

EBIOTECH

生物通技术周刊



第92期

2012年3月22日

全文下载

[2011值得关注的技术]

单细胞技术
功能基因组资源
糖蛋白组学
RNA结构
光基础电生理学
单倍体因果突变

[新品速递]

测序竞赛升级 两款新品同日推出
Life Tech新测序仪：一天一个基因组
Illumina推出HiSeq 2500测序仪
不止高保真 宝生物新推两款DNV聚合酶
BD推出两款间充质干细胞新品
利用芯片来揭开 lncRNA的秘密
Promega新推出四款蛋白酶
灵动小巧的个人型 NanoDrop上市

[应用指南]

测序解析光合作用背后的机制
罗氏GS Junior助力个性化肿瘤治疗

[行业动态]

安捷伦：2012年继续向亚洲扩张
QIAGEN: 肺结核检测大有潜力
Affymetrix: 挑战与机遇并存

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。

2011 值得关注的技术：功能基因组资源

所谓功能基因组资源 (Functional genomic resources) 就是指对模式生物基因组资源的总结, 包括人、果蝇、线虫、酵母、大鼠、小鼠、斑马鱼、拟南芥菜、水稻等模式生物。而这里尤其指向的是小鼠这一模式生物全基因组水平的操控, 以及其具体基因表型的分析技术。

《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)。

所谓功能基因组资源 (Functional genomic resources) 就是指对模式生物基因组资源的总结, 包括人、果蝇、线虫、酵母、大鼠、小鼠、斑马鱼、拟南芥菜、水稻等模式生物。而这里尤其指向的是小鼠这一模式生物全基因组水平的操控, 以及其具体基因表型的分析技术。

随着测序技术以及功能注释的快速发展, 科学家们现在掌握了所有小鼠基因的序列信息, 不过还缺少对这超过两万个基因实际功能的全面整体了解。要完成这项任务, 不能以单层次的方式, 因此几年前小鼠研究协会就开始了大规模的尝试, 在国

际小鼠敲除研究联盟的帮助下汇集多方资源。其目标就是在一个近交系小鼠: C57BL/6 中完成每个蛋白编码基因的突变, 并产生胚胎干细胞和小鼠品系, 用于科学研究。

2011 年这项研究取得了极大的进展, 研究工具获得了大范围延展, 比如来自 Sanger 研究院的研究人员创建了条件型敲除等位基因, 获得了一种能大批量产生基因突变的新方法。在这篇题为 “A conditional knockout resource for the genome-wide study of mouse gene function” 的文章中, 研究人员在 C57BL/6 胚胎干细胞系中生成了数以千计的条件突变, 适合为进行大规模基因表现型分析的研究工作培育突变小鼠。这种高通量的基因定位方法也适用于大鼠和人的干细胞, 为确定由哺乳动物基因组编码的所有基因的功能提供新平台。

除此之外, 一些集团, 比如欧洲小鼠疾病临床研究集团 (European Mouse Disease Clinic, 生物通译) 就在国际小鼠敲除研究联盟的不同小鼠品系中, 进行了标准表型实验, 不久之后科学家们就能获得近交系小鼠基因功能数据, 下一步就是大鼠, 这些数据将有利于我们更加深入的分析基因功能, 以及疾病中这些基因的具体作用。

17 个关键小鼠基因组

来自英国牛津大学, 剑桥大学韦尔科姆基金会桑格学院等地的研究人员完成了 17 个关键小鼠基

因组的测序工作，为了解功能变异体的分子性质以及实验鼠的系统发生史提出了新见解，这些数据将是新一代功能分析的一个重要资源。

研究人员对来自 17 个关键小鼠基因组（包括大多数常用的内交品系和它们的先祖）的序列进行了分析，发现了广泛的基因变异，为了解功能变异体的分子性质以及实验鼠的系统发生史提供了见解。这些数据将是新一代功能分析的一个重要资源。

另外一篇文章，研究人员描述了 13 个经典内交小鼠品系和 4 个野生型内交小鼠品系基因组中结构变异体的情况，并将它们当中的很多以碱基对的分辨率进行了定位。尽管它们普遍存在，但结构变异体被发现对表现型变异的影响相对较小。

延伸阅读：Nature 公布 17 个关键基因组测序结果

雷特氏综合征模式小鼠

雷特氏综合征是一种罕见的复杂神经系统疾病，多发生于小女孩，患者有快速退化及发展迟缓的现象。如今，研究人员研制出一种经过基因工程改造、携带一种常见于雷特氏患者的变异基因的小鼠，即雷特氏综合征模型小鼠，新成果发表在 12 月在线出版的《自然—神经科学》。

雷特氏综合征是自闭症类群中的一种，与人类甲基化 CPG 结合蛋白 2 (MECP2) 基因的变异有关。尽管携带雷特变异基因的孩子在生命的最初两年发育正常，但之后他们便不能正常发育语言和运动能力，并出现呼吸和认知困难。

Zhaolan Zhou 和同事合作，通过基因工程让小鼠携带上单个变异甲基化 CPG 结合蛋白 2 基因。这种小鼠随后出现了类似雷特氏症患者的发育迟

缓、运动和呼吸困难，以及不正常的神经生物学反应、认知障碍和焦虑等行为，表明这种小鼠可作为研究雷特氏疾病神经基础的模式动物。

创制具有自闭症行为的小鼠

一个可靠的小鼠模型对将来测试也许可以治疗儿童自闭症的药物也是必要的。目前，科研人员要想证实某个特别的基因是否是引起自闭症的基因几乎是不可能的，因为每个病人都可能有数百个损伤性的基因变异；再者，发现足够多的具有相同基因变异的人以做出强有力的统计学上的关联一直是一个障碍。为了绕开这些障碍，科学家们需要仰赖该小鼠模型。但是要制造出具有在自闭症患者中所见的特殊行为问题的小鼠也同样具有挑战性。

Matthew Anderson 及其同事在他们的试验中将目标锁定在一个叫做 Ube3a 的基因上。这个基因位于特别的染色体区域（叫做 15q11-13），过去的研究将该基因与自闭症联系在了一起。Ube3a 本身还被指与安琪儿综合征有关，这是一种与自闭症有着某些相同症状的发育性的疾病。与正常小鼠相比，在小鼠中将 Ube3a 基因的剂量增加 2 倍或 3 倍可在这些小鼠中造成 3 种与自闭症有关的核心行为：社会性互动减少、沟通能力受损以及过度的重复行为。

研究人员认为，某些与神经元沟通有关的缺陷造成了这些小鼠的行为上的改变。尤其值得注意的是，该研究团队在这些小鼠中没有注意到其脑结构有任何的明显改变。还有大量的已发现及有待发现的与自闭症有关的基因会单独地或共同地引起自闭症。

（生物通：张迪）

2011 值得关注的技术：糖蛋白组学

蛋白质组学 (proteomics) 无疑已经成为了功能基因组学研究的重点, 目前已经能够快速准确的提取并鉴定蛋白, 甚至达到了高通量飞克分子量 (fmol) 数量级。但是一个成熟蛋白质的生物学活性需翻译后修饰, 这些修饰对于了解蛋白功能具有十分重要的意义, 其中糖基化修饰是最重要的修饰方式之一, 因此糖蛋白组学 (Glycoproteomics) 应运而生。

《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)。

蛋白质组学 (proteomics) 无疑已经成为了功能基因组学研究的重点, 目前已经能够快速准确的提取并鉴定蛋白, 甚至达到了高通量飞克分子量 (fmol) 数量级。但是一个成熟蛋白质的生物学活性需翻译后修饰, 这些修饰对于了解蛋白功能具有十分重要的意义, 其中糖基化修饰是最重要的修饰方式之一, 因此糖蛋白组学 (Glycoproteomics) 应运而生。

由于糖基化在多种生物学过程中起重要作用, 比如细胞调控, 免疫应答等, 而且更加重要的是这种修饰方式还参与了正常细胞转化为肿瘤细胞的

信号转导过程, 因此科学家们对于糖蛋白组学十分感兴趣, 但是目前这一领域的技术方法却严重缺乏, 尤其是在几个方法学技术方面。

首先作为一个翻译后修饰过程, 糖基化从定义上来说是属于非模板性的, 与其它简单的翻译后修饰, 比如磷酸化不同, 多聚糖结构存在极大的差异, 导致其分析尤为困难。一个简单的蛋白可以有上千种, 上百种不同的多聚糖修饰基团, 而且蛋白糖基化修饰在细胞中丰度低, 自我修饰化学计量数也低。

