

· 学科进展与展望 ·

细胞功能的可视化及信息整合分析

——第69次“双清论坛”综述

张智红¹ 吕群燕² 骆清铭¹ 程京^{3*} 曹雪涛^{4*}

(1 华中科技大学-武汉光电国家实验室(筹), Britton chance 生物医学光子学研究中心, 武汉 430074;

2 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085; 3 清华大学生物医学工程系,

生物芯片北京国家工程研究中心, 北京 100084; 4 中国医学科学院, 北京 100730)

[摘要] 20世纪生物学家由体外获得的大量生物分子和细胞的功能信息, 亟待通过活体内动态研究加以证实。近年来迅速发展的分子成像技术使得细胞功能的可视化与信息整合研究成为可能。国家自然科学基金委员会于2011年9月16—18日, 在北京召开了主题为“细胞功能的可视化及信息整合分析”的第69期“双清论坛”学术研讨会。论坛围绕生理与病理状态宿主细胞功能的动态定量可视化及相关信息学研究的现状、前沿热点问题、发展趋势以及相关新技术新仪器的研发等多方面展开研讨。同时, 结合我国的研究现状, 分析我国在该领域的研究基础与优势, 凝练和提出我国在这方面急需关注和解决的重要基础科学问题, 以及今后5—10年的重点资助方向。来自国内外12所高校和科研院所的免疫学、信息学、医学、纳米科学和化学等领域的专家、学者出席此次论坛。

[关键词] 细胞功能, 可视化, 成像技术, 信息整合, 双清论坛

20世纪生物学的蓬勃发展, 使得人们对生命活动过程的认识从宏观水平的描述, 上升到微观水平的分析。生物学家已经获得了大量重要生物分子的结构与功能信息, 鉴定了多种细胞类型及其功能。然而, 离体实验条件无法真实地模拟生物活体内的精细组成结构和病理生理环境, 由体外获得的大量生物分子和细胞的功能信息, 亟待通过活体内动态研究加以证实^[1,2]。基于模式动物的静态节点式研究方法只适合对生物系统当前状态的判断, 却无法提供这些状态环节之间是如何衔接与发展的有关信息。近年来迅速发展的分子成像技术有望在细胞功能的可视化研究和信息整合研究方面发挥巨大的作用^[3-5]。为此, 国家自然科学基金委员会于2011年9月16—18日在北京主办了主题为“细胞功能的可视化及信息整合分析”的第69期“双清论坛”。

中国医学科学院曹雪涛院士、清华大学程京院

士和华中科技大学骆清铭教授共同担任本期双清论坛的大会主席。来自美国加州大学洛杉矶分校、清华大学、北京大学、中国科学院、中国医学科学院、第二军医大学和华中科技大学等12个单位的30余位专家出席了会议。曹雪涛院士在大会开幕式上指出: 细胞功能的可视化研究与信息整合分析, 需要理论与技术的融合, 需要多学科的交叉。此次论坛的目的主要是针对“细胞功能的可视化及信息整合分析”凝练科学思路, 研讨关键核心技术, 思考重大的、前沿性的、具有突破意义的科学问题, 建立独创性的技术体系, 争取成为该领域的“领跑者”。

在为期2天的会议期间, 专家们围绕“细胞功能的可视化及信息整合分析”这一主题, 分别从“免疫细胞和肿瘤细胞迁移的可视化研究”、“新型成像技术的建立与应用”和“生物信息整合与分析”三方面进行了学术交流, 对相关研究的前沿热点、发展趋势等多方面问题展开了广泛、深入的讨论, 并结合“细

* 中国工程院院士。

本文于2012年1月18日收到。

胞功能的可视化及信息整合分析”这一主题,分析了我国的研究现状,凝练和提出了该领域急需关注和解决的重要科学问题。

1 免疫细胞和肿瘤细胞迁移的可视化研究

该研究方向的讨论主要从生物学需求出发,明确提出当前生命科学问题的解析迫切需要开展细胞功能的动态定性/定量可视化研究,以及实体组织器官的动态成像研究。美国加州大学洛杉矶分校微生物与免疫遗传系程根宏教授做了题为“*Innate immune cell recruitment gene program against bacterial infections*”的主旨报告,从三个方面介绍了在病原体与免疫细胞的相互作用及调控机制方面的研究进展。报告内容包括:在细菌感染情况下中性粒细胞是如何募集的,交叉感染情况下两种病原体(如病毒和细菌)之间如何相互影响,病原体感染与组织损伤之间的关系。报告明确提到,活体内动态观察细胞之间的相互作用,将非常有利于对感染免疫调控机制的解析。

