



柯莎 (Sarah Perrett) 博士 中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室研究员、博士生导师，中国科学院大学岗位教授。1992年和1997年在英国剑桥大学化学系分别获得学士学位和博士学位。自2003年任生物物理研究所创新课题组长 (PI) 以来，主要开展退行性疾病相关蛋白的错误折叠与聚集机制、功能性淀粉样纤维的组装机制，及分子伴侣系统对该过程的质量控制和稳态调控机制等研究。在 Cell、Science、Nature Nano、ACS Nano、JACS、PNAS 等杂志上发表 80 余篇研究论文，被引用次数超过 5 000 次。主持多项国家自然科学基金项目，曾担任国家重点基础研究发展计划 (973) 项目首席科学家。曾获得中国科学院青年科学家国际合作伙伴奖。现任 Scientific Reports 编委以及 Essays in Biochemistry 杂志的主编 (Editor-in-Chief)。

朱笠 博士 中国科学院生物物理研究所脑与认知科学国家重点实验室研究员、博士生导师，中国科学院大学岗位教授。聚焦神经退行性疾病和神经发育疾病，通过多学科交叉的方法、结合动物模型，对 RNA 结合蛋白引起线粒体损伤从而导致疾病的分子机理进行研究。主持和参与多项国家自然科学基金项目和国家重点研发计划，在 JCI、PNAS、PLoS Genetics、EMBO Reports 和 Human Molecular Genetics 等期刊发表论文 40 余篇，获得国家授权专利两项。现任中国生物物理学会女科学家分会副秘书长，中华预防医学会自由基预防医学专业委员会委员，《生物化学与生物物理进展》编委。



蛋白质和多肽的检测与疾病诊疗

柯 莎 朱 笠

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0015

细胞的各种生物学过程同时发生并协调进行，而且每一个生物学过程都包含合成、催化、调控等一系列功能。这些功能的完成几乎都有蛋白质复合物或蛋白质构成的复杂网络参与。疾病的发生通常会表现出蛋白质的异常改变，因此疾病发生和诊断往往会涉及蛋白质或多肽的变化和检测^[1]。寻找和确定反映疾病发生的早期指标是生物医学研究的主要目标之一，特别是由基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学、表观遗传组学等组成的多组学研究，为常见病甚至罕见病的精准诊断提供重要线索^[2-3]。其中蛋白质组学、代谢组学以及表观遗传组学都包含蛋白质或多肽的定性定量检测。寻

找能够治愈或延缓疾病发生发展的有效药物是生物医学研究的另一个目标。目前研究的绝大多数药物靶标都是蛋白质，而且体内大多数信号转导过程的效应因子主要是多肽。因此，蛋白质和多肽是药物研发的理想靶点^[4]。自胰岛素问世的一个世纪以来，超过 80 个多肽药物上市，它们被用于治疗糖尿病和癌症等多种疾病^[5]。虽然人体内全部的蛋白质超过一万种，但是目前确定的药物靶点仅有 500 种左右，疾病的精准治疗亟待发现那些被忽略的全新治疗靶标。在纳米科学和智能交互技术的助力下，结合蛋白质组学的蛋白质及多肽检测技术，被广泛应用于疾病早期诊断标志物和药物治疗靶点

