
一次“看清”百万细胞！科学家突破单细胞测序局限

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35148.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

一次“看清”百万细胞！科学家突破单细胞测序局限。在生命科学领域，单细胞测序技术就像一把精密手术刀，让科学家得以剖析每个细胞的分子特征，为深入理解生命的复杂性提供独特视角。然而，现有的单细胞测序技术的局限性往往需要科学家做出取舍：要么漏掉某些细胞，要么抓不住细胞形态。这便导致在应对一些复杂研究场景时，现有技术就如同盲人摸象般看不到细胞所处环境的全貌信息。

北京时间8月22日，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多家机构，在《科学》发布了细胞组学技术Stereo-cell，该技术实现了多模态整合、原位动态捕捉、极限样本兼容、百万级通量等技术突破，打破传统单细胞测序技术局限。

据介绍，该成果将推动单细胞测序摆脱以往只能获取单一分子层面信息的平面解析模式，迈向兼顾多模态信息具备立体洞察能力的脱单时代，将为规模化开展细胞病理、发育与衰老、免疫与疾病、动植物遗传与进化等前沿研究提供强有力的支撑。

一次性捕捉、识别百万个细胞

目前，单细胞研究领域最主流的技术之一是基于液滴微流控的高通量单细胞测序技术。但这种传统的单细胞测序技术存在诸多局限，例如细胞回收率低；无法直接观测细胞形态与形状；对大尺寸细胞解析困难、信息捕获不全；实验批次间的细胞数据差异大等。

在该研究中，研究人员提出的Stereo-cell技术基于高密度DNA纳米球（DNB）阵列芯片，在无需依赖特定设备进行细胞分隔封装的情况下，可直接对细胞进行原位捕获和转录组测序，实现了从百个至百万个量级细胞的无偏捕获，同步解析细胞的转录、蛋白信号与形态学信息。

该芯片以直径仅为220纳米的小球以500纳米的间距密集排列组成，就像纳米级别的‘捕手’，通过静电吸附的方式以捕获细胞，避免了传统方法中因物理限制导致的细胞丢失或变形的问题。文章共同第一作者、华大生命科学研究院副研究员刘畅介绍。

通过结合显微成像及空间定位，Stereo-cell能对所捕获的每一个细胞进行CT扫描和GPS定位，实现对每一个细胞的精准识别，避免了因多个细胞重叠或背景杂乱导致的误判。研究显示，该技术生成的单细胞基因表达谱与传统平台获得的数据高度一致，且细胞类型比例更契合真实情况。

在该项研究中，科研人员利用Stereo-cell技术，在 0.5×0.5 厘米、 6×6 厘米不同尺寸芯片规格上，实现了从百个到百万个量级细胞投入的超宽通量范围，且能够在一次实验中从大规模样本中识别出稀有细胞亚群，即便占比仅0.05%的稀有细胞也能被精准找到，实现大海捞针。此外，Stereo-cell芯片尺寸最大可达到 13×13 厘米，为未来更大细胞通量研究提供了可能。

实时直播细胞动态变化

能否一次性获得细胞的多维度信息，如细胞形态特征、分子类型和功能状态，一直是单细胞研究中的技术难题。研究人员介绍，Stereo-cell整合了荧光染色和抗体标记技术，能同时捕获细胞形态、转录本和细胞表面蛋白，同时识别细胞类型与其功能，相当于给细胞拍一张多模态立体照片。

过去做单细胞测序时，需要做很多验证性实验，例如免疫荧光染色或流式细胞术等，如今我们将这些技术集成在一起。一次实验就能捕获百万数量细胞，并且获取形态、转录和蛋白特征，实现更深度地解析细胞的病理状态。文章共同第一作者、华大生命科学研究院研究员刘传宇表示，Stereo-cell技术将显著推动单细胞组学迈向临床细胞组学，有望在疾病机制研究和临床转化中发挥巨大潜力。

此外，Stereo-cell支持细胞直接在芯片上培养，实现原位动态测序，捕捉基因转录活性变化，并保留空间位置及时序变化信息。在芯片上培养成纤维细胞的研究中，该技术不仅捕获了细胞迁移和纤维化过程中的基因表达变化，还解析了细胞外囊泡的时空分布规律，以及真实物理接触细胞间的互作信号。这为理解细胞间通讯打开了全新视角，极大扩展了单细胞测序研究的边界，如应用于大规模药物筛选和小分子扰动实验等。

研究人员介绍，Stereo-cell还能够解析传统技术难以处理的极限样本。例如，在骨骼肌纤维研究中，Stereo-cell能精准区分不同功能区域的基因表达，揭示肌纤维的空间异质性；在体积较大的卵细胞研究中，Stereo-cell可高通量地原位捕获719个卵母细胞，绘制其从生长到成熟过程中的基因表达变化、染色质形态动态和RNA亚细胞空间分布等。

助力突破生命科学底层理论

在21日举办的成果发布会上，基于Stereo-cell技术平台，百亿细胞联盟（10BC）正式成立，旨在绘制细胞图谱，构建虚拟细胞，深度解码生命底层规律，推动生命科学实现从生物数据储备到智能技术驱动的产业革新。

当前在生命科学领域，我们尚未形成像物理、化学、材料等领域的底层规律性总结，还处在描述性、观察性的阶段。基因组多维解析技术全国重点实验室主任、华大集团首席研究员徐讯说道，随着人工智能技术（AI）的发展，通过整合有效的单细胞数据以构建虚拟细胞模型，实现生命科学底层理论的突破逐渐成为科学界的共识。

今年三月，扎克伯格-陈计划(CZI)宣布启动十亿细胞项目,目标是生成10亿级单细胞数据,加速AI生物模型开发。但该数据集的技术基础仍以上一代单细胞技术为主，缺乏形态与多组织信息。徐讯介绍，Stereo-cell不仅是技术平台，更是新一代生命数据引擎。而基于此平台发起的百亿细胞联盟，将构建包括生命图谱、疾病图谱和扰动响应图谱在内的三大细胞宇宙数据库。他呼吁：欢迎全球科研团队共建共享，共同推动细胞AI大模型与虚拟细胞系统研发，实现从数据到诊疗的系统性跃迁。

在当前的生命科学发展阶段，需要整合更多的信息和数据。单细胞解析的数据如果能覆盖大细胞及细胞间交互作用，甚至精细到亚细胞结构层面。将这些百亿、千亿级别的细胞多维信息进行整合，并借助AI模型进行系统性分析，将极大深化我们对疾病机制的理解，推动重大领域的科学创新，尤其对复杂疾病和慢性病的防控具有深远意义。

上海瑞金医院长三角健康研究院院长曹亚南说道。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adr0475>

作者：刘畅等 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发