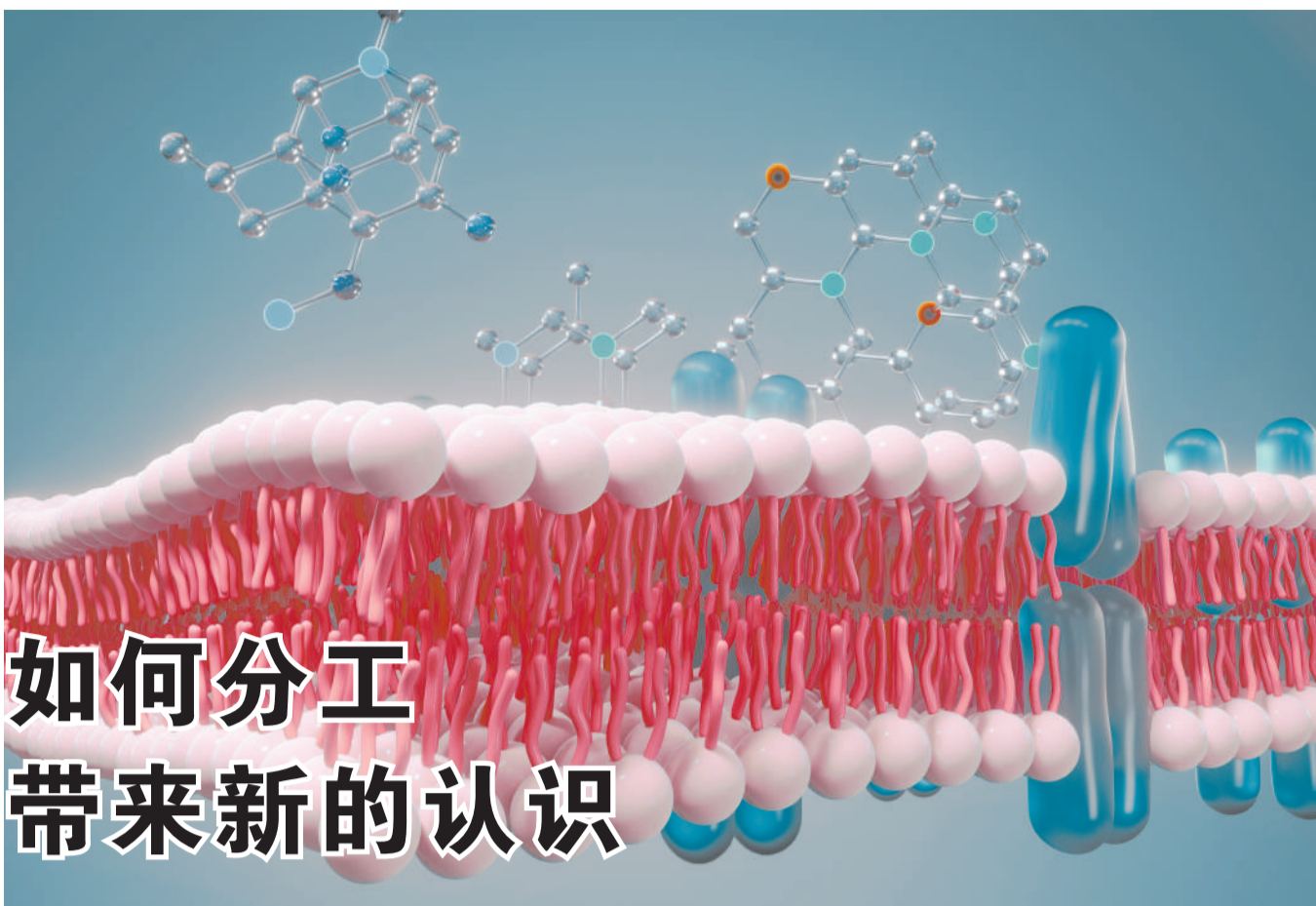


世界首个人类细胞图谱近日公布。科学家首次从单细胞水平上全面分析了胚胎和成年时期的人体细胞种类,定义了许多之前未知的细胞种类。

# 人体细胞如何分工 这张图谱带来新的认识



本报记者 李禾

细胞是生命的基本单位,近日,浙江大学医学院郭国骥团队公布绘制成功世界首个人类细胞图谱。发表在国际期刊《自然》上的这项研究,首次从单细胞水平上全面分析了胚胎和成年时期的人体细胞种类,系统性地绘制了涵盖八大系统的人类细胞图谱,建立了70多万

