

微生物蛋白质组学的定量分析

王敬强 殷剑宁 刘斯奇*

(中国科学院遗传与发育生物学研究所基因组信息学中心, 北京 101300)

摘要 越来越多的微生物基因组序列数据为系统地研究基因的调节和功能创造了有利条件。由于蛋白质是具有生物功能的分子, 蛋白质组学在微生物基因组的功能研究中异军突起、蓬勃发展。微生物蛋白质组学的基本原则是, 用比较研究来阐明和理解不同微生物之间或不同生长条件下基因的表达水平。显而易见, 定量分析技术是比较蛋白质组学中急需发展的核心技术。对蛋白质组学定量分析技术在微生物蛋白质组研究中的进展进行了综述。

关键词 微生物, 蛋白质组学, 定量分析

学科分类号 Q51

在基因组研究热潮的推动下, 蛋白质组学正在从一个符号变成一门蓬勃发展的严肃学科。但是, 它所面临的技术瓶颈区域却日益尖锐地摆在研究者面前^[1]。因此实现蛋白质组学的技术革命是学科是否健康发展的基本前提。

大规模基因组序列测定的目的在于精确地了解某一生物体的基因结构以及基因数量。蛋白质组的分析则着重于阐明某一生物体的某一组织或某一细胞, 甚至是某一细胞器在某一时间点上基因表达的水平。因而, 在基因组已经确定的前提下, 蛋白质组分析所关心的是基因表达量的“有与无”或“多与少”^[2]。蛋白质组表达差异分析的主要问题是合理地比较蛋白质组之间的差别, 即如何分析不同细胞或不同时刻之间各种蛋白质表达的相对丰度。因此建立一套稳定的参照系统和一套普通适合的测定度量是非常关键的。由此可见, 定量测定是蛋白质组分析的一个核心技术问题。

分子生物学和基因组学的发展均以简单生物系统作为突破口, 蛋白质组研究也概莫能外。微生物体作为一种理想的生物材料, 已被广泛地应用于这些研究中^[3]。对研究蛋白质组的分析技术而言, 微生物具有以下突出的特点: a. 微生物的基因组比较小, 基因和细胞器结构相对简单, 并且蛋白质修饰水平较为低下, 因此微生物细胞蛋白质组所含的蛋白质数量比其他高级生物系统要少得多。b. 微生物的培养条件可以严格地控制, 因此可以在设计的实验条件下, 观察微生物蛋白质组表达水平的变化; c. 在微生物研究领域, 细胞学、分子生物学和基因组学已经积累了丰富的数据, 这些构成了蛋白质组研究的坚实基础; d. 微生物的实验周

期短, 取材简单、便宜。这些都是开发分析技术的理想条件。

蛋白质组定量的概念是试图准确地测定蛋白质组间相对含量的差别, 而不在于测定其绝对浓度。根据蛋白质组分析的手段, 定量方法可大致分为电泳定量法和色谱定量法; 根据处理蛋白质方法不同, 又可分为体外标记法 (labeling *in vitro*) 和体内标记法 (labeling *in vivo*)。

1 体外标记的电泳定量法

这种定量法一般采用不同的蛋白质显色剂, 将电泳分离的蛋白质染成可被肉眼或机器识别的斑点, 然后运用图像分析软件定量比较斑点的吸光度差别。

1.1 直接染色比较法

虽然双向电泳 (two dimensional electrophoresis, 2DE) 并非一种理想的定量分析系统, 但是它可以直观地反映蛋白质表达的差异。考马斯亮蓝染色法和银染法是两个普遍使用的染色方法。考马斯亮蓝染色的敏感性较差 (约 100 ng), 银染的敏感性虽然较高 (1~ 10 ng), 但它的浓度动力学范围较窄。因此这两种方法不适合于相对严格的定量分析比较。目前公认的理想方法是荧光染色, 最常用的是 Molecular Probe 公司生产的 SyPro Ruby。这种试剂在敏感性 (100 fmol) 和动力学方面 (10^3) 都基本可以满足蛋白质组定量分析的要求^[4]。传统的以双向电泳 (2DE) 为基础的差异蛋白质组分析分为

