
川大华西医院研究者破译蛋白质测序难题

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26404.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！

川大华西医院研究者破译蛋白质测序难题。近日，四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室耿佳教授团队与华西第二医院/生物治疗全国重点实验室陈路教授团队合作，在《自然—方法》发表了研究论文。文中阐明了纳米孔单分子检测新策略，实现了对全部20种天然氨基酸的直接区分，提出并验证了纳米孔外切酶实时多肽测序（Nanopore Exopeptidase Real-time Peptide Sequencing, NEPS）方法，为实现单分子蛋白质测序提供了可行途径，展示出生物传感器技术与人工智能算法结合的优异潜力。

每个人体内都有超过百万种蛋白质，与水、脂肪和无机物等共同构成生物体。蛋白质是生命活动的主要承担者，例如胰岛素和胰高血糖素控制血糖高低，视紫质能够感应光子，对于正常视觉功能必不可少。许多疾病的发生与蛋白质的异常直接相关，例如缺乏凝血因子会引起血友病，异常淀粉样蛋白斑可损害神经元，是阿尔茨海默病的潜在诱因。破译蛋白质信息是探索生命现象、促进人类健康的关键一环。

蛋白质由20种氨基酸组成，其复杂程度远超仅由4种核苷酸组成的核糖核酸或者脱氧核糖核酸，因此对蛋白质进行测序的难度堪称破译生命天书。当前蛋白质测序的金标准是质谱测序法，但窄检测动态范围、短读长、复杂操作、昂贵价格等局限仍亟需突破。因此探索快速、实时、准确、便捷的蛋白质测序新技术是当前全球生物技术与医药领域共同关注的焦点与热门领域。

单分子技术可在单个分子灵敏度水平实时提供待检测物信息。近年来单分子蛋白质测序领域进展不断涌现，利用纳米孔技术已可直接区分20种氨基酸，但基于实时监测单个氨基酸分子的多肽水解测序仍待探索。

据了解，该团队开发的NEPS技术首先通过在耻垢分枝杆菌孔蛋白A的孔道最窄处构建铜离子结合位点，使得氨基酸可与铜离子-纳米孔蛋白复合物结合，从而产生特异性电流信号。不同氨基酸的电流信号可被机器学习算法准确区分。

该方法实现了全部20种天然氨基酸的高灵敏度、无修饰直接检测，且可拓展用于翻译后修饰氨基酸和非天然氨基酸的传感。进一步，结合多肽外切酶，实时监测多肽水解反应。水解产生的单氨基酸信号丰度大小与氨基酸在多肽序列中的位置信息有显著相关性，可用于推测多肽序列。同时，NEPS技术还被验证可识别和区分与肿瘤和阿兹海默症等疾病相关的10种多肽。

NEPS技术为最终破译生命天书、更精准的疾病诊断和治疗、更快的药物开发提供有力工具，同时代表我国生物传感技术与蛋白组学工具的原始创新能力进入全球前沿方阵。

四川大学研究生张明、博士后唐超、研究生王紫纯和陈山川为该论文共同第一作者，耿佳、陈路为本文共同通讯作者。（来源：中国科学报 杨晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02208-7>

作者：耿佳等 来源：《自然—方法》

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