个单细胞的转录组数据库,鉴定了人体100多种细胞大类和800多种细胞亚类,研究团队还搭建了人类细胞蓝图网站。

迄今为止,全球还有哪些关于人类细胞图谱的研究计划?人类细胞图谱与人类基因组图谱有关吗?绘制人类细胞图谱面临哪些挑战和困难?科技日报记者采访了相关专家。

的人类基因组精确图谱。2006年开始,一项被命名为“炎黄计划”的研究项目在深圳展开,即通过对白、黄、黑三大人种进行大样本的全基因组测序和序列分析比较,探索人类基因组在不同人群中的多态性分布和变化规律。2008年11月,“炎黄计划”中国人基因组图谱绘制完成。

“通过这些基因图谱发现,不同人的基因组序列是高度相似的。针对同一个人,不同位置来源的细胞的基因组序列则相似度更高,有时还会完全一样或存在为数不多的序列差异。”吴金雨说,通过描绘人类细胞图谱,能揭示每一个细胞在特定时空的基因表达状

态,也许在未来,临床医生就可以从中鉴别异常的细胞类型和起源等,实现对各种疾病更早的诊断。

例如郭国骥团队通过跨时期、跨组织和跨物种的细胞图谱分析,揭示了一个普遍性的哺乳动物细胞命运决定机制:干细胞和祖细胞的转录状态混杂且随机,而分化和成熟细胞的转录状态就变得分明且稳定,也就是说,细胞分化经历了一个从混乱到有序的发展过程。

郭国骥表示:“我们的工作在做测序深度上存在一定局限性,完美版的人类细胞图谱还应整合空间信息、多组学数据和人群分析,这需要全世界科学家的共同努力。”

## 用数字矩阵描述每一个细胞的特征

郭国骥曾介绍,人类细胞图谱就是人体细胞的数字化。它用数字矩阵描述每一个细胞的特征,并对它们进行系统性的分类。郭国骥表示:“我们定义了许多之前未知的细胞种类,还发现了一些特殊的表达模式。比如多种成人的上皮、内皮和基质细胞在组织中似乎扮演着免疫细胞的角色。这些非专职的免疫细胞也在兼职干着免疫的活,我们认为成年人非免疫细胞的广泛免疫激活是人体区域免疫的一种重要调节机制。”

目前,全球还在进行哪些人类细胞图谱的研究计划?温州医科大学基因研究院教授吴金雨在接受记者采访时表示,全球共有上百个细胞图谱项目在持续推进中。从2017年开始,全球开始大规模的相互协作,我国学者也参与,新成果不断涌现。

比如在2018年,人类发育细胞图谱研究取得了进展。许多疾病起源于人体的早期发育,

详细了解发育过程是解释人类健康和疾病的关键。来自英国惠康基金会桑格研究所和英国纽卡斯尔大学的研究人员从处于发育中的人体组织的25万个细胞中,收集基因数据。这些数据将显示哪些基因在细胞中开启,有助于解释发育期间的重要过程。来自瑞典卡罗林斯卡研究所、斯德哥尔摩大学和瑞典皇家理工学院的科学家们则合作研究大脑、肺部和心脏的发育以及孕育3个月的胚胎发育,以便了解正常人体发育并深入认识发育障碍等。

