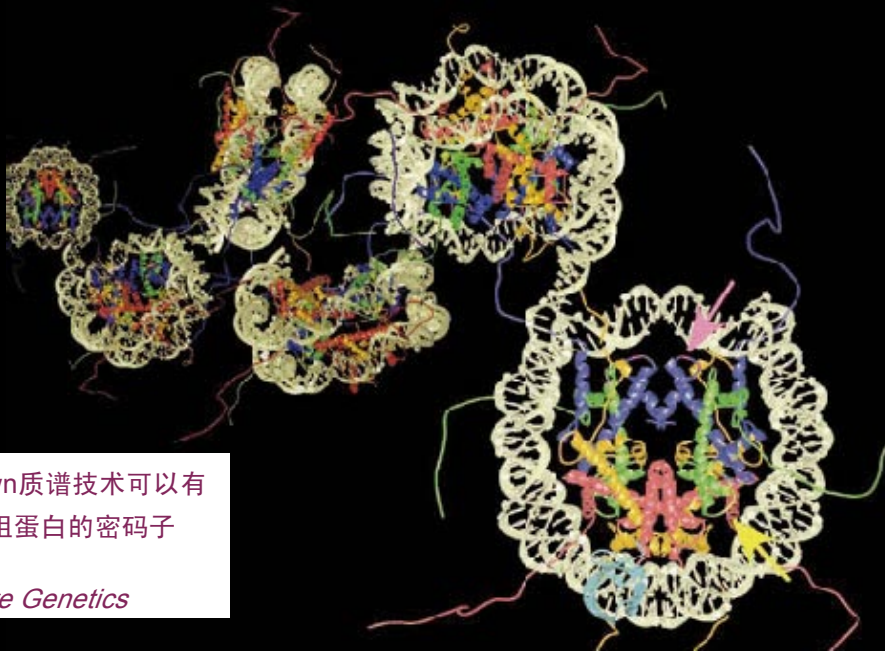


Top-down（自上而下）质谱可以直接对完整的蛋白——包括转录后修饰蛋白以及其它一些大片段蛋白测序，而非生物学中常见的“bottom-up”（自下而上）方式将蛋白消化为小片段，然而作为一项全新的技术，它的强大功能还尚未为更多的人所接受。



高通量的top-down质谱技术可以有效帮助人们破译组蛋白的密码子

图片来源: *Nature Genetics*

“Bottom-up”技术是在蛋白质组学的研究中较为广泛使用的一种质谱技术，作为它的后继者，“Top-down”技术正逐步浮出水面，这种技术特别适用于翻译后修饰的分析（post-translational modifications, PTMs）。

翻译后修饰一般发生于单个蛋白不同的组合过程之中，了解这一过程对于理解生物体自身调控过程有着非常重要的意义，例如可以破解组蛋白的编译方式。“Bottom-up”是将蛋白质大片段混合物消化成小片段的肽后再进行分析，但用这种方式却无法取得那些与不同PTMs间关系有关的信息。这是因为许多PTMs在用传统质谱法分析时，PTMs不能保持稳定状态，同时也无法保证所检测的肽的完整性，所以少数发生在部分蛋白中的转录后修饰经常无法被检测到。

而top-down技术则是对完整的蛋白进行检测，而非多肽，这就使得与PTMs有关的信息能最

大程度的保存下来。最近几年，一些高效分析片段的方法陆续的被发明出来（如电子捕获解离和电子传递解离（electron capture dissociation, electron transfer dissociation），这些技术对于分析那些不稳定PTMs尤其有效。Top-down技术对蛋白有效的分辨率达到了229kDa之多（*Science* 314, 109–112; 2006），而且单次可检测到的蛋白数量也越来越多。不过值得注意的是，目前Top-down技术主要还是用于分析单个蛋白。

现阶段由于受庞大的样品分析需求量以及分析时间所限，高通量的分析技术还无法得到广泛应用。新的蛋白分离纯化方法也有待探索，同时根据Top-down得来的数据来确定蛋白特性和PTMs有效的计算机工具也十分匮乏。

鉴于此，开发新的质谱技术以克服现有技术的缺陷就显得十分有必要了。或许有一天，这一技术会为我们研究那些组合式PTMs的生物学意义提供一种选择。

原文检索: <http://www.nature.com/nmeth/journal/v5/n1/full/nmeth1162.html>

葛晶 编译