

# 2011 值得关注的技术：糖蛋白组学

蛋白质组学 (proteomics) 无疑已经成为了功能基因组学研究的重点, 目前已经能够快速准确的提取并鉴定蛋白, 甚至达到了高通量飞克分子量 (fmol) 数量级。但是一个成熟蛋白质的生物学活性需翻译后修饰, 这些修饰对于了解蛋白功能具有十分重要的意义, 其中糖基化修饰是最重要的修饰方式之一, 因此糖蛋白组学 (Glycoproteomics) 应运而生。

《Nature Methods》盘点 2011 年度技术, 选出了最受关注的技术成果: 人工核酸酶介导的基因组编辑 (genome editing with engineered nucleases) 技术。

除了基因组编辑以外, 《Nature Methods》也整理出了 2011 年最值得关注的几项技术, 分别为: 单细胞技术 (Single-cell methods)、功能基因组资源 (Functional genomic resources)、糖蛋白组学 (Glycoproteomics)、单倍体因果突变 (Causal mutations in a haploid landscape)、单层光生物成像 (Imaging life with thin sheets of light)、非模式生物 (Non-model organisms)、光基础电生理学 (Light-based electrophysiology) 和 RNA 结构 (RNA structures)。

蛋白质组学 (proteomics) 无疑已经成为了功能基因组学研究的重点, 目前已经能够快速准确的提取并鉴定蛋白, 甚至达到了高通量飞克分子量 (fmol) 数量级。但是一个成熟蛋白质的生物学活性需翻译后修饰, 这些修饰对于了解蛋白功能具有十分重要的意义, 其中糖基化修饰是最重要的修饰方式之一, 因此糖蛋白组学 (Glycoproteomics) 应运而生。

由于糖基化在多种生物学过程中起重要作用, 比如细胞调控, 免疫应答等, 而且更加重要的是这种修饰方式还参与了正常细胞转化为肿瘤细胞的

信号转导过程, 因此科学家们对于糖蛋白组学十分感兴趣, 但是目前这一领域的技术方法却严重缺乏, 尤其是在几个方法学技术方面。

首先作为一个翻译后修饰过程, 糖基化从定义上来说是属于非模板性的, 与其它简单的翻译后修饰, 比如磷酸化不同, 多聚糖结构存在极大的差异, 导致其分析尤为困难。一个简单的蛋白可以有上千种, 上百种不同的多聚糖修饰基团, 而且蛋白糖基化修饰在细胞中丰度低, 自我修饰化学计量数也低。

其次目前糖蛋白组学研究领域, 以及蛋白质组学研究领域常常分属于不同的领域, 糖蛋白组学研究人员分析多聚糖结构, 但忽略了其来源蛋白主体本身, 而蛋白质组学研究人员分析蛋白, 却忽略了其上附着的多聚糖。不过现在科学家们也越来越认识到了整体研究的重要性, 蛋白质组学研究人员近期还报道了利用高通量方法, 检测蛋白糖基化位点的新成果——虽然这还不是多聚糖结构的相关成果。糖蛋白组学研究组也开始集中分析单个蛋白上出现的所有多聚糖结构——虽然这还并不是高通量分析。

质谱技术已经成为了蛋白质组学研究中的一种成熟技术, 也同样在糖蛋白组学中扮演重要角色, 蛋白链和多聚糖链之间存在显著的化学特性差异, 这带来了测序挑战, 但高分辨率质谱分析仪器,

以及一些更先进的片段分析方法能帮助我们，除此之外，质谱分析之前的糖蛋白分离和纯化，以及之后的生物信息学分析也是重要的技术之一。

商业性的相关产品仪器不少，比如赛默飞世尔的 **Thermo Scientific LTQ Orbitrap** 组合式质谱仪在蛋白质组学，即蛋白质及其在生物体系中的结构和功能的大规模研究方面发挥了重要作用，可以说是识别完整蛋白和酶消化蛋白、找到发生化学修饰的蛋白及识别修饰的类型和位点的重要仪器之一。

2011 年糖蛋白组学研究也获得了不少成果，比如研究人员确定了一种能够产生糖蛋白的酶的结构，化学修饰中最频繁的与天冬酰胺相连的糖基化，是由低聚糖转移酶（OST）催化的，这种酶是位于内质网中的一种膜蛋白复合物，研究人员完成了这种酶与一个受体肽形成复合物的细菌 OST 的 X 射线结构测定，为了解酰胺态氮激发和糖基化提供了分子基础，也为糖蛋白和复合糖治疗药物的生成提供了新思路。