其次目前糖蛋白组学研究领域, 以及蛋白质组学研究领域常常分属于不同的领域, 糖蛋白组学研究人员分析多聚糖结构, 但忽略了其来源蛋白主体本身, 而蛋白质组学研究人员分析蛋白, 却忽略了其上附着的多聚糖。不过现在科学家们也越来越认识到了整体研究的重要性, 蛋白质组学研究人员近期还报道了利用高通量方法, 检测蛋白糖基化位点的新成果——虽然这还不是多聚糖结构的相关成果。糖蛋白组学研究组也开始集中分析单个蛋白上出现的所有多聚糖结构——虽然这还并不是高通量分析。

质谱技术已经成为了蛋白质组学研究中的一种成熟技术, 也同样在糖蛋白组学中扮演重要角色, 蛋白链和多聚糖链之间存在显著的化学特性差异, 这带来了测序挑战, 但高分辨率质谱分析仪器,

以及一些更先进的片段分析方法能帮助我们，除此之外，质谱分析之前的糖蛋白分离和纯化，以及之后的生物信息学分析也是重要的技术之一。

商业性的相关产品仪器不少，比如赛默飞世尔的 **Thermo Scientific LTQ Orbitrap** 组合式质谱仪在蛋白质组学，即蛋白质及其在生物体系中的结构和功能的大规模研究方面发挥了重要作用，可以说是识别完整蛋白和酶消化蛋白、找到发生化学修饰的蛋白及识别修饰的类型和位点的重要仪器之一。

2011 年糖蛋白组学研究也获得了不少成果，比如研究人员确定了一种能够产生糖蛋白的酶的结构，化学修饰中最频繁的与天冬酰胺相连的糖基化，是由低聚糖转移酶（OST）催化的，这种酶是位于内质网中的一种膜蛋白复合物，研究人员完成了这种酶与一个受体肽形成复合物的细菌 OST 的 X 射线结构测定，为了解酰胺态氮激发和糖基化提供了分子基础，也为糖蛋白和复合糖治疗药物的生成提供了新思路。

2011 值得关注的技术：RNA 结构

虽然 RNA 转录体合成的时候是线性结构，但是其折叠后的结构在细胞生理机制作用中扮演了重要角色。现代生命科学研究表明，RNA 的作用远不止是信使，传递信息，或者作为核糖体中的 RNA 成分。像是 RNA 剪接和编辑，维持端粒，蛋白分泌表达，小分子感应和应答催化，都是近年来发现的 RNA 的新功能。

：《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）。

RNA 结构，尤其是 RNA 转录复合物的结构研究，已经引起了不少科学家们的关注，2011 年 RNA 结构精确分析方法取得了一些重要进展。

虽然 RNA 转录体合成的时候是线性结构，但是其折叠后的结构在细胞生理机制作用中扮演了重要角色。现代生命科学研究表明，RNA 的作用远不止是信使，传递信息，或者作为核糖体中的 RNA 成分。像是 RNA 剪接和编辑，维持端粒，蛋白分泌表达，小分子感应和应答催化，都是近年来发现的 RNA 的新功能。RNA 如何行使这些功能，

是解开许多生物学作用谜题的关键，而要回答这个问题，常常需要依赖于解密 RNA 结构。

但是要了解 RNA 的结构，并不容易，许多 RNAs 保守性不高，其功能不能通过简单的同源筛选就可以发现，因此常常采用的是二级保守结构的公变分析，还可以用于功能三维 RNA 模块的计算机模拟预测。

首先为了解密 RNA 二级结构，研究人员采用了一些高通量的实验方法，2011 年麻省理工大学布罗德学院开发了一种高分辨率新技术，可以瞄准一个特定细胞，研究所有 RNA 的变化过程。通过在极短的时间间隔内给 RNA 拍摄快照，并将这些照片连在一起，不仅能显示出 RNA 的数量变化，还能看到其生命周期中短暂的中间过程。研究小组将这种追踪新生 RNA 生命周期的技术与一种新的测序技术结合，就能计算出 mRNA（信使 RNA，携带遗传信息，在蛋白质合成时充当模板）的数量。

这一新技术的一个关键应用是跟踪如癌症或其他影响到 RNA 生命周期的疾病中的基因突变。过去人们只知道发生了突变，而要看到细胞里分子过程中所发生的突变结果却非常困难。新技术能让研究人员深入透视到细胞内部，看到基因突变如何扰乱了 RNA 的数量水平，反过来又合成了哪种蛋白质。（生物通：万纹）

2011 值得关注的技术：光基础电生理学

光基础电生理学其实是之前获得年度技术称号的光遗传学研究的一个方面，这种以光为基础的电生理学（Light-based electrophysiology）技术是神经生物学家一直希望能获得突破的一个研究领域，因为他们十分了解要在活细胞中，插入检测管，检测电生理性能是多么困难的一件事情，从熟练的研究人员多么受到追捧就可见一斑。

《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）。

其中光基础电生理学其实是之前获得年度技术称号的光遗传学研究的一个方面，这种以光为基础的电生理学（Light-based electrophysiology）技术是神经生物学家一直希望能获得突破的一个研究领域，因为他们十分了解要在活细胞中，插入检测管，检测电生理性能是多么困难的一件事情，从熟练的研究人员多么受到追捧就可见一斑。

目前电压敏感性荧光染料已经成为了分析细胞电生理特性的一个选择，但是即使是这些染料能

快速敏感的检测到神经细胞中的单行为电位，然而仍存在光毒性，以及传递方面的问题，阻碍了这一方法的广泛应用。

不过去年一些研究组还是取得了光基础电生理学技术的一些进展，比如来自日本理化学研究所的研究人员研发了大脑神经研究方面的一种新型光传感器，这种传感器能检测出活体大脑中神经细胞中产生的电子变化，这有助于科学家们实时追踪，研究分析大脑神经活动。

生命现象离不开细胞发挥着各种功能。实时了解细胞间的活动状况是揭开复杂生命谜团和疾病治疗方法获取的重要途径。在保护头盖骨的同时，对处理大脑庞大信息的大量神经细胞活动进行实时性成像是非常困难的。在这篇文章中，研究人员成功开发出能够在活着的大脑内检测出神经细胞中产生的电子变化的光传感器，这种光传感器就是一种电位敏感荧光蛋白：VSFP2.3/2.42。而且研究人员首次在小鼠脑部特定部位遗传性编入这一蛋白，并通过刺激一根胡须后实时记录了产生的神经活动情况。

除此之外，哈佛大学的研究人员还通过分析大肠杆菌的个体细胞中的类似神经元放电那样的尖峰电脉冲，获得了检测某个细菌细胞膜的电压的方

法。这种方法就是他们研制的一种荧光蛋白的鸡尾酒，这种方法可像生物探针那样对个体大肠杆菌活细胞进行电生理测量。

研究人员将这种新的光学传感器称为 **PROPS**。通过这种方法，研究人员惊讶的发现许多细菌细胞会有电光闪烁，有些细胞缓慢地闪烁，有些则快速地闪烁，频率在一赫兹左右。他们还通过一系列的试验并发现，这种电尖峰信号可能与这些细菌细胞中的离子通道的开放有关。这种 **PROPS** 探针将有助于确定在医学、环境和工业中具有重要意义的多种细菌的膜电位或电压的角色。

还有的研究人员通过一种死海微生物的荧光蛋白，开发了追踪大脑电信号的一个新方法——这种蛋白有侵害性和毒性，因此可以跟踪神经元而不伤害它们。

研究人员将这种蛋白作为一个超高速电位感受器，利用古视紫红质-3 (archaerhodopsin-3) 或 **Arch** 作为电子感受器，从中推断电的潜能可能会改变蛋白的颜色，被检测到后可以作为一种电子监控。

(生物通：万纹)

2012 值得关注的技术：单倍体因果突变

高通量测序技术的快速发展将研究焦点从数据获取转移到了数据解读。人类基因组领域的研究人员在初级序列分析方面获得了很大的进步——不仅能针对短片段，单核苷酸多态性，插入缺失进行图谱绘制，甚至可以解析更复杂的结构突变。

《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）。

高通量测序技术的快速发展将研究焦点从数据获取转移到了数据解读。人类基因组领域的研究人员在初级序列分析方面获得了很大的进步——不仅能针对短片段，单核苷酸多态性，插入缺失进行图谱绘制，甚至可以解析更复杂的结构突变。

