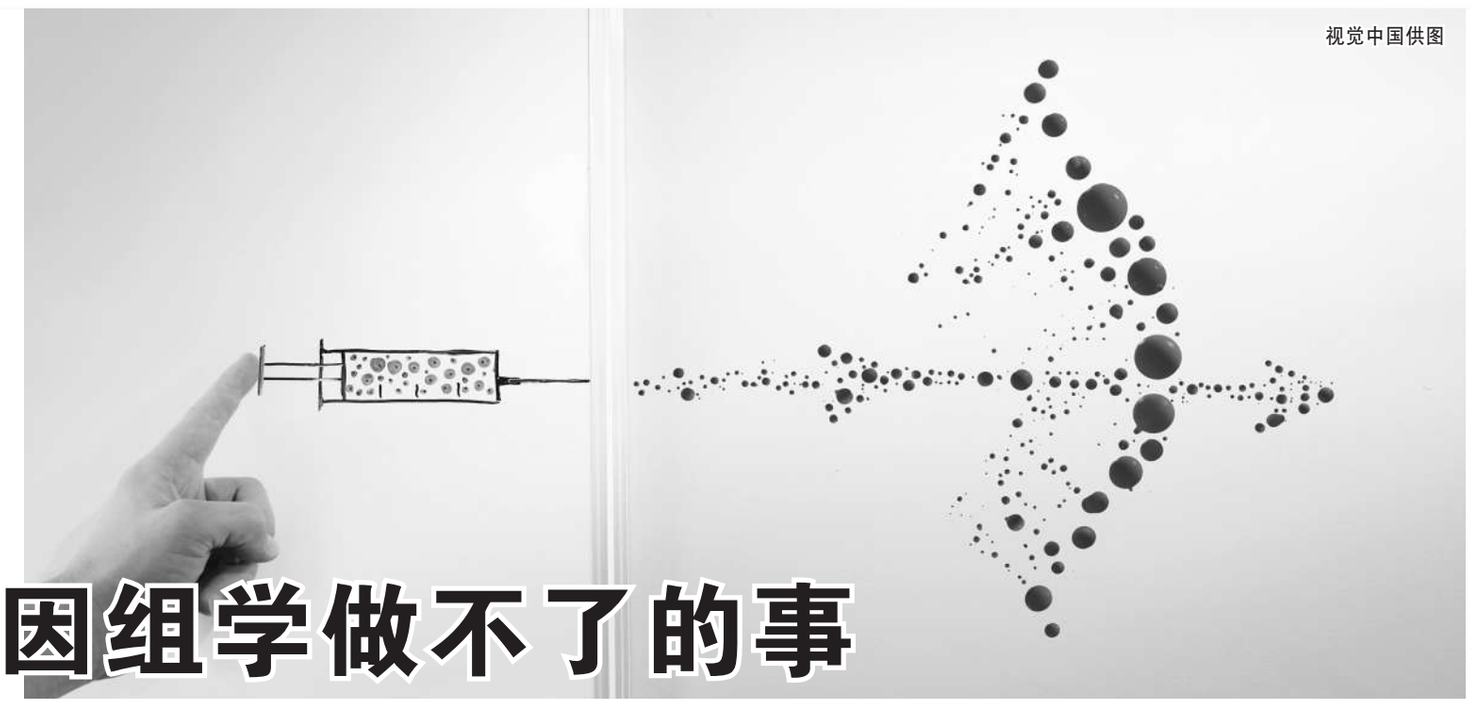

视觉中国供图

# 做基因组学做不了的事
# 蛋白质组学可更精准打击癌症

王 琰 魏 寅 王 迪
本报记者 张 强

近日，国际人类蛋白质组组织公布了2020年度权威奖励获奖名单，中国科学院院士、军事科学院军事医学研究院研究员贺福初荣获蛋白质组学杰出成就奖。

贺福初院士率先提出人类蛋白质组计划的科学目标与技术路线，倡导并领衔了人类第一个关于组织、器官的蛋白质组计划，揭示了人体首个器官（肝脏）蛋白质组。2014年，贺福初院士领导启动“中国人蛋白质组计划”（CNHPP）。此次获奖是国际蛋白质组学领域对他率先提出并反复实践的“蛋白质组学驱动的精准医学”这一理念与范式的高度认可，标志着我国蛋白质组学研究再度领跑国际。

