

# 揭秘蛋白质结构,理解生老病死

□ 王琳琳 刘传波

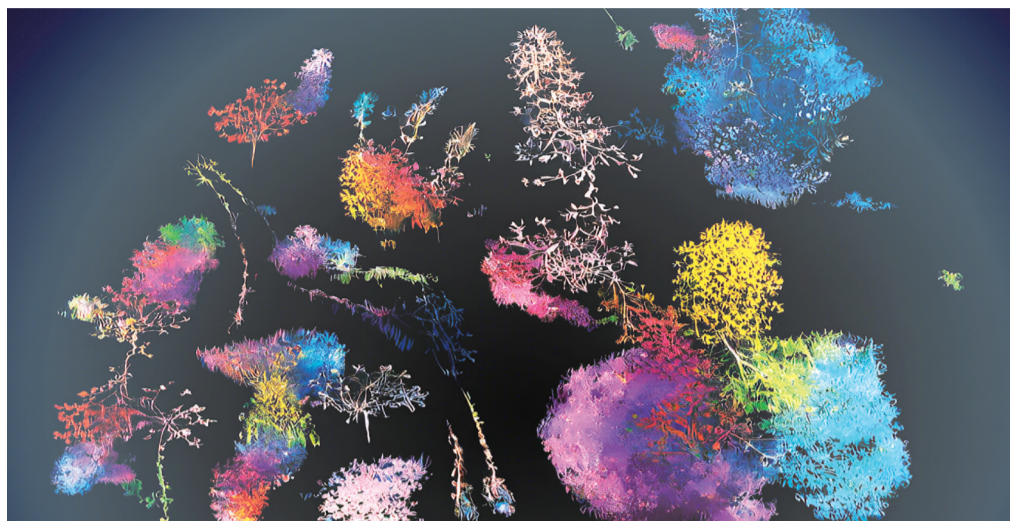
近日,《自然》杂志在线发布了中国科学家领衔发起,十八国科学家团队共同参与的人体蛋白质组导航国际大科学计划(简称“ $\pi$ -HuB计划”)白皮书。该计划旨在通过国际合作绘制人类全生命周期的蛋白质组图谱,解析蛋白质组演变之谜。

## 人体蛋白质组图谱正被绘制

为了破解这些“生命密码”,科学家很早就开始了基因组研究探索之旅。1990年,雄心勃勃的“人类基因组研究计划”启动,旨在解析人体所有的基因序列。到2003年,科学家成功完成了对人类基因组中30亿对碱基序列的全部测定。研究绘制的人类基因组图谱揭示了生命本质和遗传机制,为疾病诊断、治疗和预防开辟了新视角,推动了精准医学发展。人类基因组研究还加速了生物技术进步,催生了基因编辑、基因治疗等前沿技术,生命科学研究正式迈入后基因组新时代。

尽管在10年左右的时间里,人类成功获得了基因中蕴含的全部信息,但科学家意识到,基因序列本身无法完全解释人体的复杂性。因此,在完成“人类基因组研究计划”的同一年,2003年“国际人类蛋白质组计划”也随即启动。

我国科学家在这一领域发挥了重要作用,负责领导“人类肝脏蛋白质组计划”,并于2007年成功测定出6788个高可信度的中国成人肝脏蛋白质,构建了国际上第一张人类器官蛋白质组“蓝图”。到2023年,已有超过90%的人类蛋白质经过实验验证,相关数据库整合



高维状态空间中的人类细胞图谱示意图。AI制图

了全球范围内的蛋白质组数据,为相关疾病的基础研究提供了数据参考。

这一进展也间接推动了AlphaFold(第一代基于人工智能技术的蛋白质结构预测软件)的训练和完善。这正是2024年诺贝尔化学奖获得者的重要成就。AlphaFold经过两次迭代,不仅为系统生物学、合成生物学等领域提供了重要的基础数据,而且推动了从基因到功能的全面解析,让我们对生命的理解更加深入。

## 从分子到细胞,探索生命科学

然而,故事远未结束。

尽管我们对单一细胞内的所有分子有了深入的理解,但这并不足以揭示整个细胞及其之间相互作用的复杂性。而细胞间的相互作用对人体的健

康至关重要。如免疫学研究能够揭示免疫细胞是如何通过分子信号识别、攻击病原体,以及如何区分“自我”和“非自我”的。

因此,为了全面理解人体,科学家于2016年启动了人类细胞图谱计划,旨在建立人体细胞的数字化模型,利用数字矩阵描述人体内所有细胞的特征。

这些特征包括细胞类型、数量、位置、相互关系以及分子组成等,计划构建细胞的转录组、蛋白质组、代谢组、细胞形态、空间位置和细胞相互作用等高维数学特性的精细图谱。这将为我们提供一个关于人体发育、生理和病理的精细参照系,最终建立一个全息生命信息网络。

截至目前,全球已有823家实验室参与该计划,绘制了肺、肝脏、肾脏、大

脑等多个组织和器官的细胞图谱,收录了9000多位供体的6200万个细胞数据。

2024年11月21日,《自然》发表的人类细胞图谱计划的论文合集,深入探索了人体这一复杂而精密的“机器”,从宏观到微观,从整体到局部,最终走向分子层面的解析。

如今,“ $\pi$ -HuB计划”作为全球蛋白质组研究的新篇章,致力于绘制人类全生命周期的蛋白质组图谱。这不仅是对生命科学基本规律的探索,也为人类健康和疾病研究提供了全新的视角。

