

•科普•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201803033

www.dxxh.pku.edu.cn

## 这个杀手不太冷 —— $\alpha$ -溶血素在基因测序技术中的应用

田若岑<sup>1</sup>, 吴迪<sup>2,3,4,\*</sup><sup>1</sup> 四川大学匹兹堡学院, 成都 610207<sup>2</sup> 四川大学化学学院, 成都 610064<sup>3</sup> 四川大学创新创业工作领导小组办公室, 成都 610064<sup>4</sup> 四川大学教务处, 成都 610064

**摘要:** 这是一个虚拟的科幻故事, 主要讲述了虚构人物K教授在机缘巧合之下发现金黄色葡萄球菌 $\alpha$ -溶血素能够被用作纳米孔的故事。K教授在思考基因测序方法的时候, 因梦到金黄色葡萄球菌(又称金葡菌)攻击红细胞而受到启发, 最后思考出了纳米孔测序的方法。

**关键词:** 金黄色葡萄球菌 $\alpha$ -溶血素; 纳米孔; 基因测序

**中图分类号:** G64; O6

## The Duality of Hemolysin: Application of Hemolysin in Genetic Sequencing

TIAN Ruocen<sup>1</sup>, WU Di<sup>2,3,4,\*</sup><sup>1</sup> Sichuan University-Pittsburgh Institute, Sichuan University, Chengdu 610207, P. R. China.<sup>2</sup> College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, P. R. China.<sup>3</sup> Innovation & Entrepreneurship Office, Sichuan University, Chengdu 610064, P. R. China.<sup>4</sup> Department of Academic Affair, Sichuan University, Chengdu 610064, P. R. China.

**Abstract:** This is a virtual scientific fiction story. It mainly tells the story of a fictional character, Professor K, who finds staphylococcus alpha hemolysin that can be used as a nanopore in coincidence. When Professor K was thinking about the method of gene sequencing, he was inspired by the dream of Staphylococcus aureus attacking red blood cells. Finally, he got the method of nanopore sequencing from the dream.

**Key Words:** Staphylococcus aureus alpha hemolysin; Nanoholes; Gene sequencing

### 1 引言

“导师, 我们的纳米孔测序实验成功了!” 在全球著名的实验室中, 一名身穿白色实验服的青年拿着一个U盘大小的盒子兴奋地对教授说道。

K教授接过小巧的基因测序仪, 认真地看了一会儿, 扶了扶眼镜, 强压激动, 冷静地对学生说道: “再做一遍实验, 确认一下。”

待学生走后, 他轻轻地摩挲着盒子, 任思绪像时光倒带机, 他回顾着从事基因测序实验以来一路的艰辛跋涉。

收稿: 2018-03-15; 录用: 2018-03-20; 网络发表: 2018-04-18

\*通讯作者, Email: wood@scu.edu.cn

基金资助: 四川大学双创专题研究项目(SCUCXC1725)

## 2 难题

一切要从 1996 年说起。始于 1990 年的人类基因组计划如火如荼地进行着<sup>[1]</sup>。当时初出茅庐的 K 教授，作为在专业上颇有建树的学界新星和学术骨干踌躇满志地参与了这一计划。

基因组的检测实验有条不紊地进行着。去参加一个国际学术会议的 K 教授在飞机上突发奇想，如果能对单个基因进行检测，岂不是更容易破解人类生命的密码了吗？这一设想让 K 教授兴奋不已。但要检测基因的顺序，首先需要把含有无数碱基的 DNA 单链细分成一个个碱基去检测，但是一个个碱基那么小，又该如何检测呢？他辗转反侧，寤寐思服，几乎到了废寝忘食的地步，整天念念不己的都是如何能够找到检测单个碱基的方法。“怎么办？怎么办？”K 教授心中默念着，可是他怎么想也跳不出思维的死胡同，因此 K 教授归心似箭，恨不得早日回到实验室和课题组的同事好好讨论讨论，来一场头脑风暴。

学术会议一结束，K 教授就迫不及待地回到实验室，想把自己的设想和困惑告诉大家。可是让 K 教授感到奇怪的是，实验室只有稀稀落落几个人，与往日欣欣向荣的景象大不相同。怎么啦？！一打听才知晓这两天流感爆发，不少同事患上了感冒，甚至还有人疑似感染了超级细菌，住进了重症监护室。

当天夜里，沮丧的 K 教授辗转难眠，一方面，心里思考着基因测序的可行性；另一方面，更是为整个实验室成员的健康状况和实验进度担忧。

## 3 入梦

K 教授心里越想越着急，恍恍惚惚发现自己正乘着小船，在一条鲜红的大河中漂流，河中许多巨大红色饼状物漂浮着向他涌来，并正在吐纳一些物质(图 1)。K 教授先是一惊，随后暗自想到，这红色的大饼和书上画的红细胞真像。