的发现,一旦突破快速准确检测和新药研发创制这两个瓶颈,即可实现生物学中的精准诊断和精准治疗^[6-7]。

随着全球老龄化问题的日益严峻,与衰老密切相关的疾病已成为主要的公共健康危机,其中最受关注的两类疾病是癌症和神经退行性疾病。世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据中,中国新发癌症人数和癌症死亡人数分别为457万和300万,均位居全球第一^[8]。国际阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)协会发布的《2021年世界阿尔茨海默病报告》中,全世界有5 500多万人患有AD等相关认知障碍,是全球第七大死亡原因(<https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>)。《中国阿尔茨海默病报告2021》显示,中国AD及其他痴呆患病人数为1 300多万,患病率和死亡率均略高于全球平均水平^[9]。当前蛋白质与多肽检测和治疗方面的研究进展,也主要集中在癌症和神经退行性变领域。癌症靶向药物多为激酶抑制剂,它们作用于肿瘤信号通路中的激酶;抗体药物多针对细胞表面受体/抗原,介导免疫反应。在AD、额颞叶痴呆(frontal temporal dementia, FTD; 仅次于阿尔茨海默病的常见痴呆类型)、帕金森病(Parkinson disease, PD)和肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等多种神经退行性变中,疾病相关的蛋白质或多肽发生错误折叠,在神经细胞内或细胞间形成不溶性的淀粉样沉积是其典型的病理学特征^[10]。以特定蛋白质和多肽为靶点,设计检测和治疗方案是目前AD等疾病诊疗研究中的主要研究领域。本期《生物化学与生物物理进展》以“蛋白质、多肽的检测与疾病诊疗”为主题,共刊出20篇文章,包括14篇综述论文和6篇研究报告,主要涵盖4个方面的研究进展,分别是:蛋白质与多肽的致病机理、基于蛋白质与多肽的诊断技术与治疗策略、基于蛋白质与多肽的药物研发、蛋白质与多肽的检测技术。

首先,在疾病发生发展过程中,蛋白质和多肽发生变化的机理研究是疾病诊断和治疗的核心,仍需要广泛而深入的认识和理解。“蛋白质与多肽的致病机理”专题包括3篇综述和2篇研究报告:总结了TDP-43在体外和体内发生聚集和相变的研究进展,为发现治疗ALS、FTD和AD等多种神经退行性疾病的潜在靶点提供新视角(石丽君等);综述了细菌的各信号系统调控细菌耐药性的机制、途

径和调控网络等多层面的研究进展,为靶向细菌信号系统、阻断菌体间信号联络和遏制细菌耐药性提供研究策略(吕钰言等);评述了微生物通过多种方式对消毒剂产生抗性的机理,有助于理解消毒剂的有效性并实现科学消毒(张可玫等);研究了缓激肽(BK)对豚鼠的肠黏膜下神经丛的作用,发现其通过B2受体诱导肠神经细胞的环氧合酶(COX2)表达上调,并引起前列腺素E2(pGE2)的释放(马圣尧等);研究了电压门控钠离子通道阻滞剂,发现富含半胱氨酸的颊腺蛋白(CRBGP)通过抑制FAK-AKT通路表现抗炎和抗肿瘤作用,为理解胶质瘤的转移和侵袭机制提供线索(韩健美等)。

其次,对蛋白质和多肽的致病机理了解越清楚,基于蛋白质与多肽的诊断技术与治疗策略才能越有针对性。人体体液中含有由细胞、组织和器官分泌的蛋白质、多肽及其降解物等,蕴含着丰富的人体生理、病理相关的生物学及临床信息,是疾病诊断和药物评价的重要标志物。基于蛋白质与多肽的诊断技术与治疗策略的研究是多角度和多层面的,该专题包括7篇综述论文:综述了纳米技术在AD蛋白质类生物标志物体外检测的研究进展和应用前景,为AD的早期诊断、预后判断和药效评价等精准诊疗研究提供参考(宋诗洁等);介绍了家族型AD中 β 淀粉样蛋白(A β)的不同突变体和散发型AD中A β 的不同修饰形式,探讨了它们的聚集特性及其在AD病理过程中的影响,为开发AD诊断和治疗新方法提供研究思路(郝秀萍等);总结了包括体液和周围神经组织等不同样本中 α 突触核蛋白(α -synuclein)检测的最新研究进展,以及靶向 α -synuclein作为PD治疗的可能策略,为PD生物标志物的研究和应用提供了有益参考(栾明月等);评述了CKLF1在缺血性脑卒中的作用机制和潜在抗卒中药物,提示CKLF1可作为治疗缺血性脑卒中的潜在靶点(湛浩东等);评价了甘丙肽及其受体对抑郁症的调节作用和可能机制,有助于开发以甘丙肽为靶点的抗抑郁药物(薛冰等);综述了免疫吸附在多种自身免疫疾病中的研究进展,并讨论了该方法的有效性和安全性,为其临床应用提供参考(姬芳玲等);从蛋白质组学角度,总结了血浆中低分子量蛋白与多肽的分类特性、富集鉴定策略和功能研究进展以及潜在临床应用,为综合研究蛋白质和多肽的诊断和治疗策略提供全方位的解决思路(李娜等)。