* 通讯联系人。

Tel: 010-80481334, E-mail: siqiliu@genomics.org.cn

收稿日期: 2002-12-10, 接受日期: 2003-01-28

两步: a. 不同的样品在不同的胶上进行分离、染色, 并进行吸光度定量; b. 运用图像分析软件比较不同的胶图, 找出吸光度有差异的蛋白质点。目前最常用的双向电泳图像分析软件有 BiImage 2D Investigator, ImageMaster 2-D Elite, Melanie 和 PDQuest。然而, 斑点吸光度的定量仍然是一个很困难的步骤, 这大部分是由 2DE 技术的不足引起。因为即使是同一样品的平行实验, 要完全保持平行胶图中吸光度的一致性也是很困难的。因此, 每个样品必须作几个平行实验以计算每个点的平均值, 尽量减少实验的误差。此外, 胶点的匹配, 也经常会出错, 必须进行手动的校正。总之, 多个平行实验和胶图的匹配, 使得样品的差异比较成了一个费时、费力的过程。

1.2 荧光双向差异凝胶电泳法

为了解决胶图间的比较问题, 人们发明了一种荧光标记与双相电泳相结合的技术——荧光双向差异凝胶电泳法 (fluorescence two-dimensional differential gel electrophoresis, DIGE)^[5], 将待比较的蛋白质样品预先经不同的花菁染料 (如 Cy2, Cy3, Cy5) 标记后, 等量混合进行电泳。蛋白质之间的差异可以通过蛋白质斑点不同荧光信号的比率来决定, 因此可以直接从一张胶图上得到差异点 (图 1)。与传统的差异比较相比, DIGE 是在同一块胶上分析两个不同的样品, 然后通过分别显色来显示差异。由于样品出自于同一胶图, 能够重叠,

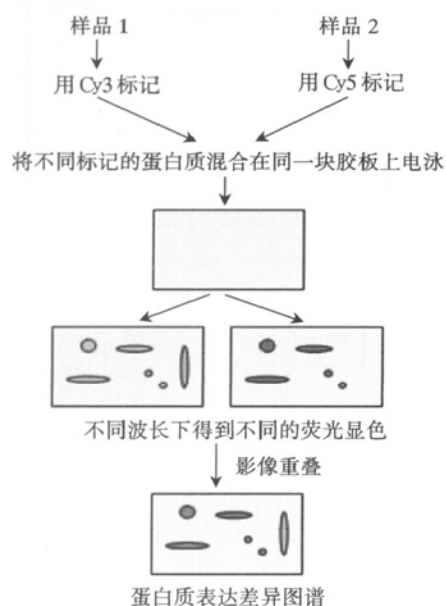


Fig. 1 Fluorescence two-dimensional differential gel electrophoresis (DIGE)

图 1 荧光双向差异凝胶电泳比较法 (DIGE)

可以直接用于比较。因此蛋白质重现性与 2DE 系统无关。为确保这种方法的准确度, 可以在不同的样品中加入同一种蛋白质, 作为内标。利用荧光双向差异凝胶电泳, 可以进行各种微生物蛋白质组的差异分析。

1.3 免疫测定法

利用免疫化学的特点定量分析蛋白质是一类相当成熟的技术, 如蛋白质印迹 (Western blot), 酶联免疫吸附测定 (ELISA)。这种方法应用于蛋白质组分析的关键问题是能否找到一类广普性识别的抗体。革兰氏阴性细菌 *Helicobacter pylori* 是一种病原体。它侵入胃粘膜引起发炎, 可导致胃溃疡乃至胃癌。*H. pylori* 感染人体, 会引起免疫反应, 产生抗体。受感染的病人血液中就会含有若干抗 *H. pylori* 蛋白质的抗体。利用这一特点, Haas 等^[6]成功地找到了 *H. pylori* 与胃疾病相关的直接证据。他们取 *H. pylori* 细菌提取液做几组平行的双向电泳实验, 一组银染作为对照胶, 胶点进行定量分析和质谱鉴定; 另一组电转至几块聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜。然后把 PVDF 膜分别与正常人、胃溃疡患者和胃癌患者的血清共孵育, 与抗体结合的蛋白质再用第二抗体显色检测。最后, 比较银染图谱和免疫图谱, 就可以判断何种疾病与 *H. pylori* 的感染相关。在 *H. pylori* 感染的与胃癌相关的免疫蛋白质组学研究中, 该小组报告得到了 32 种抗原 (9 种新发现的抗原, 其余 23 种已被其他的研究证实)。采用类似的策略, Kornilovska 等^[7]将 *Helicobacter* 的细胞提取物直接注射至兔子体内, 然后用免疫的兔血清在细菌蛋白质的 2DE-PVDF 膜上筛选高抗性的抗原, 找到了若干个具有临床检验意义且免疫活性的 *Helicobacter* 蛋白质。

