

中国主导、17国参与、瞄准人类肝脏

14年,这项大科学计划干了哪些事儿

本报记者 刘垠

全球每年约有70万例左右的新发肝癌病人,其中35万例以上在中国。中国是肝病大国,同时也是肝癌大国。一直以来,人类和肝病的斗争不曾停歇。

“得了肝癌不可怕,怕的是其复发转移,要抑制肿瘤的复发和转移,需要对其表达的标志蛋白分子进行监测和预警。如果执行肝脏基本代谢及解毒功能的蛋白质表达量降低,而与肿瘤侵袭迁移相关蛋白分子群的表达量增高,预示着患者预后较差,是术后的重点监测对象。”军事科学院军事医学研究院研究员姜颖说,在完成计划“两谱、两图、三库”的科学目标后,研究团队正在做的是对肝癌等疾病进行蛋白质组分子分型和个性化临床诊疗及干预方案的制定。

而姜颖所说的“计划”,是始于2004年由我国领衔主导的,美、英、法等17个国家顶尖科学家团队参与的“国际人类肝脏蛋白质组计划”。上述研究成果,近日将以论文形式刊发于国际知名期刊。

在10月27—29日召开的2018世界生命科学大会上,国际人类肝脏蛋白质组计划亮相中国生命科学领域重大成果展示区。计划目前进展如何?我国又为何能牵头实施这一生命科学领域的国际大科学计划?科技日报记者就此展开采访。

解密基因组,绕不开蛋白质组

说到蛋白质组计划,就不得不提到人类基因组。2003年,随着人类基因组计划的完成,人类基因的注释与确认成为生命科学面临的重要任务之一。

“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。”时任国际人类蛋白质组计划执委、中科院院士贺福初说,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。

2002年,师从著名遗传学家谈家桢的贺福初院士率先提出人类肝脏蛋白质组计划,并提出建立蛋白质组“两谱、两图、三库”的科学目标,得到了国际同行的广泛响应。

“我国牵头的国际人类肝脏蛋白质组计划,作为国际人类蛋白质组计划的首批计划之一,被优先启动,美国牵头的是人类血浆蛋白质组计划。”姜颖自2003年博士毕业后就投身人

从1%跨越到30%,从参与走向引领

作为开发疾病预防诊治药物和技术的直接靶标,人类蛋白质组已成国际生物科技研发的战略制高点。国家自然科学基金委、科技部“863”“973”计划以及《国家中长期科技规划纲要》中,都对蛋白质组研究予以持续支持。

值得关注的是,在国际人类肝脏蛋白质组计划中,中国承担其中30%的工作量。而此前,中国参与由美国领导的人类基因组计划,仅承担其中1%的工作任务。

从1%到30%的跨越,意味着中国在国际大

类肝脏蛋白质组计划,如今已是团队核心人物。她说,人类基因组计划是以染色体进行国际分工,人类蛋白质组计划则以人体的组织器官进行划分。

之所以我国科学家将人类蛋白质组计划首个目标聚焦于肝脏,是因为中国有1.5亿以上的肝炎病毒携带者,每年死于病毒性肝炎及与病毒性肝炎相关的肝纤维化、肝硬化和肝癌的人数占世界总数半数以上,每年医疗费用逾千亿元(占国民生产总值的1%以上),控制肝病的发生发展和提高肝病患者的生活质量迫在眉睫。

该计划通过对肝脏蛋白质组全景式、高通量和规模化的研究,解析肝脏蛋白质在生理、病理过程中的功能意义,发现一批肝脏疾病的新靶标,为全面提高疾病预防诊治水平、降低医疗费用提供有效手段。

“贺福初院士敏锐意识到蛋白质组成为国际战略资源竞争点,如果不从源头进行创新占

科学计划中从参与走向了引领,背后是中国蛋白质组学的厚积薄发。贺福初表示,在国家大力支持下,中国蛋白质组学很快建立起比较完善和先进的技术体系,涌现出一批优秀的蛋白质组学科技人才,产出一批具有重大影响的科技成果,较早地在国际上发出了自己的声音,有了更加重要和突出的话语权,国际学术影响和地位不断提升。

