

追踪“巨噬细胞”的来龙去脉

■本报见习记者 刘如楠

巨噬细胞是人体免疫系统的重要组成部分。它可以吞噬细胞残片、垃圾、消化病原体，发挥“清道夫”的作用，还能像“哨兵”一样提醒其他免疫细胞“有敌人入侵，准备战斗”，在免疫细胞与病原体激战时，它也常常冲在最前面。

随着研究的深入，科学家们发现，它还可以调控器官发育、维持组织细胞间稳态、影响组织再生、参与神经系统修复等。

巨噬细胞功能失调与癌症、糖尿病及阿尔茨海默病等多种疾病密切相关。但一直以来人们并不清楚，这种细胞最初来自哪里。

日前，一项研究揭示了人胚胎巨噬细胞的多重起源及发育过程，解析了组织驻留巨噬细胞特化的关键分子特征。相关研究成果在线发表于《自然》，由解放军第五医学中心刘兵课题组、暨南大学基础医学院兰雨课题组等合作完成。

寻找巨噬细胞来源的“金钥匙”

除了为人熟知的免疫功能，巨噬细胞也发挥着一些重要的非免疫作用。比如，胚胎早期，巨噬细胞参与卵黄囊脂质代谢、造血微环境形成、骨和神经系统发育等过程。

对成年个体来说，新生成的血液和免疫细胞一般被认为是由造血干细胞分化而来。但新近研究发现，小鼠体内有一些巨噬细胞

比造血干细胞出现得还早，它通过自我更新，稳定持续地存在着。也就是说，这类巨噬细胞并非由造血干细胞分化而来。

已有研究发现，巨噬细胞早在小鼠肝脏造血发生前就在卵黄囊中发育分化了，在趋化因子诱导下，它随着血液到达肺部、表皮、肝脏等各个器官或组织中“长期驻扎”，形成组织驻留型巨噬细胞。

“小鼠中的发现，让我们自然想探究人巨噬细胞是否也存在多种起源。”该研究第一作者、暨南大学基础医学院博士后边志磊说。

但是，由于胚胎样本获取不易、发育早期的巨噬细胞极其稀少，加之无法追踪标记等客观原因，该领域研究一直无法取得突破性进展。“直到最近几年，单细胞组学技术的出现为解决这一科学难题提供了契机。”边志磊告诉《中国科学报》，“利用这项技术，课题组在造血发育研究领域不断积淀，终于掌握了探究巨噬细胞来源的‘金钥匙’——单细胞转录组测序。”

从卵黄囊中来，到全身去

研究人员首先从8个3-8周人胚卵黄囊、头、肝、循环血、皮肤、肺等组织或器官中，按照发育时间进行定期间隔取样，而后利用高精度的单细胞转录组测序技术，得到

1231个细胞的高质量测序数据，并据此绘制了人胚造血细胞发育图谱。

边志磊介绍，巨噬细胞最早来自于卵黄囊，且分两拨产生，一拨在卵黄囊中直接产生，而后分布到胚胎各处；另一拨是由卵黄囊中的髓系偏向祖细胞迁移到肝脏后，先分化为单核细胞，再分化成巨噬细胞。

“这两种发育路径与此前在小鼠中发现的高度相似，表明巨噬细胞发育具有相当的保守性。”他说。

接下来，研究人员分别解析了这两种起源的巨噬细胞的发育过程。头部的小胶质细胞属于第一种起源，在受孕约34天后，部分头部巨噬细胞开始出现小胶质细胞分子特征(SALL1基因)；在受孕约41天后，伴随着C3、P2RY12等标志性基因表达，头部巨噬细胞逐渐特化为典型的小胶质细胞。

肝脏单核细胞则属于第二种起源，卵黄囊中的髓系偏向祖细胞迁移到肝脏后，分别向单核细胞和粒系特征两个方向进行特化，肝脏产生的单核细胞也可进入组织并最终分化为巨噬细胞。

为人体巨噬细胞研究奠基

为了验证第二种起源的准确性，研究人员还进行了单细胞体外培养实验。边志磊介绍，利用流式检测，他们分离

出了184个人体最早的、卵黄囊起源的造血祖细胞，进行培养后，最终约有36%的单细胞出现增殖和分化。他们随机抽取其中39个细胞进行流式检测后发现，大部分细胞都能分化成单核细胞、粒细胞、红细胞等，具有多系分化的潜能。不管是分子特征还是分化能力，这些细胞都更倾向单核及粒细胞特征。

“有些巨噬细胞正是从单核细胞分化而来的，这再次说明卵黄囊产生的造血祖细胞的确具有在肝脏分化为单核巨噬细胞的能力。”边志磊说。

该研究通讯作者、暨南大学基础医学院教授兰雨告诉《中国科学报》，“我们的研究解答了组织驻留型巨噬细胞‘从哪里来、到哪里去’的核心问题，从单细胞层面解析了其逐渐发育及特化的分子过程，这可能为巨噬细胞相关疾病的诊断和治疗提供启发。”

