

蛋白质组学

汇报人：付 阳

主要内容

- 产生背景与兴起
- 基本研究状况
- 研究支持技术
- 研究内容和成果
- 前景展望

一、蛋白质组学的产生背景


- **生命科学研究的基本历程：**
- 20世纪上半叶 **以遗传学为代表**，主要回答基因的概念，基因的分离，基因的属性等，最后导致DNA双螺旋结构的提出
- 20世纪下半叶 **以分子生物学为代表**，主要回答基因是如何复制，转录，翻译的，遗传密码的本质等，最后导致中心法则的提出
- 20世纪90年代 **以基因组学为代表**，主要回答生命体总体的遗传信息和基因在染色体上的精确分布和调控机制，最后导致一批生物特别是人类基因组的破译

- **人类基因组计划**被认为是20世纪的三大科技工程之一（曼哈顿计划和阿波罗登月计划）。
- 人类基因组序列的破译将生命科学推入后基因组时代，基因组功能的阐明即功能基因组学成为生命科学的重心。而蛋白质组学则是功能基因组学研究中最重要的手段之一。

但是，知道基因组序列还远远不够

- 高等生物的ORF（可读框）尚不能确定，很难从分子水平上进行实质性的研究。
- 基因组测序的完成并不能告诉我们哪些基因在何时以何种程度表达以及基因的精确调控等。
- 有些蛋白质含有内含肽，一些重要蛋白质特别是调控蛋白还能被化学修饰或被剪切等，这些都不能从编码的基因序列预测。

蛋白质组及蛋白质组学的概念

- **基因组 (genome = gene + chromosome):**
- 生物体所拥有的全套染色体上的全部基因
- **蛋白质组 (proteome = protein + genome) :**
- 一种细胞、组织或生物体完整基因组所对应的全套蛋白质
- **蛋白质组学 (proteomics)**
- 研究细胞、组织或生物体蛋白质组成及其变化规律的科学 

二、蛋白质组学的基本研究状况

蛋白质组学研究的兴起

- **Proteome(蛋白质组)**一词于**1994年**在意大利的一次**2D电泳会议**上首次提出的。
- **1995年**澳大利亚**Keith Williams**与悉尼大学**Humphrey Smith**等**4家实验室**合作，对已知最小的自我复制生物***Mycoplasma genitalium*(支原体)**进行蛋白质的大规模分离与鉴定，并在文献中首次公开使用**Proteome**一词。
- **1997年**澳大利亚成立**Center for Proteome Research and Gene Product Mapping**和**Australia Proteome Analysis Facility**. 同年丹麦成立**Centre for Proteome Analysis in Life Sciences**。
- **1998年后**发展到**10多个**国家先后成立了研究中心，研究所或公司等。

国际蛋白质组学研究状况

2001年Nature, Science发表人类基因组草图时,也发表了 And now for the proteome等评述与展望。表明蛋白质组学已经成为新世纪生命科学的研究前沿。

美国国立卫生研究院 (NIH) 投资1000万美元建立肿瘤蛋白质组数据库。

美国能源部启动了环境和能源微生物的蛋白质组研究项目。

欧共体, 英国, 法国, 德国, 日本等纷纷启动蛋白质组研究项目。

企业和制药公司投入巨资开展蛋白质组研究, 如人类基因组测序的 Celera公司已投资上亿美元等。

国内主要蛋白质组研究机构

- 上海生命科学研究院，军事医学科学院，复旦大学等相继成立了专门的蛋白质组研究所或研究中心。
- 北京大学成立了专门的蛋白质组研究所。
- 科技部在“十五”后期启动了以军事医学科学院领衔的人类肝脏蛋白质组学研究计划并于2005年10月成立了北京蛋白质组研究中心，随后成立了国家重点实验室。

蛋白质组学领域研究专家

- Marc Wilkins & Keith Williams, Macquarie University, Australia
- 李伯良, 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所

蛋白质组学的主要刊物

- *Molecular & Cellular Proteomics, MCP*
分子与细胞蛋白质组学
- *Electrophoresis*
电泳
- *Genomics, Proteomics & Bioinformatics, GPB*
基因组蛋白质组与生物信息学报

蛋白质组学的经典论文

- *Anderson LN, Anderson NG. Proteome and proteomics: New technologies, new concepts, and new words. Electrophoresis, 1998, 19.*
- *Akhilesh P, Matthias M. Proteomics to study genes and genomes. Nature, 2000, 405(15).*