2 体内标记的电泳定量法

这种定量法一般采用不同的同位素标记物, 直接将其加入到微生物的培养液中, 参与细胞的蛋白质合成。电泳之后, 分离的蛋白质用放射自显影方法检测并加以定量分析。

2.1 单种同位素标记法

将 ³⁵S 甲硫氨酸掺入到蛋白质合成中的方法, 是一种广泛应用于细菌蛋白质研究体内蛋白质代谢的经典方法, 将不同微生物分别与含有 ³⁵S 甲硫氨酸的培养液孵育一段时间, 提取细胞蛋白质进行双向电泳分离。分离的蛋白质同时用银染和放射性自显影检测, 依据相对密度测定蛋白质表达的高低。

例如, Shaw 等^[8]利用这种方法进行了 *Chlamydia trachomatis* serovar A, D 和 L2 三个菌株的比较蛋白质组学分析. 尽管这三种菌株的基因组相当接近, 但蛋白质表达却大相径庭. *C. trachomatis* A 和 D 之间有 6 个蛋白质不同; D 和 L2 之间有 55 个蛋白质不同; A 和 L2 之间有 2 个蛋白质不同. 不过, ³⁵S 甲硫氨酸标记法也有十分明显的缺点: a. 放射性自显影定量分析的误差较大; b. 在不同蛋白质合成过程中, ³⁵S 甲硫氨酸掺入程度也有差异; c. 高放射性以及高费用, 使实验操作性大打折扣.

2.2 差异凝胶曝光法

在 DIGE 的基础上, Boucherie 小组^[9]新近发展了一套蛋白质定量比较技术——差异凝胶曝光法 (differential gel exposure, DifExpo). 与 DIGE 类似, DifExpo 也沿用不同蛋白质不同标记, 在同一块胶上进行定量比较的思路, 但是采用同位素进行体内标记. 将同种细胞在含有两种不同的同位素 (¹⁴C 和 ³H) 培养液中培养, 并经过不同的处理. ¹⁴C 和 ³H 会掺入到细胞内合成的蛋白质中去. 将等量的细胞混合, 提取蛋白质进行双向电泳. 蛋白质的定量比较通过放射自显影来完成. 在这一过程中, 需要两种不同的感光胶片: 一种只对 ¹⁴C 敏感, 另一种对 ¹⁴C 和 ³H 都敏感. 通过放射自显影和图像分析, 不同样品中相同蛋白质的 ¹⁴C/³H 的比率可以被测定出来, 从而达到了蛋白质组间定量比较的目的. DifExpo 技术的优点在于蛋白质的体内标记, 不需要特殊的设备. Boucherie 小组利用这种方法比较了酵母几百种蛋白质的表达水平, 发现 DifExpo 的灵敏度可以与银染相媲美.

3 体外标记的色谱定量法

色谱定量法的核心技术在于单位时间内色谱峰的质谱分析. 虽然质谱技术对蛋白质或肽段混合物的直接定量是一个非常理想的方法, 但电子喷雾过程对离子化的抑制作用, 造成了质谱信号与蛋白质浓度之间的非线性关系. 因此, 如何设定一个稳定的参照物成了质谱定量的关键问题. 参照物的设定可以采用两种方法: a. 设定一个稳定的质谱参照物, 所有质谱峰的强度都与之比较, 但这种参照物在蛋白质的质谱分析中是难以做到的; b. 每一个质谱峰都设有各自的参照物, 理论上, 这类参照物除了分子质量与待测物品有差别外, 其他的理化性质应与其无异. 肽段同位素标记法正是基于这种假

设而发展起来的^[10]. 以一个肽段为例, 一部分肽段以同位素标记, 另一部分不标记. 标记和未标记肽段的色谱行为是一致的, 进而它们的质量差异可以被质谱仪检测到. 通过比较它们之间相对的质谱信号强度, 就可以准确地估算到标记和未标记肽段之间的相对丰度. 肽段的体外标记目前有以下 3 种方式.