但是这方面仍然存在两个挑战，第一个是确定单体型——个体基因组中每个染色体中各自的序列，尤其是没有相关基因组信息的情况下。其次是分析所有已发现的突变的功能作用，并从中找到与疾病相关的突变。

2011 年取得了个体单体型基因组分析的一些成果，比如来自马普研究院的 fosmid 克隆高通量测序，以及由斯坦福大学等处的研究人员完成的首个个人单体型分析成果。这篇发表于 Nature Biotechnology 杂志上的成果，与其它文章一道，介绍了几种测定出个人单倍型的新方法，这将可用于揭示某些疾病的遗传原因，并应用于医学诊断。

其中来自华盛顿大学的研究人员在 40 万个碱基增量中对单体型分辨基因组进行了测序。来自斯坦福大学的研究人员对来自单细胞的单倍染色体进行了基因分型。

在第一项研究中，研究人员利用了一个带有 4 万个插入碱基的印度人基因组 DNA fosmid 文库，将其裂解生成了 115 个包含超过 5000 个克隆的混合池。这些混合池 99% 衍生于同源染色体的其中一条染色体序列，每个混合池均覆盖大约 3% 的基因组。在对这些混合池进行测序后研究人员确定了 40 万个碱基的单体型，证实其与目前单体型图计划（HapMap）取得的 99% 的结果相关联。

另外一个研究组取得了一些基础的种群遗传学研究结果，找到了过去在 HapMap 或千人基因组计划中未发现的单体型，并证实其富集于一些新型变异中。此外研究人员还改良了从头基因组组装技术。近期针对个体基因组的鸟枪测序数据揭示了一些从前在参考基因组中未发现的序列。研究人员将

从他们的克隆中获得的读数定位到这些基因序列群中，并针对其来源的 fosmid 库进行了追踪，进而找到了它们的共享位点。此外，研究人员还将一些读数锚定到了从前未曾定位的基因序列群中。

这两种方法的主要差别之一在于前者是利用细菌进行 fosmid 克隆扩增，而后者则主要是在体外进行多重置换扩增（MDA）。

这些研究成果表明在许多基因中存在新突变，分析这些突变将有助于评估它们对于个体的影响。

了解单倍体突变分布还只是第一步，我们还需要更深入的分析这些突变对于人体有何益处——

这正是 Gregory Cooper 和 Jay Shendure 在 *Nat. Rev. Genet.* 上发表的文章中提到的：“一旦杂草被清理干净了，在一堆针中找到自己需要的针就简单了”

在分析蛋白编码序列，和基因组非编码区域潜在突变的时候，也许可以借助于基于序列进化保守性的计算机分析方法，蛋白序列生物化学特性，以及结构信息分析。但是这些方法也仅仅是在候选名单中，我们仍然需要能分析这些突变，以及分子表型的大规模实验方法。

（生物通：万纹）

测序竞赛升级 两款新品同日推出[选购宝典]

测序市场的领头羊 Illumina 公司将推出一款新的测序仪。这个名为 HiSeq 2500 的系统将让研究人员和临床医生能够在大约 24 小时内完成整个基因组的测序，即“一天一个基因组”。而在几小时之前，Illumina 的老对手，Life Technologis 公司也宣布推出了 Ion Proton 测序仪，旨在一天内完成人类基因组的测序，耗资约为 1000 美元。

测序市场的领头羊 Illumina 公司将推出一款新的测序仪。这个名为 HiSeq 2500 的系统将让研究人员和临床医生能够在大约 24 小时内完成整个基因组的测序，即“一天一个基因组”。过去，获得结果的时间还不够快，可谓进入临床的瓶颈，另外一个瓶颈是数据分析。对于研究人员来说能同一天分析数据是测序仪进入临床的关键因素之一。新测序仪能在 24 小时内完成整个基因组的测序，正好解决了这个问题。

这个消息是由 Illumina 公司的首席执行官 Jay Flatley 在摩根大通保健大会上宣布的，而在几小时之前，Illumina 的老对手，Life Technologis 公司也宣布推出了 Ion Proton 测序仪，旨在一天内完成人类基因组的测序，耗资约为 1000 美元。（详细报道：<http://www.ebiotrade.com/newsf/2012-1/2012111113421355.htm>）

自此，两大测序巨头的测序竞赛再次升级。此前三家测序巨头的竞争，使得测序仪读取 DNA 数据的速度越来越快，速度提升之快已经超越了著名的“摩尔法则”对微处理器加速的预测。第一回合中，Illumina 推出的 Genome Analyzer，迅速占领了新一代测序的市场，先拔头筹。相比之下 ABI 推出的 SOLiD 虽然性能强大，可惜在单机高达 50 万美元起步的高端测序仪市场，还是稍晚了一步。ABI 的转机出现在 2010 年，不过当时已不再是

ABI，而是合并之后的 Life Technologies。这年初，Ion Torrent 公司一鸣惊人，推出了一款廉价小巧的半导体测序仪。Ion Torrent 的创始人是 Jonathan M. Rothberg，这个测序领域的传奇人物在 2000-2007 年间创立的 454 公司推出了第一代新一代测序仪，被罗氏收购。2007 年-2010 年他成立 Ion Torrent 公司，几个月后，这家公司被 Life Tech 收购，Rothberg 成为 Life Tech 公司半导体测序部门的领头人。Ion PGM 虽不是第一个上市的个人型测序仪，但因价格低廉、表现出色，获得了很好的市场反应，相比 50 万美元以上级别的超豪华设备，5-10 万美元级别的 Ion PGM 更容易为普通实验室接受，无怪迅速成为当年卖的最快的测序仪。Illumina 随即推出价格在 10 万美元级别的个人型测序仪 MiSeq。

测序规模稍小而价格低廉的个人型测序仪的出现，使得新一代测序技术不再是大型实验室的专享，对于普通规模的实验室来说，这种新技术不再遥不可及。随着新技术在更多实验室的逐渐普及和应用，又进一步深刻地推进了研究方法的变革，随之加速了我们对生命本质的探索。一些过去想都无法想象的研究方法，如今已触手可及--两大巨头在小型测序仪市场上的竞争再次打响，可谓功不可没。

回到正题，这次推出的两款测序仪，同样是一天一个基因组，主要差别有哪些呢？据 Illumina 公司的 Flatley 介绍，HiSeq 2500 的价格将是 74 万美元（美国报价，不适合中国），也可从现有的 HiSeq 2000 升级，费用是 5 万美元。仪器采用两种模式，既可在 27 小时内产生 120 Gb，也可在标准的 HiSeq 运行中产生 600 Gb。HiSeq 2500 显然将延续和扩大 Illumina 在高端测序仪领域的领先优势。

Life Tech 的新仪器 Ion Proton 只需要 15 万美元（2012 年 1 月 Life Tech 网站新闻公布，美国本土报价，不适合中国。有网友补充，15 万美金是主机不带附属设备的，全部买齐大概要 40 万美金。）。虽然目前 Life Tech 还没有提供详细的数据，看来 Ion Proton 在主攻的个人型测序仪市场上将再度掀起热潮，因为在美国 NIH 可能削减经费的形势下，Ion Proton 的价格可能会吸引相当一部分科学家。目前 Ion PGM 的吞吐量从 314 芯片的几十 Mb 到 316 芯片的几百 Mb，以及新上市的 Ion 318 芯片超过 1GB。索取 Ion Proton 测序仪的详细资料

Chad Nusbaum 是 Broad 研究院基因组测序和分析项目的联合主管，他也是 Ion Proton 系统的早期用户。他预期 Ion Proton 系统的价格将是主要卖点。他觉得或许（两者）数据质量会有点差别，但不会太多。Ion Proton 系统的低价格会吸引不少粉丝。对于 Illumina 的新仪器，他认为，速度快当然很好，但成本也是个考虑因素。（以上信息来自福布斯）不过毫无疑问，在高端测序仪市场已经占尽先机的 Illumina 并不会轻易放弃平价测序仪市场，我们期待不久的将来，Illumina 还会再宣布 Miseq 的升级。早买仪器能早出结果早发文章，晚点买呢，或许能买到更先进的版本，但又怕等决定买时人家

已经发表文章了，公布距离真正发售还有点时间，大家还 Hold 不 Hold 得住呢？

一天一个基因组，听上去很美，但也对数据分析提出了更高的挑战。一天一个，分析得过来么？费用如何？之前有专家预测，尽管千元基因组目标的实现指日可待，但对于测序后的数据分析，则可能还要再加两个零。测序仪的不断升级也意味着，另一个数据分析市场的大门敞开了。学生物的将来不学生物信息学恐怕不行了！

