

让地球微生物“为我所用” 厘清它们的“社会关系”是第一步

洪恒飞 本报记者 江耘

地球上大约有一千亿到一万亿种微生物。这一包含细菌、病毒、真菌以及小型原生动物等在内的生物群体,在亚马逊丛林、火山喷发口,或是大西洋海底甚至人类肠道均有分布,要全面鉴定这些微生物极具挑战性。

不久前,浙江大学徐建明教授团队在《微生物组》杂志上发表论文称,他们利用地球微

生物组计划开源大数据,构建了全球微生物共存网络,通过对其“社会关系”的分析,首次揭示了地球多种环境中微生物组间的互联模式。通过分解有机质使土壤更加肥沃,抑制并排斥过路菌群的入侵和聚集,调节人体与微生物之间的平衡……徐建明表示,微生物的功能不止于此,它还影响着温室气体排放、绿色生产等。而地球微生物组计划就是为摸清不同环境下高度复杂的微生物群落组成和功能的相互关联。

测序技术助力探索微生物“暗物质”

2010年,美国阿贡实验室的杰克·吉尔伯特(Jack Gilbert)教授启动了地球微生物组计划,即收集全球微生物组的开源大数据项目,其最终目标是鉴定世界各地的20万个微生物样本,以生成一份详细的目录。

地球微生物组计划的第一阶段是基于扩增子测序分析微生物群落组成,相关成果已于2017年在《自然》杂志发表。国外研究人员按照由采样到数据分析的各个流程的统一标准,建立了包含27751个高质量细菌和古菌群落的数据库,并利用这些样本,鉴定出大约30万条独特的微生物16S rRNA序列,其中绝大多数无法在原有数据库中找到。

“这项工作体现了全球生物界的通力合作,为深入研究未知环境的微生物组构成提供了数据基础和参考依据。”徐建明介绍说。

近年来,基因测序领域取得了一系列新进展。但由于缺乏标准化的分析方法,常用分析框架又存在诸多缺陷,使微生物组的研究受到了一定限制,进而制约了人们对环境微生物基本结构的认知与发展。

筛选出微生物间“社会关系”

大鱼吃小鱼、小鱼吃虾米、虾米吃浮游……物种间的食物网根据捕食和被捕食关系呈现了生物之间的相互作用。类似地,在微生物群落中,不同微生物间也存在着共生、寄生、捕食和竞争等相互作用形式。

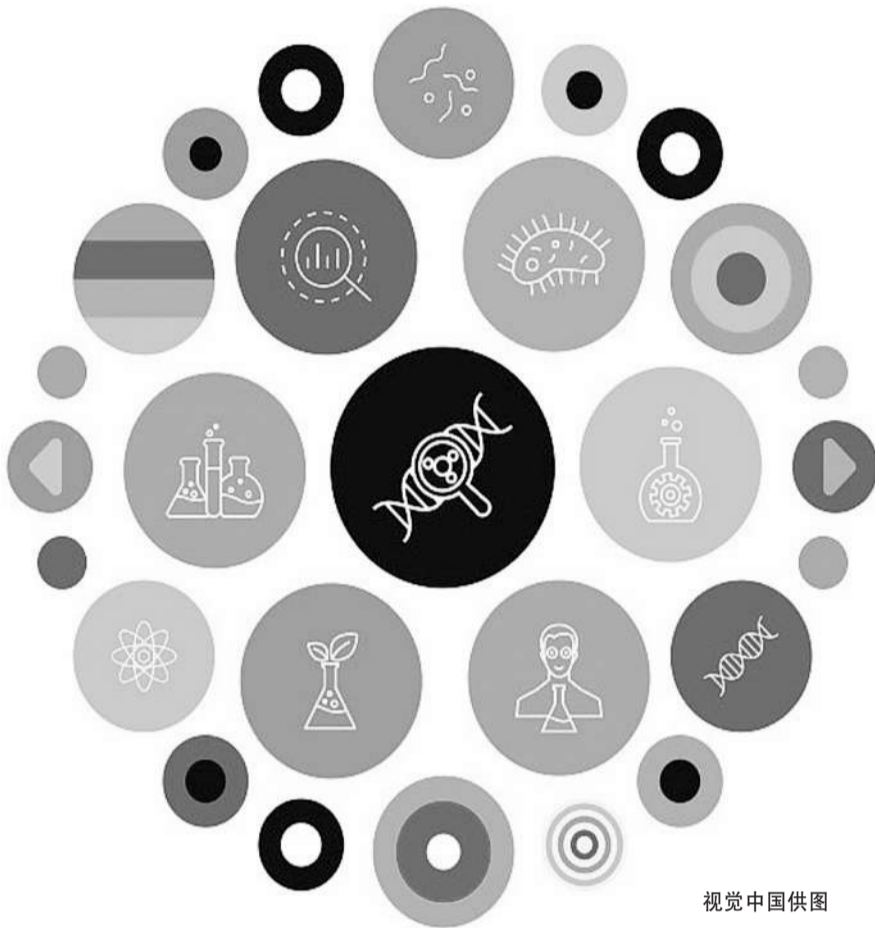
徐建明说,厘清不同生态系统中微生物的复杂交互作用关系,具有两大挑战。一是超过95%的微生物无法人工培养,进而无法通过实验一一甄别;二是上万种微生物之间存在几亿对相互关系,面对这样的海量数据根本无法通过传统的实验开展研究。

