

首个千万级免疫细胞图谱发布

● 本报记者 刁雯蕙

免疫细胞是人体免疫系统不可或缺的重要组成部分,在发育、器官形成、疾病发生发展等方面发挥着关键作用。然而,由于技术和成本的限制,长期以来,科学家虽然知道免疫细胞种类繁多,却难以看清每个细胞的具体特征及其调控关系。

由中国科学家组成的研究团队近日在《科学》发布了首个千万级高分辨率免疫细胞图谱。他们对428例中国自然人群队列中超过1000万个外周血免疫细胞进行了系统性多组学深度解析,绘制出高分辨率人群免疫多组学图谱(CIMA)。

该研究由华大生命科学研究院牵头建设的基因组多维解析技术全国重点实验室联合上海交通大学医学院附属瑞金医院等多家机构完成,不仅展示了千万个细胞的身份信息及其调控开关信息,还系统地回答了“哪个开关在哪个细胞里控制哪个基因”的问题,为理解疾病机制提供了更精细的视角。

看清免疫细胞 有一张“高清导航图”

以往,国际上高质量免疫细胞数据大多来自欧洲人群,而东亚人群的系统性多组学数据则相对缺乏。建立属于中国人群的高精度、多组学免疫细胞图谱,对增进中国人群疾病健康理解、推动我国精准医疗发展具有重要意义。

“单细胞多组学测序成本长期居高不下,开展更大规模的细胞测序并非易事。另外,传统免疫学研究大多停留在主要细胞类型层面,而对占比较低的稀有细胞的分类和构成研究甚少。”论文共同通讯作者、基因组多维解析技术全

国重点实验室研究员刘传宇表示。2021年,研究团队自主开发了高效单细胞多组学平台DNBelab C4,显著降低了单细胞测序成本,为系统分析千万个细胞的大规模研究提供了关键技术支撑和保障。

他们对428例自然人群的超过1000万个免疫细胞中的单细胞转录组、表观组、血浆脂质组、代谢组等多组学数据进行分析,绘制出CIMA。研究团队成功鉴定出73种免疫细胞亚型,包括那些在血液中占比不足千分之一的罕见细胞,这些细胞虽然数量稀少,却在特定免疫应答中发挥着关键作用。“CIMA就像一张免疫细胞‘高清导航图’,突破了以往视角的局限。”刘传宇表示。

研究团队还为每种细胞建立了详细的“身份证”,记录了它们的分布及基因表达特征,并结合志愿者的生理数据,探索了年龄和性别等因素与特定免疫细胞特征的关联。

照亮“暗物质”, 揭示细胞“运作奥秘”

针对千万个细胞的大规模数据,研究团队通过改造分析流程、自主开发加速模块并借助高性能计算资源,解决了分析效率问题。此外,他们建立了严格的标准化流程,如采血后4小时内完成关键细胞分离与冻存、最大限度降低误差与噪声,为后续分析奠定了可靠的数据基础。

依托高质量的单细胞多组学数据,研究团队进一步绘制出免疫细胞的基因调控图谱,揭示了转录因子如何精

确“指挥”1万多个靶基因。

他们发现,不同的免疫细胞类型拥有独特的调控模式,而基因调控网络作为免疫细胞的“指挥系统”具有很强的适应性,会根据衰老程度和性别调整策略。“这解释了为什么老年人更容易感染某些疾病,也为理解男女