“贺福初院士敏锐意识到蛋白质组成为国际战略资源竞争点,如果不从源头进行创新占

科学计划中从参与走向了引领,背后是中国蛋白质组学的厚积薄发。贺福初表示,在国家大力支持下,中国蛋白质组学很快建立起比较完善和先进的技术体系,涌现出一批优秀的蛋白质组学科技人才,产出一批具有重大影响的科技成果,较早地在国际上发出了自己的声音,有了更加重要和突出的话语权,国际学术影响和地位不断提升。

“贺福初院士敏锐意识到蛋白质组成为国际战略资源竞争点,如果不从源头进行创新占

制研究的深入,或许以后充足的睡眠不需要8个小时以上,通过调控深度睡眠,可在更短时间内补充精力,睡眠2小时精神一整天也不无可能。

追踪昼夜节律神经元的走向

相关成果已在知名期刊《神经元》上发表。值得一提的是,2017年诺贝尔生理学或医学奖获得者、美国布兰迪斯大学迈克尔·罗斯巴殊教授与郭方研究员为论文的共同通讯作者。

郭方的昼夜节律神经元 APDN1 是控制睡眠的阀门,郭方和他的导师罗斯巴殊在以前的研究中确认了这点。在2016年,约翰·霍普金斯大学的科学家们已鉴定出果蝇中调控睡眠稳态的神经元是椭圆形体 EB-R2。

探究 APDN1 与椭圆形体 EB-R2 的关系,便是

领跑高点,别人也不会跟着你的科学目标和技术策略走。”姜颖告诉记者,国际人类肝脏蛋白质组计划的实施过程中,贺福初院士一再强调要做“顶天立地”的科学,科学价值和社会效益的原始创新,是中国能够引领世界科技发展的重要因素之一。

就在2010年,国际人类肝脏蛋白质组计划

数据资源共享,驱动精准医疗发展

“随着国际人类肝脏蛋白质组计划的开展,我们的研究成果大多以论文、专著形式发表,计划中所构建的数据资源全部开放、资源共享。”谈及计划的目前进展,姜颖以“两谱、两图”为例表示,2010—2015年间,研究人员将解析肝脏蛋白质组的分辨率加深、覆盖率扩大,可以鉴定更多以前“抓不到”的蛋白。“以前仅能鉴定六千多个蛋白质,现在我们可以鉴定到肝脏中一万多种蛋白质。而2015年以后,随着蛋白质组鉴定技术的通量化和微量化,我们有能力开展大规模、微量临床样本的蛋白质组鉴定了,与精准医疗的联系也越来越紧密。”

姜颖亲历了中国蛋白质组计划从无到有、从跟着人家干到牵头引领的全过程。让她自豪的是,中国蛋白质组学的发展可以应用于我国重大疾病个性化治疗方案的制定,这是作为基础研究科研人员最为欣慰的。

“对126例肝癌及配对照组织样本的蛋白质组数据产出后,我们发现,目前临床上认为的早期肝癌患者,其蛋白质组构成有很大不同,可以据此分成三种不同的蛋白质组亚型,而不同亚型的患者,术后应该对应不同的治疗方案。”姜颖说,科研人员监测发现,早期肝癌病人在进行手术切除后,约30%的患者术后复发转移的危险系数非常大,蛋白质组数据会为病人提供相应的候选

靶向治疗方案。

十多年间,国际人类肝脏蛋白质组计划交出了一份傲人的成绩单:成功构建国际上质量最高、规模最大的第一个器官——肝脏蛋白质组的表达谱、修饰谱、连接图及其综合数据库;首次实现人类组织/器官转录组和蛋白质组的全面对接;发现一批针对肝脏疾病、恶性肿瘤等重大疾病的生物标志物、潜在药靶和蛋白质药物……

2014年,经过多年论证的中国人类蛋白质组计划在京启动,将分三个阶段展开。第一阶段,全面揭示肝癌、肺癌、白血病、肾病等十大疾病所涉及的主要组织器官的蛋白质组,了解疾病发生过程中蛋白质组的主要异常改变,进而研制诊断试剂、筛选药物,力争2018年底完成;第二阶段,争取覆盖中国人的其他常见疾病,提升中国人群疾病的防治水平;第三阶段,实现人类更多疾病的覆盖。

“没有国际人类肝脏蛋白质组计划这一大科学计划的开展,就没有现在蛋白质组学的蓬勃发展和后续人类蛋白质组计划的实施,也就没有我国在该领域的全球影响力和主导地位。”贺福初表示,十多年间科研团队积累的技术、经验、人才等,都是如今开展人类蛋白质组计划不可多得的宝贵财富。

