



细胞生物信息学及技术

顾宁^{1,2*}, 王方旭¹, 李艳¹, 汤天宇³, 曹晨², 沈艳²

1. 东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096

2. 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 南京 211166

3. 东南大学医学院, 江苏省分子影像与功能影像重点实验室, 南京 210096

*通讯作者, E-mail: guning@seu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-25; 接受日期: 2022-07-18; 网络版发表日期: 2022-09-02

国家自然科学基金(编号: 61821002, 51832001, 92163213)资助项目

摘要 细胞是生命体基本组成单位, 其性状与活动过程直接关乎生命体生理与病理. 近年来, 有关(单)细胞的研究突飞猛进. 细胞命运、操控及其生物医学应用首先必须有细胞信息获取与分析作为支撑, 但由于技术原理与方法等方面还存在许多难以克服的限制, 相关研究亟待突破. 本文简述了细胞生物信息学的由来与分类, 梳理了细胞生物信息获取与分析研究的主要进展, 并对未来的发展趋势与挑战进行了讨论.

关键词 细胞生物信息学, 单细胞分析, 图像处理, 谱学分析, 细胞温度

1 引言

生物信息学是对生物体信息获取分析处理及应用的学科, 近年来得到快速发展, 在基因分析、肿瘤诊疗、农业科学研究等方向展现出广阔的应用前景. 自1985年人类基因组计划开始实施至2004年首个完整人类基因组图谱绘制完成^[1], 研究人员通过大量的基因数据来逐步揭示未知领域. 目前研究热点主要在生物体的蛋白质、基因等层面, 可以被称为分子生物信息学. 生物信息学应包含生物个体从微观到宏观多层次的所有信息, 除分子生物信息学, 还包括细胞生物信息学、器官生物信息学等. 各层次生物信息相互关联, 共同描绘每一个生物个体的所有信息.

细胞是生命体的基本单位, 细胞功能和细胞间的相互作用构成了生命活动, 而疾病会破坏这些过程.

2016年由“麻省理工学院和哈佛大学博德研究所”、“维尔康姆桑格研究所”等机构联合发起了人类细胞图谱计划(Human Cell Atlas, HCA)^[2]. 该计划是继人类基因组计划后又一国际性生物信息学研究合作: 通过技术手段多维度地描绘细胞信息、识别细胞类型, 构建一个包含人体中所有细胞的数据库. 2018年, 我们发起并成功举办了第一届细胞生物信息学国际研讨会(The 1st International Symposium on Cell Bioinformatics, ISCB-1), 旨在为增进细胞生物信息学各领域的学术交流, 寻求纳米技术和细胞基础研究的交叉合作. 2019年, 美国国立卫生研究院(USA National Institutes of Health, NIH)提出人类生物分子图谱计划(Human BioMolecular Atlas Program, HuBMAP), 预计在8年内投入2亿美元以上用于在单细胞分辨率上绘制它们在复杂组织中的空间关系, 并为进一步创造建立人体组

引用格式: Gu N, Wang F, Li Y, Tang T, Cao C, Shen Y. Cell bioinformatics and technology. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1673–1684, doi: [10.1360/SSC-2022-0093](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0093)

组织和器官三维高分辨率数据库提供支持^[3,4]。细胞生物信息得到了越来越多的重视, 已成为生物信息学未来的发展趋势, 将推动人类生物学研究发展, 并在药物研发、疾病诊疗等领域发挥巨大作用。

细胞生物信息学及技术是关于细胞所含信息采集、分析理解及其应用的科学与技术, 包括分子生物信息学的所有内容, 也是组织与器官生物信息学的重要基础。细胞生物信息学不仅包含细胞及其与微环境中系统的生物分子信息, 同时涵盖了细胞及其相关的一切结构、性质及其变化过程所蕴含的信息, 规模巨大且非常复杂。

细胞生物信息学涉及多个学科领域, 包括分子生物学、遗传学、免疫学、生物力学等。如图1所示, 我们归纳了细胞生物信息学包含的内容以及目前研究的细胞信息感测技术。本文重点关注意于细胞信息获取及分析处理技术的国内外研究现状, 并对其未来的发展和挑战进行讨论。

2 细胞信息感测技术研究现状

2.1 单细胞测序技术

目前细胞信息获取的大部分工作主要通过测序技术完成并已获得很大进展, 限于篇幅, 我们只讨论转录组测序前沿单细胞转录组测序和空间转录组测序技术, 其他测序技术因为已有大量文献讨论不在这里赘述^[1,5]。

近15年时间里, 高通量测序深刻地改变了人们对生物学、人类多样性和疾病的理解并被广泛应用于医学、生物学等领域的科学研究^[6]。除了可以量化基因表达外, 转录组测序(RNA-seq)还可以用于发现新的转录本以及检测等位基因特异性表达^[7]。传统转录组测序方法只能获得多细胞转录组数据的平均值从而丢失细胞异质性信息。单细胞转录组测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)是指通过下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)获取单个细胞转录组信息的技术。近年来, 单细胞转录组测序蓬勃发展^[8]。相比较传统转录组测序方法, 单细胞转录组测序技术具有可检测细胞间异质性、可检测少量细胞以及绘制细胞图谱等诸多优势^[9]。scRNA-seq的主要过程包括单细胞悬液制备、细胞裂解、逆转录和cDNA扩增、文库构建排序、单细胞数据分析等^[10]。自2009年

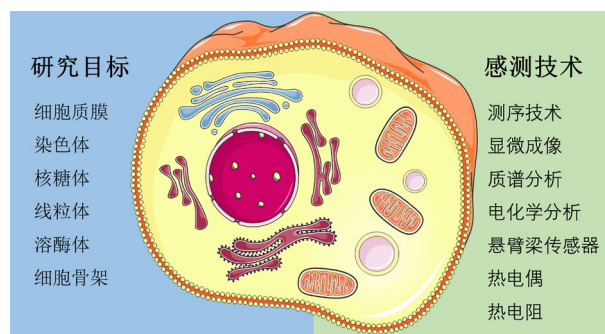


图1 细胞生物信息感测技术(网络版彩图)

Figure 1 Cell biological information detection technology (color online).

汤富酬等^[11]开发了第一个单细胞测序技术以来, 大量单细胞转录组测序方法不断涌现, 本文选择其中比较有代表性的4种方法进行讨论。SMART-Seq利用全长mRNA建库从而提升转录本序列覆盖度, 基因组的全覆盖可以用于可变剪切的检测以及在转录本层面进行全面的变异分析^[12]。SMART-Seq2在SMART-seq基础上使用Oligo-dT primer结合到polyA进行逆转录, 另外SMART-Seq2使用模板转化寡核苷酸(TSO)产生的锁核酸(LNA)作为3'端的最后一个碱基, 由于SMART-Seq2不需要纯化步骤, 从而产量优于SMART-Seq并获得更高的覆盖度^[13]。Macosko团队^[14]将微流体技术引入单细胞转录组测序开发出Drop-seq。Drop-seq利用微流体装备将带有条形码的微珠和细胞装入微小的液滴, 使用该技术科学家可以在12 h内对10000个单细胞进行建库测序, 平均每个细胞只需要6.5美分。10x Genomics单细胞测序技术首先将具有特定DNA片段的凝胶微珠与细胞混悬液中的单个细胞形成油包水混悬液, 油包水混悬液中的mRNA分子通过逆转录得到cDNA, 随后将cDNA分子通过PCR扩增进行建库测序。最后将测序结果根据条形码标签定位至每个细胞以及根据分子标签定位到mRNA片段(图2)^[15]。对于多细胞生物而言, 单独细胞基因表达是按照特定的时间和空间顺序进行, 虽然scRNA-seq揭示了单个细胞的基因表达谱, 但是常规转录组测序和单细胞转录组测序都难以还原细胞的位置信息。空间转录组(spatial transcriptomics)技术将基因表达与组织切片的免疫化学染色图像进行整合, 绘制基因表达的空间位置, 从而获得完整的基因表达图谱^[16]。空间转录组技术具有代表性的是10x公司开发的Visium空间转录组技术, Visium的