国内6名学者针对“免疫细胞和肿瘤细胞迁移的可视化研究”这一方向的研究现状和发展趋势做了特邀报告。中山大学生命科学院秦晓峰教授的报告“*Visualization of spatiotemporal behavior and function of Foxp3⁺ regulatory T cells in tumor microenvironment*”,介绍了在调节性T细胞与肿瘤免疫调控方面的研究进展,并特别指出,肿瘤局部微环境中调节性T细胞是如何通过与其他免疫细胞的相互接触来发挥其抑制抗肿瘤免疫反应作用的机制,将成为免疫学研究的热点;清华大学医学院祁海教授的报告“*Cell-cell interactions and tissue patterning in the formation of germinal centers*”,介绍了应用多光子激发显微成像技术动态研究淋巴结生发中心形成过程中T细胞和B细胞的的迁移与相互作用,并明确指出,免疫细胞的功能非常依赖于免疫细胞的迁移;华中科技大学同济医学院黄波教授的报告“*Mechanical force: another side of cancer cell metastasis*”,介绍了在肿瘤转移与力学相关性方面的最新研究进展,并指出,机械力影响细胞的分化,癌细胞的转移能力与环境的机械力密切相关,癌细胞在硬度低的组织中更容易发生转移;华中科技大学张智红教授在题为“免疫应答的活体光学成像研究”的报告中,针对活体免疫光学成像的主要环节,如光学成像技术、免疫细胞的标记方法和动物成像窗口等,在感染免疫、肿瘤免疫和移植免疫研究中

的应用^[6-8],进行了综述报告,充分展示了活体光学成像在免疫学可视化与系统化研究中的巨大应用前景^[9];上海交通大学魏勋斌教授的报告“*Studying cancer metastasis by in vivo fluorescence imaging and flow cytometer*”,介绍了活体流式细胞术在监测肿瘤转移或免疫细胞迁移中的应用前景;第二军医大学韩岩梅副教授在“生理和病理条件下免疫细胞行为的实时动态监测”的报告中,对2001年以来多光子显微成像技术用于免疫学研究的论文数量和水平进行了统计和分析,充分说明了现在正是我国科学家们切入此研究领域的良好时机,特别是从天然免疫应答与感染^[6,10]、树突细胞发育和调节^[11]、新细胞亚群和免疫耐受^[12]等方面开展活体免疫光学成像的研究。

2 新型成像技术的建立与应用

新技术新方法是推动生命科学发展的主要动力之一。此方向的讨论主要从技术问题的角度出发,从原位高分辨细胞功能可视化多模成像技术、细胞操控技术、生物特征信息的表征技术、生物学模型、细胞功能可视化配套(外围)技术等方面,分析了国内外的研究进展和发展方向,以及在我国发展和研制自主创新的技术体系和实验设备的必要性和紧迫性。

华中科技大学的骆清铭教授作了题为“活体分子与细胞事件的光学分子成像与可视化研究方法”的主旨报告,该报告从生命科学对活体内分子与细胞跨层次动态研究的重大需求出发,阐述了光学分子成像具有高分辨、活体、动态、灵敏、三维和多色成像等特点,尤其是对多种分子事件并行检测的能力,使得光学分子成像成为在复杂生物体系中研究细胞与蛋白质功能、动态监测免疫学过程和肿瘤转移的极具前景的研究手段之一。报告还介绍了多光子激发显微光学成像、荧光分子层析成像、光声层析成像技术的发展现状,以及光学成像所获取的海量数据在信息处理与可视化中面临的挑战,充分展示了光学成像技术与可视化在生命科学领域的巨大应用潜力。

国内6名学者在此方向做了邀请报告。厦门大学江元宝教授的报告“生物相容性荧光探针设计”,从探针的生物相容性、光稳定性、与成像技术的匹配性、探针的特异性标记方法等方面,介绍了荧光探针设计的关键要素,并强调活体内细胞功能的成像迫切需要发展生物相容性好、理化性能优良的光学分