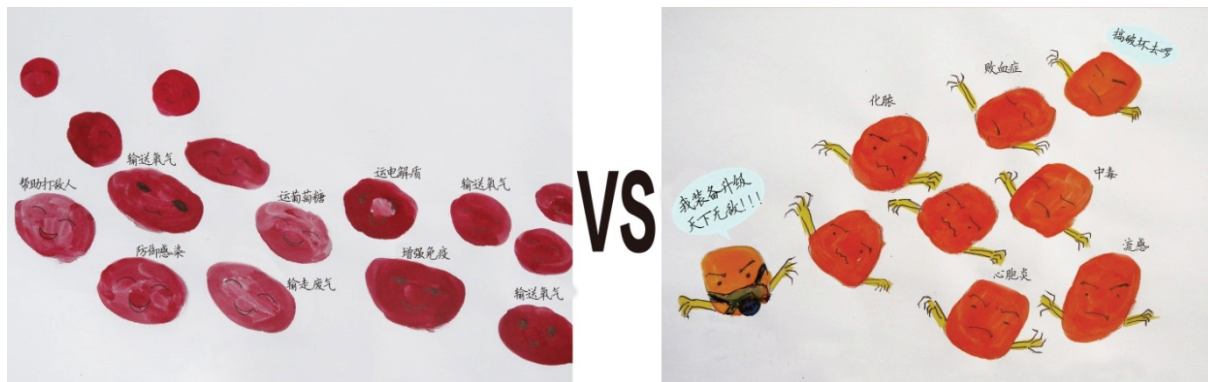


图 1 红细胞和金葡菌

电子版为彩图

紧接着 K 教授仔细观察周围的环境，发现这条红色的大河竟然是奔流的血液，原来自己进入到人体的血管中，那些红色饼状物正是红细胞。正当 K 教授打算趁着这个机会仔细欣赏一下这独特的生物学奇观时，远方传来一阵轰鸣声，只见一大片金黄色的球体漫天滚来，所过之处，红细胞一个接一个地涨破。K 教授定睛一看，这不是最近造成流感的罪魁祸首——金葡菌吗？

随着金葡菌的靠近，K 教授能够更加仔细地观察它们。只见那些金黄色的球体内释放出一个个铁钉似的武器，这些武器从金葡菌中飞出，像长了眼睛一样瞄准了红细胞，牢牢地扎在红细胞表面。由于红细胞内部液体的浓度远高于细胞外，因此外部液体会顺着铁钉扎出的孔涌进红细胞，红细胞瞬间就像充多了气的气球一样炸开了(图 2)。

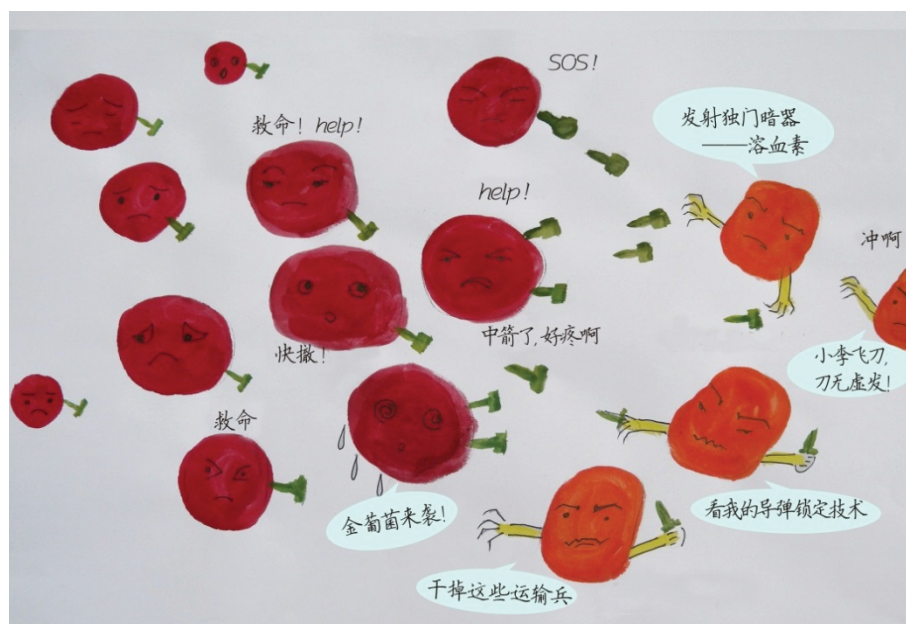


图2 金葡菌攻击红细胞

这金葡菌的攻击方式真是闻所未闻啊! K 教授感叹着生命科学的神奇。突然, 一个细节吸引了他的注意, 一些生物大分子竟也顺着铁钉扎开的孔流出了。原来这孔还可以让生物大分子通过啊, 要是基因也能通过就好了, K 教授这么想到。忽然, 小船翻了, 他本能地想抓住什么, 一个激灵, K 教授从床上坐了起来。原来是一场梦。

