重氮丁酮辅助的同位素标记策略实现基于串联质谱法的多重定量脂质组学

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26117.html

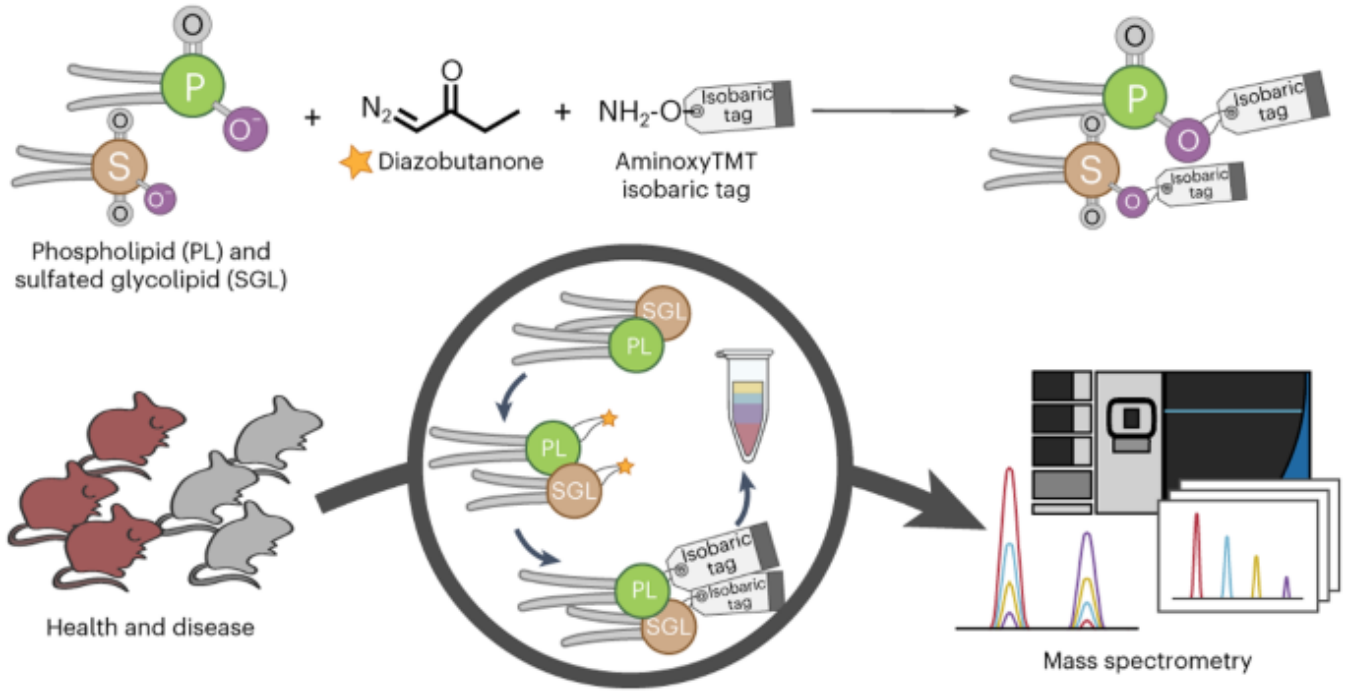
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

重氮丁酮辅助的同位素标记策略实现基于串联质谱法的多重定量脂质组学。基于质谱的定量脂质组学是一个新兴领域，旨在揭示脂质组与疾病发展之间的复杂关系。磷脂和糖脂是脂质组的主要成分，它们调控细胞膜动态，作为能量储存库，并且是生物活性代谢物的前体。脂质组通过每种脂质类型之间的相对丰度及其化学结构来调控细胞系统。近年来，脂质组与疾病之间的关联促进了定量脂质组学的发展，以发现疾病生物标志物和治疗靶点。然而，由于脂质化学结构和理化性质的高度多样性，以高通量方式全面定量脂质组仍然具有很大的挑战性，比起相对成熟的基因组学和蛋白质组学，高通量定量脂质组学方法亟待发展。因此，能够准确鉴定识别和定量广泛脂质范围的高通量策略对于解决与脂质组和脂质调节相关的关键生物学问题至关重要。

