
新技术实现蛋白质在细胞内的高通量、高分辨结构解析

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22694.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！

新技术实现蛋白质在细胞内的高通量、高分辨结构解析

。冷冻电镜单颗粒技术实现了解析溶液中蛋白质的结构达到近原子分辨率，甚至在apoferritin上达到原子分辨率。然而，在工作状态的细胞环境中的蛋白质往往具有更多的原生构象，并可能形成比纯化蛋白质更完整的复合物，因此实现高分辨的原位蛋白质结构解析是目前冷冻电镜的重要目标之一。

冷冻电子断层（cryo-ET）结合亚单位平均是目前实现蛋白质原位结构解析的通用方案，但断层要求对每一个区域收集倾转序列，这降低了原位的数据采集通量，且倾转序列之间存在对中误差和冰层畸变等问题，导致分辨率难以突破。

为了实现原位蛋白质的高通量、高分辨率结构解析，中国科学院生物物理研究所章新政组致力于开发不基于电子断层的新型原位结构解析算法。近日，《自然-通讯》（*Nature Communications*）在线发表了章新政组撰写的题为 *Determining protein structures in cellular lamella at pseudo-atomic resolution by GisSPA*

的学术论文。该研究基于课题组2021年发表的isSPA算法进行GPU加速优化，将计算效率提高了约400-500倍。

该工作将FIB减薄的细胞样品作为测试数据，使用GisSPA分别解析了细胞中的分子量约为14.7 MD的藻胆体和分子量约为1.5MD的光系统II复合物的高分辨结构，其分辨率分别为3.4埃和3.9埃（图1）。此外，该研究还探索了GisSPA算法针对不同分子量大小的蛋白质和切片厚度的适用范围。结论认为在切片厚度为100-150纳米时，可解析的最小复合物的分子量约为1.1 MD（图2）。该方法较断层重构数据采集效率提升30~40倍，解析分辨率也获得显著提升。

上述工作由生物物理所、北京理工大学、中科院计算技术研究所的科研人员合作完成。研究工作国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项（B类）、中科院基础前沿科学重点研究计划等的支持。

此外，上述研究中的FIB样品来自于清华大学隋森芳团队。隋森芳团队应用isSPA算法与电子断层的结合探究了红藻的PBS-PSII-PSI-

LHC巨型复合物。isSPA算法将复合物的分辨率提高至3.3埃。该成果 (*In situ structure of the red algal phycobilisome-PSII-PSI-LHC megacomplex*) 同日在线发表在《自然》 (*Nature*) 上。相关工作由清华大学和生物物理所的科研人员合作完成。

章新政课题组致力于新型原位结构解析技术的开发，基于此开发了蛋白质识别算法，并对探测函数的最优权重进行推导。新函数提升了叠合密度中探测目标蛋白的效率。结合排序函数减少蛋白质识别算法引入的假阳性数据，有效减轻模型偏差的影响，实现高分辨重构。

论文链接：[1](#)、[2](#)

图1.藻胆体 (a) 与光系统II (b) 的高分辨原位结构

图2.GisSPA算法探测效率与切片厚度（a）和蛋白质分子量（b）的相关性

研究团队单位：生物物理研究所

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