

# 蛋白质组学驱动精准医学加速发展

◎本报记者 张佳星

近日,中国医学科学院在2024年中国医学发展大会上发布了《中国21世纪重要医学成就》,“创建蛋白质组学体系”成为本年度入选的3项重要医学成就之一。

中国科学院院士贺福初、西湖大学教授管坤良(开展相关研究时任职于复旦大学)、中国科学院院士樊嘉、中国科学院院士赵国屏等首创国际领先的蛋白质组学研究体系,不仅将国际同期的蛋白质组分析周期由21天缩短到2小时,还发现蛋白质的乙酰化修饰是生物代谢的重要调控手段。凭借一系列技术创新,他们让人类认识蛋白质组及其功能、作用的能力大幅提升。蛋白质组学驱动的精准医学新范式,也为重大疾病诊治提供了新思路。

## 研究最复杂的生命大分子

蛋白质是生物体内含量最丰富、功能最复杂的一类大分子,它参与了几乎所有的生命活动和生命过程。可以说没有蛋白质,就没有生命。

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。由于蛋白质形态多样、结构复杂,蛋白质的测定一度非常复杂。1953年,剑桥大学教授弗雷德里克·桑格报告了牛胰岛素两条多肽链的氨基酸序列。后续的多肽链氨基酸序列测定,需要通过复杂方法获得分离后的蛋白质,通过拆分蛋白质分子、鉴定不同末端残基、裂解测定后,再像拼图一样一块一块有逻辑地重新复原,详细的步骤非常繁琐。如此低效的测定方法,使得过去很长一段时间内,蛋白质测序是根据编码蛋白质的核酸基因序列推导的。

要实现蛋白质分析的高通量和规模化,必须从核心技术入手。随着蛋白质测定技术路线越来越明朗,以质谱和质谱技术为核心的蛋白质组学技术快速发展起来。作为“创建蛋白质组学体系”重要医学成就的牵头完成人,贺福初坦言,蛋白质组学的研究对象比基因组学更加复杂,在实验设备、技术水平、数据挖掘能力等多方面都有比基因组学更大的挑战。

“创建蛋白质组学体系”重要医学成就主要完成人之一、国家蛋白质科学中心(北京)研究员钱小红介绍,团队针对蛋白质分析的支撑技术开展了一系列创新。如转变测定策略,着力展现蛋白质不同阶段的不同形态;加强蛋白质组表达谱分析的技术能力,呈现蛋白质整体在复杂细胞环境中的表达和变化等。

生命体内的蛋白质不是孤立存在的,它们不仅在不同生命活动中扮演不同角色,还可以拥有自己的“朋友圈”“家族群”。鉴定蛋白质只是初步认识它,解读蛋白质还要解读它的角色和背后复杂的关系网。

为此,作为我国“人类肝脏蛋白质组计划”的发起人和领导者,贺福初率先提出了建立蛋白质组“两谱、两图、三库”的战略科学目标,即建立肝脏蛋白质组表



科研人员在全自动单细胞蛋白质组分析平台上查看相关蛋白质分析结果。

达谱、修饰谱、连锁图、定位图、样本库、数据库和抗体库。基于我国先行者的工作,2002年,国际学界启动“人类蛋白质组计划”时,将“人类肝脏蛋白质组计划”列入首批行动计划,随后由我国领衔、先后11个国家参与的“国际人类肝脏蛋白质组计划”启动实施。贺福初和医学蛋白质组全国重点实验室研究员杨晓明团队,构建了当时国际上最大规模的人类器官蛋白质组网络图,揭示了肝脏特异表达蛋白质、代谢酶、肝脏疾病蛋白质等相互作用特点。

随着信息技术的发展,生物医学里的信息数据让蛋白质组学研究日益系统化。2017年,我国科学家创立了国际首个蛋白质组一站式数据分析云平台,解决了蛋白质组数据处理分析和知识挖掘工具零散化、异构化的难题。

在蛋白质组学数据联通共享的基础上,“创建蛋白质组学体系”重要医学成就主要完成人管坤良、赵国屏等运用自主建立的蛋白质组翻译后修饰谱测定方法,首次建立了人体最具代表性的代谢器官肝脏蛋白质组乙酰化修饰谱,证明代谢酶的普遍乙酰化在从细菌到人类的物种进化间广泛存在。研究发现乙酰化修饰是生物代谢的重要调控手段,这为开发调控代谢药物提供了新思路,并为发展包括肿瘤在内的疾病治疗手段提供了可能。