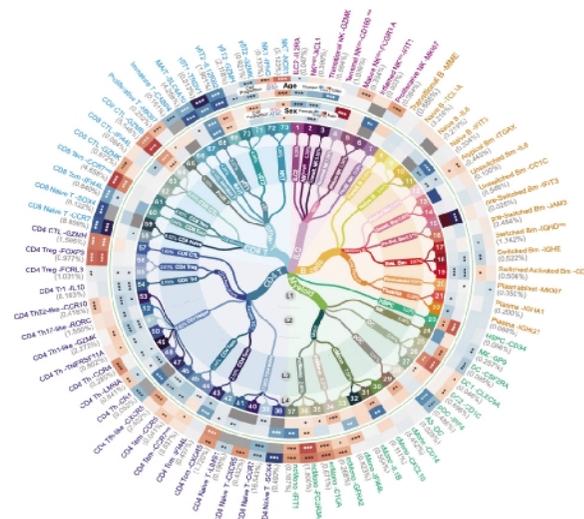
在自身免疫性疾病上的差异提供了新线索。”论文共同第一作者、基因组多维解析技术全国重点实验室副研究员殷建华说。

此外,团队还将目光投向长期以来被称为基因组“暗物质”的非编码区域。这类区域虽然不直接编码蛋白质,却影响着基因是否被激活、以多大强度表达等。

通过与全基因组测序数据相结合,研究团队发现了9600个受遗传调控的基因和超过5万个染色质开放区域。其中,近1/3的调控效应具有细胞类型特异性,即同一个“基因开关”在不同细胞中扮演着不同的角色,为理解“同一个基因变异为何与多种疾病相关”提供了关键证据。

加深疾病理解有了数据支撑

研究团队整合了154种分子和疾病性状的数据,在68种免疫细胞中发现了1196个显著的遗传关联。以哮喘为例,研究揭示了一个关键变异如何在特定的



CIMA 免疫细胞亚型。 研究团队供图

调节性T细胞中调控某个基因的表达,进而影响炎症因子水平,最终增加个体的哮喘风险。这一发现不仅解释了该位点影响哮喘易感性机制,也为未来开发精准治疗策略提供了方向。

中国工程院院士、上海交通大学医学院附属瑞金医院院长宁光表示:“CIMA通过千万级细胞分析,系统解析了遗传、年龄、性别等因素对免疫系统的精细影响,为人群复杂疾病的机制研究和精准防治提供了至关重要的免疫学视角与数据支撑。”

据了解,目前华大生命科学研究院正联合多家单位启动更大规模的CIMA二期计划,将研究范围从健康人群基线拓展到自身免疫病、心血管代谢性疾病等重大慢性病的患者队列,旨在系统解析疾病发生发展的免疫学机制,挖掘新的诊疗靶点,为构建更精确的“虚拟细胞”模型、实现疾病模拟与干预策略的数字化预测提供高质量数据资源。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/science.adt3130>

科学家揭示埃博拉病毒优势突变

本报讯 中山大学教授钱军团队与合作者通过系统性基因组流行病学分析,揭示了2018年至2020年埃博拉疫情中出现的优势突变GP-V75A,并阐明了该突变增强病毒感染性的分子机制。近日,相关研究成果在线发表于《细胞》。

钱军团队联合广州医科大学附属市八医院研究员刘林娜团队、吉林大

学第一医院教授刘全团队、中山大学教授杨建荣团队,首先对480条埃博拉病毒全基因组进行分析,发现携带糖蛋白GP-V75A突变的毒株在疫情早期出现,之后迅速取代原始毒株,其流行趋势与病例激增高度重合,提示该突变可能增加了病毒的传播优势。

为验证GP-V75A的生物学效应,团队利用多种实验模型开展研究。结

果表明,该突变能显著增强埃博拉病毒对多种宿主细胞及小鼠的感染能力。机制研究发现,该突变通过稳定蛋白构象增强GP与病毒受体NPC1的结合,同时减少病毒进入细胞时对宿主组织蛋白酶的依赖。此外,研究发现,该突变能够削弱部分现有治疗性抗体及小分子进入抑制剂的抗病毒效果,提示GP-V75A突变可能带来耐药

风险。

该研究不仅阐明了GP-V75A突变在埃博拉疫情传播中的关键作用,也凸显了在重大疫情中开展实时病毒基因组监测的重要性,并为未来开发广谱抗埃博拉病毒策略提供了科学依据。

(朱汉斌 何嘉敏)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.022>