短短35年,生命科学结合了物理学、化学和计算机科学等多个领域的知识,利用大数据分析和人工智能开发出强大的工具,帮助我们整体上理解人体的复杂性。

未来,我们可能有幸见证科学家对细胞自身及细胞之间相互作用的深刻理解,这些有望为攻克癌症、揭示大脑的奥秘,以及显著延长人类平均寿命带来新的启示。

(作者王琳琳系中国科普作家协会会员、吉林省科学技术工作者服务中心助理研究员,刘传波系吉林省科普创作协会会员、中国科学院长春应用化学研究所博士)

## 罕见药如何“瞄准”眼部肿瘤细胞

□ 段跃初

眼部肿瘤始终是医学领域一道棘手的难题,如葡萄膜黑色素瘤由于其早期症状隐匿,往往在确诊时已至晚期,且癌细胞极易通过血液扩散至肝脏等重要器官,使得治疗难度陡增。

近期,由中国科学院院士、中国科学院杭州医学研究所研究员谭蔚泓领衔的联合团队研发的眼部肿瘤创新药——核酸适体偶联药物(Ap-DC),给眼部肿瘤治疗带来了曙光。这一药物是全球首个成功获得美国食品药品监督管理局认定治疗眼部肿瘤的罕见药。

### “导航仪”精准“识别”癌细胞

回顾以往,针对葡萄膜黑色素瘤的传统治疗方法,如手术、放疗等,虽在一定程度上可控制病情,但却存在着不可忽视的弊端。这些方法常常会对眼组织造成不可逆的损伤,严重情况下甚至会导致患者失明,并且对于肿瘤转移的预防效果也不尽人意。而ApDC的出现,为解决这些问题提供了新的思路 and 可能。

作为一种“智慧型”药物,ApDC作

用机理颇具精妙之处,值得我们深入探究。它创新性地运用了核酸适体这一靶向分子,核酸适体就如同精准的“导航仪”,具备高度特异性识别能力,能够在人体复杂的内环境中准确地找到并锁定眼部罕见的恶性葡萄膜黑色素瘤,以及肝转移肿瘤等疾病的癌细胞。

核酸适体之所以有如此精准的识别能力,是因为它可以通过自身独特的空间结构及碱基互补配对等方式,与癌细胞表面特定的标志物进行特异性结合。这些癌细胞表面的标志物就像是一个个独特的“身份标签”,而核酸适体能够精准地“识别”它们,进而牢牢地附着在癌细胞上,实现精准定位。

### “狙击手”只对癌细胞“下手”

当核酸适体带着整个ApDC药物分子成功“锚定”癌细胞后,ApDC中所携带的“毒性药物”便开始发挥关键作用了。这种“毒性药物”如同隐藏在暗处、随时准备出击的“子弹头”,不过它并非随意攻击,而是依托核酸适体的引导,精准地释放到已经锁定的肿瘤细胞内部。

一旦进入肿瘤细胞内部,“毒性药物”就会启动一系列破坏癌细胞的“程序”。它可能会干扰癌细胞内部的代谢过程,比如,阻断癌细胞赖以生存的关键生化反应,使癌细胞无法正常获取能量或者合成必要的生物大分子;又或许会作用于癌细胞的遗传物质,通过破坏其DNA或RNA的结构与功能,导致癌细胞无法正常进行基因表达和复制,进而抑制癌细胞的增殖;还可能影响癌细胞内的信号传导通路,打乱癌细胞原本有序的生长、分裂等活动,最终从内部瓦解癌细胞,促使其走向凋亡。

尤为重要的是,这种精准的作用方式使得药物能够最大限度地减少对健康组织的伤害。与传统治疗手段那种“大面积杀伤”不同,ApDC像是一名精准的“狙击手”,只对癌细胞“下手”。

对于眼部肿瘤患者而言,ApDC的出现无疑是一个利好消息。这让我们看到了攻克眼部肿瘤这一难题的希望,也为广大患者带来了新的生机与慰藉。

(作者系中国未来研究会会员、中国科普作家协会会员)

## 黑猩猩开坚果,也分高手和生手

科普时报讯(记者吴桐)用石头砸碎坚果是黑猩猩使用工具的一种方式。那么,黑猩猩个体之间开坚果的效率是否有差异呢?根据《自然-人类行为》最新发表的一项研究,有些黑猩猩用石头砸开坚果的效率远超同伴,堪称丛林中的“开坚果高手”,而这些黑猩猩可能拥有比其他黑猩猩更好的认知或运动能力。

来自英国牛津大学的研究团队分析了1992年至2017年间拍摄的3882段视频,总时长超过800小时。这些视频记录了几内亚波渡的21只野生黑猩猩使用石头砸坚果的过程。研究团队根据五大效率指标对这些黑猩猩进行了详细评估,具体指标为敲碎坚果的持续时间、每个坚果敲击的次数、成功率、敲击使坚果移位的次数(移位率),以及黑猩猩换工具的次数(工具更换率)。

结果显示,在这五大指标中,除了工具更换率外,其余4项都显示了个体间的显著差异。例如,有些黑猩猩可以在更短的时间内轻松获取坚果果仁,花费的时间只有其他同龄同性别黑猩猩的一半。此外,研究还发现这4项效率指标会随着黑猩猩的年龄增长而提高,最高可至11岁。