

# 透視病毒侵襲機制 揭肺膽腎易感染

# 華大繪「細胞地圖」助研新冠標靶藥

## 病毒字典

4月14日，非人靈長類動物（獼猴）全身器官細胞圖譜研究成果發布會在深圳國家基因庫舉行。該研究成果由深圳華大生命科學研究院主導，多國科研團隊共同參與，是全球首個非人靈長類動物全細胞「地圖」，已於13日晚在國際頂級學術期刊《自然》(Nature)發表。基於這張「地圖」，研究人員構建出一本可快速查詢病毒最有可能侵襲的細胞類型的「病毒字典」，發現肺部、腎臟、膽囊、胰腺器官的細胞類型中，都有相應的細胞容易被新冠病毒感染；並可針對靶向的細胞，快速選出有效的藥物進行動物試驗，有助於靶向藥的研發和精準治療。

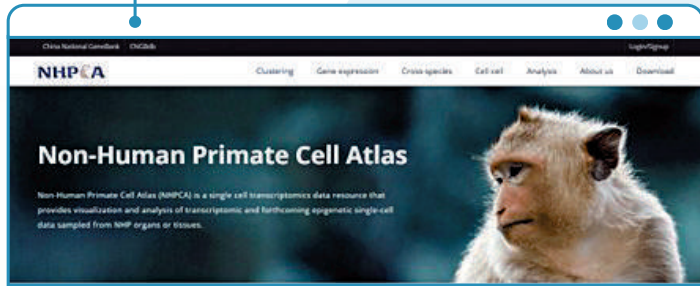
大公報記者 郭若溪 深圳報道

### 部分研究成果亮點

- 1 構建了病毒易感細胞類型數據庫
- 2 建立人類複雜遺傳疾病與不同細胞類型的相關性
- 3 建立交互式非人靈長類細胞圖譜數據庫 (NHPCA)

大公報記者郭若溪整理

交互式非人靈長類細胞圖譜數據庫經互聯網開放使用。



▲研究人員在使用華大自主研發的DNBelab C4進行測試。

受訪者供圖

「非人靈長類動物相比其他模式動物，在人類疾病特別是認知和神經系統疾病研究中具有顯著優勢。」論文共同通訊作者之一、深圳華大生命科學研究院劉龍奇表示，獼猴全細胞圖譜將為人類疾病機制和臨床前研究提供豐富的信息，開拓新的視野。

### 助臨床判斷病毒感染後果

為了繪製這張「地圖」，研究團隊基於華大自主研發的單細胞建庫和測序平台對成年獼猴的45個組織或器官的約114萬個細胞進行了單細胞測序分析，將其分成了113種主要的細胞類型和463種細胞亞類，並聯合國家基因庫共同搭建了非人靈長類動物百萬單細胞交互式資源網站——非人靈長類動物全細胞圖譜數據庫 (NHPCA)。

基於這張

「地圖」，研究人員構建了包含新冠、乙肝、狂犬病毒等126種病毒易感細胞類型的病毒數據庫，這就像一本「病毒字典」，可以快速查詢病毒最有可能侵襲的細胞類型，看到該細胞類型可能分布的器官。

### 促進哺乳動物組織再生研究

「以新冠病毒感染的細胞全圖譜為例，我們分析發現除了肺部外，腎臟、膽囊、胰腺器官的細胞類型中，都有相應的細胞容易被新冠病毒感染，而在血液、大腦中卻幾乎沒有。」深圳華大生命科學研究院院長、文章通訊作者徐訊解釋稱，就好比把已知的新冠病毒當成「鑰匙」，與細胞這把「鎖」進行配對，可以打開肺、腎臟細胞的「鎖」，但血液、腦的「鎖」都打不開，也就是沒辦法感染血液和腦。「這些作為基礎的數據集，對於臨床上醫生判斷病人感染的後果，是非常重要的。譬如醫生在檢查新冠肺炎確診患者肺部情況的時候，也會同步檢查腎臟、肝臟和膽囊。」

