

## 特殊样本之半胱氨酸蛋白组学

半胱氨酸 (Cys, C) 巯基对细胞内局部环境的变化很敏感，易发生一系列非酶或酶催化的翻译后修饰。Cys上修饰种类多，包括S-亚硝基化修饰、亚磺酰化修饰、S-谷胱甘肽化、S-巯基化、S-棕榈酰化修饰、二硫键等。通过分离富集方法以及标记技术并结合高分辨率质谱对半胱氨酸翻译后修饰的类型和位点进行准确的定性定量分析。

### 技术介绍

半胱氨酸是一种存在于大多数蛋白质中频次较低的氨基酸（约占1%~2%），但Cys的巯基反应活性高（亲核性和氧化还原敏感性），常作为氧化还原催化反应、金属结合及变构调节位点等在蛋白质的结构和功能中发挥重要作用，参与调控细胞识别、信号传导等生理过程。因此，对蛋白质Cys上的翻译后修饰组的研究具有十分重要的生物学意义，受到研究者的广泛关注。

### 技术优势

- 1、完善的半胱氨酸修饰检测方案，可对半胱氨酸修饰位点及类型进行准确的定性定量；
- 2、经验丰富的实验操作人员；
- 3、相关领域的技术团队；
- 4、定制个性化生信分析。

### 半胱氨酸蛋白组学案例解析

衰老过程中组织特异性的定量蛋白质氧化还原图谱

A Quantitative Tissue-Specific Landscape of Protein Redox Regulation during Aging

研究对象：小鼠的器官与组织

期刊：cell

影响因子：38.637

发表单位：哈佛医学院

### 研究背景

哺乳动物组织通过活性氧 (ROS) 对蛋白质半胱氨酸进行可逆修饰来从事许多特定生理活动。半胱氨酸氧化是快速且可逆，被用于调节蛋白质功能和定位。此外，ROS和氧化还原信号失调是组织随着年龄增长而生理衰退的潜在根本原因之一。然而现有的技术半胱氨酸位点覆盖率低且无法检测ROS氧化修饰的程度，故仍未对ROS蛋白修饰进行深入以及大规模的研究。

研究策略



结果速递

考虑到固定化金属螯合亲和色谱法(IMAC)对磷酸化肽段的富集效率高达99%，在此基础上，作者通过合成CPTs化合物来标记蛋白上的半胱氨酸，标记后的蛋白半胱氨酸会带有一个磷酸基团，这样的话就能够通过磷酸化蛋白质组学的方法来富集半胱氨酸，大大提高能检测到的半胱氨酸的位点的数量。在此基础上，作者开发了一种全蛋白质组的可逆氧化硫醇定量标记策略，结合TMT标记技术，实现了在一个实验中同时分析多个生物学重复。

作者检测了年轻小鼠和老年小鼠的10个不同器官以及组织中的半胱氨酸的氧化程度组成Oximouse数据库，一共定量到171,000个组织特异的半胱氨酸，匹配到9,400个蛋白质对应到34,000个独有位点。这些位点的数量达到了前人能检测到的几十上百倍，并且绝大多数位点从来没有被检测到过。

