四川大学与中国医学科学院研究团队—G-HIV：集成长读长测序和自动化生物信息学分析，实现HIV-1的快速精准监测 Microorganisms

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43037.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！

四川大学与中国医学科学院研究团队—G-HIV：集成长读长测序和自动化生物信息学分析，实现HIV-1的快速精准监测 Microorganisms。期刊名：Microorganisms

期刊主页：https://www.mdpi.com/journal/microorganisms

论文标题：G-HIV: An Integrated Long-Read Sequencing and Automated Bioinformatics Platform for Rapid and Precise HIV-1 Surveillance

论文链接：https://www.mdpi.com/2076-2607/14/9/1881

1. G-seq 500 的测序原理：为什么能又长又准

理解 G-HIV 的优势，先看它背后的测序仪——今是科技 G-seq 500。它采用 Nanopore Sequencing by Synthesis（NSS，纳米孔合成测序），与常规纳米孔直接过孔不同，NSS 把合成与纳米孔电流检测结合在一起：

1. 酶促合成：DNA 聚合酶以目标链为模板，依次加入带有特殊带电标记的 dNTP；

2. 纳米孔读取：每掺入一个碱基，其带电标记被电场拉入纳米孔蛋白，产生特征性阻塞电流；

3. AI 解码：软件把电流信号逐个还原为 A/T/C/G 序列。

为什么长？

NSS 基于纳米孔单分子读取，不像二代测序那样受限于几十到几百 bp 的片段化循环；本研究中 G-seq 500 产出的 EHA（extremely high accuracy）reads N50 长度达到 7,268 bp，峰值覆盖在 1,230 bp，完整覆盖了 HIV-1 pol 区（PR + 部分 RT，约 1,036 bp）绰绰有余。长读段的关键价值在于相位保持——同一条 read 上的所有突变天然连锁，不需要像短读段那样靠算法猜测组装，也就能直接看清一个病毒准种的完整单倍型。

为什么准？

G-seq 500 的文库制备会产生共价闭合环化分子（covalently closed circular molecules）。测序时，同一个环形分子可以被反复读取多次；系统对同一分子的多条子读段（subreads）进行环形一致测序（CCS）和迭代打磨（iterative polishing），生成 EHA。论文指出，在 50×覆盖度下，一致序列准确度可超过 Q50（即碱基错误率 < 1/100,000）。简言之：同一个分子被多轮投票，错的自然被筛掉。这与 PacBio 的 CCS（Circular Consensus Sequencing）理念一致，但 G-seq 500 通过纳米孔-合成偶联的方式实现，在国产平台上完成了长读长与高精度的统一。