耗时十年的人类基因组计划暂且不提。2007 年，当时的 454 生命科学公司对诺奖得主 James Watson 进行了基因组测序，费用不到 100 万美元。短短五年的时间，个人基因组测序费用已降低了 1000 倍。测序技术发展之快，令人惊叹。有网友打趣，也许再过十年去面试的时候，电子简历后面还要附上自己的全基因组序列。

当然，我们也要感谢这些测序公司。它们的良性竞争催生了性能更强、价格更低的新仪器，测序技术已经在深刻地推动着科研领域的变革，也将推动个性化医疗的发展。在过去一年，已有一些病患受益于新一代测序技术。未来，也许我们每一个人都能受益。

（生物通 薄荷）

Life Tech 新测序仪：一天一个基因组 [新品推荐]

在摩根大通保健大会的演讲台上，Life Technologies 的首席执行官 Greg Lucier 介绍，该公司计划在年中推出一款测序仪——Ion Proton 测序仪。这款仪器旨在一天内完成人类基因组的测序，耗资约为 1000 美元。它是新一代的 Ion PGM，美国售价约为 14.9 万美元。

第 30 届摩根大通保健大会（JP Morgan Healthcare Conference 2012）于 1 月 9-12 日在美国旧金山举行，预计约有 8000 名投资者和公司代表出席。各大生物公司的 CEO 将纷纷发表演讲，向投资者说明公司这一年的打算，将推出哪些新产品。生物通也将为大家带来会议的最新情况。

在大会的演讲台上，Life Technologies 的首席执行官 Greg Lucier 介绍，该公司计划在年中推出一款测序仪——Ion Proton 测序仪。这款仪器旨在一天内完成人类基因组的测序，耗资约为 1000 美元。它相当于 Ion PGM 的升级版，美国售价约为 14.9 万美元，Ion PGM 则为 5 万美元（以上均为美国报价，不适用于中国）。另有网友补充，15 万美金是主机不带附属设备的，全部买齐大概要 40 万美金。

到目前为止，人类基因组的测序费用大约是 5000-10000 美元，耗时数周到数月不等。测序仪的售价也普遍较高，在 50 万美元以上，这样，只有那些大型的基因组中心才有机会开展人类基因组测序。

Life Tech 表示，贝勒医学院、耶鲁大学医学院以及 Broad 研究院都签字订购了多台 Ion Proton

测序仪，将成为采用此种技术的首批客户。Lucier 并没有具体说明哪些研究中心是早期试用客户，但他表示，一些大客户已经用过了。

贝勒医学院人类基因组测序中心的主管 Richard Gibbs 表示：“在几年前，1000 美元的基因组测序只是个白日梦。不到一天的千元基因组甚至还未出现，但将改变测序的临床应用。”

耶鲁大学医学院遗传学系的主任 Richard Lifton 博士认为：“成本、速度和准确性是 DNA 测序应用于疾病基因发现和临床的关键因素。Ion Proton 仪器的技术进步有望在科研和临床应用中改变游戏规则。”

该公司称，适用于外显子组测序的 Ion Proton I 芯片将会在 2012 年中上市，而适用于人类全基因组测序的 Ion Proton II 芯片将会在 6 个月之后上市。Lucier 表示，使用新的芯片，外显子组测序的费用将低至 500 美元。另外，新系统能够在 2 小时内完成人类全基因组测序。

对于目前的数据分析瓶颈，新系统也有望打破。Ion Proton 测序仪和 Ion Reporter 分析软件可在一台独立的服务器完成单个基因组的分析，时间

仅需一天，打破了生物信息学的瓶颈，也不需要昂贵的 IT 设施。

Life Tech 的总裁和首席运营官 Mark Stevenson 表示，那些已经购买了 PGM 的客户可以优惠价格升级。不过，他认为 PGM 的用户将继续使用该系统。

Illumina 也与同一天推出了新版本的 HiSeq，它同样将在一天内完成人类全基因组的测序。不

过，对于竞争对手 Illumina，Stevenson 将其喻为昨天的技术。他认为，半导体一直在赢，在测序上，半导体也将胜出。

Life Tech 还表示，Ion PGM 平台将会在今年申请 FDA 许可。在 Ion Proton 发布之前，Life Tech 就已经开始建立临床销售队伍，而这支销售队伍会在 2012 年继续扩大，但 Lucier 没有提供更多的细节。（生物通 余亮）

Illumina 推出 HiSeq 2500 测序仪

[新品推荐]

Illumina 公司今天宣布推出了 HiSeq[®] 2500，这款新一代的测序系统将让研究人员和临床医生能够在大约 24 小时内完成整个基因组的测序，即“一天一个基因组”。HiSeq 2500 充分利用了 HiSeq 2000 和 MiSeq[™] 平台上不断的技术进步。公司同时宣布 MiSeq 通量提高 3 倍。

速度和性能提升为未来的临床应用铺平道路

公司同时宣布 MiSeq 通量提高 3 倍

2012 年 1 月 10 日，来自美国旧金山的消息——Illumina 公司（纳斯达克代码：ILMN）今天宣布推出了 HiSeq[®] 2500，这款新一代的测序系统将让研究人员和临床医生能够在大约 24 小时内完成整个基因组的测序，即“一天一个基因组”。HiSeq 2500 充分利用了 HiSeq 2000 和 MiSeq[™] 平台上不断的技术进步。

Illumina 公司的总裁和首席执行官 Jay Flatley 表示：“一天内对整个基因组测序的能力，以及与 HiSeq 2000 同样高质量的数据，将为研究人员开发医学相关的全基因组应用带来新的机会。有了 HiSeq 2500，在实现我们彻底改变人类医疗保健的愿景上，Illumina 又迈出了重要的一步。”

HiSeq 2500 提供了：

- 无与伦比的速度和灵活性 - 两个模式，让研究人员能够在 27 小时内产生 120 Gb，或在标准的 HiSeq 运行中产生 600 Gb。

- 高质量的数据 - 系统利用久经考验的边合成边测序（SBS）原理，这种原理让 HiSeq 2000 和 MiSeq 系统成为最准确的新一代测序仪。

- 不断扩展的应用 - 让研究人员能够在一天内测序一个人类基因组或 20 个外显子组，或在 5 小时内测序 30 个 RNA 样品。

- 行业领先的简约和易用 - 一体化的簇生成过程实现了与 MiSeq 平台相似的简化流程。

- 可从 HiSeq 2000 升级 - 通过一个简单的现场升级，价格为 50,000 美元。

该公司还宣布了 MiSeq 个人型测序仪的以下性能提升：

- 通量提高三倍 - 每次运行能产生最多 7 Gb，扩展了应用数量，并提高了样品通量。

- 更长更多的读取 - 新的 500 个循环的试剂盒支持 2×250 bp 运行，这样每次运行可产生 1500 万个簇，实现了更准确的小基因组装配和小 RNA 测序项目。

- 更快的运行时间 - 更快的循环时间实现了快速的周转应用，让研究人员能在 2.5 小时内开展微生物鉴定测序。

Flatley 认为：“HiSeq 2500 以及 MiSeq 平台的改进继续证明了我们 SBS 测序原理的上升空间，它带来了新一代测序的革命。这些改进将实现向新市场的扩张，让新一代测序应用更接近临床，并让世界上所有类型的实验室都有机会使用。”

公司预计在 2012 年下半年全面发售 HiSeq 2500。所有 HiSeq 2000 的客户都可以升级。MiSeq 的性能改善将在 2012 年中对所有新客户及现有客户提供。

抢先索取 HiSeq 2500 的资料

关于 Illumina

Illumina (www.illumina.com) 是大规模分析遗传变异和功能的生命科学工具及完整系统的领先开发商、制造商和营销商。我们提供了创新的测

序和阵列型方案，用于基因分型、拷贝数变异分析、甲基化研究、基因表达图谱分析以及 DNA、RNA 和蛋白的低-多重分析。我们还提供了工具和服务，它们能激发客户基因组学和诊断学的进步。我们的技术和产品加速了遗传分析研究及其应用，为分子医学及最终转化成医疗保健铺平道路。