特殊样本服务

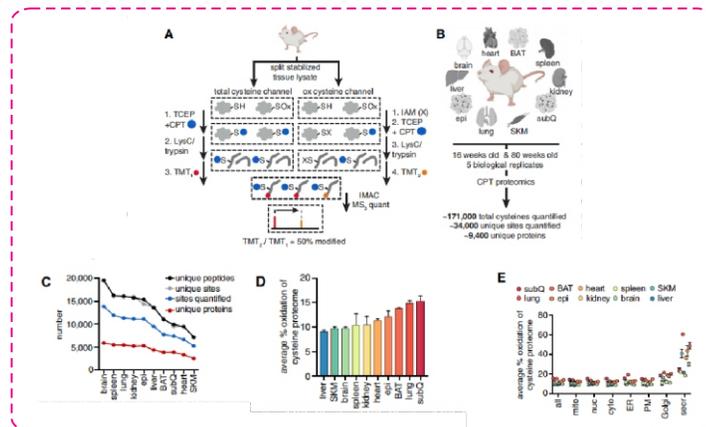


图1.小鼠体内组织特异性氧化还原修饰的全面定量研究

接下来作者结合 Oximouse和 BioPlex 2.0来定义氧化还原修饰的蛋白质网络，在BioPlex 2.0中建立的1320个蛋白网络中，有几百个在至少一个组织中显示了对半胱氨酸的协同氧化还原调节，几乎所有的氧化还原网络都表现出一定程度的组织选择性。研究结果表明半胱氨酸氧化还原敏感性由近端带电氨基酸编码。这些发现也说明可以利用Oximouse作为框架来探索组织中氧化还原调节的新机制。

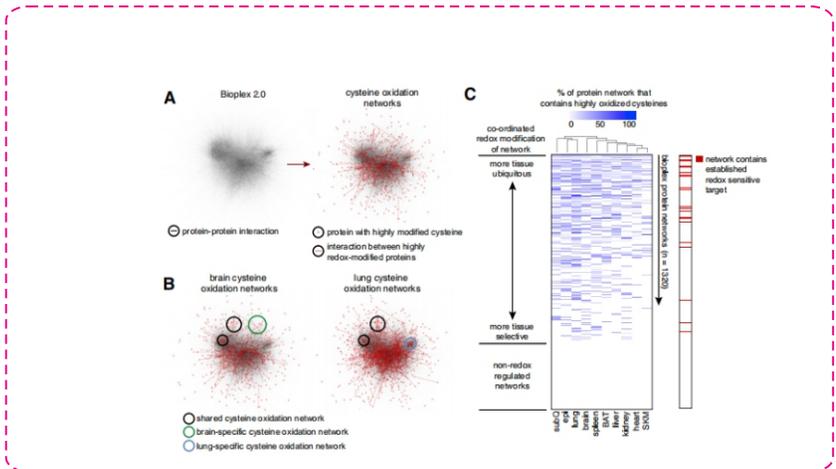


图2.体内氧化还原调节蛋白网络

ROS失调在年龄依赖性疾病和组织功能障碍中的重要性已得到重视。ROS是由衰老过程中不可逆的大分子破坏引起的，由于缺少ROS信号在哺乳动物衰老中的机制细节，因此又探索了年龄对小鼠组织半胱氨酸氧化网络的影响。尽管衰老过程中的蛋白质组具有一致的群体特征，但对单个半胱氨酸的分析显示，衰老组织中的氧化还原蛋白质组特征与相应的年轻组织有很大的区别。值得注意的，在年轻组织中发现的许多高度修饰位点在老年组织中丢失，这些年龄特异性特征也具有组织特异性。此外，ROS的失调与许多年龄相关的疾病有关，本研究系统地确定了由半胱氨酸氧化控制的协同调节过程，这些过程随年龄的变化而改变。