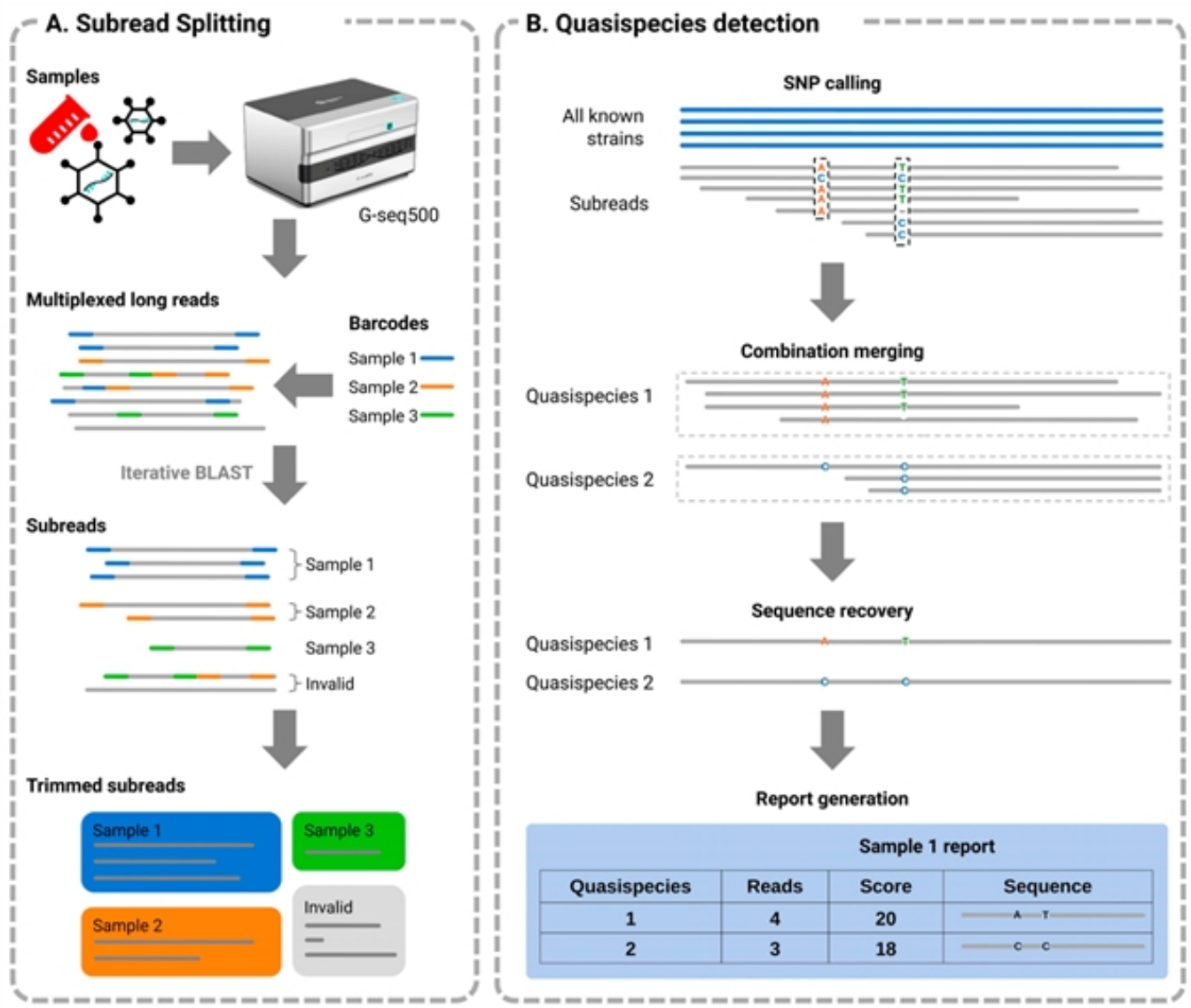


图 1｜G-HIV 平台生信分析流程：从混合文库拆分、SNP calling 到准种重建与耐药报告自动生成。

2. G-HIV：把长读长变成看得见的准种

有了高质量长读段，还要有能自动分析的软件。G-HIV 的核心是两步准种推断：

第一步：把混合样本按条形码拆分，映射到 HIV-1 全参考库，识别 SNP/indel 位点；

第二步：利用长读段上变异位点的共现信息，把同一分子上的突变串成完整单倍型，从而重建病毒准种。

整个过程自动生成四大报告：点突变、耐药预测、准种多样性、单倍型网络。研究人员不需要自己写代码或调参数。

3. 真实样本验证：44 例四川 HIV-1 血浆

研究纳入 44 例来自四川献血者的 HIV-1 阳性血浆（2023 – 2024 年采集），其中 2 例 Sanger 峰图质量差被剔除，最终比较 42 例。

3.1 测序产量

G-seq 500 一次运行产出 16.25 万条 reads、79.1 亿 bp，平均 94% 的 reads 可被成功拆分；EHA 读长 N50 为 7,268 bp。44 例样本一次性上机即可完成，说明单张芯片即可高通量完成多路复用检测，在通量和成本上具备规模化潜力。