那么，什么是蛋白质组学？蛋白质组学驱动的精准医学又是什么？我国当前研究进展如何？就这些问题，科技日报记者采访了贺福初院士。

## 解密基因组需要系统认识蛋白质组

蛋白质组，是指一个基因组、一个细胞或组织、一种生物体所表达的全部蛋白质。蛋白质组研究，是在整体水平上研究细胞、组织乃至整个生命体内蛋白质组成及其活动规律的科学，由此从蛋白质水平上获得关于疾病发生、细胞代谢等过程整体而全面的认识。

贺福初表示：“说到蛋白质组，就不得不提到基因组。基因组和蛋白质组的关系，好比‘词典与文章’‘元素表与化工厂’的关系。随着人类等生物体全基因组序列的测序完成，科学家逐步意识到基因组只是书写了遗传密码的‘天书’，仅从基因序列的角度根本无法完整、系统地阐明生物体的功能。”

“很多生命现象之谜，不能直接从基因序列中得到解答。蛋白质是生命活动的主要执行者，想要解密基因组，必须先系统认识蛋白质组。”贺福初介绍，正因如此，国际权威期刊《自然》《科学》在2001年2月公布人类基因组草图的同时，分别发表相关述评与展望，认为蛋白质组学将成为新世纪最大战略资源——人类基因研究争夺战的战略制高点之一。当月，人类蛋白质组组织（HUPO）即宣告成立。次年，“人类蛋白质组计划”（HPP）宣布启动。

“人类蛋白质组计划”是继人类基因组计划（HGP）之后最大规模的国际性科技工程，也是21世纪第一个重大国际合作计划。

“由于蛋白质组的研究对象远比基因组要复杂得多，需要从国家战略层面统筹规划，整合全国相关领域科研之力，配合专项资金和资源才能够推动。所以在提出之初，国际上仅有少数发达国家的几个尖端实验室开展相应的研究。”贺福初说。

1998年初，国家自然科学基金委设立了“蛋白质组及其动态变化研究”重大项目。这是我国政府支持的第一个蛋白质组学研究项目，为后续实施系列蛋白质组学国家级项目并走向国际前列奠定了重要基础。

## 打造人类蛋白质组计划的“中国模式”

经过几年的探索与实践，我国率先提出“人类肝脏蛋白质组计划”（HLPP），并提出建立蛋白质组“两谱、两图、三库”的战略目标，即建立肝脏蛋白质组表达谱、修饰谱、连锁图、定位图、样本库、数据库和抗体库。2002年，国际学界启动“人类肝脏蛋白质组计划”，并于凡尔赛召开的第一届HUPO大会上正式讨论通过。

2003年10月，由我国领衔、先后11个国家参与的“人类肝脏蛋白质组计划”全面启动实施。该计划是国际“人类蛋白质组计划”中第一个人体组织器官的蛋白质组计划，是中国科学家倡导和领衔的第一个国际大型合作计划。

“从HLPP的提出、论证再到研究工作的展开，历时十余年之久。这是‘大科学计划’的一次意义非凡的中国实践。”贺福初说。

记者了解到，在实施HLPP过程中，中国科学家先后研究了中国人胚胎肝组织和中国成人肝脏组织的蛋白质组，鉴定蛋白质超过10000种，并利用这些数据对肝脏生理功能进行了系统解读。

通过前期积累，我国在蛋白质组表达谱分析的技术能力上，达到国际先进水平。2007年，蛋白质组学国家重点实验室成立。在2009年的国际蛋白质组标准物质评估中，该重点实验室的技术能力位居全球前6。2018年11月，蛋白质科学研究（北京）国家重大科技基础设施顺利通过国家验收。