子探针;华中科技大学赵元弟教授的报告“纳米生物光子学与生物传感技术”,介绍了纳米技术与生物医学光子学的交叉与应用,并探讨了纳米荧光颗粒在生物学应用中的一些关键基础问题;华中科技大学黄振立教授的报告“基于 sCMOS 探测器的高通量定位显微成像术”,介绍了 sCMOS 的大视场和高速度成像特点,以及将其引入到超分辨成像系统中,解决了目前超分辨成像速度慢、通量低的问题,使得超分辨成像有望应用于活细胞的动态迁移研究中;北京大学黄岩谊教授在“动态成像技术的新挑战:单细胞和多模态”的报告中,介绍了如何在单细胞层次上实时原位观察生命活动的动态过程,通过与单细胞操控相结合,先进的标记与无标记成像技术可以在细胞功能的可视化方面带来新的机会和突破;北京大学的周专教授在“Calcium triggers exocytosis from two types of organelles in a single astrocyte revealed by double color TIRFM”报告中,介绍了应用双色 TIRFM 动态研究胶质细胞与神经细胞之间信息交流的分子机制,指出其活细胞可视化研究能满足生理条件的要求,且具有特异性和快速的特点;清华大学的黄国亮教授在“细胞功能的多模态多层次可视化检测技术与科学仪器研究”报告中,针对我国生命科学仪器严重依赖进口的现状,以及细胞功能研究的特殊需求,介绍了自主研制的细胞功能可视化光学检测技术和配套技术,有望为细胞功能事件的研究提供先进的可视化分析测量工具和丰富的多模动态信息。

3 生物信息整合与分析

该方向的讨论主要围绕着如何将成像所获取的生物体内不同层次、不同分子事件之间的结构与功能信息进行动态关联与耦合,以期实现生物信息的有机整合与准确分析而展开的。在讨论中,与会专家们从可测量物理参数与生理参数的关联、定量系统生物学(基因、蛋白、细胞等多层次信息的整合技术)、细胞多层次实时定性生物信息的集成与展示、免疫系统的建模与仿真等方面进行了交流。

清华大学的程京院士作了题为“细胞分子、蛋白及生理参数监测”的主旨报告,阐述了如何将细胞的趋化性操控与定量反应贴壁细胞迁移速度的电阻抗测量和细胞荧光成像集成在一起,建立一个细胞与细胞或细胞与化学物质互作的通用研究平台,从而构建基于系统生物学的动态信号通路。清华大学的杜亚楠教授作了“细胞与外界相互作用及其对细胞

功能影响的动态实时监测”的特邀报告,介绍了实时动态监测细胞与外界的相互作用对于细胞功能的研究所具有的重要价值,并介绍了如何对细胞与外界相互作用进行即时即地监控,即生物分子或细胞的时间与空间信息整合,需要成像系统在监测与控制上实现整合、需要软件(分子生物学、化学、材料)与硬件(光学、成像、微加工方法)的整合;中国科学院生物物理所欧光朔研究员作了题为“线虫神经母细胞分育的活体显微成像研究”的特邀报告,介绍了将原位活体成像技术与线虫遗传学方法相结合,可视化研究了线虫 Q 细胞的迁移和不对称分裂等生命活动过程;北京邮电大学左兴权教授作了“人工免疫系统在医学领域中的应用”的报告,介绍了基于生物的计算智能新方法——人工免疫系统,即如何使用计算智能的方法设计多种免疫模型和算法,模拟人类免疫系统的信息处理机制,并对其在医学领域中的热点问题的研究与应用进行了综述;清华大学的朱荣研究员作了“面向细胞信息分析的仪器集成创新”的特邀报告,分析了细胞功能研究对检测手段在高能量、无损伤、单细胞操纵和测量分析等方面的需求,并提出发展我国自主研发的科学仪器设备具有迫切性与必要性,而且需要利用微机电、纳米和衍射光学器件等集成创新,以实现细胞功能的多信息测量和分析,实现对细胞特性及病变的全方位动态分析研究;博奥生物有限公司王磊博士作了题为“细胞生理状态的全自动动态监测技术及其应用”的特邀报告,介绍了用于细胞生理状态全自动动态监测的相关技术(如细胞阻抗监测技术)的研究现状和发展趋势;清华大学的罗国安教授作了题为“医药复杂体系的生物信息分析与整合”的特邀报告,介绍了在生物复杂体系(如多因素复杂性疾病)研究中如何建立“方-证-病”整合网络模型、发展整合化学物质组学的整体系统生物学,以期实现“基因-蛋白-代谢”的整合和中医药的系统生物学方面的研究。