找到屏蔽外界信息的“防火墙”

最终郭方团队鉴定出果蝇的背侧节律神经

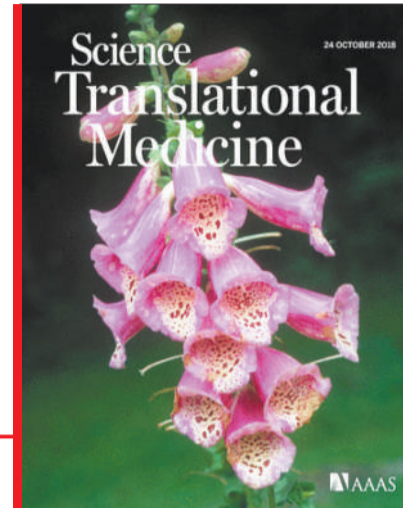
元 APDN1 往果蝇的睡眠稳态中心与椭圆形体 EB-R2 投射的神经回路。神经元 APDN1 作为一个“开关”调控着 EB-R2,激活后的 APDN1 会在 EB-R2 中诱导出类似人类睡眠时的特定振荡模式。

通过光遗传学等行行为学实验,郭方还发现,果蝇 EB-R2 中产生的特定振荡模式是一道“防火墙”,可以“屏蔽”外界信息的输入,让果蝇对外界刺激不敏感。“当通过人为方式打破‘防火墙’后,果蝇无法进入深睡状态。”郭方说。

对这道睡眠“防火墙”的研究,还是一项起点性的工作。郭方告诉记者,目前尚待解决的科学问题是,“防火墙”如何导致外界信息无法传入,这一神经回路传递信号的递质是什么、具体内部机制等,他们将进一步深入研究。

封面故事

提高脑瘤患者存活率 心脏药物地高辛



《科学·转化医学》 2018.10.24

神经管细胞瘤(也叫髓细胞瘤)是一种常见类型的儿童脑瘤,被认为主要从小脑形成。但因其存在不同亚型,相互间具有很大的差异性,从而难以靶向,导致存活率很低。地高辛是获得批准用于治疗心脏功能障碍的药物,但美国威尔康奈尔医学院黄磊(音译)等研究人员,使用复杂的系统药物重新定位方法发现,在手术治疗和放射性治疗的实验组中,同时使用地高辛,可以提高存活率。重要的是,地高辛在患者血液中的浓度可长时间保持在一定范围内,有助于改善神经管细胞瘤患者的预后。封面图片是洋地黄或毛地黄的一种,是用来提取地高辛的主要来源。

为小鼠胚胎细胞成像 光片照明显微镜



《细胞》 2018.10.18

小鼠胚胎长期以来一直是哺乳动物发育研究的核心,但其发育是一个复杂的过程,很难在较长时间尺度上对其进行全面研究和可视化。美国霍华德休斯医学研究所凯蒂·麦克多研究团队,开发出一种光片照明显微镜,它能适应移植后小鼠胚胎在大小、形状和光学特性上的巨大变化,并在细胞水平上捕捉其从胃促生到其他器官形成早期的发育过程。他们还开发了一个计算框架,用于重建整个胚胎的长期细胞轨迹、细胞分裂、动态命运和组织形态发生图。通过同时分析在不同空间和时间上登记的多胚胎的细胞动力学,建立了一个小鼠植入胚胎发育动态图谱。

(本栏目主持人:陆成宽)

科研圈

我自主培育出人源化抗体小鼠

抗体药物是现在肿瘤治疗的有效方式,而人源化抗体动物是研发抗体药物的基础。近日,科技日报记者在重庆市荣昌区举行的第八届中国畜牧科技论坛上获悉,由重庆市畜牧科学院研发的人源化抗体小鼠已经进入药物开发应用阶段,这是我国唯一具有自主知识产权的人源化抗体小鼠,打破了国外的技术垄断。

所谓人源化抗体动物,是先敲除动物本身的抗体基因,然后再向动物导入人类的抗体基因,从而使动物能够产生全人源化抗体,用于疾病的诊断和治疗。

“人源化抗体小鼠是开发全人源化抗体药物的核心工具动物,具有巨大的商业和战略价值。”重庆市畜牧科学院生物工程研究所所长葛良鹏博士介绍,截至2017年底,美国食品药品监督管理局批准了25个全人源化抗体药物上市,其中18个来源于人源化抗体转基因动物,年产值逾十亿美元。由于人源化抗体动物培育难度大,全球仅成功培育出几个品系,一直被国外几家公司所垄断,药企需要付出高昂的代价才有机会使用人源化抗体动物进行抗体药物开发。