三、蛋白质组学的研究支持技术

①2-DE（双向电泳）。

②多种图像分析系统和软件与大规模样品处理系统的成功开发。

③20世纪80年代末期发明了精确测定生物大分子质量的测定方法。

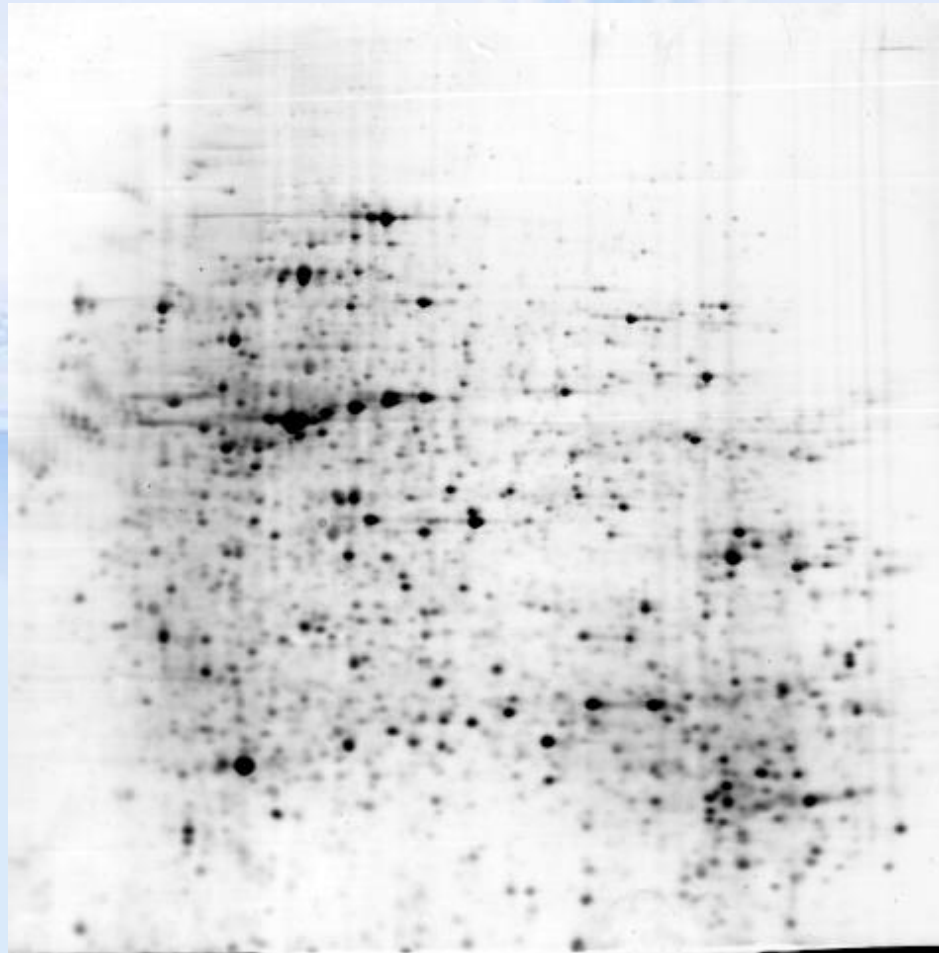
④建立了肽质量指纹图谱与肽序列标签等技术，实现了快速自动化大规模鉴定蛋白质的飞跃。

