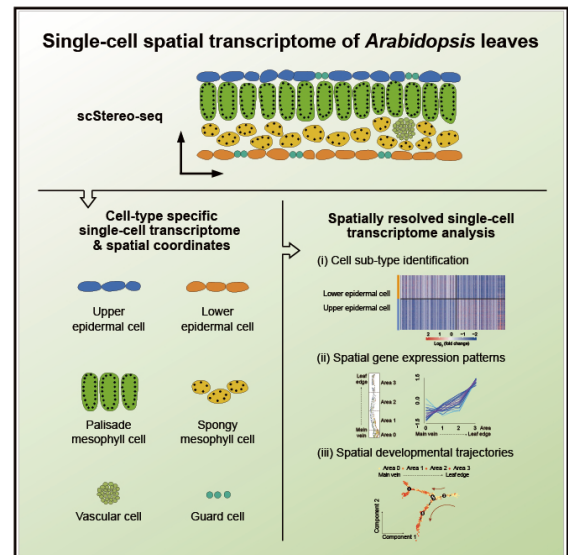
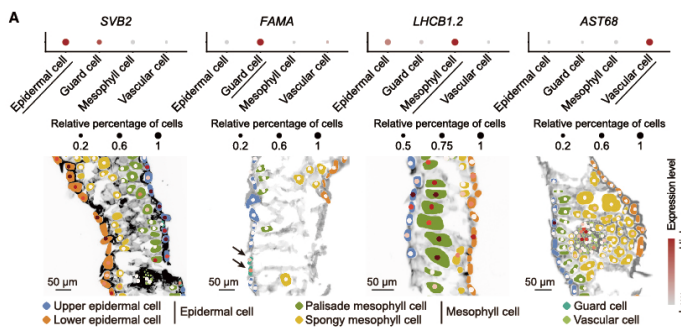
DOI: 10.1016/j.devcel.2022.04.011

## Developmental Cell

### The single-cell stereo-seq reveals region-specific cell subtypes and transcriptome profiling in *Arabidopsis* leaves

Resource

Graphical abstract



基于 Stereo-seq, 结合植物细胞具有细胞壁这一特性, 建立了广泛适用于植物的单细胞空间转录组技术 scStereo-seq, 首次在植物研究领域中的应用并绘制了拟南芥叶片的单细胞空间转录组图谱。

1. 将高度相似的细胞亚型进行有效区分和分子特征的解析 (如表皮细胞中的上表皮细胞和下表皮细胞, 叶肉细胞中的栅栏细胞和海绵细胞);
2. 首次揭示了光合作用相关基因的表达水平在空间上呈现从主叶脉到叶边缘方向上的梯度变化的趋势;
3. 首次展示了维管细胞和保卫细胞的不同空间发育轨迹。

## 02 已发文章

截至 2024 年 2 月 29 日, 科研团队利用华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq, 在 CNS 等期刊发表文章 50 余篇, 其中, IF  $\geq 10$  的文章为 35 篇。

序号	文章题目	发表期刊	影响因子	发布时间
1	A cellular hierarchy in melanoma uncouples growth and metastasis	Nature	69.504	2022 年
2	Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays	Cell	66.850	2022 年
3	Spatiotemporal insight into early pregnancy governed by immune-featured stromal cells	Cell	64.500	2023 年
4	Single-cell spatial transcriptome reveals cell-type organization in the macaque cortex	Cell	64.500	2023 年
5	Spatiotemporal transcriptome atlas reveals the regional specification of the developing human brain	Cell	64.500	2023 年
6	Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration	Science	63.714	2022 年
7	Whole-brain spatial organization of hippocampal single-neuron projectomes	Science	56.900	2024 年
8	An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression	Cell Research	44.100	2023 年
9	Clinical and translational values of spatial transcriptomics	Signal and Transduction and Targeted Therapy	38.104	2022 年
10	Single-cell multi-omics analysis of lineage development and spatial organization in the human fetal cerebellum	Cell Discovery	33.500	2024 年
11	Region-specific transcriptomic responses to obesity and diabetes in macaque hypothalamus	Cell Metabolism	31.400	2024 年
12	Chromosome-level genomes of three key <i>Allium</i> crop sand their trait evolution	Nature Genetics	30.800	2023 年
13	Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics	Cell Research	25.617	2022 年
14	Presence of onco-fetal neighborhoods in hepatocellular carcinoma is associated with relapse and response to immunotherapy	Nature Cancer	22.700	2024 年
15	A single-cell transcriptome atlas profiles early organogenesis in human embryos	Nature Cell Biology	21.300	2023 年
16	Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets	Nature Metabolism	20.800	2023 年
17	Single-cell landscape of idiopathic Multicentric Castleman Disease in identical twins	Blood	20.300	2024 年
18	Integrated single-nucleus and spatial transcriptomics captures transitional states in soybean nodule maturation	Nature Plants	18.000	2023 年
19	Deciphering spatial domains from spatially resolved transcriptomics with an adaptive graph attention auto-encoder	Nature Communications	17.694	2022 年
20	Spatially resolved gene regulatory and disease-related vulnerability map of the adult Macaque cortex	Nature Communications	17.694	2022 年