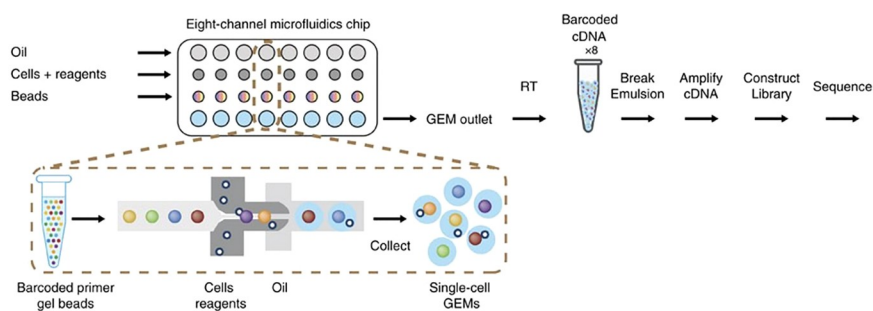


图 2 GemCode技术平台上的scRNA-seq工作流程^[15] (网络版彩图)

Figure 2 scRNA-seq workflow on GemCode technology platform^[15] (color online).

组织捕获区域含有约5000个带有条形码标记的点, 由于组织类型和厚度具有特异性, 每个条形码标记的点可以捕获1~10个细胞不等。Visium技术不仅可以使新鲜冷冻标本, 10x公司2021年推出的Visium FFPE技术还可以处理福尔马林固定、石蜡包埋样本。

2.2 基于显微成像的细胞信息检测

自1665年Hooke首次在植物中发现细胞至今已过去3个世纪, 显微成像技术发展迅速, 分辨率由毫米级提高到纳米级, 使人们能够根据更精细的结构特征研究分析细胞^[17~19]。从细胞图像中可获得大量生物信息, 细胞形态学已越来越多地用于了解细胞生理变化, 如细胞趋化性、细胞表型分析、疾病诊断等^[20~22]。随着计算机图像分析技术的发展, 自动化处理和分析成像方法极大地促进了基于图像信息的生物研究^[23~25]。Cheng等^[26]开发了一种无需荧光标记的细胞分析技术, 通过深度学习的方法分析反射显微镜图像信息, 可在单细胞水平上对DNA等6个荧光靶标准确预测。与现有技术相比, 预测亚细胞结构的准确性提高了三倍。传统的图像分析只是针对静态照片, 近年来对细胞随时间变化的动态影像信息分析受到更多的关注^[27]。Lan等^[28]通过细胞迁移过程中的图像信息研究NIH3T3成纤维细胞的迁移行为和细胞周期之间的关系, 证明了细胞形态和动态亚细胞行为在细胞周期的每个阶段内都是同质的, 但在阶段之间是异质的。

荧光显微镜通过荧光探针增强了显微图像所包含的信息, 因其灵敏度高、特异性强和技术简单而成为生物成像的强大工具。在过去的几十年, 多种类型的荧光检测技术被开发用于亚细胞结构分析、生物分子

检测以及细胞内离子、温度等信息的研究^[29~34]。Bounab等^[35]基于微流控平台开发了一种高通量检测方法, 实现了对数以万计免疫细胞的分泌动力学、活力、内吞性以及表面标志物的同时测量。荧光探针通常采用荧光蛋白、有机分子、荧光纳米颗粒等形式设计, 许多荧光探针具有激发和发射光波长宽的特点, 这导致在多探针使用过程中容易产生相互干扰。Martino等^[36]报道了一种涂有二氧化硅的半导体微腔探针, 其发射波长光谱宽度比普通荧光探针窄100倍, 这一特性极大地降低了探针之间的相互干扰, 实现了对数千个密集标记物的跟踪识别。除探针设计, 荧光显微镜技术也在不断发展, 新技术实现了对传统荧光显微镜难以观察的细胞生理过程的分析。常见的技术有荧光漂白恢复技术(fluorescence recovery after photobleaching, FRAP)、荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)以及荧光寿命成像(fluorescence lifetime imaging microscopy, FLIM), 通过利用特定的荧光特性, 开发适用于特定信息检测的荧光探针^[37~40]。例如, 荧光寿命成像显微镜可被用来研究磷脂酰胆碱前药在细胞内的运输和代谢过程^[41]。

细胞力学测量也是显微成像技术应用方向之一, 通常依靠特殊设计的培养基底, 通过观察细胞对基底形貌产生的影响来获取力学信息。牵引力显微镜(traction force microscopy, TFM)是生物力学研究中常见技术手段, 通过预先设置在培养基底的荧光探针来量化细胞活动过程中微观作用力的大小和方向^[42~44]。TFM的灵敏度主要取决于显微镜的空间和时间分辨率, 由于技术限制, 通过TFM量化活细胞中力产生的动态过程仍然具有挑战性。Barbieri等^[45]将快速二维全内反射荧光超分辨率结构照明显微镜和TFM相结合, 提出一

种新型细胞牵引力测量方法, 将空间分辨率提高了2倍, 时间分辨率提高了10倍. 传统TFM技术只能针对二维表面力学信息分析, Li等^[46]通过结合TFM和散光成像来构建细胞三维力信息, 成功对HeLa细胞和RBL细胞垂直方向力信息进行了观测记录. 除细胞的运动力学信息外, 细胞本身的力学特征也是生物力学研究中关注的重点之一. 原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)属于扫描探针显微镜的一种, 除形貌信息外可对力学信息进行记录, 同时对样品环境要求低, 能够在真空、空气或液体环境中测量, 不受光学衍射限制被广泛用于生物研究^[47-50]. Korayem等^[49]通过AFM对头颈癌细胞系HN-5的物理特性和机械特性进行了特征提取分析, 包括细胞形貌、弹性模量、黏弹性等信息. 研究表明, 癌细胞在不同发展阶段具有不同的机械特性, 这些信息特征提取对在癌细胞识别、细胞行为预测等方面的研究具有重要意义^[51,52].

显微成像技术多领域应用广泛, 除常见的生物信息获取, 细胞磁矩、胞内铁含量等细胞信息同样可通过成像技术分析. 本课题组^[53]在2020年报道了一种可以测量单个细胞磁矩的方法(图3a). 传统磁矩测量工具主要依靠超导量子干涉仪(superconducting quantum interference device, SQUID)、振动样品磁强计(vibrating sample magnetometer, VSM)等工具. 这些方法在细胞生物信息检测领域具有局限性, 无法对活细胞磁矩进行测量^[54]. 本课题组^[53]尝试通过磁场驱动细胞运动并结合摄像与图像分析对活细胞的磁矩进行测量. 在这项工作中, 我们构建了一个梯度磁场来驱动磁性细胞在样品管道中运动, 通过显微镜CCD记录细胞运动轨迹, 提取运动曲线信息计算得到磁矩信息^[53]. 进一步将磁矩数据同SQUID进行比较, 结果高度相关, 证明可以对单个活细胞磁矩进行高精度测量. 在另一项工作中, 我们基于图像信息构建了单细胞内铁含量测定方法: 像素比色法^[55]. 该方法摆脱了铁定量分析对电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)、原子吸收光谱仪等分析仪器的依赖, 通过数字显微镜图像即可实现对细胞内铁含量的分析(图3b). 其测量原理是利用Perls染色法使细胞中的 Fe^{3+} 反应生成普鲁士蓝, 以增强其在可见波长中的光吸收. 之后结合比尔-朗伯定律以及显微成像原理, 构建了定量方法的理论模型并获得了颜色信息和铁质量之间的映射关系. 该方法