3.1 半胱氨酸修饰法

半胱氨酸的巯基是蛋白质分子中相当活跃的基团. Gygi 等^[11]利用生物素和碘乙酰胺的衍生物作为半胱氨酸的修饰剂, 发展了一种目前公认的较为成熟的蛋白质组定量方法——ICAT 技术 (isotope coded affinity tags). 而且 ICAT 试剂已经商品化. 简单地说, ICAT 技术大概分为 4 个阶段. a. 利用轻型和重型 ICAT 试剂 (D₈-ICAT, H₈-ICAT) 分别处理两种不同的蛋白质样本; b. 采用生物素的亲和层析法将与 ICAT 反应之后的肽段部分纯化; c. HPLC 分离肽段; d. 多级质谱法 (MSⁿ) 检测被分离的肽段. ICAT 技术已经成功地应用在酵母蛋白质组分析上^[11,12]. 将酵母分别在以乙醇和半乳糖为碳源的培养基上培养, 收集蛋白质, 取其中 26 种典型的蛋白质做 ICAT 分析, 它们在不同培养液中的表达丰度有极大的差异, 相对丰度差异有 0.34 至 100 倍. Aebersold 研究小组^[12]还利用 ICAT 与 2DE-MALDI-MS 结合的策略, 研究了 *S. cerevisiae* 培养液中葡萄糖转变为半乳糖过程中蛋白质组的定量变化. 发现参与葡萄糖代谢的酶类, 像醛缩酶、甘油醛-3 磷酸脱氢酶和磷酸甘油酸激酶等, 在半乳糖介质中的表达量显著下降. 相反某些线粒体蛋白质的表达 (像 COX4, ATPD) 却显著增加. 有趣的是, 这些变化又都与定量 mRNA 分析的结论一致.

尽管 ICAT 的优点很多, 它也有不足之处. ICAT 技术的基本立足点在于蛋白质中含有半胱氨酸, 事实上不是所有的蛋白质都含有半胱氨酸. 比如, 酵母菌有 8% 的蛋白质没有半胱氨酸, 因此 ICAT 是无法测定那些蛋白质的变化. 自然界里某些生物中缺乏半胱氨酸的蛋白质可能达到其蛋白质组的 20%. 另外, ICAT 试剂中生物素既作为修饰剂的载体又作为亲和层析的结合剂, 而生物素的分子体积较大且与抗生物素蛋白结合牢固, 造成了修饰反应速度低、对肽段离子化的抑制以及洗脱效率不足等弱点.

近年以来, Zhou 等^[13]进一步发展了 ICAT 技

术,推出了一种光敏的固相修饰剂.在玻璃微珠上涂上氨基材料,再依次连接一个光敏分子和一个对巯基有特异性的碘乙酰分子.将这种固相修饰剂和 ICAT 平行进行 *S. cerevisiae* 蛋白质组测定的比较研究,发现无论是大规模还是小量蛋白质组分析,新试剂对蛋白质的检出率是 ICAT 的 3 倍以上.最近, Qiu 等^[14]报道了另一种称为 ALICE (acid-labile isotope coded extractants) 的新型巯基修饰剂. ALICE 含有 3 个功能区域: a. 与巯基高反应的顺丁烯酰亚胺基团; b. 酸敏感连接分子,该分子可以重或轻的同位素合成; c. 非生物的多聚物. ALICE 的最大特点是酸敏感性,在 pH 7.0~7.5, ALICE 可与肽段的巯基完全反应,在微酸的条件下 (5% 三氟醋酸),酸敏感连接分子与有机多聚物分离.酸洗脱的肽段可直接进入 LC-MS/MS.