“我们团队花了5年时间进行技术攻关,培育出拥有自主知识产权的人源化抗体小鼠。”葛良鹏说,他们已经自主培育出全人源化抗体小鼠品系和全人源化单链抗体小鼠品系,申请国内外发明专利10项,目前正在和一些药企合作进行药物开发。技术的突破打破了国外的技术垄断,实现了源头技术创新,为国内的全人抗体药物开发带来新契机。

(记者 雍黎)

(本版图片除标注外来源于网络)

睡眠2小时精神一整天? 梦中果蝇给出答案

第二看台

本报记者 江耘 实习生 洪恒飞 通讯员 柯溢能

睡眠2小时,精神一整天。这样的梦想,正在被科学家们的努力逐渐照进现实。一则来自浙江大学的消息,为阐述昼夜节律回路和睡眠回路的连接机制提供了非常重要的实验依据。

科技日报记者近日获悉,该校医学院郭方研究员以果蝇为模式生物,鉴定出其脑中的昼夜节律神经元 APDN1 连接到睡眠稳态中心——椭圆形体 EB-R2 的神经回路。通过研究,未来可以通过药物治愈失眠,让轻度睡眠患者拥有更好的睡眠质量。科研人员也猜想,随着对深度睡眠机

制研究的深入,或许以后充足的睡眠不需要8个小时以上,通过调控深度睡眠,可在更短时间内补充精力,睡眠2小时精神一整天也不无可能。

追踪昼夜节律神经元的走向

郭方团队发现,果蝇的 APDN1 神经元有两簇投射,分别投向果蝇大脑前侧和后侧。向后的簇作用已被确认,而向前一簇往哪个脑区投射,生物学的功能又是什么,还未可知。

郭方团队利用最新发明的神经回路技术——跨突触显示技术,追踪投射神经元的走向;再通过膨胀显微镜放大并透明化果蝇的大脑,发现这簇轴突往前投射到一个叫 AOTU 的脑区。钙成像技术表明,它们支配着一群特殊的 TuBa 神经元,并通过其与更高脑区的睡眠稳态中心——椭圆形体 EB-R2 偶联。

找到屏蔽外界信息的“防火墙”

最终郭方团队鉴定出果蝇的背侧节律神经

元 APDN1 往果蝇的睡眠稳态中心与椭圆形体 EB-R2 投射的神经回路。神经元 APDN1 作为一个“开关”调控着 EB-R2,激活后的 APDN1 会在 EB-R2 中诱导出类似人类睡眠时的特定振荡模式。

通过光遗传学等行行为学实验,郭方还发现,果蝇 EB-R2 中产生的特定振荡模式是一道“防火墙”,可以“屏蔽”外界信息的输入,让果蝇对外界刺激不敏感。“当通过人为方式打破‘防火墙’后,果蝇无法进入深睡状态。”郭方说。

对这道睡眠“防火墙”的研究,还是一项起点性的工作。郭方告诉记者,目前尚待解决的科学问题是,“防火墙”如何导致外界信息无法传入,这一神经回路传递信号的递质是什么、具体内部机制等,他们将进一步深入研究。

元 APDN1 往果蝇的睡眠稳态中心与椭圆形体 EB-R2 投射的神经回路。神经元 APDN1 作为一个“开关”调控着 EB-R2,激活后的 APDN1 会在 EB-R2 中诱导出类似人类睡眠时的特定振荡模式。

通过光遗传学等行行为学实验,郭方还发现,果蝇 EB-R2 中产生的特定振荡模式是一道“防火墙”,可以“屏蔽”外界信息的输入,让果蝇对外界刺激不敏感。“当通过人为方式打破‘防火墙’后,果蝇无法进入深睡状态。”郭方说。

对这道睡眠“防火墙”的研究,还是一项起点性的工作。郭方告诉记者,目前尚待解决的科学问题是,“防火墙”如何导致外界信息无法传入,这一神经回路传递信号的递质是什么、具体内部机制等,他们将进一步深入研究。



扫一扫 欢迎关注 生物圈1号 微信公众号