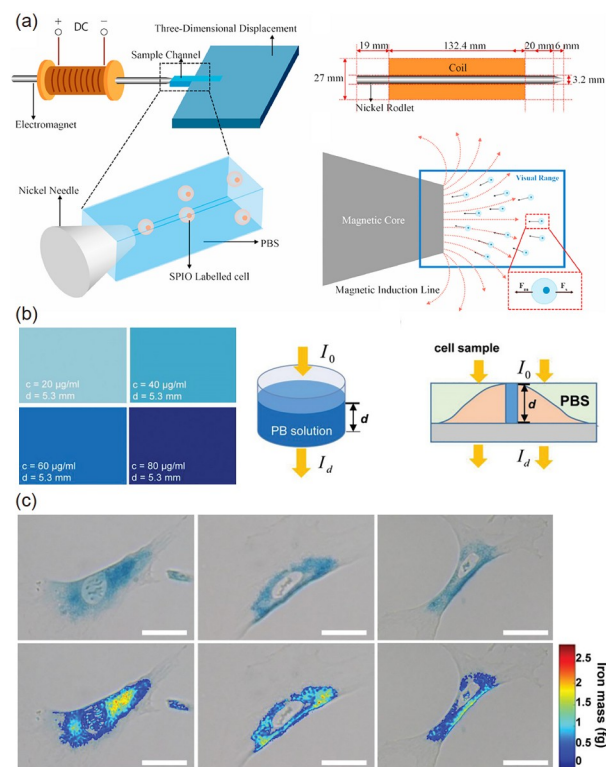


图3 (a) 基于图像分析的细胞磁矩测量系统原理示意图^[53]; (b) 基于图像分析铁含量原理示意图; (c) Perls染色hUC-MSC细胞光学图像(上)以及铁含量分布(下), 标尺: 20 μm ^[55] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic diagram of cell magnetic moment measurement system based on image analysis ^[53]; (b) schematic diagram of iron content measurement based on image analysis; (c) Perls-stained hUC-MSCs (top row) and their iron mass distribution mappings (bottom row), scale bar: 20 μm ^[55] (color online).

实现了单细胞内铁分布成像及定量, 测量精度可达0.01 fg/pixel. 扫描离子电导显微镜(scanning ion conductance microscopy, SICM)是扫描探针显微镜的一种, 用于在生理环境中以纳米级分辨率对活细胞膜进行非侵入性地形测绘, 并已用于监测动态变化的各种细胞活动. 我们基于SICM开发了一种简单的方法来映射表面电荷对比度, 方法是在接近缩回扫描模式(也称为跳跃模式)中直接使用每个像素的离子电流变化. 通过此新型SICM扫描手段检测HeLa细胞的表面形貌与电荷分布信息, 发现在1%二甲基亚砜(DMSO)处理后的细胞膜产生损伤并引起表面电荷变化^[56]. 这种新型细胞膜研究手段有助于加强对细胞行为的理解, 在药物传递、再生修复、癌症治疗等领域具有良好的应用前景.

2.3 谱学分析技术在细胞信息检测中的应用

质谱是一种常见的分析方法, 通过分子量可以对被测样品进行定量鉴定. 其具有优秀的灵敏度、准确度, 在生物、环境、工业、食品等领域广泛应用^[57]. 在单细胞信息检测应用当中, 质谱流式细胞术是技术发展方向之一. 它是一种将流式细胞术与电感耦合等离子体飞行时间质谱相结合的分析方法, 解决了荧光光谱重叠带来的标记限制, 通过质谱分析的方法使用多种外源细胞元素的稳定同位素作为报告基因, 显示出最小的光谱重叠, 并且不需要检测通道之间的补偿^[58]. Dang等^[59]报道了一种基于纳米金属有机框架的新结构质量标签, 用于质谱流式细胞术中的多参数和敏感单细胞生物标志物检测, 证明了抗体功能化纳米金属有机框架作为新结构质量标签用于质谱流式细胞术单细胞分辨率生物标志物检测的可行性和优越性, 为单细胞免疫分析、低丰度抗原检测开辟了可能性. 质谱流式细胞术依赖于抗体标记, 尽管一些高度特异性和经过充分验证的抗体可用于分析许多细胞中的一些蛋白质, 但当前一代单细胞蛋白质分析方法的低特异性和有限的通量对理解单个蛋白质的相互作用和功能提出了挑战^[60]. 这些挑战可在不使用抗体条件下通过质谱分析单细胞的新兴技术得到解决^[61,62].

拉曼光谱是了解复杂基质中单细胞生物活性的一种有效的无标记方法, 在生物分子表征、癌细胞识别、代谢分析、温度测量等领域均有应用^[63-67]. 在生物应用中的增强拉曼技术主要有表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)、尖端增强拉曼光谱(tip-enhanced Raman spectroscopy, TERS)和相干拉曼散射(coherent Raman scattering, CRS). SERS利用某些金属纳米粒子的表面等离子体共振增强正常拉曼中相对较弱的拉曼信号, 从而提高灵敏度和准确性^[68]. SERS的多功能性高度依赖于纳米颗粒, 而金属纳米颗粒结构的不可重现性, 阻碍了其在复杂生物基质中的定量应用^[69]. TERS将拉曼光谱与扫描探针显微技术相结合, 通过尖锐的金属或金属化等离子活性尖端局部增强来自尖端顶点附近小体积样品的拉曼信号^[70]. TERS技术在空间分辨率上突破了检测光衍射极限的限制, 但是该技术仍然存在一些重要的缺陷, 如表面形态的低可控性和尖端的可重复性. CRS技术则在时间分辨率上对拉曼检测进行了增强, 比自

发拉曼显微镜快 $10^4 \sim 10^6$ 倍^[71,72]. 高时空分辨率和高灵敏度使得CRS在检测细胞小分子摄取、分布、代谢等信息中具有巨大优势^[73,74].

2.4 电化学分析技术在细胞信息检测中的应用

电化学分析系统通常具有两个或三个电极, 通过电位、电流、电阻等参数变化对被测样品进行分析. 传统电化学分析主要应用于宏观样品测量, 难以实现对细胞或亚细胞结构信息的获取. 当前纳米电化学已成为单细胞分析最重要的技术之一, 纳米尺寸的化学传感器可以很容易地用于探测组织、单个生物细胞甚至更小范围内的化学事件^[75,76]. Pan等^[77]在微纳探针的尖端设计了一个电化学检测器, 用于分离并分析其中的蛋白质活性, 成功实现了对活细胞单个溶酶体中蛋白质活性的量化. Yu等^[78]报道了通过双电极构建了实时监测细胞质微黏度的方法. 他们使用与膜片钳系统集成的双纳米移液器靶向单个活细胞, 通过纳米系统的稳定离子响应可以提供细胞黏度状态信息的电化学读数.