#### 4 解梦

K 教授回想着刚刚所经历的一切, 却总是感觉有什么东西正从脑海中溜走, 仔细一想是那个铁钉似的武器。K 教授连忙去查阅资料, 发现这“铁钉”确有其物, 名为  $\alpha$ -溶血素, 是金葡菌分泌的一种外毒素<sup>[2]</sup>。在  $\alpha$ -溶血素被释放出来后, 会主动扎进红细胞的细胞膜中, 并且在其上形成可供纳米级别生物大分子通过的孔。

没想到这种能形成通道的蛋白真的存在啊。K 教授按压住内心的激动, 着手进行实验将溶血素从金葡菌中提取出来, 又按照溶血素攻击细菌的方式将其嵌入到细胞膜的主要成分磷脂双分子层中(图 3)。

孔道构建好后, 怎么检测其中的物质就好办多了。K 教授先在孔道两端施加上一一定的电压, 不同的分子通过这个孔会有不同的电信号, 这就相当于给不同的分子颁发了身份证<sup>[3]</sup>。在以后的实验进程中, 只要通过识别身份证就能检测出通过的分子。一旦明确了每个碱基的身份, 当 DNA 单链通过孔道, 就能测出它们的顺序来了。

#### 5 梦想成真

K 教授继续回忆着那次神奇梦境后实验中的点点滴滴, 20 年如一日对纳米孔反复地研究, 对实验蛋白无数次地修饰调整, 直到如今……

K 教授看着手中 U 盘大小的盒子, 当年无论如何也想不到一个如此浩大而又复杂的工程, 竟然始于梦中对超级细菌引发的流感的观察和思考, 并可以被浓缩到一个这么小的盒子中。

实验室之外, 纳米孔基因测序技术已经逐渐与医药公司对接, 开始实现商业应用<sup>[4]</sup>。完成基因测序之后, 人们将可以预测自己的疾病, 从而得到更好的治疗。K 教授望着正在辛勤工作的实验室的工作人员们, 相信基因测序的普及就在不远的将来。

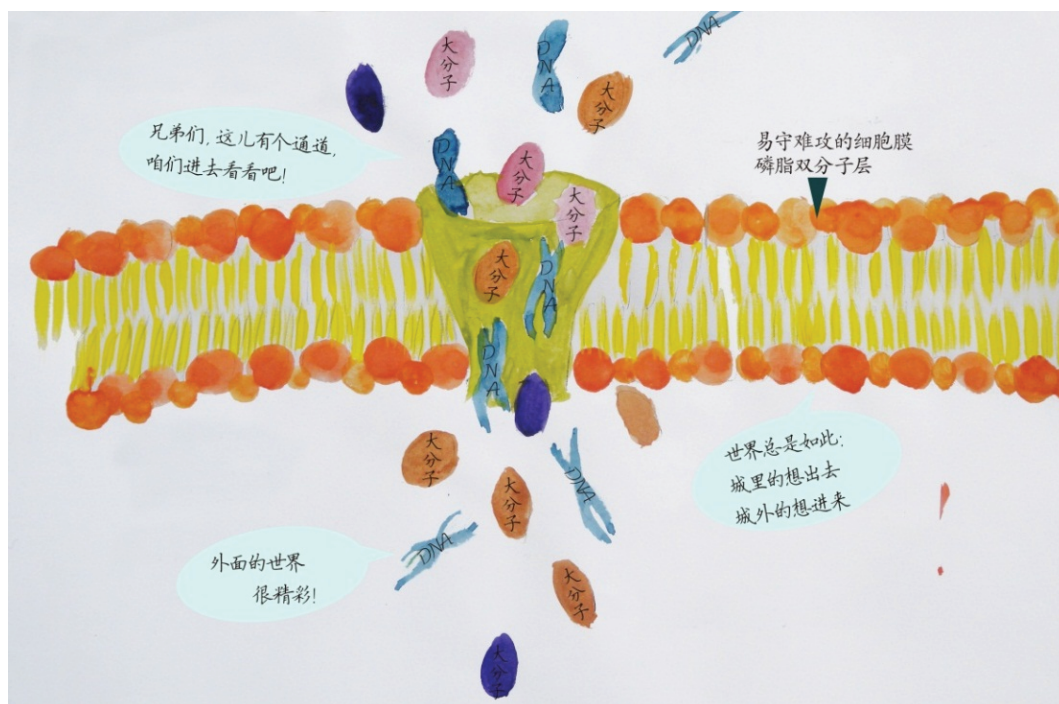


图3 生物大分子通过溶血素形成的纳米孔

#### 参 考 文 献

- [1] 贺林. 解码生命: 人类基因组计划和后基因组计划. 北京: 科学出版社, 2000: 10-11.
- [2] 魏志恒. 金黄色葡萄球菌及其溶血素基因分布研究[D]. 郑州: 河南农业大学, 2009.
- [3] 伊克巴尔, S. M.; 巴希尔, R. 纳米孔. 刘全俊, 陆祖宏, 谢晓, 译. 北京: 科学出版社, 2013: 18-20.
- [4] 阿曼达·谢弗. 科技创业, 2012, No. 7, 52.