为了应对这一挑战，美国威斯康星大学麦迪逊分校李灵军教授课题组提出了基于重氮丁酮试剂与多重等量同位素标记相结合的新策略以实现对多种脂类高通量高覆盖的定量分析。这项工作以Diazobutanone-assisted isobaric labeling of phospholipids and sulfated glycolipids enables multiplexed quantitative lipidomics using tandem mass spectrometry为题发表在2024年2月16日的Nature Chemistry期刊上。文章共同第一作者是威斯康星大学麦迪逊分校博士生顾庭嘉和刘彭凯，通讯作者为李灵军教授。

在该研究中，李灵军教授团队引入了一种基于重氮丁酮的同位素标记策略，该策略能够精确地对包含磷酸和硫酸的脂质进行多重定量，提供了一个快速且稳定的平台，适用于广泛脂质类别的多重定量脂质组学分析。重氮丁酮试剂设计优点包括其简便、温和且与质谱兼容的样品制备流程。首先，重氮丁酮的重氮基团与磷酸二酯的高效偶联，以及在优化的反应条件下对各种官能团的兼容性，在衍生化脂质后，重氮丁酮的酮基能与AminoxyTMT进行专一性反应。AminoxyTMT是一个专为针对含羰基生物分子开发的多重等量标签，其氨氧基团能与羰基进行温和且专一的反应。这些特性使得该方法广泛适用于复杂的生物样品类型，从而实现后续的同位素标记，以便高通量多重定量。

这种新方法在标记效率、检测灵敏度、定量准确性和广泛适用性方面展示了优异的性能，适用于各种生物样本。利用此方法，作者以高通量方式分析并定量了健康和肥胖小鼠肝脏中提取的磷脂。在肥胖小鼠模型中观察到所有主要类别的磷脂表达水平的变化，表明肥胖中涉及脂质代谢的酶活性的改变。作者以高通量方式总共鉴定并定量了246种磷脂，揭示了可能与小鼠肥胖相关的脂质组变化。