序号	文章题目	发表期刊	影响因子	发布时间
21	Spatial-ID: a cell typing method for spatially resolved transcriptomics via transfer learning and spatial embedding	Nature Communications	17.694	2022 年
22	Single-nucleus RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal the immunological microenvironment of cervical squamous cell carcinoma	Advanced Science	17.521	2022 年
23	Spatially informed clustering, integration, and deconvolution of spatial transcriptomics with GraphST	Nature Communications	16.600	2023 年
24	<i>Dbh</i> <sup>+</sup> catecholaminergic cardiomyocytes contribute to the structure and function of the cardiac conduction system in murine heart	Nature Communications	16.600	2023 年
25	STOmicsDB: a comprehensive database for spatial transcriptomics data sharing, analysis and visualization	Nucleic Acids Research	14.900	2023 年
26	Cancer-associated fibroblasts undergoing neoadjuvant chemotherapy suppress rectal cancer revealed by single-cell and spatial transcriptomics	Cell Reports Medicine	14.300	2023 年
27	Spatiotemporal transcriptomic atlas of rhizome formation in <i>Oryza longistaminata</i>	Plant Biotechnology Journal	13.800	2024 年
28	Adrenomedullin has a pivotal role in trophoblast differentiation: a promising nanotechnology-based therapeutic target for early-onset preeclampsia	Science Advances	13.600	2023 年
29	Spatiotemporal mapping of gene expression landscapes and developmental trajectories during zebrafish embryogenesis	Developmental Cell	13.417	2022 年
30	High-resolution 3D spatiotemporal transcriptomic maps of developing <i>Drosophila</i> embryos and larvae	Developmental Cell	13.417	2022 年
31	The single-cell Stereo-seq reveals region-specific cell subtypes and transcriptome profiling in <i>Arabidopsis</i> leaves	Developmental Cell	13.417	2022 年
32	Spatial transcriptome analysis on peanut tissues shed light on cell heterogeneity of the peg	Plant Biotechnology Journal	13.263	2022 年
33	Spatial transcriptomics reveals light-induced chlorenchyma cells involved in promoting shoot regeneration in tomato callus	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	11.100	2023 年
34	Clinical challenges of tissue preparation for spatial transcriptome	Clinical and Translational Medicine	10.600	2022 年
35	Single-cell and spatial transcriptomics reveal POSTN <sup>+</sup> cancer-associated fibroblasts correlated with immune suppression and tumour progression in non-small cell lung cancer	Clinical and Translational Medicine	10.600	2023 年