电化学分析在细胞信息采集应用的另一个发展方向是将微纳探针和扫描探针显微镜相结合. 单细胞扫描电化学显微镜(scanning electrochemical microscopy, SECM)是一种经典的电化学分析方法, 它在单个细胞表面通过精确尖端位置使用微纳电极并测量电流以获得空间分辨的电化学信号, 应用于细胞生理学的几个组成部分, 如形态、代谢、释放和摄取^[79]. 由于在纳米电极下检测到的目标分子数量很少, 高质量成像仍是SECM所面临的挑战. Takahashi等^[80]提出一种电压切换模式SECM可同时进行形貌和电化学通量测量, 该方法可靠性强, 不需要对电极进行特殊修改来控制距离, 并可基于此技术使A431细胞上的膜蛋白和来自PC12细胞的神经递质可视化. 在SECM实验中, 整体分析时间取决于扫描算法、扫描速度、采样点数量以及距离等因素. Shi等^[81]设计了一种可编程的SECM测量方式并与单细胞捕获微流体装置相结合, 允许尖端仅扫描微孔捕获的单个细胞的中心, 从而跳过行之间的空白区域, 极大地提升了分析效率.

2.5 基于电磁变化的细胞信息传感器

悬臂梁是微机电系统(micro-electro-mechanical system, MEMS)传感器中常见的结构. 在细胞信息检测

领域, 它的一个典型应用是作为AFM显微镜探针测量力学信息. 除此之外, 悬臂梁传感器通过与MEMS结合被用于DNA、病毒、磁场、蛋白、细胞温度等信息测量^[82~86]. 一般来说, 由微悬臂梁表面的相互作用引起的表面应力增加会提高信噪比, 从而提高微悬臂梁传感器的灵敏度和可靠性^[87]. Zhao等^[88]基于此策略通过修改传感器上的受体配置来改善表面应力信号的增加, 在同一传感器上将孔雀石绿的检测限提高了一个数量级.

巨磁阻(giant magneto-resistance, GMR)效应是Fert等^[89]于1988年首次从由交替的铁磁和非磁导电层组成的多层结构中发现的. GMR传感器基于GMR效应, 微小的磁场改变可使其电阻值发生变化. 通过磁性纳米颗粒标记, GMR可以对多种细胞生物信息进行检测^[90,91]. 在外加磁场的作用下这些被捕获的磁性纳米颗粒产生的杂散场会干扰GMR生物传感器自由层的局部磁化, 从而导致传感器的电阻发生变化, 实现对目标分析物的定量检测. Bayin等^[92]开发了一种基于GMR传感系统的横向流动免疫分析方法, 用于定量检测抗SARS-CoV-2 IgM和IgG. 该方法无需大型仪器设备, 可在10 min内获得可靠的检测结果, IgM和IgG的检测限分别可达10和5 ng/mL, 对于帮助医生了解患者的感染史并提供治疗非常有意义.

温度是生命过程中的一个重要因素, 热能传递参与生物体内的所有生理活动并表现为温度的变化. 目前对于细胞温度测量的方法主要依靠纳米荧光材料, 基于光学信号变化获取温度信息. 相比较于荧光探针, 基于热电偶、热电阻原理的电学温度传感器不受光漂白、离子干扰等因素影响, 获取数据更加稳定可靠^[93~95]. 1821年, 物理学家托马斯·塞贝克(Thomas Seebeck)发现, 当两种不同金属的两端连接形成电路时, 两种金属连接端的温差会在电路中产生电流. 塞贝克效应是指两种金属形成的电路中的热电势与接触点的温差成正比, 其比值称为塞贝克系数. 热电偶温度传感器通过检测两个导体产生的塞贝克效应来转换温度. 本课题组一直关注细胞温度信息测量技术的发展, 并开发了基于热电偶、热电阻原理的传感器用于细胞测温. 2011年, 我们报道了一种夹层结构的微型热电偶探针(图4), 该探针由钨(W)衬底、聚氨酯(PU)绝缘层和铂(Pt)膜组成^[96]. 该探针足够小, 可以插入细胞中, 并在校准后具有高灵敏度, 塞贝克系数从4.6到10.2 $\mu\text{V}/^\circ\text{C}$

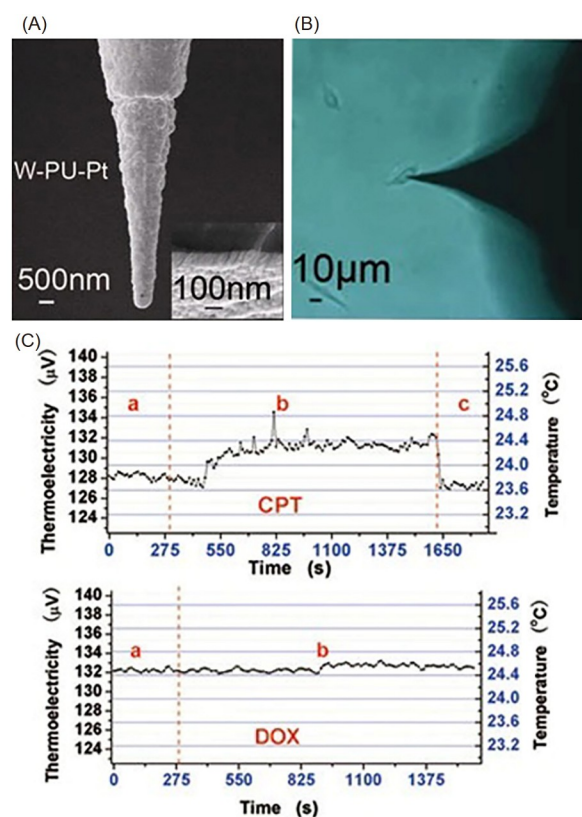


图4 热电偶探针用于细胞温度测量^[96]. (A) 热电偶探针扫描电子显微镜图像; (B) 热电偶探针插入活体U251细胞光学图像; (C) U251细胞在药物作用后温度变化曲线, 上图药物为喜树碱, 下图药物为阿霉素(网络版彩图)

Figure 4 Thermocouple probe for cell temperature measurement^[96]. (A) Scanning electron microscope image of thermocouple probe. (B) The optical image of the thermocouple probe inserted into U251 cells *in vivo*. (C) The temperature change curve of U251 cells after drug action. Upper panel is camptothecin, and lower panel is doxorubicin (color online).

(从0到90 $^\circ\text{C}$). 通过对热电偶的标定, 发现当铂膜厚度达到100 nm时, 探针的温度热电曲线与宏观热电偶的温度热电曲线高度一致, 在厚度小于100 nm时, 塞贝克系数出现下降. 我们通过微操作系统控制热电偶探针插入U251细胞, 观察到在喜树碱的作用下细胞温度显著升高, 使用微纳探针在细胞内观察到药物刺激产生温度变化. 在另一项工作中, 我们使用热电偶探针研究了MLE-12细胞在不同药物炎症模型中的温度曲线, 发现在不同的药物刺激下, 温度曲线表现出不同的特征^[97,98]. 热电偶探针的尖端形貌影响着温度检测性能, 塞贝克系数随着热电偶尺寸的减小而减小, 微纳探针的一致性始终是一个挑战^[99]. 我们研究了具

有不同外观或可控轮廓的扫描探针显微镜尖端的制造方法, 通过将软件反馈回路与硬件反馈回路相结合, 提出了一种灵活且通用的控制方法, 实现了可控形貌的热电偶探针批量生产^[100].

另一方面, 本课题组基于热电阻式温度传感器设计了多细胞温度测量方法. 我们选用铂电阻作为温度传感器, 它是一种常见的标准温度参考传感器, 在较大的温度范围内可以保持电阻和温度之间的函数关系高度拟合, 并且具有较高的可重复性, 可以在长时间内保持低温度漂移. 我们准备了一套测量系统, 其中传感器和检测电路均可放置在细胞培养箱中用以维持细胞正常生长所需的环境, 温度数据通过蓝牙模块实时传输到电脑上^[101]. 这种在维持细胞正常生长状态下测量温度的方法可能会在药物研究中更有意义. 基于此系统我们研究了甲状腺激素对神经干细胞温度的影响, 并探究了中医寒热理论和细胞温度响应之间的关联^[102,103].