图文摘要：重氮丁酮辅助的同位素标记概念图及定量脂质组学应用。

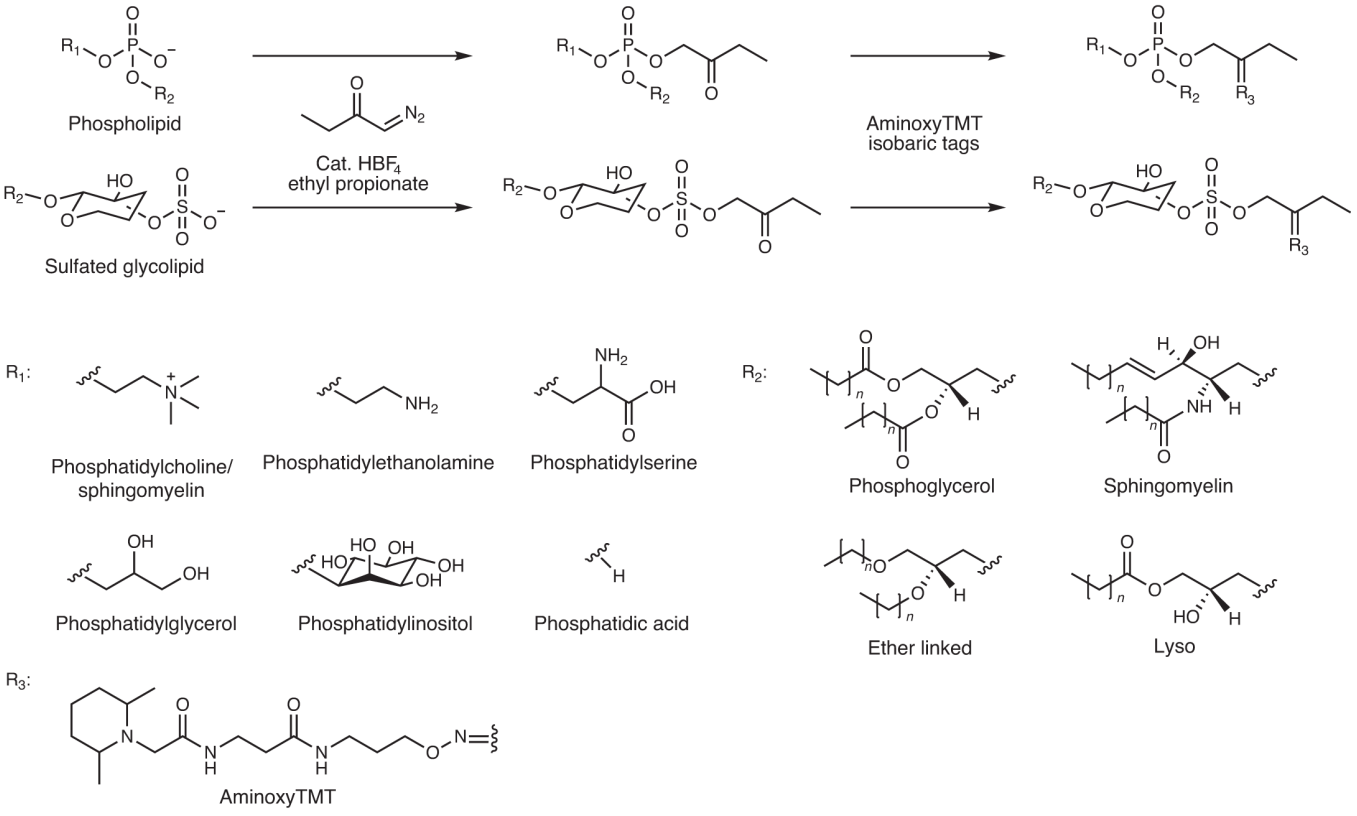


图1：重氮丁酮辅助的同位素定量标记反应路径及各脂质类结构。

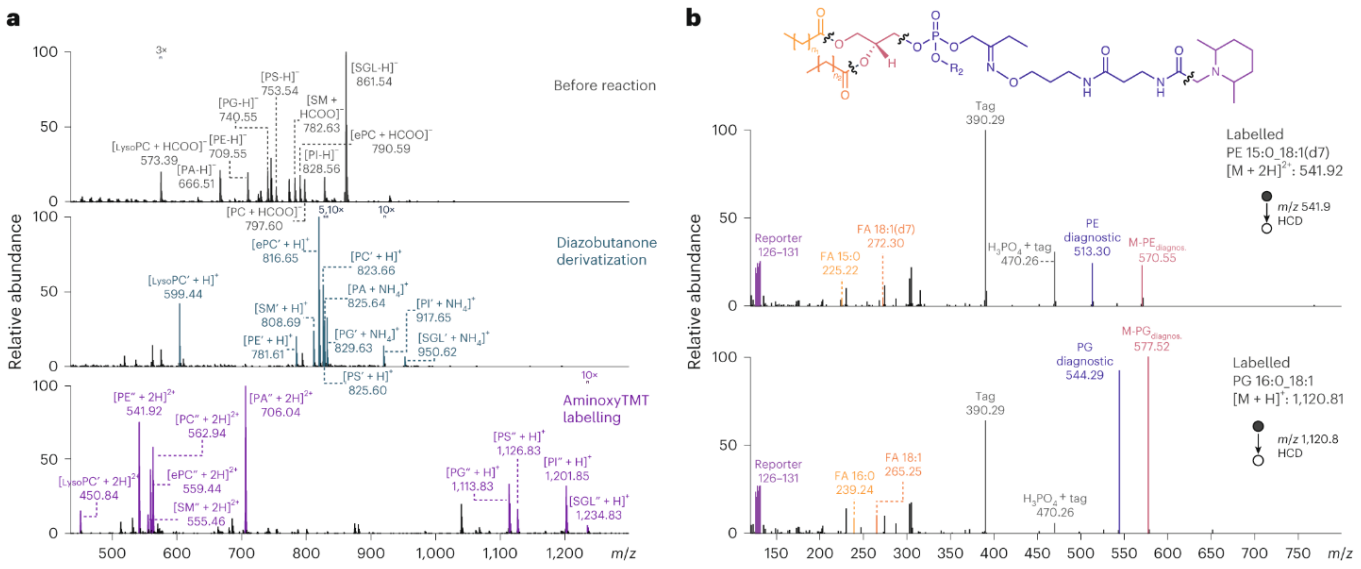


图2：等重定量标记脂质标准品和标记脂质的串联质谱图谱。

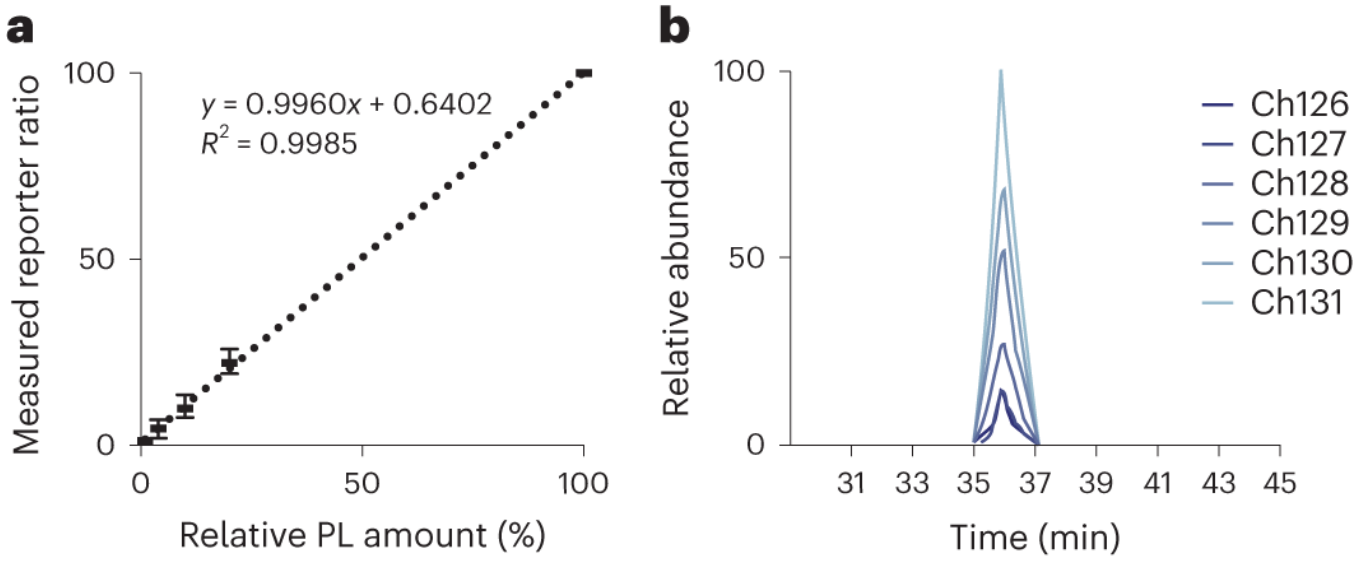


