

蛋白质组：解码生命“天书”

本报记者 沈 慧



解码生命的“密钥”

提起蛋白质，大家并不陌生。它是生物体内一种极为重要的高分子有机物，约占人体干重的54%。

不过，“蛋白质组”一词却鲜有人了解。其实，蝴蝶由卵变虫、成蛹、再破茧成蝶，幕后“操盘者”并非基因组，而是蛋白质组。“1994年澳大利亚科学家率先提出蛋白质组这个概念，指某个时刻、某个组织、器官或个体中所有蛋白质的集合。”贺福初说。

科学家们之所以对蛋白质组产生浓厚兴趣，还要从人类基因组计划说起。2003年4月，耗资27亿美元、经由6国科学家历时13年奋战的人类基因组计划，以人类基因组序列图的绘制完成为标志，画上了句号。

没想到，更大的挑战还在后头——“科学界曾经认为，只要绘制出了人类基因组序列图，就能了解疾病的根源，但是错了”。国际蛋白质组组织启动计划主席萨姆·哈纳什说，事实上，我们此时只了解10%的基因的功能，剩下的90%仍是未知的。

“人类基因组计划并不像事前所预期的那样，能够逾越蛋白质这一生物功能的执行体层次，揭示人类生、老、病、死的全部秘密。基因组序列只是提供了一维遗传信息，而更复杂的多维信息发生在蛋白质组层面。”贺福初表示。

就人体而言，各个器官的基因组是一样的，而它们之所以形态、功能各异，正是其结构与功能的物质基础——不同的蛋白质组在“操盘”。“就像蛹化蝶，无论形态如何变化，基因组是不变的。”军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员钱小红说，人的每一种生命形态，都是特定蛋白质组在不同时间、空间出现并发挥功能的结果。比如，某些蛋白质表达量偏离常态，就能够表征人体可能处于某种疾病状态。

“无论是正常的生理过程还是病理过程，最直接的体现是蛋白质以及它们的集合体——蛋白质组。”上述专家们表示。“生，源于基因组；命，却一定由蛋白质组决定。只有蛋白质组才能根本阐释生命。”贺福初说。



案 例

某环保领域上市公司，2012年8月凭借30余项专利获得国家开发银行高达3亿元人民币的专利质押贷款，该公司在突出污染物循环利用领域，建立了包括100多项核心技术专利、200多项外国技术专利在内的专利组合体系，正是由于雄厚的技术实力和有效的专利保护策略才使得企业在发展壮大过程中获得了充足的资金，如虎添翼。借鉴该案例，我们应当有信心把自己的技术用专利组合保护好，用有价值的专利组合为企业的发展提供充足的动力。

新视野

专利组合实质上是企业专利布局的具体体现，而企业的专利布局是为企业的发展战略服务的，专利布局应当以企业未来的市场定位、技术领域发展状况、企业自身的技术研发水平以及技术演进趋势作为综合因素来制定企业的专利保护规划。企业进行专利布局通常会涉及四个部门：公司管理层、知识产权管理部门、技术研发部门和市场部，也就是说企业在制定专利布局规划时需要在企

人类和老鼠的外貌可说是天渊之别，但实际上他们却有着近99%相同的基因组。何以“失之毫厘差之千里”？正是蛋白质放大了他们基因上的细微差别。

日前，中国人类蛋白质组计划全面启动。“基因组学中微小的差异，在蛋白质组学中可以被千倍甚至几近万倍地放大。”亚太蛋白质组组织主席、中国科学院院士贺福初表示，这一计划的实施将对基因组序列图进行“解码”，进而全景式揭示生命奥秘，为提高重大疾病防治水平提供有效手段。

独辟蹊径的“中国画卷”

事实上，早在上世纪90年代人类基因组计划成形之际，已有科学家提出解读人类蛋白质组的想法。其目标是，将人体所有蛋白质归类，并描绘出它们的特性、在细胞中所处的位置以及蛋白质之间的相互作用等。