3 细胞生物信息分析与处理

随着细胞信息高通量检测技术的发展, 大量细胞相关数据产生, 如DNA、蛋白质、图像信息等, 旨在对细胞生命活动进行量化表征. 这些数据通常过于庞大以至于依靠人力难以对其进行分析处理, 而利用人工智能(artificial intelligence, AI)技术不仅能够处理人类大脑难以完成的任务, 还可以通过训练的方式不断自我完善. 这类技术在基因组学^[104]、转录组学^[105]、蛋白质组学^[106]、代谢组学^[107]等领域已有广泛应用, 为疾病筛查识别、精准医疗提供强有力工具. 2018年, Zhou等^[108]开发了一个基于深度学习的框架ExPecto, 其可以于DNA序列从头开始准确预测突变的组织特异性转录效应, 包括那些罕见或未观察到的突变. 它从200种人体组织和细胞类型中获得的多个组学数据上进行训练, 以预测基因序列变异对基因表达和细胞类型特异性的影响. 在最近一项工作中, Rives等^[109]在2.5亿个蛋白质序列中的860亿个氨基酸上训练了一个转换器. 这种无监督的预训练模型提供了蛋白质结构的多尺度表示, 包含有关二级和三级链组织、同源性、接触和突变效应的信息. 该模型具有广泛应用前景, 如生成新序列和设计功能蛋白质.

显微镜作为生命科学的中心方法, 可在细胞生命

全周期获取大量定性/定量的图像数据. 海量图像数据为基础生物学、高通量药物筛选、数字病理等领域提供了更多的科学依据. 基于图像的分类方法结合免疫染色或谱系追踪等基础细胞研究方法, 允许以很少的成本对大量细胞进行形态分析和筛选, 从而对细胞的生物学行为以及临床应用如癌症筛选、药物鉴定等有重要意义^[110]. 与复杂、耗时且成本高昂的传统遗传和表观遗传工作流程相比, 获取和分析细胞图像是一个相对简单且经济的过程, 能提供前所未有的数据吞吐量, 且高通量生物技术的筛选允许在各种情况下量化动态细胞的表型变化. 利用人工智能(artificial intelligence, AI)技术可从大数据中获取高通量的特征, 并利用此类信息进行决策. Bray等^[111]在2016年研究了一种“细胞绘画”的算法, 基于6种荧光染色和5种成像通道, 提取约1500种形态特征, 并应用于许多生物学问题, 包括识别与疾病相关的细胞表型特征、筛选药物的潜在应用等. “细胞绘画”的方法基于形态学分析, 比基于结构多样性或高通量基因表达多样性的筛选更为快速有效, 且能在单细胞水平获得从而解决细胞亚群变化的能力, 能够捕获更为广泛的生物性能多样性. 由于染色的多样性, 可在较好地消除细胞染色差异的同时也大大降低每个样品的成本. 自“细胞绘画”方法出现以来, 深度学习在细胞图像分类中的应用逐渐趋于广泛, 可包括基础生物学研究及临床问题探讨. 近年来, 深度学习飞速发展, 其主要优势为自动进行特征编码和解码, 可从大量数据中获得关键特征, 这对于细胞的图像分析是新机遇. 深度学习在细胞图像分类的应用主要基于形态学识别, 测量的特征主要包括细胞大小、位置、结构形状、染色强度、纹理模式等, 包括细胞之间的邻接关系, 从而描述表征细胞之间的异质性, 研究对象包括干细胞、血细胞在内的多种细胞. Guan等^[112]基于深度学习而开发RandNet研究了人类胚胎干细胞(hESC)的自动化分类及状态判断, 这是一种具有自动编码的特征提取器, 可将hESC分类为六种不同类型, 即细胞簇、细胞碎片、未附着的细胞、附着的细胞、动态泡状细胞及凋亡泡状细胞. 该方法准确率可达97%, 且训练成本非常低, 可以作为新数据注释的工具, 节省大量的体力劳动时间. 深度学习通过细胞图像分类在血液病及癌症的临床鉴别中也发挥了不容小觑的作用. Vununu等^[113]使用无监督学习范式对人类2型上皮细胞(Hep-2)图像进行自动化特征提取和分类, 利

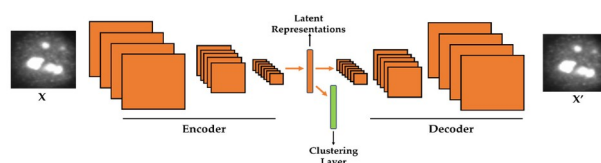


图 5 卷积自动编码器中嵌入了一个聚类层, 以学习如何对潜在表征进行聚类. X 是原始细胞图像, X' 是重建后图像^[113] (网络版彩图)

Figure 5 A clustering layer is embedded in the convolutional autoencoder in order to learn how to cluster the latent representations. X is the original cellular image and X' is the reconstruction ^[113] (color online).

用深度卷积自动编码器进行特征提取, 嵌入聚类层动态区分特征, 从而避免任何需要标记的情况(图5). 此方法改进了前人的监督学习方法而大大节省了手标注释的时间, 被证明有效, 且准确性与监督方法相当, 在处理大量数据时有更好的应用前景. 以上研究为进一步发展深度学习在细胞信息检测方面的应用奠定了基础, 可将其应用于细胞系鉴定的自动化, 形成一种易于使用的方法, 作为短串联重复序列分析的补充, 使常规监测细胞系的身份包括等基因细胞系成为可能, 而在这之前并没有好的方法区分等基因细胞系^[114].

4 亟待深入研究的问题

细胞在生物体整个发育和疾病过程中, 其形式和功能具有显著的多样性. 早期细胞信息检测技术产生的结果往往是由收集到的几百至上万细胞的平均数据获得, 由于细胞异质性的存在, 这样的数据无法体现出细胞的全部信息. 随着检测技术的发展与进步, 单细胞测量技术得到快速发展, 对于细胞生物信息的检测收集也逐渐丰富. 许多技术虽然仍在实验室研究阶段, 但已展示出未来巨大的发展潜力. 可以看到, 在细胞信息检测领域, 检测技术在追求精度提升的同时也在向着高通量、原位无损测量等方向发展. 此外, 一些多技术联用的方法, 同步对多种类型细胞数据进行检

测将会获得更有意义的信息. 在信息处理领域, 基于数据驱动的信息发掘也将是未来的发展趋势之一. 随着细胞信息数据量提升, 通过AI大数据分析寻找不同类型数据间的关联, 从数据角度发掘未知的信息.

另一方面, 通过细胞信息来完整描述细胞将是未来的一大挑战. 目前大多数检测方式只收集单一方面的数据, 这些数据与疾病或者细胞部分生理活动相关, 但并不能完整地表示细胞所处状态. 如何多方面地收集细胞信息数据来对其进行描述, 包括对细胞的鉴定识别、细胞状态分析以及对未来生理活动做出预测, 仍是一项艰巨的任务. 通过RNA测序进行的单细胞分析已经开始追踪细胞谱系并发现了被认为是同质细胞内的生理相关差异. 尽管取得了这一令人兴奋的进展, 但RNA水平不足以表征和理解转录后调控产生的生物学功能^[115].

5 总结

本文从检测技术角度回顾了近年来细胞生物信息学的发展现状, 细胞信息的重要性在近年来得到了更多的重视, 检测技术的进步也使得人们对细胞的了解更加全面. 相信在不久的将来细胞生物信息学将帮助我们了解更多的生命奥秘, 并在药物研发、疾病诊疗等领域做出巨大贡献.