## 让精准诊疗快速落地

面向人民生命健康,蛋白质组学正在走进驱动精准医学发展的新阶段。“蛋白质对生命活动的作用更加直接。”国家蛋白质科学中心(北京)教授秦钧说,作为生命

活动的直接执行者,蛋白质组学在医学上的应用可以展现出比基因组学更大的优势。当前,对于临床样本的蛋白质组检测,已经实现微量样本短时间内对上万个蛋白质的检测,蛋白质组学技术已经具备应用于临床样本的条件。

“通过早期肝癌蛋白质组学的相关研究,可以发现治疗早期肝癌的新靶点。”贺福初指出,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新一代医学革命。

蛋白质组学还进一步拓展了人类对于肿瘤的认知视野。研究人员在部分早期肝癌患者的蛋白质组数据中,发现了胆固醇代谢通路异常。经过进一步研究发现,胆固醇代谢重编程在肝癌发生发展中起主导性作用。贺福初说,这是人类首次发现胆固醇代谢途径重编程与肝癌之间的直接联系,证实了胆固醇酯化酶在肝癌发生中的重要意义。此后,胆固醇代谢异常成为肝癌诊疗广受关注的研究方向之一。

“我们已经拥有十大恶性肿瘤蛋白质组变化的精准图谱,掌握了肿瘤信号通路和潜在治疗靶点等第一手准确信息。”秦钧说,通过蛋白质组的分子分型,能精准预测病人的预后情况。例如,团队利用蛋白质组的差异,将数千名胃癌患者分为3个与生存、预后和化疗敏感性密切相关的分子亚型,并以此开展精准诊断和治疗。

在蛋白质组学、生物超算与大数据分析等多个研究平台,以及“慧眼”大科学设施等的共同支撑下,研究人员正在积极推进下一代人类蛋白质组计划。当前,针对全人类代表性人种、全生命周期、代表性膳食模式、生境模式、全球性疾病的“人体蛋白质组导航国际大科学计划”稳步推进。

# 我学者提出治疗心肌缺血再灌注损伤新策略

科技日报(记者李丽云 朱虹 通讯员衣晓峰)5月7日记者获悉,中国工程院院士、哈尔滨医科大学药理学教授杨宝峰团队首次发现,N-乙酰转移酶10(NAT10)是介导心肌缺血再灌注损伤的关键调控分子,抑制NAT10表达和有望成为心肌缺血再灌注损伤的治疗新策略。相关成果近日发表在国际期刊《氧化还原生物学》上。

相关数据显示,我国急性心肌梗死的死亡率逐年上升,每年突发急性心肌梗死患者约100万人。药物溶栓、介入、搭桥等再灌注手段可降低患者死亡率,但相当一部分患者难以避免心肌缺血再灌注损伤,进而演变为心律失常和心力衰竭。大量实验研究表明,心肌缺血再灌注损伤发病机制十分复杂,目前没有任何药物能够特异性改善临床心肌缺血再灌注损伤。因此,深入探究心肌缺血

再灌注损伤的分子机制及锁定关键治疗靶标,并制定更佳的干预策略具有重要意义。

杨宝峰及团队成员,哈尔滨医科大学教授杜伟杰等在心肌缺血再灌注心脏组织基因表达数据库中,筛选出候选基因NAT10,发现NAT10的信使核糖核酸和蛋白水平在小鼠心肌缺血再灌注后的心脏中显著增加。研究人员进一步发现,表达过度的NAT10能明显加重心肌缺血再

灌注引起的心肌细胞死亡及心脏功能下降。反之,心肌细胞特异性敲除NAT10能够有效限制心肌细胞铁死亡,并改善再灌注损伤和保护心脏功能。

该研究为心肌缺血再灌注损伤的临床治疗提供了实验性依据,具有较好的临床转化前景。接下来,杨宝峰团队将基于研究发现,着手研发心肌缺血再灌注损伤的小分子治疗药物。

# 为何疾病“男女有别”

## 雄激素在性别差异性疾病中扮演多重角色

◎实习记者 宗诗涵

为何男性更易罹患胃癌、肺癌等非生殖系统癌症,而女性则更易患上类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病?这些问题是医学界尚未解开的难题。日前,《自然》发表了一篇论文,解析了雄激素在性别差异中的作用。论文研究对于理解性别差异性疾病的发生发展机制,以及开发针对性诊疗策略具有重要的理论和实践意义。该研究由中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员高栋、研究员陈洛南、联合北京大学教授白凡和深圳湾实验室研究员于晨等课题组共同开展。

## 性别差异背后隐藏的秘密

性别差异不仅表现在人类外貌和心理特征上,也会影响许多疾病的发生发展。性别差异与多种遗传和环境因素有关,其中,雄激素水平高低是一个不可忽视的重要因素。尽管雄激素常被认为是“男性专属荷尔蒙”,但事实上,女性体内同样会产生这种激素。雄激素主要由性腺组织和肾上腺分泌,对男女生理功能都有深远影响。