4 未来发展方向和若干建议

针对本次论坛的主题“细胞功能的可视化及信息整合分析”,会议凝练和提出了该领域急需关注和解决的重要科学问题和技术难点,并从政策导向方面给出了若干建议。

从细胞功能研究的生物学问题出发,对可视化和信息整合的研究手段均提出了迫切需求。例如,肿瘤微环境中众多免疫细胞之间相互接触的信息整合是如何决定机体免疫状态的;机械力信号是如何

调节免疫细胞和肿瘤细胞运动的;微颗粒在肿瘤微环境中是如何形成的,以及其对肿瘤微环境的塑造;效应性免疫组织发生、维持与消退的分子细胞生物学机制;急慢性炎症条件下淋巴器官内T淋巴细胞和B淋巴细胞的相互作用及其对免疫反应的调控机制和意义;肝炎或肝损伤再生修复时免疫细胞的作用及其调控机制。这些生物学问题的回答,均需要通过可视化的研究手段获得大量的细胞与分子的时空信息,并对海量图像数据进行快速处理与有机整合,从而直观准确地描述细胞与分子的生物学功能。

目前,全面地理解细胞与分子的生物学功能,急需可视化及信息整合研究手段的重大突破和技术体系的完善。在成像技术与方法方面,针对活体研究的需求,需要从整体到器官、组织、细胞、再到分子,成像分辨率的逐级放大、视场范围的逐级缩小,获得一系列不同层次的结构与功能的时空动态信息,以及这些信息的定量描述与有机整合;需要在生物活体内无损、高分辨、长时程追踪免疫细胞或肿瘤细胞的迁移过程,以及显微操作单分子或单细胞;针对不同的活体光学成像原理和特点,研制光谱更丰富的生物相容性好、对比度高、光稳定的分子探针,发展基于纳米颗粒的活体多色标记方法,尤其是活体内特异性标记免疫细胞或免疫分子的新方法。在可视化方面,需要从生物医学的需求出发,借助数学和信息学等学科的最新方法建立海量数据的高效处理方法,以解决海量光学参数的快速三维可视化的问题,同时实现生物信息与光学信息之间的交互与关联。例如,在海量的动态监测图像中快速提取出细胞迁移、募集和相互接触的定量信息,并将这些信息转换为细胞和蛋白质的功能信息,从而解析刺激诱导的免疫状态输出的机制。在信息整合分析方面,需要建立跨层次的系统生物学模型,利用分子-细胞-组织-整体等不同层次的结构与功能信息,特别是多种分子事件相互作用的时空变化信息,实现不同层次之间信息的关联、耦合与相互作用,为生命活动过程中细胞与蛋白质的功能研究、疾病治疗过程中药物与靶标的相互作用与疗效评价等提供系统性整合研究手段。

第69期“双清论坛“细胞功能的可视化及信息整合分析”是一个集生物医学、信息学、纳米科学和化学等多学科于一体的新型交叉研究方向,与会专

家们围绕“细胞功能”这一核心生物学问题与“可视化及信息整合”这一关键技术的交叉与融合,明确了共同努力的目标。此外,专家们还从促进交叉合作和国家政策导向等方面提出了若干建议。例如,建议国家自然科学基金委员会在“双清论坛”的基础上考虑举办“双清技术讲习班(workshop)”,加速与推广我国自主研发的创新性技术与方法在生物学问题研究中的应用;建议国家自然科学基金委员会考虑设立“细胞功能的可视化及信息整合分析”的交叉研究专题,明确设定此类项目需要针对生物医学中的某一科学问题,特定地发展和形成某一技术体系,促进和激励从事基础和技术研究的优秀学者,共同针对前沿交叉学科的问题开展合作研究,以提升我国在该研究领域的国际地位。