致谢 本文得到东南大学生物科学与医学工程学院博士生叶德文、吴临远以及南京医科大学生物医学工程与信息学院陈峰博士的修改意见和建议, 在此一并致谢.

参考文献

- 1 Pennisi E. *Science*, 2022, 376: 15–16
- 2 Regev A, Teichmann SA, Lander ES, Amit I, Benoist C, Birney E, Bodenmiller B, Campbell P, Carninci P, Clatworthy M, Clevers H, Deplancke B, Dunham I, Eberwine J, Eils R, Enard W, Farmer A, Fugger L, Göttgens B, Hacohen N, Haniffa M, Hemberg M, Kim S,

- Klenerman P, Kriegstein A, Lein E, Linnarsson S, Lundberg E, Lundeberg J, Majumder P, Marioni JC, Merad M, Mhlanga M, Nawijn M, Netea M, Nolan G, Pe'er D, Phillipakis A, Ponting CP, Quake S, Reik W, Rozenblatt-Rosen O, Sanes J, Satija R, Schumacher TN, Shalek A, Shapiro E, Sharma P, Shin JW, Stegle O, Stratton M, Stubbington MJT, Theis FJ, Uhlen M, van Oudenaarden A, Wagner A, Watt F, Weissman J, Wold B, Xavier R, Yosef N. *eLife*, 2017, 6: e27041
- 3 Snyder MP, Lin S, Posgai A, Atkinson M, Regev A, Rood J, Rozenblatt-Rosen O, Gaffney L, Hupalowska A, Satija R, Gehlenborg N, Shendure J, Laskin J, Harbury P, Nystrom NA, Silverstein JC, Bar-Joseph Z, Zhang K, Börner K, Lin Y, Conroy R, Procaccini D, Roy AL, Pillai A, Brown M, Galis ZS, Cai L, Shendure J, Trapnell C, Lin S, Jackson D, Snyder MP, Nolan G, Greenleaf WJ, Lin Y, Plevritis S, Ahadi S, Nevins SA, Lee H, Schuerch CM, Black S, Venkataaraman VG, Esplin E, Horning A, Bahmani A, Zhang K, Sun X, Jain S, Hagood J, Pryhuber G, Kharchenko P, Atkinson M, Bodenmiller B, Brusko T, Clare-Salzler M, Nick H, Otto K, Posgai A, Wasserfall C, Jorgensen M, Brusko M, Maffioletti S, Caprioli RM, Spraggins JM, Gutierrez D, Patterson NH, Neumann EK, Harris R, deCaestecker M, Fogo AB, van de Plas R, Lau K, Cai L, Yuan GC, Zhu Q, Dries R, Yin P, Saka SK, Kishi JY, Wang Y, Goldaracena I, Laskin J, Ye DH, Burnum-Johnson KE, Piehowski PD, Ansong C, Zhu Y, Harbury P, Desai T, Mulye J, Chou P, Nagendran M, Bar-Joseph Z, Teichmann SA, Paten B, Murphy RF, Ma J, Kiselev VY, Kingsford C, Ricarte A, Keays M, Akoju SA, Ruffalo M, Gehlenborg N, Kharchenko P, Vella M, McCallum C, Börner K, Cross LE, Friedman SH, Heiland R, Herr Ii B, Macklin P, Quardokus EM, Record L, Sluka JP, Weber GM, Nystrom NA, Silverstein JC, Blood PD, Ropelewski AJ, Shirey WE, Scibek RM, Mabee P, Lenhardt WC, Robasky K, Michailidis S, Satija R, Marioni J, Regev A, Butler A, Stuart T, Fisher E, Ghazanfar S, Rood J, Gaffney L, Eraslan G, Biancalani T, Vaishnav ED, Conroy R, Procaccini D, Roy A, Pillai A, Brown M, Galis Z, Srinivas P, Pawlyk A, Sechi S, Wilder E, Anderson J. *Nature*, 2019, 574: 187–192
 - 4 Pennisi E. *Science*, 2019, doi: 10.1126/science.aaz8281
 - 5 Schwartzman O, Tanay A. *Nat Rev Genet*, 2015, 16: 716–726
 - 6 Reuter JA, Spacek DV, Snyder MP. *Mol Cell*, 2015, 58: 586–597
 - 7 Kukurba KR, Montgomery SB. *Cold Spring Harb Protoc*, 2015, 2015: 084970
 - 8 Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, Sinha R, Gillich A, Sit RV, Chang S, Conley SD, Mori Y, Seita J, Berry GJ, Shrager JB, Metzger RJ, Kuo CS, Neff N, Weissman IL, Quake SR, Krasnow MA. *Nature*, 2020, 587: 619–625
 - 9 Eberwine J, Sul JY, Bartfai T, Kim J. *Nat Methods*, 2014, 11: 25–27
 - 10 Svensson V, Natarajan KN, Ly LH, Miragaia RJ, Labalette C, Macaulay IC, Cvejic A, Teichmann SA. *Nat Methods*, 2017, 14: 381–387
 - 11 Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, Wang X, Bodeau J, Tuch BB, Siddiqui A, Lao K, Surani MA. *Nat Methods*, 2009, 6: 377–382
 - 12 Ramsköld D, Luo S, Wang YC, Li R, Deng Q, Faridani OR, Daniels GA, Khrebukova I, Loring JF, Laurent LC, Schroth GP, Sandberg R. *Nat Biotechnol*, 2012, 30: 777–782
 - 13 Picelli S, Björklund ÅK, Faridani OR, Sagasser S, Winberg G, Sandberg R. *Nat Methods*, 2013, 10: 1096–1098
 - 14 Macosko EZ, Basu A, Satija R, Nemesh J, Shekhar K, Goldman M, Tirosh I, Bialas AR, Kamitaki N, Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A, McCarroll SA. *Cell*, 2015, 161: 1202–1214
 - 15 Zheng GXY, Terry JM, Belgrader P, Ryvkin P, Bent ZW, Wilson R, Ziraldo SB, Wheeler TD, McDermott GP, Zhu J, Gregory MT, Shuga J, Montesclaros L, Underwood JG, Masquelier DA, Nishimura SY, Schnall-Levin M, Wyatt PW, Hindson CM, Bharadwaj R, Wong A, Ness KD, Beppu LW, Deeg HJ, McFarland C, Loeb KR, Valente WJ, Ericson NG, Stevens EA, Radich JP, Mikkelsen TS, Hindson BJ, Bielas JH. *Nat Commun*, 2017, 8: 14049
 - 16 Rao A, Barkley D, França GS, Yanai I. *Nature*, 2021, 596: 211–220
 - 17 Danev R, Yanagisawa H, Kikkawa M. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44: 837–848
 - 18 Qin Y, Yang W, Chu H, Li Y, Cai S, Yu H, Liu L. *Microsc Microanal*, 2022, 28: 585–602
 - 19 Han R, Li Z, Fan Y, Jiang Y. *J Genet Genom*, 2013, 40: 583–595
 - 20 Carpenter AE, Jones TR, Lamprecht MR, Clarke C, Kang IH, Friman O, Guertin DA, Chang JH, Lindquist RA, Moffat J, Golland P, Sabatini DM. *Genome Biol*, 2006, 7: R100
 - 21 Yao J, Zhu X, Jonnagaddala J, Hawkins N, Huang J. *Med Image Anal*, 2020, 65: 101789
 - 22 Gordonov S, Hwang MK, Wells A, Gertler FB, Lauffenburger DA, Bathe M. *Integr Biol*, 2015, 8: 73–90
 - 23 Eliceiri KW, Berthold MR, Goldberg IG, Ibáñez L, Manjunath BS, Martone ME, Murphy RF, Peng H, Plant AL, Roysam B, Stuurman N, Stuurmann N, Swedlow JR, Tomancak P, Carpenter AE. *Nat Methods*, 2012, 9: 697–710