香港科技大学生命科学部教授温子龙评价说，“该研究跨越人体胚胎的多个发育阶段，覆盖多个组织器官，是目前为止对人体巨噬细胞发育最系统完整的研究。”

“此外，通过胚胎样本获得的在体实验数据比体外实验数据更真实可靠，这为将来人体巨噬细胞的研究奠定了坚实的基础。”温子龙说。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2316-7>

中科院与中国驻法国使馆联合开展主题党日活动

本报讯(记者陈欢欢)近日,中科院国际合作局党支部、重大科技任务局党支部、微生物研究所机关党支部与我国驻法国使馆以视频连线形式联合开展了“科技抗疫与抗疫合作”主题党日活动,交流了双方在抗疫中的工作举措和实际成效,并对未来可能的合作提出建议。近120名党员代表参加了此次活动。

中法科技合作由来已久,中科院武汉国家生物安全实验室(武汉P4实验室)就是中法合作的重大成果。驻法使馆科技公参孙玉明表示,科技是两国最重要的合作领域之一,中科院作为科技国家队在其中起到了排头兵的作用。驻法使馆政治处公参赵斌表示,中法关系的特殊重要性在后疫情时代将进一步凸显,紧密的科技合作对双方坚持独立自主外交战略意义重大。

中科院国际合作局党支部书记、局长李寅,重大科技任务局党支部书记、局长于英杰等分别介绍了中科院在疫情中的相关科研工作。疫情发生以来,中科院第一时间启动应急科研攻关,从快速检测、病毒溯源、药物与疫苗研发等环节全面布局、联合攻关,成效显著。比如,60小时内确定新冠病毒的全基因组序列;率先研发出检测试剂盒并用于在院病人排查;第一时间上线了新冠病毒信息库并与全球共享;与企业联合研发的全球首个灭活疫苗进入临床试验,等等。李寅表示,中科院将继续积极开展新冠肺炎疫情科技攻关国际合作和对外科技援助,多渠道作对外宣传报道,澄清不实指控和谣言,进一步联合全球力量传播“中国科学声音”。



小朋友正在进行空间搭建。

中科院幼儿园供图

6月1日,中国科学院幼儿园举办了六一儿童节线上科学特色系列活动,这场中国科学院幼儿园第七届科技节的特别活动,吸引了该园20余个分园的6000余个家庭参加。

本次活动以“探索奥秘,感受神奇”为主题,让小朋友们实现了与科学家的“云端对话”。通过“空中电台”“开播啦”“云上幼儿园”“小小‘科学家’在行动”等活动,带领孩子们走进生动的科学世界。

主办方表示,中国科学院幼儿园首次将儿童节和科技节进行融合,既符合他们童真的特点,又让他们用自己喜欢的方式去亲近科学、感知科学、热爱科学,为科学教育持续注入活力。本报记者唯唯报道

中国城市百人论坛 2020 春夏论坛上,专家表示:后疫情时期宏观政策应关注就业

本报讯(见习记者任芳言)“目前就业问题引起全社会关注,‘六保’政策第一条就是‘保就业’。”5月30日,中国城市百人论坛2020春夏论坛在线上举行,凤凰财经研究院院长刘杉在会上指出,后疫情时期,宏观政策更应关注就业而非GDP增速。

刘杉指出,考虑到安全、医疗、城市管理能力等因素,后疫情时期人们的就业和定居会进一步向中心城市聚集。而在城市服务业停顿之际,线上经济获得快速发展,可能出现大型互联网平台跨区域垄断局面,从而给城

市的服务业就业带来结构性冲击。

逆全球化加速将是另一个新变化。“国际贸易收缩直接导致制造业失业增加,而国际产业链转移,将影响上下游行业就业。”刘杉表示,产业转移将导致进口和出口同时收缩,从而导致就业需求下降。

新型城镇化中,我们能否转变局面走出危机?在清华大学建筑学院教授武廷海看来,面对风险应对得当,则会化危为机。

武廷海在报告中指出,新冠肺炎疫情已经造成全球经济收缩,零售餐饮、住宿旅

游、交通运输等城市服务业成为受冲击最大的行业。而城市作为应对疫情后续风险的主战场,疫情严重程度决定了现阶段城市工作任务的重担与重大。

“在2018年以来,由于国际危机频繁爆发和风险积累,以及目前应对新冠肺炎疫情的冲击,中国城镇化事实上已经进入了一个新的战略发展期。”武廷海也表示,城镇化并非万能,实施城镇化战略需要把握好进程和节奏,否则会导致投资过度、债务过高后果,并酿成新的风险。

视点

清华大学公共管理学院教授梁正:

社会研发机构是不是升级版“四不像”?