## 参考文献

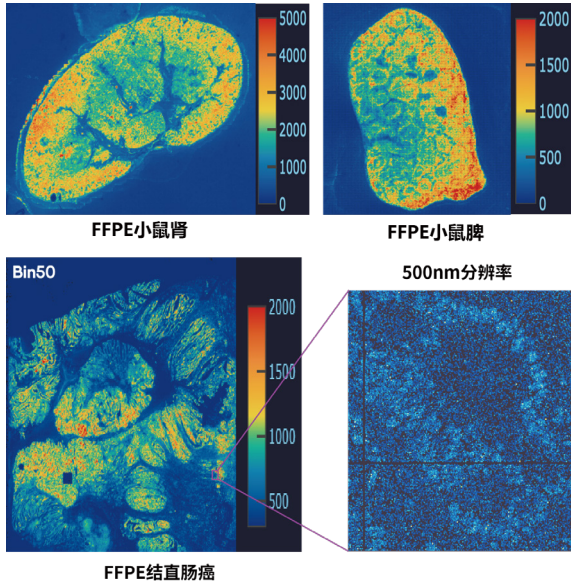
- [1] Ståhl, P.L. et al. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science* 353, 78-82 (2016).
- [2] Geiss, G.K. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nature Biotechnology*. 26, 317-325 (2008).
- [3] Stickels, R.R. et al. Highly sensitive spatial transcriptomics at near-cellular resolution with Slide-seqV2. *Nature Biotechnology*. 39, 313-319 (2021).
- [4] Chen, A. et al. Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays. *Cell* 185, 1-16 (2022).
- [5] Cho, C.S. et al. Microscopic examination of spatial transcriptome using Seq-Scope. *Cell* 184, 3559-3572.e22 (2021).
- [6] Srivatsan, S.R. et al. Embryo-scale, single-cell spatial transcriptomics. *Science* 373, 111-117 (2021).
- [7] Asp, M. et al. Spatially Resolved Transcriptomes-Next Generation Tools for Tissue Exploration. *Bioessays* 42, e1900221 (2020).
- [8] Moses, L. et al. Museum of spatial transcriptomics. *Nature Methods* 19, 534–546 (2022).
- [9] Lebrigand, K. et al. The spatial landscape of gene expression isoforms in tissue sections. *bioRxiv* (2020).
- [10] Vickovic, S. et al. High-definition spatial transcriptomics for in situ tissue profiling. *Nature Methods* 16, 987-990 (2019).
- [11] Liu, Y. et al. High-spatial-resolution multi-omics sequencing via deterministic barcoding in tissue. *Cell* 183, 1665–1681.e18 (2020).
- [12] Yang, M. et al. Spatiotemporal insight into early pregnancy governed by immune-featured stromal cells. *Cell* 186, 4271-4288.e24 (2023).
- [13] Wei, X. et al. Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration. *Science* 377,eabp9444 (2022).
- [14] Chen, A. et al. Single-cell spatial transcriptome reveals cell-type organization in the macaque cortex. *Cell* 186, 3726-3743.e24 (2023).
- [15] Wu, L. et al. An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression. *Cell Research* 33, 585–603 (2023).
- [16] Xia, K. et al. The single-cell stereo-seq reveals region-specific cell subtypes and transcriptome profiling in Arabidopsis leaves. *Developmental Cell* 57,1299-1310.e4 (2022).