前瞻性声明

本新闻稿中可能包含前瞻性陈述，涉及风险和不确定性。前瞻性陈述包括但不限于，我们关于 MiSeq 性能改善及 HiSeq 2500 的预计发售和上市日期的陈述。重要因素可能导致实际结果与前瞻性陈述有重大差异，这些因素包括开发、制造和推出新产品及服务中固有的挑战，以及在我们提交给美国证券和交易委员会的文件中详述的其它因素，包括我们最近填写的表 10-K 和 10-Q 或在公开电话会议上披露的信息，日期和时间已于之前发布。我们无任何意图或义务在本新闻发布日期之后对这些前瞻性陈述进行更新。

不止高保真 宝生物新推两款 DNA 聚合酶

[新品推荐]

一般说来，高保真 DNA 聚合酶的保真性值得称道，但同时，校验功能又带来了效率低、产量低和扩增慢等问题。俗话说，鱼和熊掌不可兼得。为此，宝生物（Takara）公司推出了两款性能卓越的高保真 DNA 聚合酶。这两款产品不仅保真度高，在扩增效率、特异性和延伸速度上的表现也可圈可点。

宝生物（Takara）公司推出了两款性能卓越的高保真 DNA 聚合酶。这两款产品不仅保真度高，在扩增效率、特异性和延伸速度上的表现也可圈可点。

一般说来，高保真 DNA 聚合酶的保真性值得称道，但同时，校验功能又带来了效率低、产量低和扩增慢等问题。俗话说，鱼和熊掌不可兼得。为此，各大厂家也在不断研发和改进，力争推出功能更强的高保真酶。

宝生物公司曾推出一款兼具高保真性和高扩增效率的 DNA 聚合酶——PrimeSTAR HS DNA 聚合酶。它具有极强的 3' → 5' 核酸外切酶活性而表现出超群的校正功能，同时还具有优于 Taq DNA 聚合酶的高扩增效率。在此基础上，宝生物又推出了 PrimeSTAR Max DNA 聚合酶和 PrimeSTAR GXL DNA 聚合酶。

PrimeSTAR Max DNA 聚合酶不仅兼备了 PrimeSTAR HS DNA 聚合酶所具有的高扩增效率、高灵敏度和高特异性，还是迄今为止延伸速度最快、保真度最高的 DNA 聚合酶之一。

研发人员曾对高 GC 含量、易产生变异的 Tth 基因组 DNA 中任意选择的 10 个区域进行 PCR 扩增，克隆后挑选数个菌落进行测序。其中，使用 PrimeSTAR Max 的扩增产物约为 542,580 个碱基，错配碱基仅为 12 个，错配率为 0.0022%，表现出

极高的保真性。而普通 Pfu DNA 聚合酶的扩增产物为 199,186 个碱基，错配碱基为 13 个，错配率达 0.0065%。数据显示，PrimeSTAR Max 的错配率为 Pfu DNA 聚合酶的三分之一，为 Taq DNA 聚合酶的十八分之一。

此外，PrimeSTAR Max DNA 聚合酶中还特别添加了延伸因子，能提供高效的锚定和延伸，大大缩短了退火和延伸所需的时间。因此，它可用于快速 PCR。当您下游开展克隆和表达分析、结构研究或进化分析，需要高度准确的扩增以及快速的反应时间时，PrimeSTAR Max 是个理想的选择。

当反应中存在过量核酸时，PrimeSTAR Max DNA 聚合酶也适用。在使用常规聚合酶时，反应中的过量核酸通常抑制 PCR 反应，因为非特异性结合限制了有效的聚合酶。而 PrimeSTAR Max DNA 聚合酶能够防止这些抑制，让 PCR 成功率更高。此外，抗体介导的热启动配方带来了更高的特异性。

PrimeSTAR GXL DNA 聚合酶不仅在高保真 PCR 中有杰出的表现，还特别适合长模板以及富有挑战性的模板或反应条件。它名字中的 GXL 就代表了这一层涵义，G 代表富含 GC 的模板，X 代表过量的模板，而 L 则代表长片段（长达 30 kb）的扩增。有了这个酶，再也无需反复优化，可更快获得更佳结果。

PrimeSTAR GXL DNA 聚合酶是在 PrimeSTAR HS DNA 聚合酶的基础上进行改良的。产品中添加了 Takara 独自研发的延伸因子，使 PCR 反应性能有了飞跃性的提高。

它不仅具有非常高的保真性（错配率 0.0062%），还兼备了其他高保真酶所没有的优异的扩增性能，可以扩增 30 kb 的人基因组 DNA、40 kb 的 λ DNA 或者 13.5 kb 的人 cDNA。此外，对于

难以扩增的高 GC 含量模板，它可以方便地获得扩增产物，成功率高，操作简便。

PrimeSTAR Max DNA 聚合酶的价格为 150 元/25 次，500 元/100 次，单次价格在 5 元左右。

PrimeSTAR GXL 则为 280 元/40 次，1200 元/200 次，单次价格在 6 元左右。（生物通 余亮）

BD 推出两款间充质干细胞新品 [新品推荐]

在干细胞领域，BD 生命科学提供了一系列高品质的产品和服务，能满足研究流程中每一步的需求。间充质干细胞（MSC）因其具有多向分化能力而被公认为在干细胞治疗中有着最大的潜能，为此，BD 生命科学也推出了两款间充质干细胞的新产品。

同样在干细胞领域，BD 生命科学提供了一系列高品质的产品和服务，能满足研究流程中每一步的需求。间充质干细胞（MSC）因其具有多向分化能力而被公认为在干细胞治疗中有着最大的潜能，为此，BD 生命科学也推出了两款间充质干细胞的新产品。

MSC 鉴别：BD Stemflow™ hMSC Analysis Kit

一直以来，不同的研究者采用不同的组合对间充质干细胞进行鉴别分析。2006 年，国际细胞治疗协会（ISCT）将其简化并标准化，建议使用细胞表面 Marker 组合来鉴别来源于骨髓的人间充质干细胞。根据此标准，MSC 应当是 CD73、

MSC 扩增：BD Mosaic

BD Mosaic™ 是具有突破性的、新一代的、完整的骨髓间充质干细胞（MSC）扩增系统。和传统方法相比，它具有低成本和高稳定性的优点。BD Mosaic™ 系统（包括培养基、添加物和培养表面）的整体设计简化了工作流程，并提高了生产效率。传代期间无需补充培养基，提高细胞的倍增速度。其无血清配方减小了批间差异和污染隐患，进一步优化了流程并降低风险。

出色的性能和批间稳定性降低了骨髓间充质干细胞扩增的成本，可使您在更短的时间内有信心取得更满意的结果。

BD Mosaic 的特点：

CD90 和 CD105 阳性的，而 CD34、CD45、CD11b 或 CD14、CD19 或 CD79a 及 HLA-DR 呈阴性。

据此，BD 公司率先推出了第一个完全符合 ISCT 标准的间充质干细胞分析试剂盒-BD Stemflow™ hMSC Analysis Kit。这是一个全面分析 MSC 的试剂盒：包括完整的实验流程、全面的试剂、同型对照和补偿对照。它采用模块化人性化设计，同时分析预设的阳性和阴性 Marker，也可方便的按照个人的需求增减 Marker。

MSC 阳性 cocktail（FITC CD90, PerCP-Cy™ 5.5 CD105 和 APC CD73）空出了 PE 通道，以便与试剂盒中提供的阴性 cocktail（PE CD45, PE CD34, PE CD11b, PE CD19 和 PE HLA-DR）共同使用。

- 高效性—细胞倍增速度更快。在 12 天内，细胞可从一百万个增加到十亿个
- 方便性—传代期间无需补充培养基
- 功能性—在整个细胞传代的过程中，都可维持免疫表型、多能性以及抑制 T 细胞的能力
- 经济节约—更低的最小播种密度，3000 个/cm²
- 批次间稳定性—无血清、成分已知
- 品质保证—按照 cGMP 要求生产，并提供药品管理档案（Drug Master File）

利用芯片来揭开 lncRNA 的秘密 [新品推荐]

LncRNA 芯片让您能够在单张芯片上同时分析 lncRNA 和 mRNA 的表达谱。这样，您不仅能够了解差异表达的 lncRNA 和 mRNA，还能清楚它们之间的关联。而全新的启动子芯片则是市场上第一款此类产品，让您能够分析 lncRNA 和 mRNA 中基因启动子上的蛋白结合或甲基化位点。