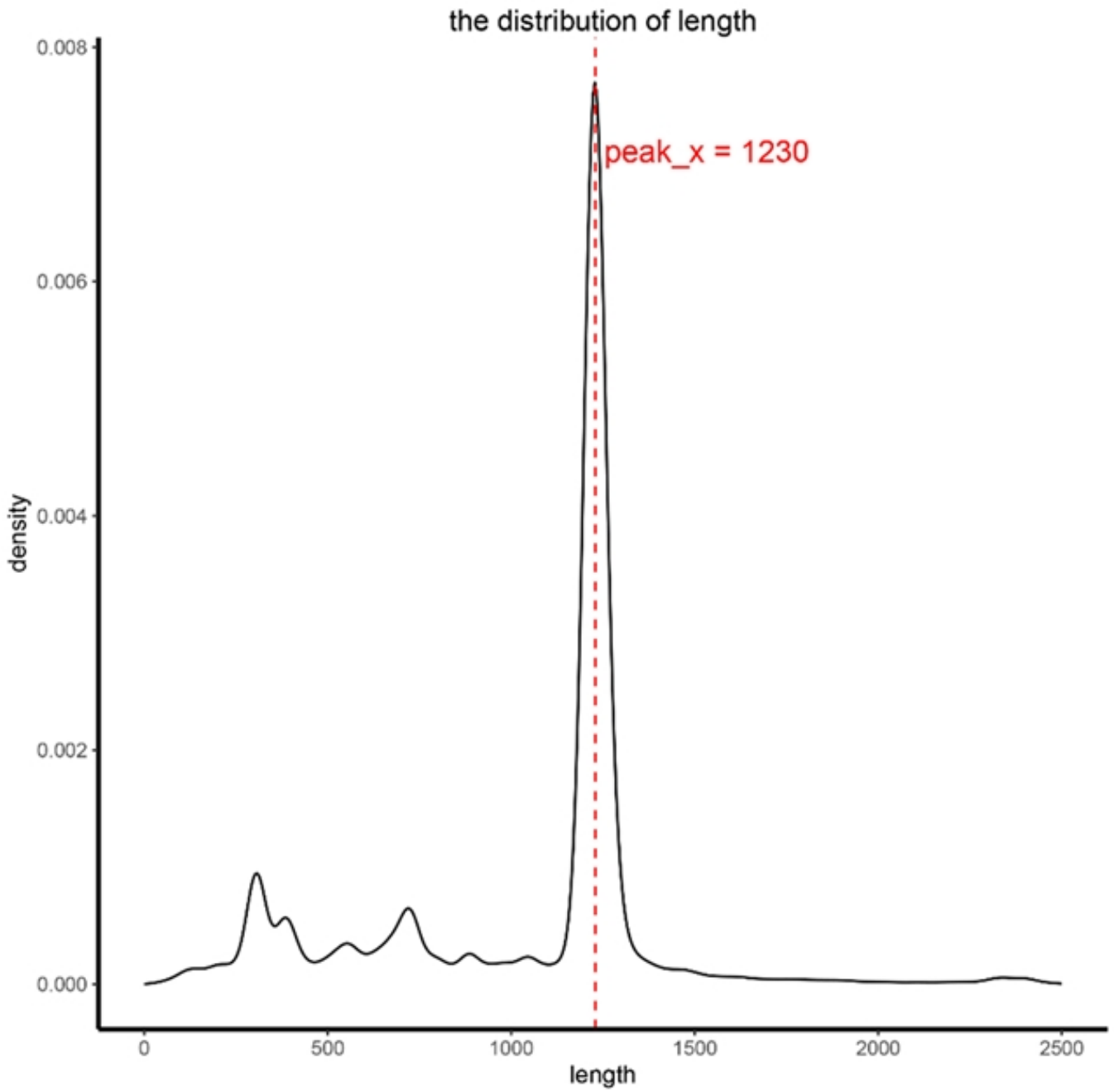


图 2｜EHA 读长分布：峰值 1,230 bp，N50 达 7,268 bp。

3.2 亚型分布

G-HIV 与 Sanger 对主序列亚型判定一致。42 例样本中，CRF07_BC 占 50.0%（21/42），CRF01_AE 占 33.3%（14/42），CRF08_BC 占 9.5%（4/42），还有 CRF85_BC、B 亚型、C 亚型各 1 例，与中国西南流行特征相符。