3.2 羧基修饰法

肽段的羧基端、谷氨酸和天冬氨酸的羧基都可以掺入同位素.最简单的方法是用含有氢或氘的乙醇盐酸与肽的羧基作用产生酯.但这种反应的特异性和完全性都不够.目前最常见的是酶解法.将样品置于含有 ^{16}O 或 ^{18}O 的缓冲液中,加入蛋白水解酶消化蛋白质,含有 ^{16}O 或 ^{18}O 的水分子就可以转移至分解的肽段上. Yao 等^[15]在进行腺病毒 (adenovirus) 血清型的研究中,采用了这种技术.他们对不同血清型的两组蛋白质样品 (Ad2 和 Ad5) 在普通的水 (H_2^{16}O) 和 ^{18}O 标记的水中酶解.而后,将酶解的两种产物等量混合,再利用液相色谱和质谱技术分离鉴定蛋白质.由于 ^{18}O 标记的肽段要比相应的肽段多 4 u,据此可以计算出两组蛋白质组的相对丰度.

3.3 氨基修饰法

肽段的氨基端、赖氨酸氨基的酰基化也可以掺入同位素. Cagney 等^[16]发明了一种称之为 MCAT (mass coded abundance tagging) 的新技术用以蛋白质组定量分析.氧甲基异脲 (*O*-methylisourea) 可与赖氨酸的 ϵ -氨基发生专一的胍化反应,但与另一个碱性氨基酸——精氨酸基本无反应.当蛋白质被胰蛋白酶完全水解后,含有赖氨酸的肽段被释放出来,而后加入 *O*-methylisourea 即可有效地修饰其 ϵ -氨基 (修饰率 > 90%). MCAT 分析过程大致分为 4 个阶段: a. 两组需进行比较的样品在胰蛋白酶作用下完全水解; b. 其中一个样品与 *O*-methylisourea 反应,另一组则不加入 *O*-methylisourea; c. 将二者

混合,于 LC-MS/MS 中分离、鉴定; d. 根据胍化赖氨酸的质量,比较同一肽段的相对丰度.迄今为止,MCAT 法是唯一的一种不采用同位素标记的色谱标记定量法. MCAT 虽罕见报道,但是 Cagney 对酵母蛋白质组的定量分析结果表明:实际检测的相对丰度与理论丰度之间的相关性达到了 0.88. 因此,MCAT 是一种有潜力的定量方法之一.

4 体内标记的色谱定量法

对于观察环境对细胞生长的影响,体内标记法是体外标记法所无法取代的.与体外标记的思路基本一致,目前体内标记的色谱定量法也多采用相对丰度法,即不同细胞分别在含有不同轻重同位素的培养液中分别培养,然后将这两种细胞的蛋白质提取物混合,再进行液相色谱分离和质谱鉴定. ^{14}N 和 ^{15}N 是目前在体内标记的色谱定量中应用较多的同位素.氮可能掺入所有的氨基酸上,所有的肽段都可能含有同位素,产生的质谱信号就会极其复杂.为了简化分析,Conrads 等^[17]在研究 *Deinococcus radiodurans* 蛋白质组过程中,提出了一种富集肽段的策略.将 *D. radiodurans* 于分别含有 ^{14}N 和 ^{15}N 的培养液中培养,然后将等量的细胞混合,提取蛋白质.而后将提取的蛋白质混合物与碘乙酰-PEO-生物素反应.碘乙酰-PEO-生物素是 Pierce 公司生产的一种高效巯基反应剂,迅速修饰蛋白质上的半胱氨酸.修饰的蛋白质再经胰蛋白酶水解、抗生物素的抗体树脂富集浓缩、洗脱下来的含有巯基的肽段经毛细管 HPLC 分离以及傅立叶变换离子回旋质谱仪 (FTICR) 分析. Conrads 等的研究结果表明:不同同位素培养液培养的 *D. radiodurans* 蛋白质组的相对丰度为 1:1,即同位素氮源的差异不影响细菌蛋白质的表达.尽管这种方法在一定程度上减轻了质谱分析的难度,但氮掺入是一个随机的过程,肽段的质量转移是难以预测的.所以,除了非常高精确性的质谱仪,如 FTICR,一般的质谱仪不能胜任这样复杂的肽段鉴定.这也是氮掺入法不能被广泛应用的一个重要原因.近来, Wang 等^[18]提出了另一种非常新颖的方案——倒置标记法 (inverse ^{15}N -metabolic labeling). 假定有两组待比较的细菌,每种细菌分别在含有 ^{14}N 和 ^{15}N 的溶液中培养,并提取蛋白质及进行胰蛋白酶水解.然后将一种细菌的 ^{14}N 标记肽段与另一种细菌的 ^{15}N 标记肽段混合,反之亦然.这样就会产生两组质谱数