论文共同第一作者、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心副研究员李飞介绍,雄激素在人体内具有调控细胞生存、增殖以及免疫反应等多种功能,且这种调控作用具有器官和细胞特异性。例如,在前列腺中,雄激素负责维持管腔细胞生存;而在免疫器官胸腺中,它则参与调控胸腺细胞发育过程。

多项研究已经证实,雄激素与多种疾病治疗效果具有相关性。李飞介绍,以黑色素瘤为例,2022年《自然》发表的一项研究表明,女性黑色素瘤患者对BRAF/MEK靶向疗法的反应更好。后续研究进一步揭示,这种性别差异与雄激素的作用密切相关。因此,采用BRAF/MEK靶向疗法联合雄激素抑制剂的方案,对黑色素瘤患者有更好的疗效。这一发现为临床治疗提供了新思路,即通过调节激素水平或利用药物调控激素通路活性,来改善疾病治疗效果。

然而,雄激素究竟如何在分子和细胞水平上调控性别差异的问题一直困扰着科学家。

## 解析相关机制有助于精准医疗

为了深入探究雄激素在性别差异中

的作用,研究团队对雄性小鼠进行了去除雄激素处理,同时对雌性小鼠进行了补充雄激素处理,并从多个角度对小鼠的17个不同器官进行详细研究。研究发现,雄激素能够在器官大小、细胞组成及基因表达等方面调控性别差异。研究人员形象地将雄激素比作“器官大小的营养师、细胞水平的建筑师、基因表达的音乐指挥家”。

通过分析普通雌雄小鼠之间的差异,以及去除和补充雄激素对雌雄小鼠的影响,研究人员发现,泪腺、唾液腺和肾脏的重量在雄鼠中更大,且受到雄激素的正向调控;而免疫器官胸腺的重量在雌鼠中更大,并受到雄激素的负向调控。李飞说,这凸显了雄激素在维持器官大小稳态中的关键作用。它如同一位精明的营养师,能够精确调控不同器官的大小。

为了从更精细的分子和细胞水平上揭示雄激素对于性别差异的调控作用,研究人员对普通雌雄小鼠,去除雄激素的雌性小鼠,补充雄激素的雌性小鼠等4种小鼠的17个器官,进行了单细胞转录组测序。以具有调控炎症反应功能的II型固有淋巴细胞为例,研究发现,II型固有淋巴细胞在雌鼠的多个器官中均比例较高。去除雄激素后,这一比例上升,而补

充雄激素后则下降。这一发现为理解性别差异性炎症反应的发病机制提供了可能的理论基础。李飞解释,这表明雄激素在调控性别差异性细胞比例上发挥关键作用,它如同一位高超的建筑师,通过调整细胞组成来影响器官构造,进而调控器官功能。

在分子层面,雄激素则扮演着音乐指挥家的角色,能够协调不同性别差异基因的表达。研究人员发现,在多个器官中,对糖皮质激素代谢具有重要调控作用的Hsd11b1基因的表达水平在雄鼠中均高于雌鼠。当去除雄激素时,该基因的表达水平降低;补充雄激素则促进其表达。李飞说,这些发现揭示了雄激素调控性别差异的分子机制,为针对雄激素信号通路治疗性别差异性疾病提供了重要理论依据。

这些发现不仅为疾病的性别差异产生机制提供了理论基础,也为临床治疗提供了新思路。李飞认为,对于发病或者药物治疗响应存在性别差异的疾病,未来的基础和临床研究可以从干预激素水平或调控激素通路活性入手,进一步通过细胞和小鼠等实验模型评估潜在治疗策略,为性别差异性疾病治疗带来新突破。

## 医线传真

### 疱疹病毒感染关键因子找到

科技日报(记者代小佩)5月7日记者获悉,中国人民大学数学智能应用实验室教授龚新奇团队联合南方医科大学深圳医院研究员李欣团队,在爱泼斯坦·巴尔病毒(以下简称EB病毒)感染机制研究方面取得新突破。相关成果近日在线发表于《自然·微生物学》。

EB病毒是一种广泛传播的疱疹类病毒,也是首个被发现与人类肿瘤相关的疱疹病毒。在我国,EB病毒与霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌等恶性肿瘤密切相关。此前,我国学者发现,蛋白EphA2是EB病毒侵入鼻咽上皮细胞的关键受体。但美国学者指出,EphA2高表达并非在所有情况下都会促进EB病毒感染。那么,是否存在其他影响EB病毒感染的重要因素?