“地球微生物组计划建立统一采样、测序、分析的全球最大标准化环境微生物组数据库,为中外科学家研究提供了丰富的数据资源。”徐建明表示,团队科研人员通过构建

微生物生态网络算法建立了一个“筛子”,筛选出微生物之间的交互作用后,又用大数据找到微生物之间的作用规律,并通过这种规律构建一套统计模型继续筛选。

由此,徐建明团队通过综合分析全球多种生存环境(土壤、植物、动物、水体等)中的微生物组数据,分八大模块构建了全球微生物共存网络。乍看之下,整个共存网络图就像分子结构模型,不同的是,网络内部各模块之间纵横交织、连接更为复杂。

“由于环境中绝大部分微生物类群都是未培养类群,因此我们的研究是从复杂系统的角度整体分析共存网络本身的拓扑特征,而不是对具体微生物类群进行分析。”徐建明说,通过网络,我们对微生物的关系能够看得



视觉中国供图

更清,为进一步理解它们的运行机制提供了前提。

此外,随着同一个生态系统内微生物关系的明确,科研人员可进一步研究跨界的互

联表征。他们发现两种环境中相同的微生物关系越多,二者在关系网络中的连接线越粗。这反映出不同生态系统之间,微生物的关系与交往情况。

找出调控微生物群落功能的关键因子

“这项研究促使我们从系统角度认识事物,加深了对地球微生物重要性和多样性的认识。”徐建明介绍说,整体社会关系网络的相似性,反映潜在交流的强度。土壤和淡水的关系,比土壤和咸水的关系要大,这很大程度上在于水的循环作用和影响程度。

“通过本次研究,我们还发现,人类作为活动范围最大的动物,人类皮肤微生物组可能对地球微生物迁移具有非常重要的作用。”徐建明说,地球微生物组中不同环境中的微生物组都有紧密联系,并可依据关联特征划分为不同的子网络。根据子网络的相似性,可进一步将子网络分组。值得注意的是,土壤微生物组与动物表面、动物肠道和淡水微生物组有密切关系,而植物、动物体表的微生物是连接两组子网络的桥梁。

论文第一作者、浙江大学环境与资源学院马斌研究员说,所有的微生物是相互关联的,不能割裂开来理解。例如肠道微生物组,不能

因为它们在内体活动,就忽略了体外环境对其的影响。“如果只是从微生物群落组成的角度进行研究,有时候常常不能真正认识微生物组运行的内在机制。”

微生物群落是典型的复杂系统,具有非线性特征,因此很难对其进行准确控制。科研人员要实现微生物群落功能的定向调控,需要通过找出关键控制因子,使微生物群落发挥出符合预期的功能。

“下一步,我们将利用地球微生物组计划第二阶段的地球宏基因组数据集,开展地球微生物群落功能基因网络分析,进一步解析地球微生物组的功能特征及其潜在调控机制,为实现微生物群落功能的定向调控提供参考依据。”徐建明表示,运用网络分析找出关键控制节点后,通过大数据建立关键控制节点和预期功能目标之间的关系模型,从而调节关键控制节点参数值,实现对预期功能目标的定向调控。