■本报记者 甘晓

2020年政府工作报告中,“发展社会研发机构”受到重视。顾名思义,社会研发机构强调了“社会”的维度。那么,它到底应该“社会”在哪儿?和新型研发机构有什么区别?最好由谁来建?

日前,清华大学公共管理学院教授梁正接受《中国科学报》专访时表示:“社会研发机构更强调调研中的社会化力量,应改变当前的创新范式,最终实现对国家创新体系的有益补充和完善。”

“具体来讲,由产业联盟创建社会研发机构最合适。”梁正指出。

升级版“四不像”?

提到社会研发机构,很容易想到的是,其与“新型研发机构”有什么区别?是不是后者的“升级版”?

梁正指出,二者并不是简单的“原版”和“升级版”的关系。新型研发机构中的“新”更多地体现在体制方面,相对的是高校、科研院所等传统研发机构,社会研发机构则强调由社会力量兴办。

实地调研多家大学、研究所后,梁正发现:“无论怎么改,这些传统研发机构仍然要按照事业单位的体制来运作,人员编制、经

费来源等问题都会受到约束,脱离市场、欠缺灵活性。”新型研发机构的提出正是针对这个问题。

深圳市政府与清华大学联合成立的深圳清华大学研究院,早在1996年就开始试水研究机构的产业化运作方式。作为全国首个新型科研机构,研究院还摸索出“四不像”理论——既不像大学又不像科研院所,既不像企业也不像事业单位。

如今,“四不像”机构如雨后春笋般在全国各地出现,已形成相当规模。今年两会期间,全国政协常委、中科院院士刘忠范批评了这一现状:“如果是单地地重建一两所研究机构,在机制上理念上与现有的高校院所没有差别,那是在‘1000’的基础上再加‘1’,对现有科研格局不会带来任何改变,也不会产生切实意义。”

“新型研发机构变成一个筐,什么都往里装。”梁正也指出,“社会研发机构不应被视为新型研发机构的升级版,而应当更加强调创新范式的改变。”

产业联盟最有希望

结合中国的实际情况,梁正认为产业联盟最有希望成为社会研发机构的载体。产业

联盟通常是多家相关行业企业联合组成,通过筹集社会资源,以解决产业中的共性技术问题。

美国半导体产业联盟Sematech、日本超大规模集成电路联盟都是通过产业联盟支持共性技术研发的成功典范。在明确目标的指引下,通过行业龙头企业共同投入和联合研发攻克了行业关键技术。而德国弗朗霍夫学会、台湾工研院等则是主要服务于产业需求,致力于应用技术研发的社会化研究机构。“例如,德国弗朗霍夫学会只有大约1/3的经费来源于联邦和各州政府,其他都是来自于产业界,但并不一定专门为某一家企业服务。”梁正介绍。例如,目前被广泛使用的视频编解码MPEG格式标准便是其成果之一。

在梁正看来,产业联盟的独立性应当高度重视,其区别于企业自办的研发机构。“产业联盟仍然应当坚持以新技术的研发作为牵引,用技术去孵化产业,而不是去开发某项产品。”他表示。具体而言,产业联盟应着眼于未来,识别能够促进产业发展的共性技术,完成前端研究后,再由企业转化为产品。

走访多家研究机构后,梁正发现,由中国科学院、深圳市及香港中文大学三方于2006年共建的中科院深圳先进技术研究院以及2014年由13所大学联合创办的北京

协同创新研究院等机构已经开始具有上述创新范式的特点。

“只有真正对创新范式进行改革,我们才有希望对标国际上成熟的社会研发机构,并且让它真正发挥作用。”梁正强调。

丰富国家创新体系

从结果上看,社会研发机构是国家创新体系中不可或缺的部分。

一直以来,我国科学研究主要有两股力量。一是高校、科研院所等体制内机构。自2006年《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020)》印发以来,企业作为创新主体的角色越来越受到重视,形成科研的第二股力量。

这两股力量也形成了科学研究两极化的景观,一极是政府主导的研究,另一极则是企业和市场主导的研究,二者的中间地带——社会主导的研究被忽视。这令中国科技对经济的支撑乏力,导致科技、经济“两张皮”问题长久得不到解决。

“今年政府工作报告提出社会研发机构,则是希望把社会的研发力量纳入进来,完善和丰富国家创新体系,进一步与先进国家创新体系接轨。”梁正判断。

发现·进展

浙江大学等

发现控制大豆产量与品质的关键基因

本报讯(记者崔雪芹)近日,浙江大学教授寿惠霞团队联合中科院遗传与发育生物学研究所、福建农林大学、美国伊利诺伊大学等多个团队,在《国家科学评论》上发表论文指出,他们发现转运蛋白GmSWEET10a/b协同调控大豆籽粒大小、含油量和蛋白含量,在大豆驯化改良过程中起到了关键作用。