人类细胞图谱(HCA)组织委员会联合主席、惠康基金会桑格研究所细胞遗传学主任莎拉古田认为,我们对人类发育的理解将被人类发育细胞图谱项目改变,期待这项基础研究能提供广泛的重要见解,包括更好地理解流产和遗传发育障碍发生的原因,以及理解儿童癌症在发育上的起源以及癌细胞在成年人中使用的发育通路。

吴金雨说,从目前情况看,单细胞测序技术还面临一些问题。首先,比如一滴血,就有百万级别数量的细胞。对于器官组织,各种细胞都是紧密结合在一起的,如何把这些细胞一个一个单独分离出来又不造成大的细胞损耗是第一个难题。其次,这么多的细胞每一个都需要被高精度测序,费用非常高。再次,如何高效挖掘高通量测序产生的海量数据,又是一个非常大的挑战。目前,由于样品制备复杂、测序费用高、周期长,与直接的临床应用还存在一定差距。

单细胞测序技术在肿瘤、发育生物学、微

## 单细胞测序技术是绘制图谱的关键

吴金雨告诉记者,人类细胞图谱的成功绘制,依靠的核心技术是单细胞测序技术。

过去科学家主要利用显微镜和流式分析等技术,依靠细胞的若干表型特征对自然界里不同物种的细胞进行分类和鉴定。这些表型特征的选取往往引入了较多的人为主观性。单细胞转录组测序技术是近年来快速发展的生命科学前沿技术,是把转录组测序应用到单个细胞层面,从而识别细胞的类型、功能,特定细胞状态的变化,在单细胞水平揭示细胞各个基因表达状态,反映细胞间的异质性。

吴金雨说,从目前情况看,单细胞测序技术还面临一些问题。首先,比如一滴血,就有百万级别数量的细胞。对于器官组织,各种细胞都是紧密结合在一起的,如何把这些细胞一个一个单独分离出来又不造成大的细胞损耗是第一个难题。其次,这么多的细胞每一个都需要被高精度测序,费用非常高。再次,如何高效挖掘高通量测序产生的海量数据,又是一个非常大的挑战。目前,由于样品制备复杂、测序费用高、周期长,与直接的临床应用还存在一定差距。

单细胞测序技术在肿瘤、发育生物学、微

生物学、神经科学等领域发挥着重要的作用,其应用价值可以通过涡虫这个有趣的例子来展现。涡虫是一种比苹果种子还小的生物,虽然小,它却有一项令其它动物都羡慕的能力。如果把一条涡虫切成若干段,每一段都会重新生长成一条完整的涡虫。早在几十年前,研究人员就知道帮助涡虫再生的是一组被称为neoblast的非特异性干细胞,但具体是哪一种neoblast细胞发挥作用却不得而知。美国密苏里州堪萨斯城斯科尔斯医学研究所的亚历杭德罗·桑切斯·阿尔瓦拉多,利用单细胞测序技术成功分离出被称为neoblast2号亚型(Nb2)的细胞类型,通过切割涡虫并观察伤口发展时发现,Nb2细胞数量迅速增加,使涡虫身上的伤口愈合;濒死涡虫被注射单个Nb2细胞,Nb2细胞大量增殖分化拯救了濒死涡虫。

吴金雨说,就如涡虫Nb2细胞类型这样重大的发现,现在说这些发现可用于治疗、器官再生、重建人体部分还为时尚早,“但发现自然再生的机制是一个好的开始”。利用单细胞测序技术绘制细胞图谱,或能帮助我们打开人类衰老病理的“黑匣子”,引领众多可用于临床的重大发现。

## 可鉴别疾病有关异常细胞类型

每个细胞都携带有机体的一套基因组,有了基因序列图谱,研究者就有机会从中找到与各种疾病和表型相关的“密码”,加快对疾病发生、发展的理解,有助于疾病的诊断和个体化治疗。因此,人类基因组计划有着“生命登月

计划”之称,其内容是破译人类分布在细胞核中23对染色体上的约30亿个碱基和约2万个基因。

2000年6月,人类基因组草图的绘制工作完成,并最终绘制了一张类似化学元素周期表

# 大豆从我国走向全世界 有对“双胞胎”基因很关键

本报记者 叶青

早在5000年前,我国的黄淮海区域就开始栽培大豆,目前它已在全球农业生产中占据重要的地位。但大豆对光周期极为敏感,单个品种或种质资源一般只适宜种植于纬度跨度较小的区域内。起源于黄淮海区域的大豆又是如何“走遍世界都不怕”的呢?