“有了这些积累，国家科技部首次整合973计划、863计划、国际合作计划，历经数年论证，由蛋白质组学国家重点实验室牵头，于2014年正式启动‘中国人蛋白质组计划’。”贺福初介绍，2018年项目结题时，已完成构建早期肝细胞癌及癌旁组织、弥漫型胃癌及癌旁组织、肠型胃癌及癌旁、肺腺癌及癌旁等疾病组织的深度覆盖蛋白质表达谱，数据量达到52.7TB（万亿字节），在高置信度水平上，定量鉴定人类表达蛋白质15553种，并获得疾病组织信号网络调控蛋白表达变化规律，实现潜在分子标志物和候选靶标的深入发掘。

“在此基础上，CNHPP构建了系列正常器官、组织、细胞的蛋白质组定量参考谱。它们相当于人体组织器官体液蛋白质的‘北斗全球定位系统’。”贺福初说。

## 全面分析多种人体肿瘤蛋白质组

“‘精准’二字是医学界追求的目标，即通过病因的精准诊断，制定相应的精准治疗方案和预防策略。”贺福初指出。

随着“人类基因组计划”的完成、基因组测序技术的不断提升以及生物信息学与大数据科学的快速发展，催生了基因组学驱动的精准医学，其中最具代表性的就是2006年由美国主导的“癌症基因组图谱计划”。但其仍有不少局限性。为此，美国在此基础上于2011年启动临床蛋白质组肿瘤分析项目，旨在用不同种类癌症蛋白质组注释其基因组全景图，创建了蛋白质组学依附于基因组学的蛋白质组—基因组学。

“但这种蛋白质组学研究始终未能摆脱基因组学的先天不足。”贺福初告诉记者，“而我们的CNHPP计划另辟蹊径，对多种人体肿瘤进行了全面深入的蛋白质组分析。2018年，我们发表了弥漫型胃癌的蛋白质组全景图，建立了首个与预后相关的蛋白质组分子分型；2019年，我们率先在《自然》公布了早期肝细胞癌的蛋白质组分子分型并发现新的治疗靶标，开启了蛋白质组驱动的精准医学新时代；2020年，我们又在《细胞》相继发表了非小细胞肺癌的蛋白质组分子分型研究，再次证明了蛋白质组学在精准医学中的独特性和至关重要性，为我国持续引领国际蛋白质组学研究创造了良好的条件。”

记者了解到，蛋白质组驱动的精准医学是由我国科学家首创的精准医疗新模式，是一项国际多中心、多学科协作的大科学项目，其实施的规模和复杂程度均远超HGP，对科技、经济、社会发展的推动作用也难以估量。

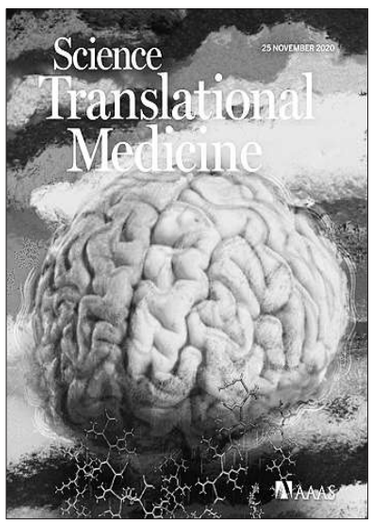
贺福初说：“如果说抗生素的发明引发了第一代医学治疗技术革命，影像学和分子医学的发展引发了第二代医学诊断技术革命，那么，由蛋白质组学驱动的精准医学，势必带来精确诊断与精准治疗统一的第三代医学革命。”

“下一步，‘中国人蛋白质组计划’团队将在国际范围部署建立蛋白质组驱动的精准医学技术体系和行业标准，进一步提升对重大、疑难疾病的‘精准定位’和‘精确打击’能力。”贺福初透露。

## 封面故事

主持人：本报记者 陆成宽

### 脑脊液蛋白中或包含老年痴呆症『交通堵点』




《科学·转化医学》
2020.11.25

阿尔茨海默病（AD，又名老年痴呆症）的特点是大脑细胞外环境中蛋白质积累过多。核内体通路负责蛋白裂解后的分泌，有缺陷的核内体通路参与阿尔茨海默病的发病机制。然而，哪些蛋白受缺陷核内体通路的影响尚不清楚。美国哥伦比亚大学的塞布丽娜·西蒙斯等研究人员对有缺陷核内体的小鼠的脑脊液进行了蛋白质组学分析，并在阿尔茨海默病患者中验证了他们的研究结果，发现APLP1和CHL1表达增加并与tau蛋白表达相关。这些结果为研究阿尔茨海默病核内体通路改变的影响提供了新见解。