据。将两组质谱数据相比较, 减去互为重叠的信号, 就可望得到两组蛋白质组的表达差异。

5 展 望

无论就技术更新而言, 还是就生物科学命题而言, 定量分析已经成为微生物蛋白质组学的一个主要方向。今年以来, 大量发表的有关这方面的研究报告就十分生动地说明了这种趋势^[19]。在未来的几年内, 定量蛋白质组分析可能在以下的几个方面将有革命性的进展: a. 2DE 逐渐从目前蛋白质组的主导技术逐渐退至非主流, 取而代之将是具有高分辨率和高通量的分析技术, 像多维色谱, 毛细管电色谱, 毛细管电泳, 蛋白质芯片技术以及各种技术的匹配使用; b. 由于蛋白质和肽段混合物的复杂性以及标记技术的应用, 精确质谱分析变得十分重要, 像 QTOF 和 FTICR 之类的技术将会有更大的发展空间, 但是其市场价格会有下降的趋势; c. 体外同位素标记技术可能还是未来定量分析的一个主要手段, 随着多种标记化合物的发明, 一种或多种标准化的蛋白质组定量方法必将出现; d. 如同基因组测序, 蛋白质组定量方法将朝着全自动操作的方向发展; e. 与传统的蛋白质组数据库不同, 新型的定量蛋白质组数据库将会诞生。

参 考 文 献

- Shen Y, Smith R D. Proteomics based on high-efficiency capillary separation. *Electrophoresis*, 2002, **23** (18): 3106~ 3124
- Griffin T J, Gygi S P, Ideker T, *et al.* Complementary profiling of gene expression at the transcriptome and proteome levels in *Scerevisiae*. *Mol Cell Proteomics*, 2002, **1** (4): 323~ 333
- Washburn M P, Yates J R 3rd. Analysis of the microbial proteome. *Curr Opin Microbiol*, 2000, **3** (3): 292~ 297
- Patton W F. A thousand points of light: The application of fluorescence detection technologies to two-dimensional gel electrophoresis and proteomics. *Electrophoresis*, 2000, **21** (6): 1123~ 1144
- Tonge R, Shaw J, Middleton B, *et al.* Validation and development of fluorescence two-dimensional differential gel electrophoresis proteomics technology. *Proteomics*, 2001, **1** (3): 377~ 396
- Haas G, Karaali G, Ebermayer K, *et al.* Immunoproteomics of *Helicobacter pylori* infection and relation to gastric disease. *Proteomics*, 2002, **2** (3): 313~ 324
- Kornilovska I, Nilsson I, Utt M, *et al.* Immunogenic proteins of *Helicobacter pullorum*, *Helicobacter bilis* and *Helicobacter hepaticus* identified by two-dimensional gel electrophoresis and immunoblotting. *Proteomics*, 2002, **2** (6): 775~ 783
- Shaw A C, Gevaert K, Demol H, *et al.* Comparative proteome analysis of *Chlamydia trachomatis* serovar A, D and L2. *Proteomics*, 2002, **2** (2): 164~ 186
- Monribot-Espagne C, Boucherie H. Differential gel exposure, a new methodology for the two-dimensional comparison of protein samples. *Proteomics*, 2002, **2** (3): 229~ 240
- Bondarenko P V, Chelius D, Shaler T A. Identification and relative quantitation of protein mixtures by enzymatic digestion followed by capillary reverse phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem*, 2002, **74** (18): 4741~ 4749
- Gygi S, Rist B, Gerber S, *et al.* Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope coded affinity tags. *Nature Biotech*, 1999, **17** (10): 994~ 999
- Smolka M, Zhou H, Aebersold R. Quantitative protein profiling using two-dimensional gel electrophoresis, isotope-coded affinity tag labeling, and mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics*, 2002, **1** (1): 19~ 29
- Zhou H, Ranish J A, Watts J D, *et al.* Quantitative proteome analysis by solid-phase isotope tagging and mass spectrometry. *Nature Biotech*, 2002, **20** (5): 512~ 515
- Qiu Y, Sousa E A, Hewick R M, *et al.* Acid-labile isotope-coded extractants: a class of reagents for quantitative mass spectrometric analysis of complex protein mixtures. *Anal Chem*, 2002, **74** (19): 4969~ 4979
- Yao X, Freas A, Ramirez J, *et al.* Proteolytic ¹⁸O labeling for comparative proteomics: model studies with two serotypes of adenovirus. *Anal Chem*, 2001, **73** (13): 2836~ 2842
- Cagney G, Emili A. De novo peptide sequencing and quantitative profiling of complex protein mixtures using mass-coded abundance tagging. *Nature Biotech*, 2002, **20** (2): 163~ 170
- Conrads T P, Alving K, Veenstra T D, *et al.* Quantitative analysis of bacterial and mammalian proteomes using a combination of cysteine affinity tags and ¹⁵N-metabolic labeling. *Anal Chem*, 2001, **73** (9): 2132~ 2139
- Wang Y K, Ma Z, Quinn D F, *et al.* Inverse ¹⁵N-metabolic labeling/mass spectrometry for comparative proteomics and rapid identification of protein markers/targets. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2002, **16** (14): 1389~ 1397
- Steen H, Pandey A. Proteomics goes quantitative: measuring protein abundance. *Trends Biotech*, 2002, **20** (9): 361~ 364