再次, 对于疾病诊断技术与治疗策略的深入探索, 可为相关新药设计提供更充分更坚实的理论基础。“基于多肽与蛋白质的药物研发”专题, 包括3篇综述和2篇研究报告: 总结了针对AD相关的A β 和Tau蛋白以及PD相关的 α -synuclein蛋白淀粉样纤维化的多肽抑制剂研究进展, 为研发神经退行性疾病的有效新药提供思路(吴思等); 综述了靶向蛋白质降解技术的作用机制和研究进展, 比较了多种技术在药物靶点的确认以及新药开发中的优缺点(张晓元等); 评述了遗传密码子扩展技术的前沿进展, 及其在研发蛋白质及多肽类药物中的应用, 为提高药物质量与疗效提供解决方案(高晓威等); 研究了蚓激酶组分对乙肝病毒蛋白的降解作用、在肝细胞中对乙肝病毒抗原分泌的抑制作用和动物模型中对病毒传播的降低作用, 探讨了蚓激酶组分减弱乙肝病毒传播和保护肝细胞的可能机制(周园等); 研究了天然化合物槲皮苷对细胞内钙调蛋白磷酸酶的抑制作用和对小鼠的免疫抑制活性, 提示槲皮苷作为新型低毒性免疫抑制剂的潜在可能(王梦奇等)。

最后, 蛋白质与多肽的检测技术的进步会持续助力疾病诊疗的发展。此专题包括1篇综述和2篇研究论文, 综述了蛋白质即时检测的多种新方法及与智能交互技术的结合应用, 为未来开发既准确灵敏又简便快捷的蛋白质即时检测方法提供新策略(康秀芝等); 利用基于金纳米粒子的人工抗体代替常用天然酶标抗体实现优于传统ELISA检测的准确性和一致性, 为提高临床诊断的准确性和灵敏度提供新方法(许艳娇等); 建立快速筛选核酸适配体的方法, 分离并鉴定核酸适配体的结合蛋白, 为鳃弧菌病害的防控及新型核酸适配体药物的开发提

供思路(郑江等)。

以上论文选题和内容属于当前蛋白质与多肽的检测和疾病诊疗方面的前沿进展, 我们希望这些作者的专业视野或研究结果为精准医学中疾病的早期精确诊断和对药物的精确应用及评估提供新的研究思路和有益参考。

参 考 文 献

- [1] Pandey S, Malviya G, Dvorakova M C. Role of peptides in diagnostics. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8828
- [2] Karczewski K J, Snyder M P. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*, 2018, **19**(5): 299-310
- [3] Olivier M, Asmis R, Hawkins G A, *et al*. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(19): 4781
- [4] Otvos L, Wade J D. Current challenges in peptide-based drug discovery. *Front Chem*, 2014, **2**: 62
- [5] Muttenthaler M, King G F, Adams D J, *et al*. Trends in peptide drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(4): 309-325
- [6] Correa Rojo A, Heylen D, Aerts J, *et al*. Towards building a quantitative proteomics toolbox in precision medicine: a mini-review. *Front Physiol*, 2021, **12**: 723510
- [7] Altelaar A F M, Munoz J, Heck A J R. Next-generation proteomics: towards an integrative view of proteome dynamics. *Nat Rev Genet*, 2013, **14**(1): 35-48
- [8] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249
- [9] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告. 诊断学理论与实践, 2021, **20**(4): 317-337
Ren R J, Yin P, Wang Z H, *et al*. *Journal of Diagnostics Concepts & Practice*, 2021, **20**(4): 317-337
- [10] Chiti F, Dobson C M. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem*, 2017, **86**: 27-68