3.3 低频变异检出能力

在 36 例 Sanger 没有明显混合峰的样本中，G-HIV 每例仍能检出 3 – 48 个候选低频变异。即使在病毒载量最低的样本 79（仅 8.82×10^{2} IU/mL）中，也检出了 10 个

Sanger 未见的变异。这意味着：G-HIV 对早期或低载量耐药准种更敏感。

3.4 混合感染与准种溯源

Sanger 的混合峰只能提示有杂合信号，却无法区分是单纯准种混合还是真的两种病毒共感染。G-HIV 借助长读段单倍型重建，能把不同来源的病毒拆开。

样本 18：8 条准种序列聚类成两个 CRF07_BC 支系，提示同一亚型内的共感染；

样本 22：2 条准种分别落在 CRF07_BC 和 CRF08_BC 支系，提示不同亚型间的共感染/重叠感染。

系统发育树 + 单倍型网络的双重可视化，让传播链推断有了更可靠的证据。

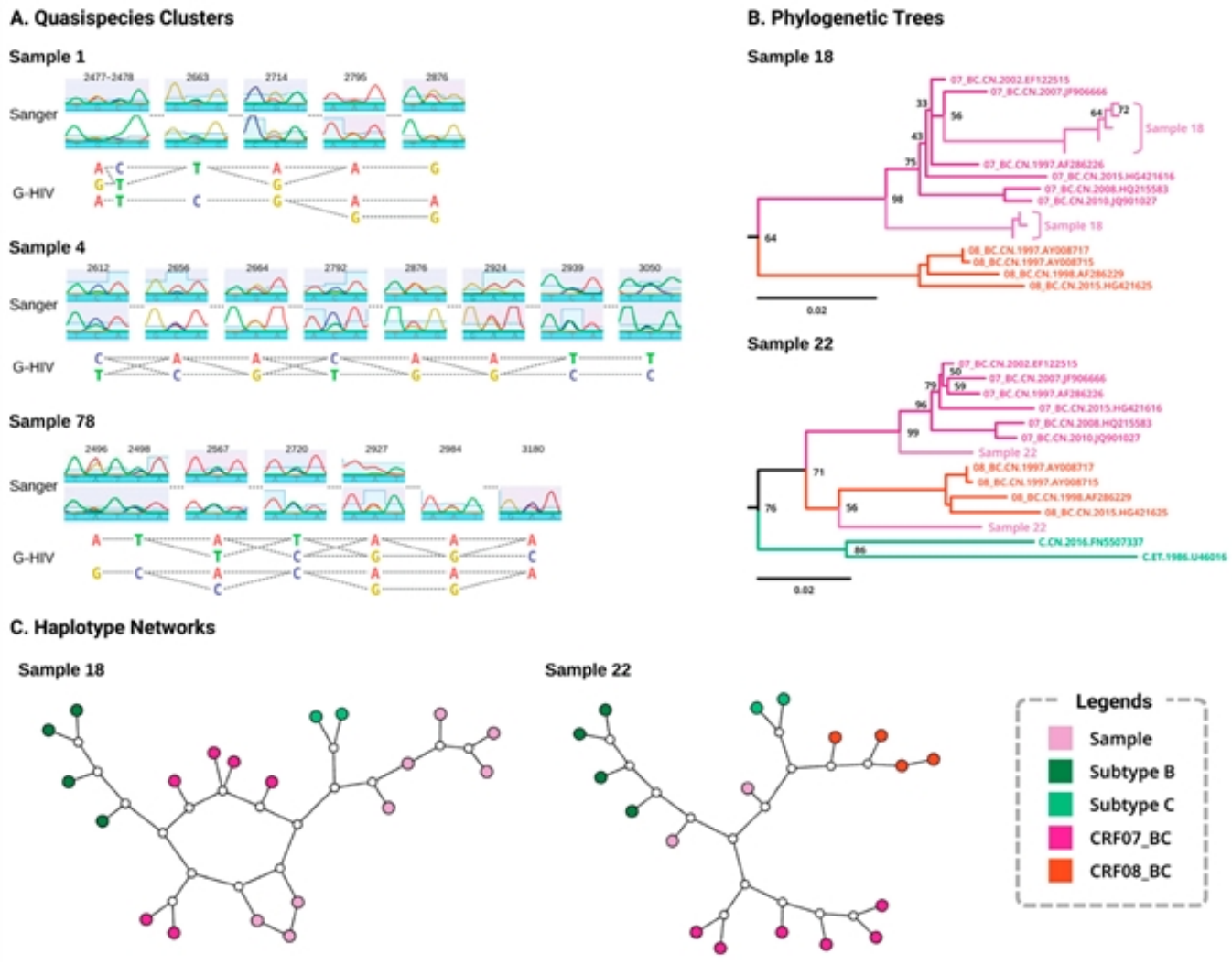


图 3｜混合感染与准种识别：Sanger 峰图、G-HIV 分相结果、系统发育树与单倍型网络。

3.5 耐药结果

42 例中仅 4 例携带中/高度耐药突变（样本 69、71、73、76）。值得注意的是：

1. 样本 69、76 中部分耐药准种未被 Sanger 检出；

2. 同一样本内可同时存在耐药与敏感准种，反映抗病毒治疗压力下的分子进化。

这一点在临床上非常重要。基线时被
Sanger漏掉的耐药准种，可能在抗病毒药物选择压力下迅速扩增，导致早期治疗失败。G-HIV
的高灵敏度有助于在启动 ART 前识别这些隐形耐药，为个体化用药提供依据。

Sample No. Number of Quasispecies High Drug Resistance Moderate Drug Resistance Detectable by Sanger Sequencing 69 2 EFV, NVP – Yes EFV, NVP – No 71 3 NVP EFV, ETR, RPV Yes – – No – – No 73 3 EFV, NVP – Yes EFV, NVP – Yes – – No 76 3 AZT, EFV, NVP D4T, DOR Yes AZT, EFV, NVP D4T, DOR No AZT D4T, EFV, NVP No