Quantitative Analysis of Microbial Proteomics

WANG Jing-Qiang, YIN Jiar-Ning, LIU Si-Qi*

(Beijing Genomics Institute/ Genomics and Bioinformatics Center, Institute of Genetics and Developmental Biology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 101300, China)

Abstract The rapidly accumulating data of sequenced microbial genomes allows to conduct systematic studies on microbial gene regulation as well as function. As proteins are often the functional molecules, proteomics is particularly booming in the functional studied of microbial genomics. Using comparative studies as the powerful tools, a fundamental principle in microbial proteomics is to elucidate and to understand the gene expression levels in different microorganisms or under different growth conditions. It is very obvious that the quantitative analytical techniques are highly required for comparative proteomics. The current status of the approaches applied to quantitative analysis of microbial proteomics were reviewed.

Key words microorganism, proteomics, quantitative analysis

* Corresponding author. Tel: 86-10-80481334, E-mail: siqiliu@genomics.org.cn

Received: December 10, 2002 Accepted: January 28, 2003

科学出版社生物类新书精品推荐

书 名	作 (译) 者	定价/元	出版时间	备 注
人类基因组——我们的 DNA	丹尼斯, 加拉戈尔	48	2003-04	全彩印刷, 以纪念 DNA 双螺旋结构模型发表 50 周年并祝贺人类基因组计划完成
分子生物学 (影印第二版)	P. C. Turner 等	40	2003-04	本套书是《现代生物学精要速览》系列的升级版, 保持原有的独特风格, 并进行了全面的补充和更新, 以反映学科的迅猛发展。
生物化学 (影印第二版)	J. Nicklin 等	40	2003-04	
微生物学 (影印第二版)	J. Nicklin 等	40	2003-04	
生态学 (影印第二版)	A. Machenzie 等	40	2003-04	
生物信息学 (影印第二版)	D. R. Westhead 等	32	2003-04	
医药化学 (影印第二版)	G. Patrick	32	2003-04	2001 年诺贝尔奖得主代表作
热带亚热带生态恢复的研究与实践	彭少麟主编	68	2003-04	
遗传学: 从基因到基因组 (影印版)	Hartwell 等	78	2003-05	
疯牛病的分子基础与临床	马文丽等编著	25	2003-05	

欢迎各界人士邮购科学出版社各类图书 (免邮费)。

邮购地址: 100717 北京东黄城根北街 16 号科学出版社科学分社

联系人: 阮芯 联系电话: 010-64034622 (带传真)

欢迎访问生命科学图书网站 <http://www.lifescience.com.cn>

网上售书合作伙伴 www.biogene.com.cn