「我們今天獲得的這些數據是藥物研發最好

的數據庫，這是非常重要的里程碑。」中科院腦科學與智能技術卓越創新中心主任蒲慕明院士表示，此次基因組的測序中，關注了兩個與新冠病毒感染相關的基因，一是病毒表面蛋白受體，二是蛋白酶。實驗數據顯示，這兩個細胞上的蛋白，在肺、膽囊、腎臟上的表達量都比較高，說明這些器官受到新冠病毒的傷害、影響是直接有關的，將來可針對這些蛋白為靶點做藥物研發。

在藥物研發上，細胞「地圖」或許還可以幫助縮短周期。研究人員可以針對靶向的細胞，檢測該細胞對於這些藥物的反應，從而快速選出幾種有效的藥物，再進行動物試驗。這將大大縮短大規模藥物篩選的時間，有助於靶向藥的研發和精準治療。

此外，在本研究中，研究人員找到了各個組織的共有細胞類型及其「特有標籤」（特异性標記基因），並發現了多種存在於各個組織中的具有分化潛能的細胞，這類細胞或許可以為之後各類器官損傷修復提供細胞來源，也為哺乳動物組織再生研究提供新的思路。



徐訊認為，有了自主可控的工具，只需要別人百分之幾的成本便能完成這個浩大的工程。

大公報記者郭若溪攝

## 自主研發平台 測序成本降逾九成

【大公報訊】記者郭若溪報道：在過去，要繪製一張動物全細胞「地圖」，需要大量的時間及高昂的實驗成本。而如今，基於華大智造自主研發的單細胞建庫平台 (DNBelab C4) 和DNBSEQ測序技術，世界各地的領域專家及科研工作可以以低成本、高通量、高靈敏度和準確性的方法進行大規模的單細胞測序分析。

深圳華大生命科學研究院研究員、文章第一作者劉傳宇介紹，以前對單個細胞基因測序，最簡單的方式，就是通過口吸管或顯微鏡等操作，把一個細胞分離出來。如何能一次性對成千上萬個細胞進行處理和培養？基於華大智造自主研發的DNBelab C4便攜式單細胞系統，結合DNBSEQ測序平台，研究人員可實現便攜式、即時化、一站式單細胞組

學研究全流程。

據介紹，每套DNBelab C4均帶有一個小巧便攜的裝置，無需電源，不需安裝和維護，只需輕輕一拉便可實現單細胞液滴生成，堪稱「可裝進口袋的單細胞實驗室」，簡化了儀器的操作難度，並降低了單細胞研究的門檻。目前，DNBelab C4已經應用於超200種不同類型樣本的單細胞轉錄組研究；單次實驗有效捕獲細胞數量1000-12000個。

深圳華大生命科學研究院院長、文章通訊作者徐訊表示，正是因為有了自主可控的工具，把成本降低，只需要別人百分之幾的成本，完成這個浩大的工程。「這也是我們一直堅持的，通過自主可控的核心工具的突破，帶來我國科研的突破，我認為這是一個非常重要的亮點。」

### 研究成果Q&A

#### Q 為什麼研究獼猴而非人類？

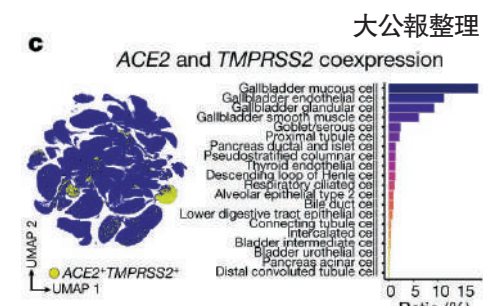
A 在藥物開發與疾病研究的實驗中，一般牽涉到以實驗動物取代人類作為初步的實驗對象，而獼猴因與人類基因相似度較高而成為其中一種優先的實驗對象，為其建立細胞地圖有助相關研究的進行。

#### Q 這張「地圖」的意義是什麼？

A 生物體內各組織的遺傳物質DNA是一樣的，但在不同組織、不同環境下會有不同的基因表達模式。這張「地圖」將成年獼猴45個器官各種細胞的基因表達都進行了測序，藉而反映出各器官組織的不同細胞中有怎樣的基因表達。