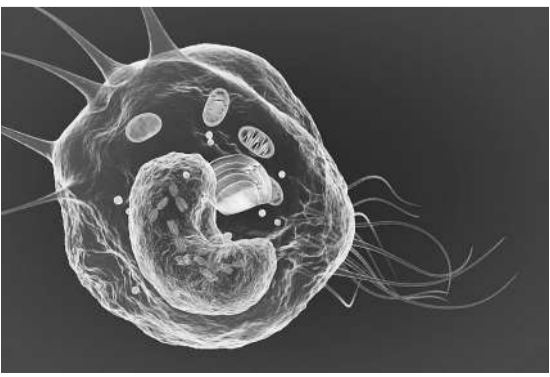
单细胞组学技术施“援手” 人类巨噬细胞的基因全貌有望呈现

本报记者 叶青

一直以来,对人类巨噬细胞起源和发育的研究困难重重,因为在发育早期巨噬细胞不但极其稀少,更无法示踪标记。暨南大学基础医学院兰雨研究员课题组近日在《自然》杂志发表论文称,他们与其他科学家合作,利用单细胞组学技术这把“金钥匙”,在人类巨噬细胞发育领域取得重要进展。

搭建起单细胞组学技术平台

单细胞组学技术为什么被称为“金钥匙”



视觉中国供图

呢?“这种技术能看到整个细胞的全貌,整个的转录组、整个的蛋白表达水平。如果说平时的研究有点像盲人摸象,那么单细胞组学能够更完整看到事物的全貌。”兰雨说。

目前,单细胞组学是一个热门研究领域。因为在生物体的发育过程研究方面,常规的组学技术面临不小挑战。如一个胚胎可能只含有十几个干细胞,依赖于比较大细胞通量的组学技术很难捕捉到。“单细胞组学研究比常规的细胞群体研究可以揭示更多细胞类型和亚群的多样性,其能看到每个细胞所表达的基因全貌,信息量非常巨大,这是单细胞组学技术的强大之处。”兰雨指出,近年来单细胞测序技术不断发展,单细胞组学开展研究的能力因此逐渐提高。

自2009年单细胞转录组研究的大门正式打开之后,兰雨认识到单细胞组学技术能够帮助认识细胞的发育过程。从2016年起,她开始和北京大学汤富酬教授等开展合作,并逐步搭建起单细胞组学技术平台。

他们的平台包括单细胞转录本的建库和测序系统以及生物信息学分析系统两大重要系统。利用这把“金钥匙”,课题组在人类

造血干细胞和T淋巴细胞发育、小鼠造血干细胞发育的血管起源等方面取得一系列重要进展。

解析巨噬细胞蜕变转化过程

兰雨向记者介绍,虽然造血干细胞可以分化成所有类型的血液细胞,但有些血液细胞的发育并不完全依赖于造血干细胞分化而来,巨噬细胞就是其中一种。人体胚胎发育中,先产生一些造血干细胞非依赖的造血谱系,随后才发育出造血干细胞。越是发育早期,细胞数量越稀缺,且细胞发育迅速,转瞬即逝,难于捕获,这也是巨噬细胞发育研究的难点。

此次研究中,兰雨课题组通过高精度的单细胞转录组测序技术,绘制了人胚(孕8周内)造血细胞发育图谱;从转录组、免疫表型和功能3个层面定义了人胚第一个具有多系分化潜能的造血祖细胞群体,即非造血干细胞来源的早期髓系祖细胞YSMP;精准解析了巨噬细胞尤其是小胶质细胞的起源和特化过程,包括明确了人胚期巨噬细胞的多重起源,以及组织驻留型巨噬细胞特化过程中的关键分子特征。

这些重要的科学发现,不但解决了组织驻留型巨噬细胞“从哪里来到哪里去”的核心问题,更从单细胞层面解析了其逐渐蜕变化的分子过

程。研究人员绘制的人胚造血细胞发育图谱包含了造血干细胞发生之前的事件,其把对造血发育的解析时间点提前到造血干细胞发生之前。尤为关键的是,这是该领域第一个对人类巨噬细胞的研究。

为相关疾病诊治提供重要参考

业内人士指出,该研究成果在为生命科学提供宝贵数据的同时,或能为巨噬细胞相关疾病的诊断和治疗带来突破性进展。

研究发现,如动脉粥样硬化、主动脉瘤等疾病,因巨噬细胞的过度活化,可能加重了疾病的进展。而阿尔茨海默症等疾病也都涉及巨噬细胞功能异常等原因。“巨噬细胞被认为是一种免疫细胞,它的功能在于负责抵抗外来入侵的细菌病原体。但事实上巨噬细胞的功能远超免疫范畴,例如其在神经、血液系统发育过程中都发挥着重要作用。”兰雨指出。