## 附录一 产品发布预告

即将发布

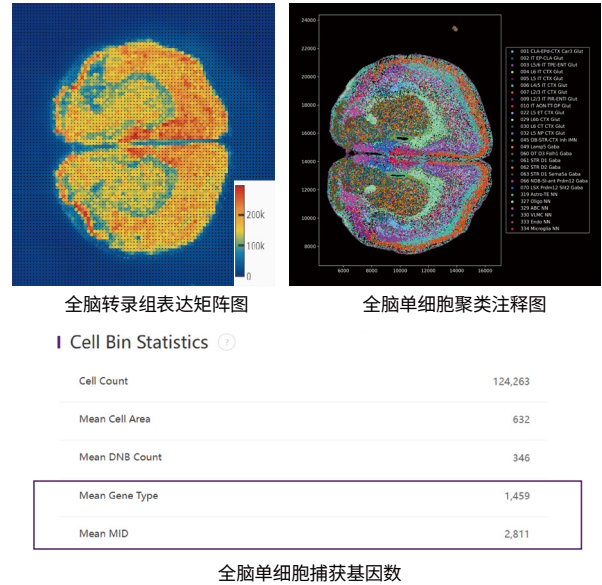
### Stereo-seq V2

无需摸索透化时间，样本兼容性提升，可适配石蜡包埋 (FFPE) 组织和低 RIN 值样本



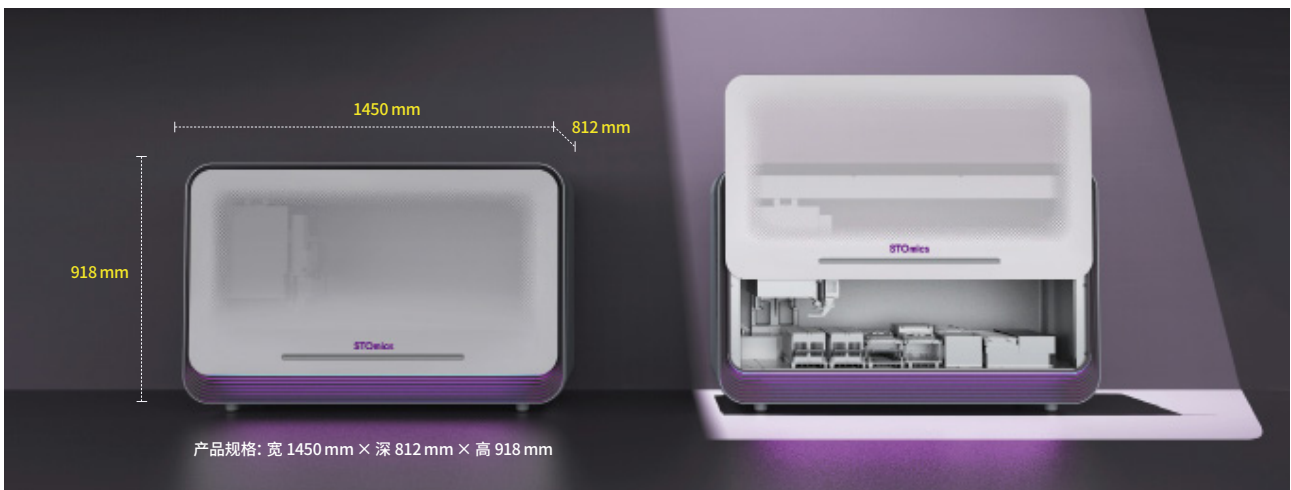
### Stereo-seq V1.3

用户友好性及性能升级，实验流程缩短 4 小时以上，捕获基因数提升 70%



### 时空自动化样本处理系统

自动化完成时空组学样本的处理流程



实验稳定性优于手工



通量可达 24 芯片 / 天



缩短手工操作时间

## 附录二 时空试剂产品信息

Stereo-seq 透化试剂套装 (载体版)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
201SP118	Stereo-seq 透化试剂盒	8 RXN/kit	1	8 RXN	用于摸索组织切片最佳透化时间
	Stereo-seq 芯片 P 载体 (1cm*1cm)	8 EA/kit	1		
	STOmics Accessory Kit	5 PCS/kit	2		
Stereo-seq 转录组试剂套装 (载体版)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
201ST114	Stereo-seq 转录组试剂盒 T	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于构建组织切片全转录本 3' 端文库
	Stereo-seq 芯片 T 载体 (1cm*1cm)	4 EA/kit	1		
	STOmics Accessory Kit	5 PCS/kit	2		
Stereo-seq 转录组试剂套装 (载体版, 0.5cm*0.5cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
201ST004	Stereo-seq 转录组试剂盒 T	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于构建组织切片全转录本 3' 端文库
	Stereo-seq 芯片 T 载体 (0.5cm*0.5cm)	4 EA/kit	1		
	STOmics Accessory Kit	5 PCS/kit	2		
Stereo-seq 透化试剂套装 (1cm*2cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101SP124	Stereo-seq 透化试剂盒 ,4RXN	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于摸索组织切片最佳透化时间
	Stereo-seq 芯片 P (1cm*2cm)	2 EA/kit	2		
Stereo-seq 转录组试剂套装 (1cm*2cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101ST121	Stereo-seq 转录组试剂盒 T, 1RXN	1 RXN/kit	1	1 RXN	用于构建组织切片全转录本 3' 端文库
	Stereo-seq 芯片 T (1cm*2cm)	1 EA/kit	1		
Stereo-seq 透化试剂套装 (2cm*2cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101SP224	Stereo-seq 透化试剂盒 ,4RXN	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于摸索组织切片最佳透化时间
	Stereo-seq 芯片 P (2cm*2cm)	2 EA/kit	2		
Stereo-seq 转录组试剂套装 (2cm*2cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101ST221	Stereo-seq 转录组试剂盒 T, 1RXN	1 RXN/kit	1	1 RXN	用于构建组织切片全转录本 3' 端文库
	Stereo-seq 芯片 T (2cm*2cm)	1 EA/kit	1		