长链非编码 RNA (lncRNA) 通常被认为是转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子。这样，lncRNA 就与 microRNA、siRNA、piRNA 等小分子 RNA 区分开来。它们本身并不编码蛋白，而是以 RNA 的形式在多种层面上（表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等）调控基因的表达水平。

随着 lncRNA 不断地被发现，人们开始关注 lncRNA 在各种生物学过程以及疾病中所起到的作用。对于这个新兴的研究领域，大家可能有点兴趣，但又不知从何下手。其实可参照 miRNA 的研究流程，借助芯片来研究差异表达的 lncRNA，之后通过 qPCR 或 Northern blot 来验证。接下来就是特定 lncRNA 的功能分析，siRNA 干扰、过表达等等。

Arraystar 是最早提供 LncRNA 芯片服务的公司之一，其国内代理为康成生物公司，提供 Arraystar LncRNA 芯片的全程技术服务。Arraystar 提供了两项突破性的服务，Arraystar LncRNA 表达和启动子芯片，这让它成为该研究领域的领头羊。

LncRNA 芯片让您能够在单张芯片上同时分析 lncRNA 和 mRNA 的表达谱。这样，您不仅能够了解差异表达的 lncRNA 和 mRNA，还能清楚它们之间的关联。而全新的启动子芯片则是市场上第一款此类产品，让您能够分析 lncRNA 和 mRNA 中基因启动子上的蛋白结合或甲基化位点。这两款芯片将协助您找到影响表达水平改变的重要机制。

LncRNA 芯片覆盖所有来自 Refseq、UCSC Known Gene4、NRED、RNAdb 2.0、H-InvDB 7.0 等权威数据库的转录本，并在此基础上收录了相关文献中报道的 lncRNA，相当全面。目前有人、大鼠、小鼠三个物种的产品可供选择。芯片探针为 ~60mer 的长寡核苷酸，这些长寡核苷酸探针在高严谨杂交条件下可得到高灵敏度及高特异性的理想实验结果。同时针对每条序列都设计了多条探针，增加了信号的可靠度。

国内已经有科学家利用 Arraystar 公司的 LncRNA 芯片取得了重大成果。第二军医大学的孙树汉教授课题组利用 LncRNA 芯片对肝癌及癌旁组织进行系统性筛查，发现 lncRNA-HEIH 在乙型肝炎病毒 (HBV) 导致的肝癌 (HCC) 发生中起重要作用，研究成果发表在《Hepatology》杂志上（其中 LncRNA 芯片实验在康成公司完成）。

他们利用芯片对相应的肝癌和癌旁组织的 LncRNA 表达谱进行了比较，找到了一个在癌组织中特异高表达的 LncRNA (lncRNA-HEIH)。结合病人生存时间等临床数据进行关联分析，发现 lncRNA-HEIH 的表达水平可以作为病人生存时间的预测标志，并且与癌症的复发有较高的相关性。这些结果表明，lncRNA-HEIH 有望成为病毒性肝癌的一个新的早期诊断标志或治疗靶点。[实验思路和技术路线详见](#)。（生物通 余亮）

Promega 新推出四款蛋白酶[新品推荐]

Promega 公司近日宣布推出四款新的蛋白酶，包括胃蛋白酶（Pepsin）、弹性蛋白酶（Elastase）、测序级别的 Arg-C 以及嗜热菌蛋白酶（Thermolysin）。这些高品质的蛋白酶是 Promega 市场领先的蛋白样品制备试剂中的最新成员。

Promega 公司近日宣布推出四款新的蛋白酶，包括胃蛋白酶（Pepsin）、弹性蛋白酶（Elastase）、测序级别的 Arg-C 以及嗜热菌蛋白酶（Thermolysin）。这些高品质的蛋白酶是 Promega 市场领先的蛋白样品制备试剂中的最新成员。

这些新的蛋白酶是以冻干粉形式提供的，可重悬于任何缓冲液中。它们的应用包括肽段作图和蛋白鉴定实验，以及翻译后修饰的鉴定。

胃蛋白酶优先切割苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸和色氨酸的羧基端。弹性蛋白酶是一种丝氨酸蛋白酶，有着消化弹性蛋白的独特能力。它优先切割丙氨酸、丝氨酸、缬氨酸、甘氨酸、亮氨酸或异亮氨酸的羧基端。Arg-C 是一种测序级别的肽链内切酶，切割精氨酸残基的羧基端，包括挨着脯氨酸的位点。切割还会发生在赖氨酸残基。在质谱及其他应用中，这三种蛋白酶可单独使用，或与其他酶结合使用。

嗜热菌蛋白酶是一种热稳定的金属蛋白酶，其最佳消化温度在 65-85° C。高的消化温度可替代变性剂，以改善某些耐水解蛋白的消化。嗜热菌蛋白酶优先消化疏水氨基酸亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、丙氨酸和蛋氨酸的氨基端。

Promega 公司为质谱分析提供了多款特色产品，包括“金牌胰蛋白酶”（Trypsin Gold）。胰蛋白酶是丝氨酸蛋白酶，可特异性地切开赖氨酸和精

氨酸残基的羧基端。胰蛋白酶这种严格的特异性是蛋白质鉴定的基础。天然胰蛋白酶易于自我水解，产生假胰蛋白酶，后者特异性较广，含有胰凝乳蛋白酶样活性。这些自我水解产物能产生多余的肽片段，从而干扰质谱检测。

为此，Promega 将猪胰蛋白酶中的赖氨酸残基经过还原甲基化修饰，成为活性高且稳定的分子，抗拒自我水解的性能特别强。通过 TPCK 处理使胰凝乳蛋白酶失活，又进一步提高了胰蛋白酶的特异性。处理过的胰蛋白酶经过亲和层析纯化，制成冻干粉，成为 Trypsin Gold。胰蛋白酶常用于胶内消化。消化产物经纯化和浓缩，然后再进行质谱分析确定分子量，通过数据库搜索，可鉴定分离在胶中的蛋白质。

rLys-C（质谱级）则是在大肠杆菌中表达的重组 Lys-C。与天然的 Lys-C 类似，rLys-C 非常特异地切割赖氨酸残基的 C 末端。即使在蛋白变性条件（如 8M 尿素）下，rLys-C 也能保持蛋白水解活性，从而可用于提高对不易水解的蛋白质的消化。当 pH 值范围在 8-9 时，rLys-C 具有最佳活性。

灵动小巧的个人型 NanoDrop 上市 [新品推荐]

从前，有一款分光光度计，它一上市就惊艳全场。摒弃了那个巨大的比色杯，抛弃了反复稀释、清洗的繁冗过程，只需 1 μ l 样品，10 秒钟即可完成核酸或蛋白浓度的检测。我们在第一次见到它时，都会被它的巧妙设计所吸引。它就是 NanoDrop。

从前，有一款分光光度计，它一上市就惊艳全场。摒弃了那个巨大的比色杯，抛弃了反复稀释、清洗的繁冗过程，只需 1 μ l 样品，10 秒钟即可完成核酸或蛋白浓度的检测。我们在第一次见到它时，都会被它的巧妙设计所吸引。它就是 NanoDrop。

除了大家熟知的 NanoDrop 2000/2000c、NanoDrop 8000 等，NanoDrop 的大家族最近又添了一个新成员——NanoDrop Lite。这是一款体积小



它的占地大小为 16 \times 11.5 cm，比划一下比手机也大不了多少，可以放在抽屉中。虽然体积小，但功能也很强大，可支持各种需要测定核酸或蛋白浓度的研究，包括测序、PCR/qPCR、蛋白分离、抗体生成、HLA 分型等应用。

NanoDrop Lite 同样采用样品滞留技术，将 1 μ l 样本直接加在检测台面上，用两根光纤将样本拉开一点点距离，就形成了检测通路，而不需要其他的容器或检测装置，5 秒内即可实现检测。当检测完成后，只需将样本从检测台面上擦净即可。

与 NanoDrop 2000/2000c 不同，NanoDrop Lite 是一台本地控制的仪器，不能提供全光谱数据。研究人员可在 NanoDrop 2000 或 8000 上获得全光谱数据，在 NanoDrop Lite 上开展常规分析。

NanoDrop Lite 的检测范围包括 4-1500 ng/ μ l 的双链 DNA，0.12-45 mg/ml 的蛋白。至于准确性和重复性，它与 NanoDrop 2000/2000c 是相同的。NanoDrop Lite 可容纳 1.0 - 2.0 μ l 样品。