研究团队在鼻咽癌组织标本和EB病毒+/-细胞系中观察到,干扰素诱导的跨膜蛋白1(IFITM1)与EB病毒感染有潜在负相关性。研究人员在上皮细胞中敲减IFITM1,上皮细胞在EB病毒中暴露3小时和72小时之后,EB病毒拷贝数和病毒感染阳性细胞比率均增加。研究人员证实,将外源可溶性IFITM1直接用于EB病毒暴露下的细胞及小鼠模型,能显著降低EB病毒感染上皮细胞概率。

研究团队发现,IFITM1可阻断上皮细胞受体EphA2与EB病毒糖蛋白结合,从而抑制病毒侵入。同时,他们证实了IFITM1上两个氨基酸残基在抑制EphA2与病毒糖蛋白结合方面发挥重要作用。

这项研究揭示了IFITM1在阻碍EB病毒侵入上皮细胞过程中扮演的关键角色以及背后的分子机制,为基于IFITM1的病毒和疾病早期筛查、预防、治疗策略拓展提供了新思路。目前,研究团队已获得相关专利授权,并致力于研发新一代EB病毒感染早期和早防技术。

## 急性缺血性卒中有了防治新方案

科技日报(赵文博 记者代小佩)5月7日,记者从首都医科大学宣武医院获悉,该院教授吉训明团队开展的一项研究表明,急性缺血性卒中患者发病24小时内静脉应用替罗非班进行抗血小板治疗,可显著降低患者早期神经功能恶化。相关成果日前发表在期刊《美国医学会杂志·神经病学》上。

急性缺血性卒中神经功能恶化与不良临床结局密切相关。口服阿司匹林等抗血小板治疗方案,已被证实能降低卒中复发率且改善临床结局。但由于有耐药性、起效时间慢及部分患者存在吞咽障碍等问题,应用目前的口服阿司匹林等抗血小板方案治疗急性缺血性卒中,仍有10%—20%的患者会发生神经功能恶化。

替罗非班是一种可静脉应用的抗血小板药物。为明确静脉应用替罗非班在降低急性缺血性卒中早期神经功能恶化方面的作用,研究团队发起了一项多中心、开放标签、随机对照研究。团队在国内10家中心纳入425例未接受静脉溶栓或取栓的急性非心源性缺血性卒中患者,在患者卒中发病24小时内随机给予静脉替罗非班(213例)或单纯口服阿司匹林(212例)。结果显示,静脉应用替罗非班治疗的患者,72小时内神经功能恶化发生率仅为4.2%,而常规口服抗血小板药物治疗组患者72小时内神经功能恶化发生率13.2%。同时,两组患者在72小时内症状性脑出血率没有显著差异。

美国卒中大会主席都·加文评价,该研究成果为错失静脉溶栓或机械取栓治疗的缺血性卒中患者提供了一种很有前景的治疗方法。耶鲁大学医学院卒中与血管神经病学系主任劳伦·桑辛认为,研究成果为缺血性卒中患者提供了除阿司匹林以外的抗血小板防治新方案。

## 独特细菌分泌系统可致宿主肠道菌群紊乱

科技日报(记者王祝华 通讯员梁淑仪 郑润泽)5月7日,记者从海南大学获悉,该校生命健康学院教授刘柱团队发现,维氏气单胞菌C4可通过细菌的VI型分泌系统(T6SS)重塑宿主肠道菌群并致其紊乱,进而导致宿主患病。该发现揭示了细菌T6SS的致病机理,为临床挖掘新治疗靶点及细菌性病害防控提供理论依据。相关研究成果发表于《国际微生物生态学学会杂志》。

细菌感染是导致肠道微生物紊乱的主要原因之一。其中,细菌的T6SS通过将毒性效应物传递到真核或原核靶细胞中,可强化致病菌的环境适应性,进而影响肠道菌群,导致宿主罹患多种疾病。但该诱发机理目前尚不明确。

研究团队在致病菌维氏气单胞菌C4中鉴定了一种独特的T6SS,并验证了其功能活性。研究结果显示,该细菌对宿主的致病和定植受其T6SS影响,T6SS的效应蛋白分泌活性可助其在营养不足和厌氧的宿主肠道环境中占据生态位。结合肠道宏基因组分析,研究进一步证明了该细菌的T6SS能直接抑制或消除肠道内的共生菌株,导致肠道微生物组稳态失调。

同时,研究团队通过分泌组学鉴定发现了3个未知的T6SS效应蛋白(Tse1、Tse2、Tse3),并通过生化实验验证其效应蛋白功能。结果表明,上述效应蛋白通过破坏靶细胞的细胞膜或细胞壁完整性,可促进T6SS介导的细菌间竞争并导致宿主患病。



细菌感染是导致肠道微生物紊乱的主要原因之一。

本版图片由视觉中国提供