Stereo-seq 透化试剂套装 (2cm*3cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101SP234	Stereo-seq 透化试剂盒,4RXN	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于摸索组织切片最佳透化时间
	Stereo-seq 芯片 P (2cm*3cm)	2 EA/kit	2		
Stereo-seq 转录组试剂套装 (2cm*3cm)					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101ST231	Stereo-seq 转录组试剂盒 T,1RXN	1 RXN/kit	1	1 RXN	用于构建组织切片全转录本 3' 端文库
	Stereo-seq 芯片 T (2cm*3cm)	1 EA/kit	1		
Stereo-seq 建库试剂盒					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101KL114	Stereo-seq 建库试剂盒	/	/	4 RXN	用于配合转录组试剂套装构建时空测序文库
Stereo-seq PCR 适配器					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
301AUX001	Stereo-seq PCR 适配器	/	/	2 EA	用于配合 PCR 扩增仪形成控温模块
Stereo-CITE 蛋白转录组试剂套装					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
202ST114	Stereo-seq 转录组试剂盒 T	4 RXN/kit	1	4 RXN	用于同时构建组织切片转录组及蛋白组文库
	Stereo-seq 蛋白组辅助试剂盒	4 RXN/kit	1		
	Stereo-seq 芯片 T 载体 (1cm*1cm)	4 EA/kit	1		
	STOmics Accessory Kit	5 PCS/kit	2		
Stereo-seq 16 barcode 试剂盒, 16RXN					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101KB016	Stereo-seq 16 barcode 试剂盒	/	/	16 RXN	用于配合转录组试剂套装构建时空测序文库, 适用于 4 个以上文库 pooling 在同一张测序芯片的情况
H&E Mounting Medium					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
1000041969	H&E Mounting Medium	/	/	50 $\mu$ L/kit	H&E 染色封片剂, 适配时空转录组兼容 H&E 染色方案
Stereo-seq 蛋白组辅助试剂盒					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
202KA114	Stereo-seq 蛋白组辅助试剂盒	/	/	4 RXN	蛋白辅助试剂盒, 适配时空转录组 V1.2.1 版本试剂盒用于同张切片实现转录组和蛋白组的共检测
Stereo-seq 16 barcode 建库试剂套装					
产品货号	包含单品产品	单品规格	单品数量	产品规格	描述
101SL032	Stereo-seq 建库试剂盒	4 RXN/kit	4	32RXN	适用于 4 个以上文库 pooling 在同一张测序芯片的情况
	Stereo-seq 16 barcode 试剂盒, 16RXN	16 RXN/kit	1		

秉持合作与共享的理念, 欢迎不同领域的科研人员能够更多了解并利用华大时空组学 STOmics, 发现科学问题、解决科学问题, 创造更前沿的技术、应用到人类社会和生命时代需要的每一个地方。

· 仅供研究使用

版权声明: 本手册版权属于华大时空组学 STOmics 所有, 未经书面许可, 任何其他个人或组织不得以任何形式将本手册中的各内容进行复制、拷贝、编辑或翻译为其他语言。本手册中所有商标或标识均属于华大时空组学 STOmics 及其提供者所有。

## 联系我们

邮箱: [services@stomics.tech](mailto:services@stomics.tech)

网址: <https://www.stomics.tech>

地址: 深圳市盐田区梅沙街道云华路 9 号华大时空中心