《科学》杂志在2001年，也将蛋白质组学列为六大科学研究热点之一，其“热度”仅次于干细胞研究，名列第二。

不过，严峻的现实挑战，让这一想法迟迟停留在“纸上谈兵”阶段。“生物蛋白质质的差别大概是基因数差别的三个数量级左右，人类基因总数大概2万多个，人体内的蛋白质及其变异、修饰体却是百万级的数量。”贺福初表示。

不仅如此，人类基因组图谱只有一张，而蛋白质组图谱每个器官、每个器

历经10余年的努力，以贺福初为代表的中国蛋白质组研究团队，在该领域向世界交了一份漂亮答卷：

成功构建迄今国际上质量最高、规模最大的人类第一个器官（肝脏）蛋白质组的表达谱、修饰谱、连络图及其综合数据库；

首次实现人类组织与器官转录组和蛋白质组的全面对接；

在炎症诱发肿瘤等方面，发现一批针对肝脏疾病、恶性肿瘤等重大疾病的潜在药靶、蛋白质药物和生物标志物。如，2008年，张学敏课题组首次发现炎症和免疫的新型调控分子CUEDC2，可作为肿瘤耐药的新标志物，从而为克服癌细胞耐药提供了原创性的药物新靶点和治疗新思路。2010年，周钢桥课题组“逮到”肝癌的易感基因，为肝癌的风险预测和早期预警提供了重要理论依据和生物标记。2012年，张令强课题组研制



军事医学科学院蛋白质组创新团队成员正在观察小鼠发育情况。 刘铁刚摄

官的每一种细胞都有一张，且在生理过程和疾病状态时还会发生相应改变。工程的艰巨性可想而知。

但困难并未阻挡住科学家们对其探索的脚步。1995年，首先倡导“蛋白质组”的两家澳大利亚实验室分别挂牌成立蛋白质组研究中心。随后欧美日韩等国均有行动。

1998年初，从事基因组研究的贺福初敏锐地嗅到这朵夜幕后悄然盛开的“莲花”，逐渐将精力投入到这个新兴领域。

2001年，“基因组会战”尚未鸣金，《自然》、《科学》杂志即发出“蛋白质组盟约”。同年秋，“人类蛋白质组计划”开始孕育。

2002年4月，贺福初在华盛顿会议上阐述“人类肝脏蛋白质组计划”。

定位疾病的“GPS”

出世界上首个能特异性靶向成骨细胞的核酸递送系统，提供了一种基于促进骨形成的全新骨质疏松症治疗途径，向解决骨丢失无法补回这一医学难题迈出了坚实的一步。2014年，张令强课题组首次在国际上揭示泛素连接酶Smurf1是促进结直肠癌发生发展，并且导致病人预后差的一个重要因子……上述几项成果均发表于国际顶级的《科学》、《自然》系列杂志。

还没来得及及分享这一喜悦，激烈的角逐又让他们绷紧了神经。日前，英国《自然》杂志公布美国、印度和德国等合作完成的人类蛋白质组草图。研究人员表示，这一成果有助于了解各个组织中存在何种蛋白质，这些蛋白质与哪些基因表达有关等，从而进一步揭开人体的奥秘。

“尽管还有许多不完善的地方，但确实是蛋白质组学领域乃至整个生命

同年11月，“人类血浆蛋白质组计划”“人类肝脏蛋白质组计划”正式启动，贺福初担任“人类肝脏蛋白质组计划”主席。其后两年间，德国牵头的“人类脑蛋白组计划”、瑞士牵头的“大规模抗体计划”、英国牵头的“蛋白质组标准计划”及加拿大牵头的“模式动物蛋白质组计划”相继启动。

然而，很少有人知道，这种以生物系统为单元的研究策略酝酿之初饱受诟病。贺福初回忆，在华盛顿，中国人提出蛋白质组计划必须按生物系统（如器官、组织、细胞）进行一种战略分工和任务分割，一石激起千层浪，争议四起。