图3：等重定量标记脂质标准品的评估。

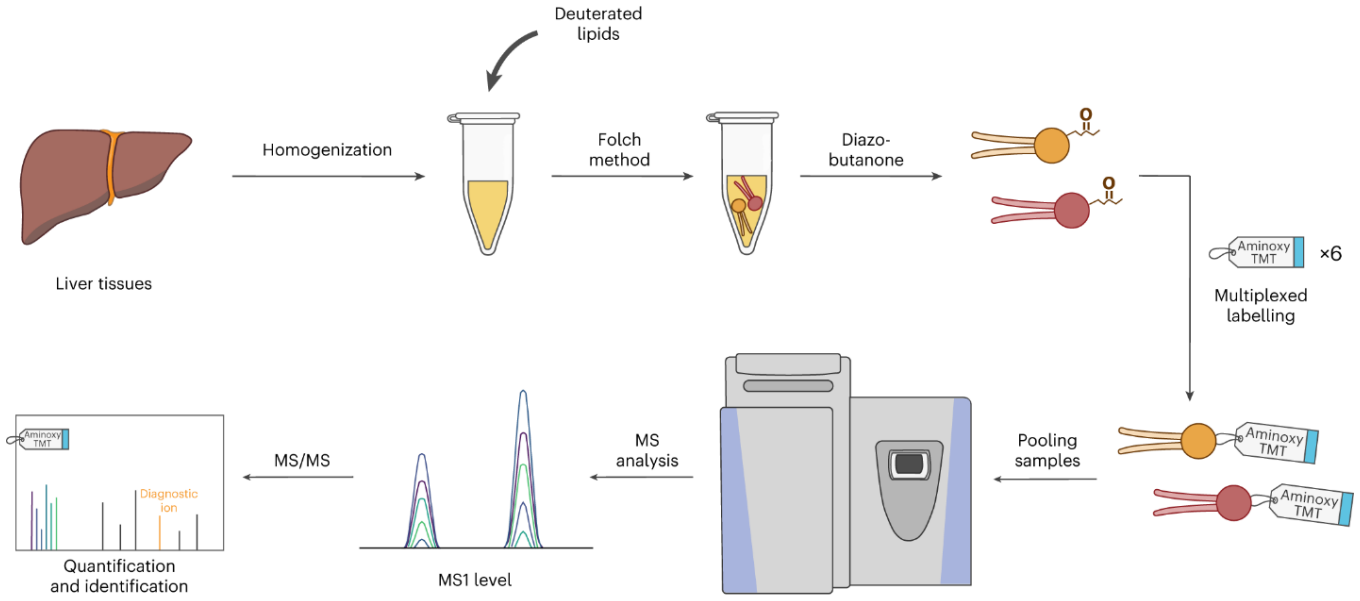


图4：两步重氮丁酮的同位素定量标记策略和质谱分析工作流程。

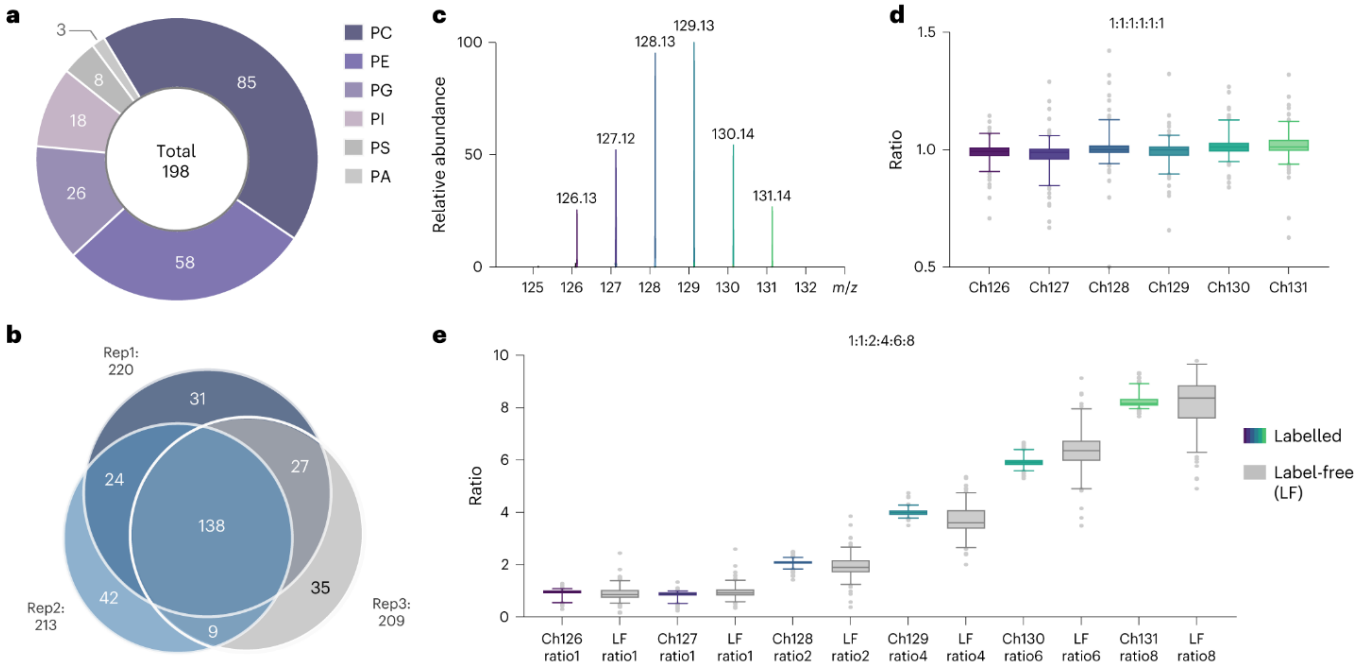


图5：复杂生物样本中的定量性能表现评估。

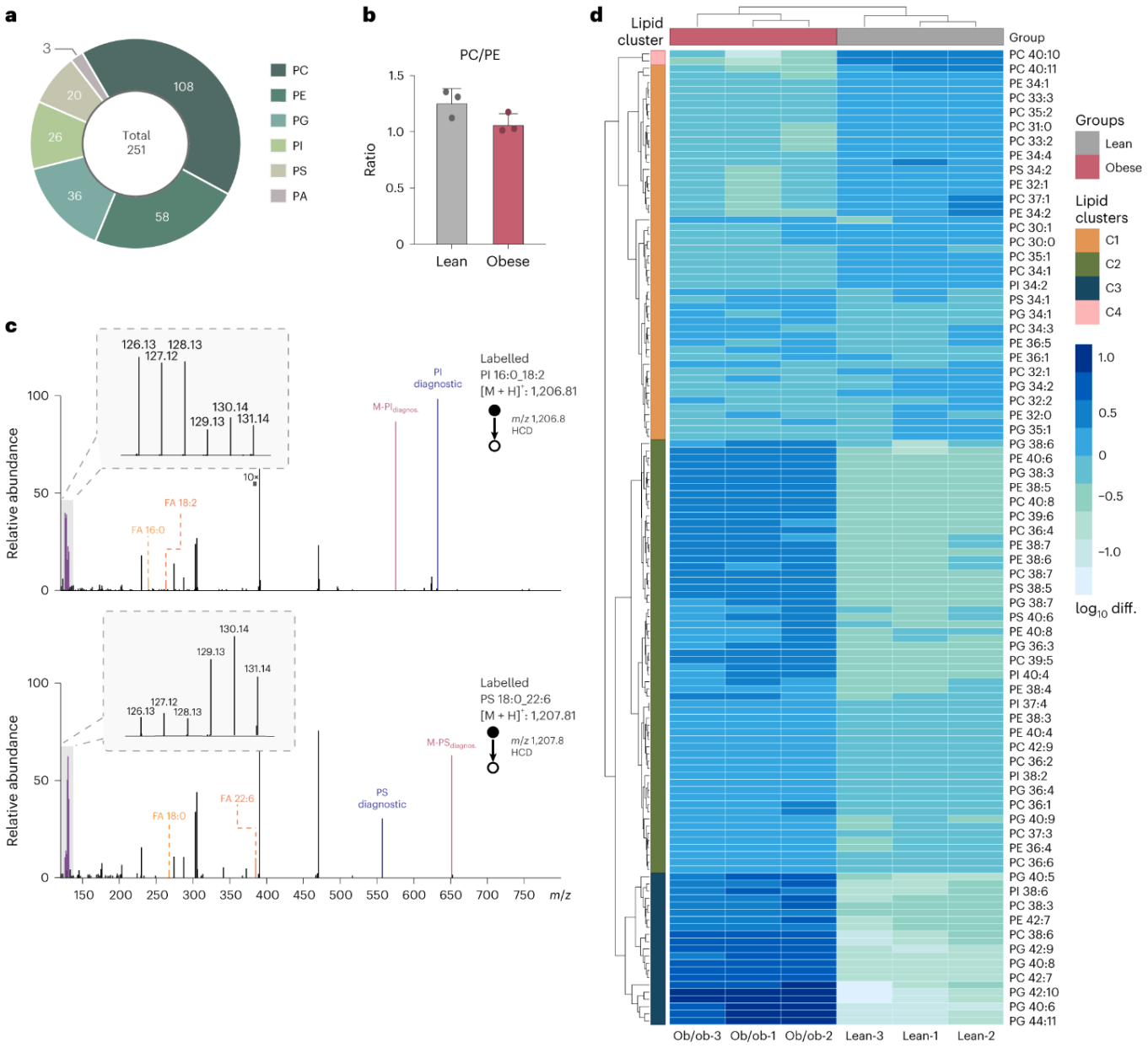


图6：正常瘦小鼠和肥胖小鼠肝组织的定量脂质组学。

小结

这种新方法可以应用于研究多类脂质及其在各种疾病中发生的动态相互作用，并促进以非靶向方式定量脂质组学的发展以及不同疾病和生理状态下的脂质生物标志物的发现。重氮丁酮辅助的同位素标记策略为高通量定量脂质组学的发展和应用提供了一个强有力的起点，包括更高的定量准确性、可重复性、更少的缺失值、消除基质效应，并能够在同一实验中对重复或多个测试组进行分析。此外，还可以实现涉及同位素质量标签的方法开发，例如添加增强通道以增强对目标分析物或低丰度脂质的检测，或桥接通道以对多个样品组的定量进行归一化。总之，重氮丁酮辅助的同位素标记将推动定量脂质组学领域实现前所未有的高通量分析，并具有更大的覆盖率和更高的灵敏度。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41557-023-01436-2

作者：李灵军等 来源：《自然-化学》

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转发