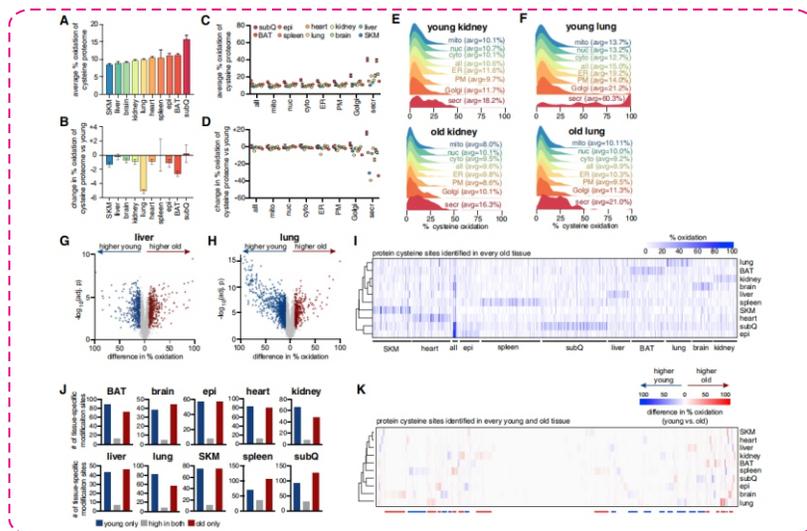


图3.衰老过程中重建组织特异性半胱氨酸氧化网络

研究人员开发了一种新技术，利用CPTs标记提高半胱氨酸的覆盖率，再结合TMT标记蛋白组学，从而实现了大规模地构建蛋白质半胱氨酸在体内的定量蛋白质氧化还原图谱，其中多种氧化还原反应调节蛋白和网络参与生理健康和衰老。总之，这项工作为理解体内氧化还原信号的机制靶标研究提供了基础。

### 参考文献

Haopeng Xiao, Mark P Jedrychowski, et al. A Quantitative Tissue-Specific Landscape of Protein Redox Regulation during Aging[J]. cell. 2020 Mar 5;180(5):968-983.

北京青莲百奥生物科技有限公司

蛋白质组学技术服务

- 定性蛋白质组学
  - 抗体测序
  - 精确分子量
  - N/C端测序

- 定量蛋白质组学
  - TMT 16标记定量蛋白质组学
  - label free非标记定量蛋白质组学
  - DIA定量蛋白质组学
  - PRM/MRM靶向蛋白质组学
  - 多肽/寡肽组学

- 修饰蛋白质组学
  - N/O糖基化修饰蛋白质组学
  - 琥珀酰化修饰蛋白质组学
  - 二硫键蛋白质组学
  - 磷酸化修饰蛋白质组学
  - 乙酰化修饰蛋白质组学
  - 泛素化修饰蛋白质组学
  - 半胱氨酸氧化修饰蛋白质组学

- 特殊蛋白质组学
  - 单细胞蛋白质组学
  - 外泌体蛋白质组分析
  - 宏蛋白质组分析
  - 泛囊泡蛋白质组分析
  - 石蜡包埋蛋白质组分析
  - 空间蛋白质组分析

代谢组学技术服务

- 非靶向代谢组学
  - 有机酸类、有机胺类、核苷、离子型样品、核苷酸、多胺、胆汁酸、神经递质、水溶性维生素、抗生素、植物激素
- 非靶脂质代谢组学
- 靶向代谢组学
  - 氨基酸、短链脂肪酸、中长链脂肪酸、有机酸、激素类、酰基肉碱类、神经递质、抗生素、胆汁酸水溶性激素、植物激素
- NMR

NGS技术服务

- 微生物测序
  - 宏基因组测序
  - 16S/18S/ITS扩增子测序
- RNA测序
  - mRNA转录组测序
  - lncRNA/circRNA/sRNA非编码测序
  - 全转录组测序

生物信息分析

- 生物信息数据挖掘
- 多组学联合分析方案
  - 蛋白+修饰组学联合分析
  - 蛋白+转录组学联合分析
  - 蛋白+代谢组学联合分析
  - 转录+代谢组学联合分析
  - 代谢+宏组学联合分析



## 公司简介

北京青莲百奥生物科技 2013 年成立于中关村生命科学园，由“国家级人才计划”领军人才开创，团队整合多交叉学科高素质人才，于 2018 年获得国家高新技术企业证书。公司拥有完善的设备、先进的仪器，自有独立实验室。公司目前拥有四大业务板块：科研服务、药学服务、转化医学、大数据处理。

青莲百奥同国内外科研院所建立了长期稳步的合作，并有多篇 Nature、Cell 等高影响因子文章发表。现阶段专注于系统生物学，以蛋白质组学及代谢组学为技术核心，同时涵盖高通量测序等科研服务，未来将致力于临床检测、医学服务等人类健康产业。青莲百奥将依靠自身优秀、专业的服务团队，凭借先进的生物技术及强大的质谱联盟，为科学前沿客户及合作伙伴提供卓越的服务及整体解决方案。

**青莲文化：**领跑智慧多组学，助力科研新发现

**青莲使命：**步骤虽繁必不敢省人工，试剂虽贵必不敢减物力

**青莲价值观：**创新、专业、价值、责任