兰雨表示,人胚造血细胞发育图谱为认识很多疾病提供了一个全维度的生理参考,有助于看到哪些潜在分子在某类疾病中被异常抑制或激活,从而为下一步的干预治疗提供指导。

兰雨告诉记者,单细胞组学技术几乎在所有生命科学领域都有应用。团队将继续开发新的组学技术,未来希望在人类细胞发育领域开展更加深入的研究。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

测序研究发现雪橇犬 与狼曾有基因交流

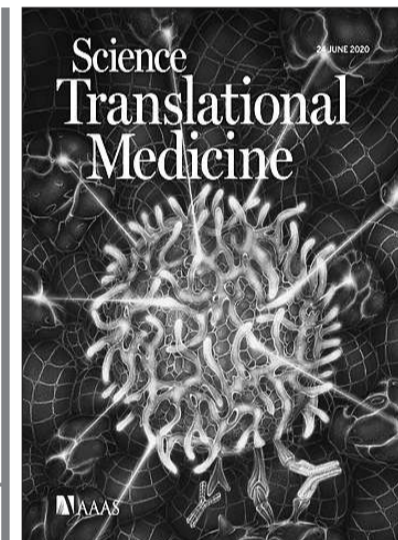


《科学》

2020.6.26

狗在北极被用来拉雪橇的历史可以追溯到大约9500年前。然而,最早的雪橇犬、其他犬类和狼之间的关系仍然未知。丹麦哥本哈根大学的迈克尔·霍尔格·辛丁等研究人员对一只古代雪橇犬、10只现代雪橇犬和一只古代狼进行了基因测序,并分析了它们与其他现代狗的遗传关系。这一分析表明,雪橇犬代表着一个至少可以追溯到9500年前的古老血统,狼与雪橇犬的祖先繁衍后代,并与美国狗有过接触。然而,雪橇犬和狼之间的基因交流很可能在距今9500年前就停止了。

两种免疫疗法联手 能增强癌症治疗效果

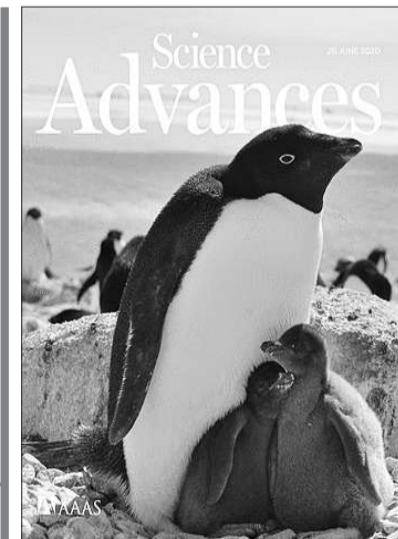


《科学·转化医学》

2020.6.24

虽然免疫治疗在癌症治疗中的地位日益突出,但这类方法并不完善,许多肿瘤仍然对治疗无反应。一种用于癌症免疫治疗的方法是基于双特异性抗体,这种抗体能同时识别T细胞表面的受体和肿瘤抗原,帮助将两种类型的细胞结合在一起,从而激活T细胞。基于这一领域的最新进展,美国再生元制药公司的贾内尔·韦特等人使用了针对T细胞表面分子CD28和两种不同肿瘤抗原之一的双特异性抗体,并将其与免疫检查点疗法结合,结果发现两种疗法共同使用能增强疗效。

无冰季节边游泳边觅食 南极企鵝能提高繁殖率



《科学·进展》

2020.6.26

作为南极环境的生物指示器,阿德利企鹅的种群趋势和繁殖成功率的变异性被归因于海冰范围的变化,但导致这一变化的机制目前尚不清楚。通过在不同的海冰条件下对175只企鹅进行4个季节的电子标记,日本国立极地研究所的优木渡边等人发现,无冰环境可以提高企鹅的觅食效率和繁殖成功率。在无冰季节,企鹅通过游泳而不是步行来迁徙,这样觅食区域更大,迁徙时间更短,能量消耗也比其他三个有冰的季节要少。无冰季节水下觅食可在单位潜水时间捕获更多磷虾,这也可能与浮游植物盛开和阳光照射下无冰水域磷虾密度增加有关。因此,成年企鹅的体重、生长速度和繁殖成功率都有所提高。该研究解释了该地区的种群趋势,并证明了海冰、觅食行为和繁殖成功率之间的关键联系。