近日,广州大学的孔凡江、刘宝辉教授团队在《自然·遗传学》杂志上发表的最新研究,发掘了两个长日照条件下控制大豆开花期的关键位点Tof11和Tof12,揭示了这对同源基因的逐步进化促进大豆适应中高纬度地区的分子机制。

## 发掘两个控制开花期的关键位点

光周期现象是指生物对昼夜光暗循环变化

的反应,大多数一年生植物的开花时间决定于每日日照时间的长短。孔凡江告诉科技日报记者:“大豆有个特点,对光周期极其敏感。比如北京的大豆品种,不经过改良,拿到广东来是无法种植的。大豆为何对光敏感?如无法解答此问题,大豆品种的育种、推广将会受到限制。”

在基因组学大数据的助力下,孔凡江团队的研究工作节节推进。他们从种质资源库中抽取野生大豆、农家种和现代育成品种,进行全基因组重测序和序列分析,追踪野生大豆到栽培大豆驯化过程中的基因组变化。“野生大豆开花和成熟晚,此特性到了栽培大豆上,就限制了大豆的种植。因为栽培大豆需早开花,才能快速成熟,提高产量。”孔凡江说。

他们前后测序了1000多份大豆品种,根据每个品种的开花期表型和基因型,进行全基因组的关联分析,最终找到控制花期变化、早熟

的两个基因关键位点Tof11和Tof12。随后使用孟德尔遗传杂交方式,克隆出这两个基因。

“这两个基因表明了为何野生大豆与栽培大豆对光周期的敏感性不一样,它们又是如何调控光周期的。这次的研究成果讲述了可能在5000年前大豆驯化过程中发生的故事。”孔凡江直言,假如没有高通量的基因组学分析、生物信息学和经典正向遗传学这些现代生物技术,这些驯化过程就无法追溯。

## 光周期开花是作物早期驯化的关键性状

“Tof11和Tof12是一对双胞胎,属于同源基因。它俩通过调控LHY和E1基因控制大豆光周期开花,建立了完整的光周期调控分子网络。”研究中,孔凡江团队找到了这对“双胞胎”调节大豆开花期、生长发育的方式。

原来,“双胞胎”发生了渐进式的变异和人工选择。他介绍说,它俩的分工是,Tof12先突变,使栽培品种的开花期和成熟期普遍提前,但这仍不能完全适应栽培大豆的特性。接着Tof11在Tof12基础上又发生了突变,两个基因突变之后,进一步缩短了栽培大豆的开花期和生育期,因此促进了栽培大豆对中高纬度区域的适应和种植。

作物驯化过程涉及一系列驯化综合特征性状的改变。“驯化后的作物品种,在推广、转移的过程中发生了变化,这被称为性状改良。但没有证据证明开花早晚是驯化的一个特性。”孔凡江说,他和团队发现的Tof12基因,证明了光周期

钝感的选择可能是大豆早期驯化的关键事件,首次系统报道了作物驯化过程中开花期基因的进化与选择分子机制,即开花可追溯到早期的驯化过程中。

对此,中国农业大学田丰教授认为,该研究证实了光周期适应性改变可能是作物早期驯化的重要进化步骤,研究结果为其他作物的驯化研究提供了重要借鉴。

## 把野生大豆中的优良基因“捡回来”

有趣的是,最初孔凡江并没有想到这对“双胞胎”基因跟驯化有关系。“最开始我们只是普通的做定位,寻找早熟晚熟的基因。后来发现只有当野生大豆和栽培大豆的亲本进行杂交,才能找到Tof11和Tof12。”这是否意味着和5000年前驯化开花期的变化有关系?孔凡江顺势摸瓜,果真找到了。