### 沙漠龟的存活率与个体杂合度有关

《科学》
2020.11.27

随着越来越多的物种因人类活动而受到高度威胁，人们越来越想了解如何最好地重新引入或转移野生与圈养种群中的个体。从环境最相似的地区选择个体到选择可能最有能力适应新环境的个体，建议各不相同。美国加州大学洛杉矶分校的彼得·斯科特等研究人员，利用在莫哈韦沙漠龟迁移期间收集的长期数据试图回答这个问题。尽管该地区所有陆龟（包括重新引进的和本土的）的总体存活率极低，但杂合度最高的易位个体的存活率远高于那些被确定为与目标群体相似的个体。

# 化亲和力为武器
# 假体蛋白能抑制新冠病毒及其突变株

洪恒飞 张 弛 本报记者 江 耘

新冠疫情发生以来，科学家一直致力于了解病毒入侵机理，研究破解之道。疫苗以及抗体作为预防和治疗新冠肺炎的重要手段，目前已经取得相关进展。除了这些手段之外，是否还有其他方法能有效遏制新冠病毒？

11月12日，西湖大学党波波团队、周强团队与复旦大学基础医学院陆路团队在《细胞研究》联合发表最新成果。他们基于对新冠病毒受体ACE2的设计与改造，构建了多种ACE2三聚体蛋白。联合研究团队制造了一个ACE2假体蛋白“迷惑”病毒，其对病毒的“吸引力”比ACE2本身要高1000倍以上，极大提高了病毒抑制能力。

## 让病毒优先与假体蛋白结合

ACE2的中文名叫“血管紧张素转化酶2”，是人体内一种参与血压调节的蛋白。其主要生理作用是促进血管紧张素的成熟，在肺、心脏、肾脏和肠道广泛存在。

此前研究发现，新冠病毒感染人体细胞的关键在于冠状病毒的刺突蛋白“劫持”了原本控制血压的ACE2，通过与它的结合入侵人体。

“既然ACE2蛋白是病毒入侵人体的闸门，是否能设计出一个ACE2假体蛋白，用诱敌战术达到抑制病毒的效果？”党波波介绍说，研究表明，新冠病毒刺突蛋白以三聚体形态存在，就像三根手指被胶水黏在一起。“因此我们设想构建一个ACE2三聚体蛋白实现3对3或者至少2对2的结合，使两者的结合更加牢靠。”

为此，研究人员首先详细分析了新冠病毒刺突蛋白本身的结构，根据刺突蛋白的结构来假设其与ACE2三聚体蛋白结合的方式，从而建立两者结合的模型。随后他们根据模型选取了将ACE2单体构建成三聚体的不同链接模块以及三聚化模块，以此构建多种不同的ACE2三聚体蛋白。

经过一系列设计改造尝试，研究人员得到了一个三聚体蛋白T-ACE2。实验结果显示，这一T-ACE2蛋白与新冠病毒刺突蛋白的亲和力，比ACE2单体与刺突蛋白的亲和力提高了1000多倍。

“亲和力高了，病毒就会优先结合T-ACE2，从而失去结合细胞表面ACE2的能力，因此T-ACE2具有了非常强的病毒抑制活性。”党波波补充道，在设计之初，团队并不确定ACE2三聚体蛋白能否达到理想的效果。“诱敌战术奏效，这对于理解刺突蛋白与受体蛋白ACE2的相互作用应该有着重要的启示。”

## 还能抑制其他冠状病毒

随着疫情发展常态化、病毒变异的积累，已有的蛋白抑制剂（例如抗体）对于新冠病毒及其潜在突变株的作用面临考验。开发能够广谱抑制新冠病毒及其突变株的抑制剂，将成为应对新冠病毒变异及疫情常态化的有效手段。

