

# 2011 值得关注的技术：单细胞技术

单细胞或者单分子之类的技术几乎每年都会出现在 Nature Methods 的这一名单中，比如去年的单分子结构分析技术（Single-molecule structure determination）。所谓单细胞技术很好理解，就是相对于群体细胞研究，针对单个细胞的研究技术，由于培养基或者机体中的细胞存在多样性，或者说是异质性，这为许多实验分析造成了障碍。可以说，随着现。

《Nature Methods》盘点 2011 年度技术，选出了最受关注的技术成果：人工核酸酶介导的基因组编辑（genome editing with engineered nucleases）技术。

除了基因组编辑以外，《Nature Methods》也整理出了 2011 年最值得关注的几项技术，分别为：单细胞技术（Single-cell methods）、功能基因组资源（Functional genomic resources）、糖蛋白组学（Glycoproteomics）、单倍体因果突变（Causal mutations in a haploid landscape）、单层光生物成像（Imaging life with thin sheets of light）、非模式生物（Non-model organisms）、光基础电生理学（Light-based electrophysiology）和 RNA 结构（RNA structures）。

其中单细胞或者单分子之类的技术几乎每年都会出现在 Nature Methods 的这一名单中，比如去年的单分子结构分析技术（Single-molecule structure determination）。所谓单细胞技术很好理解，就是相对于群体细胞研究，针对单个细胞的研究技术，由于培养基或者机体中的细胞存在多样性，或者说是异质性，这为许多实验分析造成了障碍。可以说，随着现代生物学的发展，“平均值”这个词已经不能满足我们的需要了，我们要了解细胞之间的差异性。

然而要进行单细胞分析也困难重重，从技术上说也存在几个方面的问题。首先无论是针对一个特

异性大分子，还是在 OMIC 水平上进行分子分析，都存在单细胞提取物数量少，难以分析的困难，这甚至可以说是不可能完成的，因此增加灵敏度势在必行。

除此之外高通量分析也是一个瓶颈，要想获得单细胞分析确切的分析结果，研究人员必须快速而准确的分析多个细胞，这并不容易。另外单细胞分析也常常需要进行多种方式分析，这不仅是由于细胞存在于一种异质性环境汇总，而且也在同一时间，也需要测量多个参数。

不过值得庆幸的是，今年在这些方面都不断有好消息传出，比如质谱流式细胞分析技术，这种技术采用了同位素作为抗体标记，替代荧光探针，从而延伸了流式细胞仪的多元分析能力。这篇题为“Single-Cell Mass Cytometry of Differential Immune and Drug Responses Across a Human Hematopoietic Continuum”的文章由多伦多大学和斯坦福大学完成，他们采用同位素标记抗体，结合质谱分析的方法实现了同时对细胞表面多达一百种标记物的检测。

通常采用的荧光抗体标记细胞表面蛋白结合流式细胞术检测的方法，虽然能实现细胞分选，但只能够同时识别 6-10 种不同颜色的荧光，且还需尽量避免发生荧光重叠。而这项研究通过这个可以称为大量细胞计数法的方法，观察了人类骨髓产生的不同形态细胞中及表面的 34 种物质，不但能正

确归类 10 多种不同类型的免疫细胞，还能观察到各类免疫细胞的内部变化，从而预知可能发生的变化。这将有助于更快更广泛的测量处方药对人体细胞的反应及功效，提前发现细胞病变，研发出针对个人的治疗药物。

另外在基因表达分析研究中，数字逆转录酶 PCR (digital reverse-transcriptase, 生物通译) 技术，结合微流体设备也帮助实现同时监控上百个单细胞中上百个基因的表达。今年的一项研究证明了这一点：Single-cell dissection of transcriptional

heterogeneity in human colon tumors。这项有关肿瘤异质性的研究利用新技术对数百个结肠癌细胞进行了单细胞基因表达分析，由此获得了人类结肠癌异质性图谱。

随着单细胞分析技术越来越多的用于解答生物问题，对于灵敏度和高通量的要求也在不断增加，尤其是在大分子分析方面——这比 DNA 和 RNA 分析的需求更多，而且商业用途的需求也越来越多。