若你们实验室之前一直是借用其他实验室的分光光度计，那么现在可考虑买一台 NanoDrop Lite 了。至少不用排队，也不用看别人的脸色了，实验效率可大大提高呢。

NanoDrop 2000 分光光度计可显示样品的完整光谱，对核酸和蛋白等样品的纯度进行定量分析和评价。它的检测范围更广，高达 15,000 ng/ μ l，即使是高浓度样品，也无需稀释。另外，利用计算机软件可开展更为复杂的分析。NanoDrop 2000c 除具有这些特性外，并带有内置的比色皿，让用户在分析微量样品的同时也可享受基于比色皿的各种优势，如更高的灵敏度，细胞培养液的分析以及易挥发样品的测量。NanoDrop 8000 则是能够同时测量多达八个样品的全光谱紫外-可见光分光光度计。（生物通 余亮）

测序解析光合作用背后的机制

在近日召开的国际植物和动物基因组大会上，孟山都基因组分析中心的研究人员 Todd Michael 介绍了他们如何利用 Ion PGM 测序仪对玉米石（又名白花景天）这种植物的基因组进行测序。在干旱条件下，这种植物可从标准的 C3 光合作用转换到景天酸代谢（CAM）。

在近日召开的国际植物和动物基因组大会上，孟山都基因组分析中心的研究人员 Todd Michael 介绍了他们如何利用 Ion PGM 测序仪对玉米石（又名白花景天）这种植物的基因组进行测序。

玉米石为多年生草本肉质植物，植株低矮丛生，叶片膨大为卵形或圆筒形。在干旱条件下，这种植物可从标准的 C3 光合作用转换到景天酸代谢（CAM）。景天酸代谢植物晚上开放气孔，吸收 CO₂，经哈奇-斯莱克途径将 CO₂ 固定。早上的时候气孔关闭，避免水分流失过快，同时在叶肉细胞中进行卡尔文循环。研究人员推断，探索这种转换背后的遗传机制可能有助于了解压力应对策略的基础。

为了了解这种转换背后的遗传和基因组特征，研究小组对玉米石的 121 Mb 基因组进行了测序。他们在几天内开展了 20 次 Ion PGM 测序运行，覆盖度约为 45 倍。在校正了序列中的错误并装配了基因组之后，研究小组检出了基因，并与模式生物拟南芥比较后对基因组进行了注释。

除了此次基因组测序，研究人员还对生长在正常条件或干旱条件下 10 天以上的玉米石进行了 RNA 测序，以便寻找干旱时从 C3 向景天酸代谢转换所对应的基因表达改变。

Michael 称，研究人员采集了两个昼夜交替后适应干旱以及浇过水的玉米石植物样本，并对它们

的转录本进行了比较，发现这两种植物中近 1200 个基因有着不同的表达模式。

这些差异表达基因的初步分析表明，在干旱条件下许多基因的表达突然增高，包括至少一个与拟南芥中营养生长和开花抑制相关的基因。另一方面，干旱似乎抑制了细胞壁相关基因的表达。若植物生活在水分充足的条件下，则这些基因高表达，以维持 C3 光合作用，Michael 解释道。

以半导体芯片为核心，Ion PGM 测序仪注定与众不同。在推出以来的 6 个月内，它曾创下多项纪录，包括通量提高了 10 倍，流程成为行业中最快的，并且它是世界上销售最快的测序仪，已发往 40 多个国家。

Ion Torrent 技术使用专有的大规模并行半导体传感器芯片，对 DNA 复制期间产生的氢离子开展实时测定。离子半导体芯片上高密度的孔阵列提供了数百万个单独的反应器，而集成的流体通路让试剂流过整个传感器芯片。这种流体体系、微体系机械设计和半导体技术的独特组合，让我们能够将遗传信息（DNA）直接翻译成数码信息（DNA 序列），快速生成大量的高质量数据。

几天前，Life Tech 还宣布，计划在年中推出 Ion Proton 测序仪，旨在一天内完成人类基因组的测序，耗资约为 1000 美元。千元基因组测序即将拉开帷幕，让我们拭目以待吧。（生物通 余亮）

罗氏 GS Junior 助力个性化肿瘤治疗

[创新技巧]

来自德国人类遗传学和实验室医学中心和 IMG M 实验室的研究人员近日报道，他们利用罗氏 GS Junior 台式测序仪对临床相关的外显子进行测序，鉴定出实体瘤中的基因组变异。他们认为，这种测序方法可轻松扩展到整个编码区，在个性化医疗中有很大的潜力。

来自德国人类遗传学和实验室医学中心和 IMG M 实验室的研究人员近日报道，他们利用罗氏 GS Junior 台式测序仪对临床相关的外显子进行测序，鉴定出实体瘤中的基因组变异。IMG M 实验室多年以来为医疗诊断、药物实验室、科研院校以及生物企业提供测序等高通量平台服务。

他们认为，这种测序方法可轻松扩展到整个编码区，在个性化医疗中有很大的潜力。个性化医疗指针对特定患者群体使用能够对其产生最佳疗效的药物。这是一种具有针对性的治疗方案，考虑到人与人的差别对其疾病的影响。GS Junior 系统所产生的高质量读取实现了遗传变异的全面准确分析。

个性化肿瘤治疗，如特异性靶定肿瘤诱导蛋白的单克隆抗体 (mAb)，需要对个体目的基因的遗传图谱进行精确全面的评估。目前的疗法仅限于一部分相关的肿瘤基因，而新一代测序仪 GS Junior 系统实现了所有相关基因的全面图谱分析。相比之下，传统的毛细管测序技术灵敏度不高，无法检出频率低于 20% 的肿瘤突变，同时，也不够经济高效。

GS Junior 测序系统于 2010 年秋上市，是第一台个人型测序系统，让新一代测序将不再受限于高

由于体积小巧，GS Junior 还被用在野外实验上。六月初，一台 GS Junior 测序仪和 MagNA Pure Compact 核酸纯化系统一起被安装在一艘名叫 Heincke 的研究船上，并开始了一段不同寻常的英国北海海域旅行。让人兴奋的是，这次海洋作业至少发现了四个新物种。

昂的项目经费及苛刻的基础设施。GS Junior 利用罗氏 454 的成熟测序技术，结合 GS FLX Titanium 长读长优势，为项目提供了优化的测序结果，可应用于生物研究的几乎所有领域，包括人类群体遗传学、农业和环境基因组学以及人类健康研究。

IMG M 实验室的首席执行官 Hanns-Georg Klein 博士表示：“个性化肿瘤治疗的未来就在于这种测序方法。通过我们的研究，我们发现，确保肿瘤变异群体的全面分析很关键，包括已知和新颖的突变。”

德国科学家的研究成果突出了 GS Junior 系统在研究复杂肿瘤样品上的价值。长且准确的读取有助于多个肿瘤突变的鉴定，包括结构变异和稀有体细胞突变。

在去年德国爆发大肠杆菌疫情时，GS Junior 系统也派上了大用场。该系统所产生的长读长让英国健康保护局的科学家能够在数小时内将几乎整个基因组装配成一幅全面而详细的基因组图谱。3 个 GS Junior 测序反应，简单几个按钮的 de novo 装配流程，第二天即拿到装配后的结果。

关于更多的测序应用信息，请阅读《罗氏最新测序技术文章汇编》。(生物通 余亮)

安捷伦：2012 年继续向亚洲扩张

第 30 届摩根大通保健大会 (JP Morgan Healthcare Conference 2012) 于 1 月 9-12 日在美国旧金山举行, 预计约有 8000 名投资者和公司代表出席。各大生物公司的 CEO 将纷纷发表演讲, 向投资者说明公司这一年的打算, 将推出哪些新产品。生物通也将为大家带来会议的最新情况。

第 30 届摩根大通保健大会 (JP Morgan Healthcare Conference 2012) 于 1 月 9-12 日在美国旧金山举行, 预计约有 8000 名投资者和公司代表出席。各大生物公司的 CEO 将纷纷发表演讲, 向投资者说明公司这一年的打算, 将推出哪些新产品。生物通也将为大家带来会议的最新情况。

在大会的第一天, 安捷伦、Sigma-Aldrich、Waters 等公司站在了演讲台上。

安捷伦公司的官员再次强调, 公司计划进一步深入科研市场, 该市场目前占安捷伦业务总额的 8%, 同时, 公司将继续向亚洲/太平洋地区扩张, 尤其是中国和印度。

亚洲/太平洋地区的业务额占了安捷伦总收入的 31% 左右, 相比之下, 美洲占了 37%, 而欧洲占了 32%。据该公司生命科学事业部总裁 Nick Roelofs 介绍, 随着中国和印度不断向生命科学领域增加投入, 安捷伦也将增加这些区域的投资, 包括雇佣更多的人。目前安捷伦在亚洲/太平洋地区的员工大约占 17%。