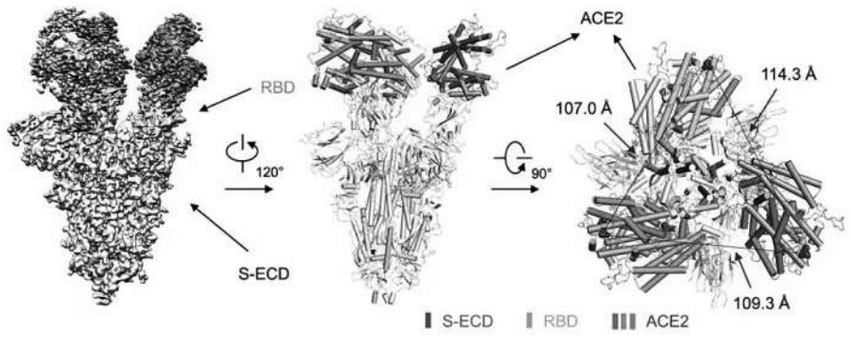
“所谓抗体，指一类特定的蛋白。团队改造后的ACE2和抗体是一个平行的概念，他们都从属于蛋白抑制剂。”党波波介绍说，二者相当于在完成同项工作的不同工种。

记者了解到，设计改造假体蛋白“迷惑”病毒的做法，在病毒研究里面以前有提出过，比如非典暴发时期，已有科学家提出直接用受体ACE2去抑制病毒，但是因为ACE2本身对病毒亲和力较低，抑制效果比较一般。

“在ACE2三聚体蛋白设计改造过程中，我们尝试了很多种方案后才找出最优解。”党波波说，为了最大程度保留改造后蛋白对于病毒及其突变株的广谱适用性，研究人员选择完全保留天然ACE2的序列，因为基于天然ACE2序列的改造可以适应多种突变病毒。在本研究中，研究人员也证实T-ACE2对新冠病毒、8种不同天然新冠突变株、非典病毒以及两种新冠类似病毒均有很强的抑制活性。

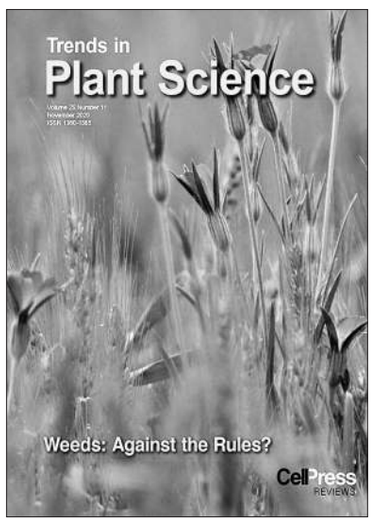
由于新冠病毒侵染人体细胞需要通过受体蛋白ACE2这一“通用渠道”实现，基于受体蛋白ACE2设计的抑制剂，相比抗体对新冠病毒突变株有着更广谱的抑制能力。此外，基于受体ACE2设计改造的蛋白，也将很有可能用于抑制新发或者再次出现的其他新冠类似病毒。

“不过T-ACE2作为病毒抑制蛋白的临床应用前景尚待以后更深入的实验验证。”党波波说，T-ACE2因为和病毒刺突蛋白有非常强的亲和力，还有望被用于病毒检测方法的开发。



T-ACE2与新冠刺突蛋白复合物的结构 受访者供图

### 理解生态系统功能 农业杂草提供新模型




《植物科学趋势》
2020.11

发现植物和生态系统功能的规律一直是功能生态学和进化生态学的首要目标。然而，大多数理论忽视了人类活动在创造以物种组合和环境因素为特征的新生态系统中的作用，而这些是在自然系统中没有观察到的。法国蒙彼利埃大学的露西·马霍等研究人员认为，作为这种“生态新颖性”的典型案例，农业杂草构成了一个原始的、未充分利用的模式，或挑战当前的生态学和进化论概念。研究人员重点介绍杂草生态学和进化生物学的关键方面，这些方面有助于在不断变化的世界中检验和重塑生态与进化规律。研究人员希望生态学家能用杂草为模型系统，提高对生态系统的短期和长期动态的理解。