前期研究中,寿惠霞团队利用国内顶尖的大豆技术体系和研究平台,率先发现种子特异表达基因GmSWEET10a/b。与此同时,田志磊团队对870余个大豆资源材料开展了全基因组测序和性状评估。通过两者关键基因的比对,科研人员发现,GmSWEET10a/b是迄今发现的大豆驯化过程中对产量和品质最具影响力的基因。

团队进一步研究发现,GmSWEET10a/b特异表达在大豆种皮的薄壁组织,并介导蔗糖、葡萄糖及果糖从种皮向胚乳的运输。敲除GmSWEET10a或GmSWEET10b都会导致百粒重和油分显著下降,蛋白质含量显著提高。两个基因同时敲除,百粒重降低40.2%,油分含量降低40.7%,蛋白含量提高32.1%。

群体遗传学发现,GmSWEET10a和GmSWEET10b发生了渐进式的变异和人工选择。其中,GmSWEET10a在大豆驯化过程中受到强烈选择,使栽培品种的籽粒变大、含油量提高、蛋白质含量降低;GmSWEET10b的驯化和完成选择的程度稍滞后于GmSWEET10a。在栽培大豆中过表达这两个基因,大豆种子百粒重及油分含量都显著提高,且单株产量提高达11%~20%。

“下一代大豆育种就可以直接运用这项成果。”寿惠霞表示。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1093/nstr/nwaa110>

中国农业科学院作物科学研究所等

玉米增密种植有助提产降排



玉米密植高产栽培作科所供图

本报讯(记者李晨)近日,中国农业科学院作物科学研究所(以下简称作物所)作物栽培与生理创新团队联合全国24个科研团队,通过多年试验,揭示了在当前我国农田过量施用氮肥的背景下,玉米种植密度每增加1.5万株/公顷可以显著提高不同区域籽粒产量,同时亦可降低碳排放强度并增加环境氮素回收利用。相关成果在线发表于《资源、保护和再利用》。

研究团队通过在全国玉米主产区42个试验点的多年联合试验和综合分析发现,在不额外增加氮肥投入的条件下,种植密度由每公顷6万株增加到7.5万株,平均可增产5.59%。生命周期评价表明,该技术可以显著降低碳、氮排放强度2.2%~10.2%,明显降低低氮盈余。研究还发现,公顷穗数增加是产量增加的关键,增密后收获指数没有变化,生物量增加是产量增加的主要原因。

论文通讯作者、作物所研究员李少昆说,如果全国农户采用该技术,同时结合品种替换,玉米年总产量可达2.9亿吨,接近2030年我国玉米总需求量3.15亿吨的水平,同时提高环境中氮素回收利用率。该研究成果可为我国玉米“藏粮于技”和提质增效生产提供理论参考。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.104913>

山东大学齐鲁医院等

找到新靶点可抑制主动脉夹层/瘤发展

本报讯(记者廖洋)近日,山东大学齐鲁医院急诊科教授陈玉国和徐峰团队研究发现,乙酰胆碱酯酶2通过抑制血管平滑肌细胞表型转化,抑制主动脉夹层/瘤的发展,该成果发表于《欧洲心脏杂志》。

该团队利用高通量RNA测序与生物信息学等研究手段,发现miR-31-5p是乙酰胆碱酯酶2调控主动脉夹层/瘤的重要媒介。乙酰胆碱酯酶2突变后,miR-31-5p表达下调,升高平滑肌细胞中一种促血管平滑肌细胞分化因子的表达,有助于维持平滑肌细胞正常的收缩表型,减少主动脉夹层/瘤的发生。该研究的部分内容,是与山东大学控制科学与工程学院工科团队医工交叉合作完成。

此项研究首次描述了乙酰胆碱酯酶2与主动脉夹层/瘤的关系,并确定乙酰胆碱酯酶2及下游miR-31-5p可作为主动脉夹层/瘤的全新防治靶点,为主动脉夹层/瘤的相关药物开发提供了重要科学思路。

研究进一步扩展了乙酰胆碱酯酶2在心血管系统中的作用,证实ALDH2基因突变除了导致冠心病和消化系统疾病的发病率升高,冠心病急救药物硝酸甘油耐药外,还能对主动脉夹层/瘤起到一定的保护作用,为30%~50%亚洲人群携带乙酰胆碱酯酶2基因突变数千年这一现象提供了可能的理论解释。

同时,该研究表明,组织特异性地调控乙酰胆碱酯酶2及其下游通路,是下一步危急重症心血管病防治药物开发的重要方向,能够最大限度提高心血管病患者的健康效益。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa352>