“要想通过分工合作来完成全景式分析人类蛋白质组的宏大目标，必须以人体的生物系统作为研究单元和分工的规则。这个策略，10年来合者渐众，不过目前仍存争议，中国的先见之明可能得在下个10年成为不可阻挡的潮流。”贺福初坦陈。

科学领域，具有里程碑意义的科学贡献。”中国科学院院士饶子和直陈。中国科学院院士张玉奎指出，虽然中国在蛋白质组的一些领域走在了世界前列，但国外有些团队正快马加鞭，我们不得不警醒，否则很快将被甩出第一阵营。

6月10日，中国人类蛋白质组计划全面启动实施。“蛋白质组，可以揭示疾病的发病机制和病理过程，发现新型诊断标志物、治疗和创新药物，可以全面提高疾病防治水平。这个项目完成后，将揭示人体器官蛋白质组的构成，一旦哪一部位出现异常即可实现‘GPS定位’，进而找到针对性的诊断措施、干预措施和预防措施。”

记者了解到，中国人类蛋白质组计划第一阶段，将全面揭示肝癌、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，了解疾病发生的主要异常，进而研制诊断试剂以及筛选药物。这将在2017年左右完成。

“这是真正的原始创新，也是中国能够引领世界科技发展的重要领域之一。”贺福初强调说。



白血病微移植扩大供者范围

本报讯 记者沈慧、通讯员黄雅静报道：我国首个白血病“微移植治疗中心”6月27日在解放军307医院正式成立。

微移植是307医院血液科原创提出和应用的白血病治疗新方法和移植新理念。血液科团队历经12年的临床和实验研究，微移植终于取得成功。通过近4年研究结果显示，超过70例老年急性髓性白血病患者接受微移植治疗后，完全缓解率达80%，早期死亡率仅为6.7%，与常规化疗比较有显著优势。这个临床结果已在中国、美国、澳大利亚及西班牙等多个中心获得临床验证。

目前，微移植临床研究进展非常顺利，除老年白血病外，微移植也已应用于中青年白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性粒细胞白血病、淋巴瘤及部分实体肿瘤。

据了解，与传统的造血干细胞移植相比，“微移植”具有抗白血病作用强、造血恢复快，安全简便，无移植相关并发症的特点，而且不受病人年龄和配型限制，小到儿童，大到80岁以上老人都可耐受微移植，无论家族成员还是无关不相合人员均可作为微移植的供者。

我国东北有蜚虫病流行可能



本报讯 记者杜铭、通讯员马国玺报道：近日，军事医学科学院军事兽医研究所刘全课题组等，在世界上首次系统阐述了蜚虫病的致病元凶——新型布尼亚病毒的发现、病原特性、分类地位、遗传变异等，并阐明病原生态学诊断及疫苗药物研制是今后新型布尼亚病毒研究的主要方向。研究成果发表在英国权威医学杂志《柳叶刀·传染病》上。

据悉，课题组对2007年以来我国11省市相继发现的2500多病例进行了跟踪、统计、分析和研究。发现蜚虫病临床表现以“发热、血小板减少”为主要特征，目前该病无特效药物，应避免与病人血液直接接触；蜚虫种类繁多，其引起的疾病大多数是重要的自然疫源性疾病和人兽共患病，如森林脑炎、新疆出血热等；在吉林省的长角血蜚也携带新型布尼亚病毒，这意味着我国东北或存在蜚虫病流行的可能。该论文的发表对于蜚传病毒疾病的基础研究及临床治疗具有重要指导意义。

用数字技术提高义肢精度



本报讯 记者陈颀报道：位于新泽西州普林斯顿的西门子美国研究院的研究人员携手西门子产品生命周期管理软件、西门子运动控制以及主要整形植入物制造商，共同开发出一种被称为“从成像到植入物”的工艺，可根据计算机断层扫描（CT）成像和磁共振（MR）成像，自动生产出用于替代膝盖、臀部、肩部或其他关节的个性化假体。