参 考 文 献

- [1] Cahalan M D, Parker I, Wei S H et al. Two-photon tissue imaging: seeing the immune system in a fresh light. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 872-880.
- [2] Cahalan M D, Parker I. Choreography of cell motility and interaction dynamics imaged by two-photon microscopy in lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 585-626.
- [3] Weissleder R, Pittet M J. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*, 2008, 452: 580-589.
- [4] Krummel M F. Illuminating emergent activity in the immune system by real-time imaging. *Nature Immunology*, 2010, 11: 554-557.
- [5] Chu J, Shi H, Yang J et al. Optical visualization of molecular and cellular events: To decode 2008 Nobel Prize in chemistry. *Prog Biochem Biophys*, 2008, 35: 1104-1111.
- [6] McDonald B, Pittman K, Menezes G B et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science*, 2010, 330: 362-366.
- [7] Boissonnas A, Scholer-Dahirel A, Simon-Blancal V et al. Foxp3+ T cells induce perforin-dependent dendritic cell death in tumor-draining lymph nodes. *Immunity*, 2010, 32: 266-278.
- [8] Fan Z, Spencer J A, Lu Y et al. *In vivo* tracking of 'color-coded' effector, natural and induced regulatory T cells in the allograft response. *Nat Med*, 2010, 16: 718-722.
- [9] 骆清铭, 张智红. 免疫光子学进展. *光学学报*, 2011, 31: 900114.
- [10] Coombes J L, Robey E A. Dynamic imaging of host pathogen interactions *in vivo*. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 353-364.
- [11] Lindquist R L, Shakhar G, Dudziak D et al. Visualizing dendritic cell networks *in vivo*. *Nat Immunol*, 2004, 5: 1243-1250.
- [12] Celli S, Albert M L, Bousso P. Visualizing the innate and adaptive immune responses underlying allograft rejection by two-photon microscopy. *Nat Med*, 2011, 17: 744-749.

(下转第204页)

REVIEW OF THE ACHIEVEMENTS OF MAJOR RESEARCH PLAN ON “MODERN RESEARCH ON A FEW KEY SCIENTIFIC ISSUES IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE” SUPPORTED BY NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA

Shang Hongcai¹ Han Liwei¹ Bi Minggang¹ Wang Changen¹ Feng Feng¹
Qiao Yanjiang² Wang Yongyan³ Dong Erdan¹

(1 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029;
3 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Abstract During the “Tenth Five-year Plan” period (2001—2005), the National Natural Science Foundation of China (NSFC) launched the first-ever major research plan in the arena of traditional Chinese medicine, revolving around a few key scientific issues in the basic research of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. With more than eight years’ efforts, the research project has been well developed, carefully executed and now successfully concluded. The present paper gave an overview of the layout of the plan, its execution and management, main achievements made and provided practical suggestions for future study.

Key words major research plan, traditional Chinese medicine, key scientific issues, modern research, science fund

(上接第 198 页)

REVIEW OF THE 69TH SHUANGQING FORUM ON “VISUALIZATION OF CELL FUNCTION AND INFORMATION INTEGRATION ANALYSIS”

Zhang Zhihong¹ Lu Qunyan² Luo Qingming¹ Cheng Jing³ Cao Xuetao⁴

(1 Britton Chance Center for Biomedical Photonics, Wuhan National Laboratory for Optoelectronics-Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074; 2 Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;
3 National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology, Department of Biomedical Engineering, Tsinghua University School of Medicine, Beijing 100084; 4 Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

Abstract During the 20th century, biologists have gained significant insights into the function of biological molecules and cells through the design and execution of *ex vivo* experiments. To further expand and build on this knowledge, there is an urgent need to explore dynamic *in vivo* studies. In recent years, the rapid development of molecular imaging technologies has enabled scientists to further investigate, with ever increasing detail in the visualization of cellular functional events, and the integration of these data with the existing information. To advance this process, the 69th Shuangqing forum was held in Beijing during 16—18 September 2011 by the National Natural Science Foundation of China with a focus on the “Visualization of cell function and information integration analysis”. This conference discussed the dynamic quantitative visualization of the function of host cells under physiological and disease states and related informatics studies. Cutting-edge issues, trends in R & D, as well as the development of new technologies and instruments were also discussed. Moreover, in view of the current research status in China, a summary of the research foundation and advantages of the field was made. Significant efforts were devoted to the important basic scientific issues requiring urgent attention as well as the proposal for resolutions and major funding directions in the next 5—10 years. Scholars with various backgrounds, including the field of immunology, informatics, medicine, nanoscience and chemistry, from the 12 universities and research institutes both domestic and abroad attended this forum.

Key words cell function, visualization, imaging technology, information integration, Shuangqing Forum