- 24 Meijering E. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 2312–2325
- 25 Yang H, Kim JY, Kim H, Adhikari SP. *IEEE Transact Med Imag*, 2020, 39: 1306–1315
- 26 Cheng S, Fu S, Kim YM, Song W, Li Y, Xue Y, Yi J, Tian L. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe0431
- 27 Li H, Pang F, Liu Z. *Biomed Signal Processing Control*, 2019, 54: 101587
- 28 Lan T, Yu M, Chen W, Yin J, Chang HT, Tang S, Zhao Y, Svoronos S, Wong SWK, Tseng Y. *Sci Rep*, 2021, 11: 23431
- 29 Zhu H, Fan J, Du J, Peng X. *Acc Chem Res*, 2016, 49: 2115–2126
- 30 He G, Xu N, Ge H, Lu Y, Wang R, Wang H, Du J, Fan J, Sun W, Peng X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 19572–19580
- 31 Ning J, Liu H, Sun X, Song G, Shen M, Liao J, Su F, Tian Y. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4: 1731–1739
- 32 Arai S, Suzuki M, Park SJ, Yoo JS, Wang L, Kang NY, Ha HH, Chang YT. *Chem Commun*, 2015, 51: 8044–8047
- 33 Liu G, Chai H, Tang Y, Miao P. *Chem Commun*, 2020, 56: 1175–1178
- 34 Lee H, Gao X, Kim YP. *BioChip J*, 2018, 12: 83–92
- 35 Bounab Y, Eyer K, Dixneuf S, Rybczynska M, Chauvel C, Mistretta M, Tran T, Aymerich N, Chenon G, Llitjos JF, Venet F, Monneret G, Gillespie IA, Cortez P, Moucadet V, Pachot A, Troesch A, Leissner P, Textoris J, Bibette J, Guyard C, Baudry J, Griffiths AD, Védrine C. *Nat Protoc*, 2020, 15: 2920–2955
- 36 Martino N, Kwok SJJ, Liapis AC, Forward S, Jang H, Kim HM, Wu SJ, Wu J, Dannenberg PH, Jang SJ, Lee YH, Yun SH. *Nat Photon*, 2019, 13: 720–727
- 37 Datta R, Gillette A, Stefely M, Skala MC. *J Biomed Opt*, 2021, 26: 070603
- 38 Paul R, Suklabaidya S, Arshad Hussain S. *Mater Today-Proc*, 2021, 46: 6301–6303
- 39 Deli A, Tympa LE, Moschou PN. *Analyses of Protein Turnover at the Cell Plate by Fluorescence Recovery After Photobleaching During Cytokinesis*. In: Caillaud MC, ed. *Plant Cell Division. Methods in Molecular Biology*, vol 2382. New York: Humana, 2022
- 40 González-King H, García NA, Ciria M, Gascón ST, Sánchez RS, Grueso H, Gómez M, Cabezuelo RM, Cava VL, Sepúlveda P. *Bio-protocol*, 2018, 8:
- 41 Maji D, Lu J, Sarder P, Schmieder AH, Cui G, Yang X, Pan D, Achilefu S, Lanza MD GM. *Precision Nanomed*, 2018, 1: 128–145
- 42 Dembo M, Oliver T, Ishihara A, Jacobson K. *Biophys J*, 1996, 70: 2008–2022
- 43 Pakshir P, Alizadehgiashi M, Wong B, Coelho NM, Chen X, Gong Z, Shenoy VB, McCulloch CA, Hinz B. *Nat Commun*, 2019, 10: 1850
- 44 Fournier MF, Sauser R, Ambrosi D, Meister JJ, Verkhovsky AB. *J Cell Biol*, 2010, 188: 287–297
- 45 Barbieri L, Colin-York H, Korobchevskaya K, Li D, Wolfson DL, Karedla N, Schneider F, Ahluwalia BS, Seternes T, Dalmo RA, Dustin ML, Li D, Fritzsche M. *Nat Commun*, 2021, 12: 2169
- 46 Li D, Colin-York H, Barbieri L, Javanmardi Y, Guo Y, Korobchevskaya K, Moeendarbary E, Li D, Fritzsche M. *Nat Commun*, 2021, 12: 2168
- 47 He X, Zhang W, Chang Q, Su Z, Gong D, Zhou Y, Xiao J, Drelich A, Liu Y, Popov V, Zhao X, Wakamiya M, Gaitas A, Lu F, Gong B. *Lab Invest*, 2019, 99: 1650–1660
- 48 Mobasser SA, Zijl S, Salameti V, Walko G, Stannard A, Garcia-Manyes S, Watt FM. *Acta Biomater*, 2019, 87: 256–264
- 49 Korayem MH, Heidary K, Rastegar Z. *J Biol Eng*, 2020, 14: 10
- 50 Kasas S, Dietler G. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 73: 231–239
- 51 Prabhune M, Belge G, Dotzauer A, Bullerdiek J, Radmacher M. *Micron*, 2012, 43: 1267–1272
- 52 Rother J, Nöding H, Mey I, Janshoff A. *Open Biol*, 2014, 4: 140046
- 53 Wang H, Ge Y, Sun J, Wang H, Gu N. *Biosens Bioelectron*, 2020, 169: 112593
- 54 Liu H, Sun J, Wang H, Wang P, Song L, Li Y, Chen B, Zhang Y, Gu N. *ChemPhysChem*, 2015, 16: 1598–1602
- 55 Ye D, Li M, Xie Y, Chen B, Han Y, Liu S, Wei QH, Gu N. *Small*, 2021, 17: 2005474
- 56 Chen F, He J, Manandhar P, Yang Y, Liu P, Gu N. *Nanoscale*, 2021, 13: 19973–19984
- 57 Baidoo E, Benites V. *Methods Mol Biol*, 2019, 1859: 11–69
- 58 Di Palma S, Bodenmiller B. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 31: 122–129
- 59 Dang J, Li H, Zhang L, Li S, Zhang T, Huang S, Li Y, Huang C, Ke Y, Shen G, Zhi X, Ding X. *Adv Mater*, 2021, 33: 2008297
- 60 Slavov N. *Science*, 2020, 367: 512–513
- 61 Budnik B, Levy E, Harmange G, Slavov N. *Genome Biol*, 2018, 19: 161
- 62 Lombard-Banek C, Moody SA, Manzini MC, Nemes P. *Anal Chem*, 2019, 91: 4797–4805