表 2｜4 例耐药样本的准种与耐药谱：G-HIV 发现了 Sanger 未检出的耐药准种

4. G-HIV 的临床价值：让基层也能做精准耐药监测

论文讨论部分指出，中国 HIV 传播耐药率已从 2020 – 2022 年的 7.8% 升至 2023 年的
11.4%。耐药监测通常集中到省级或国家实验室， turnaround 时间可长达两个月。G-HIV
把样本→报告压缩到 1 天内，且不需要专业生信人员，正好契合基层疾控和输血机构的需求。

此外，G-HIV 输出的单倍型网络（haplotype network）和系统发育树，可直接用于分子流行病学溯源。在司法流行病学、输血安全评估和聚集性疫情调查中，这种读得到、分得清、看得见的证据链尤为珍贵。

当然，研究也坦承局限：样本量偏小、仅限于四川地区、未与 Illumina MiSeq
直接头对头比较、未加 UMI 校正 PCR 错误。这些都是未来多中心扩大验证的方向。

总结

G-HIV ：基于今是 G-seq 500 的长而准单分子读段 + 自动化生信流水线，在 HIV-1
耐药、准种和共感染监测上，比 Sanger 更灵敏、比传统 NGS
更易用，有望把精准耐药监测推向基层一线实验室。

Microorganisms期刊介绍

主编：Nico Jehmlich, UFZ-Helmholtz Centre for Environmental Research, Germany

期刊主题涵盖微生物学的各个研究领域，主要发表环境、植物、食品、肠道、医药、技术等微生物相关领域的学术文章。现已被SCIE (Web of Science)、PubMed
(NLM)、Scopus等重要数据库收录。

2025 Impact Factor 4.7 2025 CiteScore 8.2 Time to First Decision 16.5 Days Acceptance to Publication 3.3 Days

欢迎订阅Microorganisms期刊最新资讯：

https://www.mdpi.com/journal/microorganisms#journal-alerts

来源：Microorganisms

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