该研究对大豆在不同纬度地区种植将产生什么影响?孔凡江表示,研究揭示了大豆不同纬度生态适应性的机制,为不同纬度的大豆育种提供了理论指导和重要的基因资源。以后栽培大豆的选种、育种将更加有针对性,节省选种时间。

“驯化过程中野生大豆50%的遗传多样性在栽培大豆中丢失。因此,通过控制重要农艺性状的关键基因及其分子机制,我们可以试着把野生大豆驯化中丢失的控制优良性状的基因重新“捡”回来,运用到现在分子设计育种中,观察其能否提高产量。”孔凡江说。



我国的黄淮海区域5000年前就开始栽培大豆,目前它已经成为广受世界各地农户欢迎的农作物。

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

### 先心病患者迎福音 组织工程移植植物可生长



《科学·转化医学》  
2020.4.1

组织工程移植植物具有移植后生长和重塑的能力,这将给先天性心脏病患者带来巨大的好处。在日本进行了有希望的临床试验后,美国俄亥俄州哥伦布市国家儿童医院的约瑟夫·德鲁斯等研究人员在美国将组织工程血管移植植物(TEVGs)作为心脏导管植入患有单心室畸形的儿童体内。这个自体骨髓源性细胞的聚合物支架,在植入后8个月内显示出令人惊讶的变态迹象,与计算机模拟研究及动物试验中观察到的结果一致。计算机模拟还表明,早期狭窄在植入后1年内通过炎症驱动的植物重塑得到解决,无需手术干预。

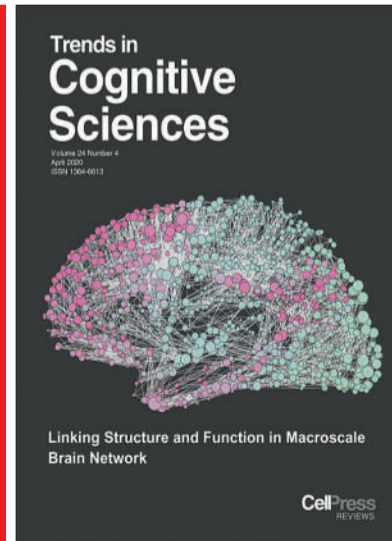
### 基因组学揭示 微藻与病毒共存机制



《科学进展》  
2020.4.3

海洋中病毒与微生物的相互作用通常被描述为“繁荣与萧条”的动态关系,在这种动态中,数量上占优势的微生物被分解并被具有抗病毒能力的微生物所取代。法国索邦大学的雷莉·邱(音译)等研究人员分离了一株微藻及其感染的双链DNA病毒,微藻和病毒具有平行生长的动态特征。克隆实验的进化表明,这种病毒的产生源于少数病毒易感细胞的裂解,这些细胞由耐药细胞再生而来。全基因组测序表明,这种易感对应的基因开关涉及一种染色体的大缺失。比较基因组学证实了这种染色体的古老起源。总之,研究结果表明,动态基因组重排可能解释以前被忽视的微藻-病毒相互作用共存机制。

### 理解大脑结构功能关系 还需大尺度生物学细节



《认知科学趋势》  
2020.4

结构-功能关系是许多自然发生系统的基本原理。然而,网络神经科学的研究表明,大脑的结构连接和功能连接之间存在不完善的联系。加拿大麦吉尔大学的劳拉·苏亚雷斯等研究人员综合了大尺度大脑网络中知识连接结构和功能的现状,并讨论了用于评估这种关系的不同类型模型。研究人员认为,目前的模型不包括完全预测功能所需的生物学细节。结构网络重构丰富了局部分子和细胞元数据,为真正多尺度理解结构-功能关系提供了巨大的潜力。