#### Q 這張「地圖」包括了什麼？

A 這張「地圖」包括成年獼猴45個器官約114萬個細胞的單細胞可視化分析結果，用戶可獲取不同組織中的細胞聚類信息、基因表達/共表達情況、跨物種比較信息和細胞間配體受體相互作用。



▲新冠病毒感染的細胞全圖譜顯示，肺腎膽胰都有細胞容易被新冠病毒感染。

### 全細胞「地圖」繪製流程



資料來源：國家基因庫大數據平台

## 國際友人參與 無懼隔離難關

21世紀初，人類基因組草圖為生命的數字化提供了基礎。但因人類對自身細胞的認識還很有限，研究人員將目光投向了和人的基因相似度高達93%的獼猴，繪製了一張獼猴全器官的細胞「地圖」。

「2018年下半年，我們用了半年的時間自主研發了單細胞建庫平台。有了國產化設備的底氣，就在2020年開始着手推動細胞圖譜的工作。」深圳華大生命科學研究院單細胞組學領域首席科學家、文章通訊作者劉龍奇接受記者採訪時回憶道。

如此大規模的圖譜研究，必然需要全球的科學家共同參與。劉龍奇表示，研究共涉及了45個不同的器官，需要不同的專家，「所以我們主動跟國際上不同領域非常頂級的專家進行合作，也得到了非常多的回應，大家一起對器官進行聯合解讀，在整個過程中我們交了非常多的國際朋友。」

在這2年多的研究期間，恰逢新冠病毒全球爆發。劉龍奇提到，意大利的研究合作夥伴，在新冠期間多次往返，每次到深圳都是隔離近一個月的

時間，在這種情況下對方還堅持不懈的多次往返；另一個在中科院廣州健康院的合作夥伴，這兩年中近一半的時間待在國家基因庫，「非常不容易，大家都在爭分奪秒開展工作。」

「大規模細胞圖譜的繪製工作，對於我們理解器官結構組成、胚胎發育和衰老、人類疾病及生命演化等都具有重要的意義。未來我們還將開發更高通量的單細胞技術以及具備空間分辨率的多組學技術，為全面構建生命單細胞分辨率的時空圖譜提供重要工具。」深圳華大生命科學研究院院長、文章通訊作者徐訊表示。

大公報記者 郭若溪



▲英國劍橋大學教授、研究參與者Patrick Maxwell視頻連線發布會。大公報記者郭若溪攝

## 北大幹細胞新技術 促臨床安全應用

【大公報訊】綜合新華社報道：北京大學鄧宏魁團隊成功開發化學小分子誘導技術使人成體細胞逆轉為多潛能幹細胞（人CiPS細胞），為幹細胞和再生醫學的發展解決了底層技術上的瓶頸問題。這一突破性研究成果於13日晚在線發表於國際學術期刊《自然》。

多潛能幹細胞在細胞治療、藥物篩選和疾病模型等領域具廣泛應用價值，是再生醫學領域最為關鍵的「種子細胞」。在哺乳動物發育過程中，其只短暫存在於胚胎發育的早期階段，隨後便會分化為構成生物體各種類型的成體細胞，喪失其「種子細胞」特性。如何逆轉這一自然發育過程，使高度分化的成體細胞重獲早期多潛能狀態，一直是幹細胞與再生醫學領域最重要的科學問題之一。

受低等動物再生過程啟發，鄧宏魁團隊發現高度分化的人成體細胞在特定化學小分子組合的誘導下，可以發生類似低等動物細胞可塑性變化。基於此發現，團隊對化學小分子進行大量篩選和組合，最終成功實現人CiPS細胞的誘導，實現人成體細胞發育過程的「逆轉」。

鄧宏魁介紹，「這項全新技術，突破了以往幹細胞製備技術的局限性，使幹細胞製備更加簡單安全、更易於標準化、更便於臨床應用，為我國在再生醫學和幹細胞領域突破了一個瓶頸，為治療重大疾病帶來新的可能。」團隊此前研究發現，人CiPS細胞能高效製備胰島細胞，且安全有效地改善了糖尿病猴的血糖控制，凸顯了人CiPS細胞在治療重大疾病的安全性和有效性上的突出優勢。