不论置换的是膝关节、肩关节、髋关节还是其他关节，骨科手术都要求植入物尽可能紧密贴合目标部位。为了实现这一目标，医生首先对目标部位进行三维CT或MR扫描，这是假体植入手术计划的第一步。以膝关节置换术为例，据调查公司Global Data称，美国每年有超过72万人进行人造膝关节置换术。英国国民医疗管理局（NHS）估算，英国每年执行7万多例同类手术。其他人工关节置换术的情况也差不多。

西门子这项新技术有望大幅缩短关节置换手术的准备时间，同时提高相关制造工艺的精度。

本版编辑 韩 霁

什么是有经济价值的专利组合

国家知识产权局发明审查部高级审查员 何春晖

业负责知识产权工作的领导主持下，综合市场部门和研发部门的意见，由知识产权部门协调、推动和执行，这是一项重要和严肃的工作，关系到企业的发展和切身利益。

“产品未动，专利先行”，由于专利从受理到授权大致需要一段时间，比如发明专利需要两到三年的时间，所以，企业一般会在产品或技术进入市场2到3年前就提交专利申请，也就是说在企业的研发阶段就能够形成完整的技术方案时就可以进行专利申请的工作，这样，技术和产品可以继续通过研发不断完善，同时企业完成前期的市场拓展，待专利授权后，产品和技术进入市场正当时，上述关于专利申请的时间点和入市的时间点的把握都是专利布局的一部分。

我们来看看在专利布局规划下的专利组合具备哪些特点，首先专利组合一定要完整覆盖企业的核心技术和外围技术，同时还要覆盖竞争对手的部分技术和产品，所以专利不仅仅是保护自己更是抢占市场的有力武器，如果我们把保护自己的专利称为盾，那么那些外围技术专利以及覆盖

竞争对手的技术和产品的专利就是矛，盾牌和长矛是企业专利组合的核心构成，缺一不可。

这里提到的核心技术就是企业的自主创新，使企业具有持续生命力的那一部分技术成果，覆盖这些技术成果的专利就叫做核心技术专利，这些为数不多的专利是专利组合中的重中之重，它关乎创新企业的命脉，所以确定核心技术的专利保护范围就需要非常慎重的考虑，即需要对与之相关的现有技术进行检索和分析以后才能确定核心技术的申请策略和恰当合理的保护范围。

在核心技术专利的外围，我们需要从技术的替代方案、改进方案、为核心技术起配套支持作用以及核心技术在其他领域中的应用等诸多方面编织一个严密的专利保护网，而这些外围专利往往在控制市场、防御竞争对手、引导技术发展方向等方面起到非常重要的作用，它们与核心技术专利共同构成企业的技术保护屏障，同时因为有了保驾护航的外围专利群，企业在专利交叉许可、产业联盟、股权分配、并购、上市等经济活动

中掌握着主动权和话语权。

然而，现实情况是企业通常仅仅将自主创新的技术成果申请专利后就停止了对外国专利的申请，使得竞争对手乘虚而入，他们会引进或委托知识产权专业人士，在研究企业的核心技术专利后，进行有计划的专利布局，即围绕该企业核心技术专利持续申请一组或几组外国专利，形成对核心技术拥有一组或几组外国专利，使得企业在上述的各类经济活动中步履维艰，丧失主动权和话语权。

成熟企业的专利申请都是在专利布局规划下的专利组合，在专利组合提交申请后的若干年内，只要该核心技术和产品在不断更新换代，市场前景依然很好，这些企业就会根据产业的发展和技术进步，在原有的专利组合的基础上进行持续的改进和优化，在降低成本、节能减排、提高生产效率、优化产品结构以及简化生产环节等方面不遗余力地持续申请新的专利，以便于牢固控制市场和引导未来技术发展，这就是一个具有巨大经济价值的、具有旺盛生命力的动态发展进步的专利组合。