几个月后, 它收购了一家领先的电泳仪器和消耗品公司 Lab901, 并于不久前推出了 2200 TapeStation 自动化电泳系统, 以实现新一代测序流程中样品和文库质量控制的自动化。

而在 12 月份, 安捷伦又收购了两家公司。Halo Genomics 的技术解决了新一代测序中的序列选择

Roelofs 表示, 中国是安捷伦在生命科学上的第二大市场, 预计每年的增长率达 29%, 而印度的年增长率约为 15%。在这些举措中, 公司正在扩张位于印度班加罗尔的生命科学应用研究中心, 另外, 在马来西亚的檳城, 安捷伦正在组建一个 PCR 仪的研发队伍。

谈到公司的终端市场, Roelofs 表示, 他认为科研/政府这一块仍将保持稳定, 因为欧洲和美国政府不愿削减科学资助。他补充到, 对于制药/生物技术, 前景就不太明朗, 因为他们仍然不愿意将资金花在工具和仪器上。

与安捷伦在摩根大通保健大会上发表的演讲一致, 安捷伦在 2011 年就通过战略性收购不断扩张生命科学业务。

它在 2011 年早期收购了生命科学公司 Biocius。这家公司开发用于药物筛选的高通量质谱平台 RaidFire。Biocius 的超高速自动阀门、固相萃取和数据处理系统, 与三重四极杆、飞行时间或 QTOF 质谱仪相结合, 可以极大地提高生物制药分析的样本量。

性 (也称“靶向序列捕获”) 样品制备难题。而 BioSystem Development 目前为安捷伦自动化解决方案业务提供 AssayMAP 色谱柱, 该色谱柱与安捷伦 Bravo 液体处理平台结合用于蛋白质纯化和活性分析工作流程。(生物通 余亮)

QIAGEN: 肺结核检测大有潜力

QIAGEN 的首席执行官 Peer Schatz 在摩根大通保健大会上发表演讲，表示公司将继续加速生产 QIASymphony，并强调了肺结核检测的潜力。Schatz 指出，肺结核检测将是 QIAGEN 的一个主要增长点。尽管大家都比较关注该公司的人乳头瘤病毒检测产品线，但 HPV 检测只占了 QIAGEN 总收入的 15%。

第 30 届摩根大通保健大会（JP Morgan Healthcare Conference 2012）于 1 月 9-12 日在美国旧金山举行，预计约有 8000 名投资者和公司代表出席。各大生物公司的 CEO 将纷纷发表演讲，向投资者说明公司这一年的打算，将推出哪些新产品。生物通也将为大家带来会议的最新情况。

QIAGEN 的首席执行官 Peer Schatz 在周二发表演讲，表示公司将继续加速生产 QIASymphony，并强调了肺结核检测的潜力。

Schatz 认为公司目前仍处于推广 QIASymphony 系统的早期阶段。这一系统于 2010 年 9 月推出，整合了从样本制备到检测的所有步骤，为分子检测设定了新标准。QIAGEN 目前已售出超过 550 台仪器，Schatz 预计 2012 年每季度大约会售出 50 台。

一般来说，客户最初会使用此平台运行一个或两个检测，这样每年将产生约 3 万-5 万美元的收入。但用户很快会更多地使用此平台，转化成“几十万美元”。

Schatz 还指出，肺结核检测将是 QIAGEN 的一个主要增长点。尽管大家都比较关注该公司的人乳头瘤病毒检测产品线，但 HPV 检测只占了 QIAGEN 总收入的 15%。

2011 年 4 月，QIAGEN 以 3.55 亿美元收购了澳大利亚分子诊断公司 Cellestis。这项并购使 QIAGEN 获得疾病筛查与检测的 QuantiFERON® 技术独家使用权。QuantiFERON® 是一项能够比现有其他诊断方法更早发现疾病的专利技术。它能够检测所有血液样本中系统扩增的被测分子，而免疫系统的记忆为这些分子提供信息以供分析。

Cellestis 已将此技术成功应用于潜伏性结核病筛查试剂 QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT)，以及高危性巨细胞病毒筛查试剂 QuantiFERON®-CMV。这两种试剂已经获得监管部门批准并在许多国家进行销售，但仍拥有巨大的潜在市场以待开发。

Schatz 表示，肺结核检测将为公司带来 7 亿-8 亿美元的机会。除了筛查目的，Schatz 还表示这些技术有机会应用于搭配诊断。对于 HPV，他表示公司的目标是扩大到东欧、拉丁美洲和非洲。

几天前，QIAGEN 刚刚宣布，日本监管部门已经批准了该公司的 Therascreen EGFR 突变检测试剂盒，作为针对非小细胞癌症药物的搭配诊断。QIAGEN 的 PCR 型 EGFR 检测确定患者的肿瘤中是否含有 EGFR 突变，以便指导 EGFR 抑制剂的治疗。（生物通 余亮）

Affymetrix: 挑战与机遇并存

Affymetrix 的新总裁 Frank Witney 站在了摩根大通保健大会的演讲台上。他表示, 该公司的管理队伍已做出一定的调整, 加强了商业化、监管和全球市场运作, 并计划从基因表达市场转移到验证市场以及细胞和蛋白分析领域。同时, 公司将作出进一步努力, 扩展到应用市场以及新兴领域, 如中国、印度和巴西。

第 30 届摩根大通保健大会 (JP Morgan Healthcare Conference 2012) 于 1 月 9-12 日在美国旧金山举行, 预计约有 8000 名投资者和公司代表出席。各大生物公司的 CEO 将纷纷发表演讲, 向投资者说明公司这一年的打算, 将推出哪些新产品。生物通也将为大家带来会议的最新情况。

这一次, Affymetrix 的新总裁 Frank Witney 站在了演讲台上。自 Witney 夏天担任 CEO 以来, Affy 已经重组了其业务, 将研发人数削减了 20%, 并通过节约销售、管理和行政费用, 目前已节约成本近 1000 万美元。

该公司的管理队伍也做出一定的调整, 加强了商业化、监管和全球市场运作, 并计划从基因表达市场转移到验证市场以及细胞和蛋白分析领域。Witney 也承认基因表达业务正面临挑战, 预计业务额将大幅下降, 而之前它一度占公司总收入的 40% 以上。

展望未来, Witney 表示公司将作出进一步努力, 扩展到应用市场以及新兴领域, 如中国、印度和巴西, 之前 Affy 做得不够好, 未能很好地占有市场。

之前 Witney 曾表示, 公司的核心策略是靶向细胞遗传学市场, 对此, 他表示十分看好。在去年

第三季度, Affy 推出了 CytoScan HD 芯片, 该产品提供了前所未有的覆盖度和分辨率, 适合拷贝数变异和基因分型研究。Witney 称之为市场上细胞遗传学分析的最佳产品。CytoScan 的临床试验有望在 3 月份开展, 在年中将会向美国 FDA 提交申请。

几个月前, Witney 曾表示, Affy 将介入新一代测序的市场。他认为, 芯片作为一种工具, 能够验证来自新一代测序仪的数据, 特别是该技术的通量可验证测序仪所产生的大量序列。如今, Affy 正在与一些可能的合作伙伴谈判, 将该公司的芯片用于验证。

2011 年 11 月底, Affy 宣布将以 3.30 亿美元收购私人控股的 eBioscience, 以扩大其产品组合并使营收多元化。12 月底, Affy 将这项交易推迟到 1 月。几天前, 交易再次延期, 预计在第一季度末完成。Witney 表示, 一旦交易完成, 它将为公司带来细胞分析和蛋白分析, Affy 认为这是一个快速增长的市场。除此之外, eBioscience 的分子诊断产品线虽小, 但“令人难以置信”。

尽管基因表达业务表现不佳, 但 Affymetrix 公司去年还是获得 2011 年度 Frost & Sullivan 北美产品领袖奖。Frost & Sullivan 授予其奖项, 以表彰其坚定不移地加强其核心的芯片技术, 同时继续关注客户的需求。在接受调查的人员中, 59% 选择 Affymetrix 作为他们首选的芯片供应商。(生物通余亮)