以2-DE为例

- 依赖于分离的研究策略：

二维凝胶电泳结合质谱——蛋白质组学研究的经典组合

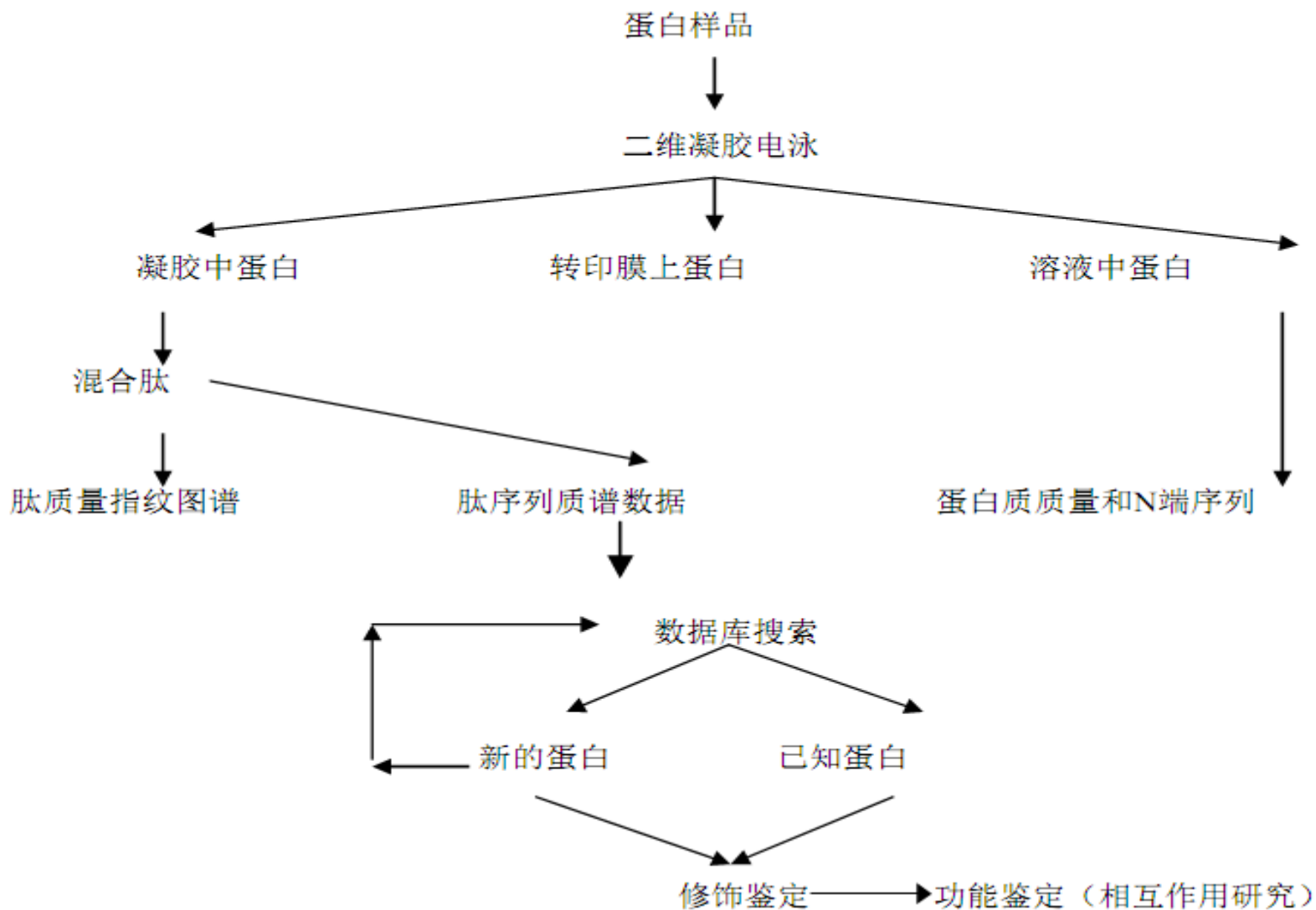
蛋白质双向电泳



质谱技术

- **生物质谱**，不同于其他质谱，如无机、有机质谱。顾名思义是研究生物分子的，而生物分子大多数以其高相对分子质量而区别于其他分子。就质谱而言，以往的质谱只要求测定几十到2000的相对分子质量，而生物质谱则要求测定上万甚至是上百万的。
- 质谱的特点可归纳为几个“S”，即灵敏(**sensitivity**)、快速(**speed**)、专一(**specificity**)，充分展示了质谱比其他方法优越。

基于二维凝胶分离的蛋白质组分析策略



四、蛋白质组学研究内容与成果

- 蛋白质组成成分鉴定与新功能蛋白的发掘
- 基因的功能及调控机制
- 细胞的分化发育，肿瘤的发生与发展
- 生物体的环境反应调控，物种进化
- 医药靶分子寻找和疾病诊断标志物发现等
- 建立其蛋白质组或亚蛋白质组连锁群；
- 以重要生命过程或人类重大疾病为对象，进行重要生理/病理过程的比较蛋白质组学研究；
- 蛋白质组学支撑技术平台和生物信息学研究

以肿瘤的研究应用为例：

- **肿瘤是蛋白质组的研究应用最为广泛的领域。通过比较对肿瘤细胞和正常细胞的蛋白质表达情况，可以鉴定出肿瘤特异性标记（marker）或特异性抗原，为诊断与治疗提供线索。**

Celis等结合免疫组织化学的技术对于膀胱鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma , SCC)进行比较蛋白质组研究。

接着他们鉴定了一系列区分SCC与移行细胞癌(TCC)的特异性表达的蛋白质分子标记,对SCC发生的细胞分化过程进行了系统研究。

这样所获得的蛋白质可用于SCC的早期诊断与监控。

五、蛋白质组学的前景展望

- **人类蛋白质组学的研究：**

- ① 单个疾病相关蛋白的寻找
- ② 疾病相关蛋白的整体研究
- ③ 肿瘤发生过程的研究



Thank you~