- 63 Ma H, Liu S, Zheng N, Liu Y, Han XX, He C, Lu H, Zhao B. *Anal Chem*, 2019, 91: 9376–9381
- 64 Cao X, Shi C, Lu W, Zhao H, Wang M, Zhang M, Chen X, Dong J, Han X, Qian W. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16: 12161–12171
- 65 Harmsen S, Wall MA, Huang R, Kircher MF. *Nat Protoc*, 2017, 12: 1400–1414
- 66 Sun D, Cao F, Xu W, Chen Q, Shi W, Xu S. *Anal Chem*, 2019, 91: 2551–2558
- 67 Sugimura T, Kajimoto S, Nakabayashi T. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 7755–7760
- 68 Chen J, Wang J, Geng Y, Yue J, Shi W, Liang C, Xu W, Xu S. *ACS Sens*, 2021, 6: 1663–1670
- 69 Panneerselvam R, Liu GK, Wang YH, Liu JY, Ding SY, Li JF, Wu DY, Tian ZQ. *Chem Commun*, 2018, 54: 10–25
- 70 Verma P. *Chem Rev*, 2017, 117: 6447–6466
- 71 Cheng JX, Xie XS. *Science*, 2015, 350: aaa8870
- 72 Zeng J, Zhao W, Yue S. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 630167
- 73 Wei L, Yu Y, Shen Y, Wang MC, Min W. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 11226–11231
- 74 El-Mashtoly SF. *J Med Chem*, 2020, 63: 3472–3474
- 75 Wightman RM. *Science*, 2006, 311: 1570–1574
- 76 Song J, Xu CH, Huang SZ, Lei W, Ruan YF, Lu HJ, Zhao W, Xu JJ, Chen HY. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 13226–13230
- 77 Pan R, Xu M, Burgess JD, Jiang D, Chen HY. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 4087–4092
- 78 Yu SY, Zhang TY, Liu YL, Song J, Han DM, Zhao WW, Jiang D, Xu JJ, Chen HY. *Anal Chem*, 2021, 93: 6831–6838
- 79 Lin Y, Trouillon R, Safina G, Ewing AG. *Anal Chem*, 2011, 83: 4369–4392
- 80 Takahashi Y, Shevchuk AI, Novak P, Babakinejad B, Macpherson J, Unwin PR, Shiku H, Gorelik J, Klenerman D, Korchev YE, Matsue T. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11540–11545
- 81 Shi M, Wang L, Xie Z, Zhao L, Zhang X, Zhang M. *Anal Chem*, 2021, 93: 12417–12425
- 82 Fritz J, Baller MK, Lang HP, Rothuizen H, Vettiger P, Meyer E, Guntherodt HJ, Gerber C, Gimzewski JK. *Science*, 2000, 288: 316–318
- 83 Kim HH, Jeon HJ, Cho HK, Cheong JH, Moon HS, Go JS. *Sens Actuat B-Chem*, 2015, 221: 1372–1383
- 84 Ezura T, Inomata N, Ono T. Integration of magnetostrictive microsensor with hall element for microstructure resonant detection. In: *21st International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers)*. New York: IEEE, 2021. 418–422
- 85 Ma L, Wang C, Zhang M. *Sens Actuat B-Chem*, 2011, 160: 650–655
- 86 Inomata N, Toda M, Ono T. *Lab Chip*, 2016, 16: 3597–3603
- 87 Ji HF, Armon BD. *Anal Chem*, 2010, 82: 1634–1642
- 88 Zhao Y, Gosai A, Shrotriya P. *Sens Actuat B-Chem*, 2019, 300: 126963
- 89 Baibich MN, Broto JM, Fert A, Nguyen Van Dau F, Petroff F, Etienne P, Creuzet G, Friederich A, Chazelas J. *Phys Rev Lett*, 1988, 61: 2472–2475
- 90 Ng E, Le AK, Nguyen MH, Wang SX. *ACS Sens*, 2020, 5: 3049–3057
- 91 Gani AW, Wei W, Shi RZ, Ng E, Nguyen M, Chua MS, So S, Wang SX. *Sci Rep*, 2019, 9: 15615
- 92 Bayin Q, Huang L, Ren C, Fu Y, Ma X, Guo J. *Talanta*, 2021, 227: 122207
- 93 Bai T, Gu N. *Small*, 2016, 12: 4590–4610
- 94 Wang F, Han Y, Gu N. *ACS Sens*, 2021, 6: 290–302
- 95 Mao W, He W, Yang S, Han Y, Li Y, Gu N. *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 1874–1885
- 96 Wang C, Xu R, Tian W, Jiang X, Cui Z, Wang M, Sun H, Fang K, Gu N. *Cell Res*, 2011, 21: 1517–1519
- 97 Wang X, Chen Q, Tian W, Wang J, Cheng L, Lu J, Chen M, Pei Y, Li C, Chen G, Gu N. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13: 54–60
- 98 Tian W, Wang C, Wang J, Chen Q, Sun J, Li C, Wang X, Gu N. *Nanotechnology*, 2015, 26: 355501
- 99 Cui Z, Sun J, Wang C, Li C, Gu N. *Appl Phys A*, 2012, 107: 455–458
- 100 Yang S, He W, Li C, Han Y, Gu N. *Rev Sci Instrum*, 2019, 90: 074902
- 101 Li C, Sun J, Wang Q, Zhang W, Gu N. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66: 23–29
- 102 Yu S, Li C, Ding Y, Huang S, Wang W, Wu Y, Wang F, Wang A, Han Y, Sun Z, Lu Y, Gu N. *Pharm Biol*, 2020, 58: 208–218
- 103 Ding J, Li J, Yang F, Gu N. *Anal Chem*, 2020, 92: 3270–3275
- 104 Angermueller C, Pärnamaa T, Parts L, Stegle O. *Mol Syst Biol*, 2016, 12: 878
- 105 Zhang S, Zhou J, Hu H, Gong H, Chen L, Cheng C, Zeng J. *Nucl Acids Res*, 2015, 44: e32

- 106 Ragoza M, Hochuli J, Idrobo E, Sunseri J, Koes DR. *J Chem Inf Model*, 2017, 57: 942–957
- 107 Zampieri G, Vijayakumar S, Yaneske E, Angione C. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15: e1007084
- 108 Zhou J, Theesfeld CL, Yao K, Chen KM, Wong AK, Troyanskaya OG. *Nat Genet*, 2018, 50: 1171–1179
- 109 Rives A, Meier J, Sercu T, Goyal S, Lin Z, Liu J, Guo D, Ott M, Zitnick CL, Ma J, Fergus R. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2016239118
- 110 Gupta A, Harrison PJ, Wieslander H, Pielawski N, Kartasalo K, Partel G, Solorzano L, Suveer A, Klemm AH, Spjuth O, Sintorn IM, Wählby C. *Cytometry*, 2019, 95: 366–380
- 111 Bray MA, Singh S, Han H, Davis CT, Borgeson B, Hartland C, Kost-Alimova M, Gustafsdottir SM, Gibson CC, Carpenter AE. *Nat Protoc*, 2016, 11: 1757–1774
- 112 Guan BX, Bhanu B, Theagarajan R, Liu H, Talbot P, Weng N. *J Biomed Opt*, 2021, 26: 052913
- 113 Vununu C, Lee SH, Kwon KR. *Sensors*, 2020, 20: 2717
- 114 Mzurikwao D, Khan MU, Samuel OW, Cinatl Jr. J, Wass M, Michaelis M, Marcelli G, Ang CS. *Sci Rep*, 2020, 10: 19857
- 115 Franks A, Airoidi E, Slavov N. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13: e1005535

Cell bioinformatics and technology

Ning Gu^{1,2*}, Fangxu Wang¹, Yan Li¹, Tianyu Tang³, Chen Cao², Yan Shen²

¹ State Key Laboratory of Bioelectronics, Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

² School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

³ School of Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Imaging and Function Imaging, Southeast University, Nanjing 210096, China

*Corresponding author (email: guning@seu.edu.cn)

Abstract: Cell is the basic unit of life. The characteristics and activity process of cells are directly related to the physiology and pathology of life. In recent years, the research on (single) cells has made rapid progress. Understanding cell fate, manipulation and biomedical applications must firstly be supported by cell information acquisition and analysis. Due to the insurmountable limitations in technical principles and methods, relevant research needs to be broken through. This article introduces origin and classification of cell bioinformatics, summarizes the main progress in cell bioinformatics acquisition and analysis, and discusses the future development trend and challenges.

Keywords: cell bioinformatics, single cell analysis, image processing, spectrochemical analysis, cell temperature

doi: [10.1360/SSC-2022-0093](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0093)