

蛋白质科学^{*}

韩 华¹ 孙 命² 王天宇² 贡集勋²

(1 中国科学院生命科学与生物技术局 北京 100864 2 生物物理研究所 北京 100101)

摘要 蛋白质是生命活动的载体和功能执行者,蛋白质科学研究已成为生命科学的核心领域。本文从国家战略需求和世界科技前沿的角度分析了发展蛋白质科学的必要性,并针对我国蛋白质研究现状和存在的问题,从蛋白质科学研究基地、队伍建设以及蛋白质科学研究计划的部署和实施等方面提出了建议。

关键词 蛋白质科学,必要性,基地

1 蛋白质的概念、科学意义

蛋白质是生命活动的载体和功能执行者。各种生命活动都是通过基因组编码的千万种蛋白质实现的。蛋白质由于其众多的精密修饰和广泛的相互作用,演绎出生命的复杂性与生物界的多样性,要揭示生命的奥秘就必须研究蛋白质。蛋白质科学是从分子、细胞和生物体等不同层次认识蛋白质、蛋白质复合体和复杂体系在不同时空状态的结构、功能以及相互作用和调节关系。“人类基因组计划”的完成标志着生命科学进入了“后基因组时代”。自此,蛋白质科学研究成为生命科学的核心领域。深入开展蛋白质科学研究,不仅对揭示生命现象本质和规律具有重大的基础和应用意义,而且因其以复杂的实验科学为基

础,依靠学科交叉融合方法,研究蛋白质这一自然界特有的物质形态的学科特点,将促进化学、物理学、数学、计算科学和信息科学等学科的发展,变革人类对物质世界的认识。

2 发展蛋白质科学的必要性

蛋白质科学研究将极大地提高对重大疾病的防治能力,从源头上推动医药、农业和绿色产业的发展,加强生物防范的保障能力,促进国家安全和民族产业发展。因此,蛋白质科学已成为发达国家激烈竞争的研究热点^[1]。

2.1 蛋白质科学与人类健康密切相关

人类疾病的发生和发展大多涉及到有关蛋白质及其复合物的复杂时空关系。人体内蛋白质分子结构和功能的异常是疾病发生和发展的内在因素,只有对相关蛋白质分子的精细三维结构及其折叠原理进行深入研究才能理解疾病发生的分子机理,以及寻求有效的诊断与治疗方法,因此蛋白质科学研究是解决人类生存与发展过程中所面临的严峻疾病(恶性肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病、心脑血管、高血压及其并发症等)问题的主要途径,是当今医药科学关注的焦点之一。

细菌、病毒、衣原体和支原体等是导致人类严重疾病发生和爆发的主要病原微生物,要

* 收稿日期:2005年2月28日

了解病原微生物侵袭人体的机制和机体的防御功能以及寻找合适的抗体和药物针对特定致病菌的侵袭,必须建立在对病原微生物蛋白(抗原)的结构与功能以及机体的免疫蛋白(抗体)的结构与功能的深入研究的基础上。如 SARS 病毒由 20 多种蛋白质组成,发现真正有效的特异性抗 SARS 药物必须首先了解哪些蛋白在 SARS 致病过程中起关键作用?这些蛋白的结构有什么特征?其作用机理是什么?而要建立高灵敏度用于早期甚至是未发病期 SARS 感染者的检测方法和制备高特异性的 SARS 抗体须首先获得纯化的 SARS 蛋白。

蛋白质的功能与其结构有着紧密的联系。蛋白质的错误折叠可能引起“构象病”,如疯牛病、早发性痴呆、帕金森氏病、克-雅氏综合症等一系列致死性神经系统疾病。研究表明,病态蛋白质可以像细菌、病毒一样是病原体,引起疾病的发生和传染。迄今为止,对这类疾病尚无有效的诊断、预防和治疗方案。因此要了解这类疾病发生的分子机制就必须对相关蛋白质的精细三维结构及其折叠原理进行研究,为临床诊断和治疗提供新的方法和途径。

创新药物的研究与发现已从过去相对盲目地大量合成、大量筛选发展为首先确定药物作用的靶分子,在此基础上设计、筛选药物。蛋白质及其复合物、组装体三维结构与功能的研究是开展药物设计的重要基础。因为药物作用的靶点通常是人体内的一些酶、受体、离子通道以及转运蛋白等功能性蛋白质,其中,膜蛋白扮演着重要的角色,如膜上的通道和受体蛋白是约 50% 药物的靶标,德国诺贝尔奖获得者 Michel 估计 80% 以上膜蛋白与药物靶标有关。基于结构的药物设计就是着眼于这些靶蛋白的精细三维结构信息,致力于设计和寻找能够影响其功能发挥的先导化合物。这一针对性的药物设计方法与组合化学以及高通量筛选技术相结合引起了医药工业新的革命。杜邦-墨克公司基于 HIV 蛋白水解酶的结构成功设计了抗艾滋病药物,就是其中的重要例证。

2.2 蛋白质科学为农业发展提供动力

植物的抗逆性受到多种基因调控,其编码蛋白具有特殊的结构与性能。植物的抗干旱、盐碱、极端低温、病虫害等是在长期的进化过程中形成的保护机制。当植物遭遇到逆境时,植物体内就会诱导产生大量的特异蛋白,这些特异蛋白参与了植物对逆境的反应,协同调整植物生理生化以及代谢的变化,从而适应外部逆境,提高植物对逆境的抗性。在模式植物基因组的全员信息指导下,鉴定逆境胁迫下的表达序列,克隆抗性基因并表达其编码蛋白,测定这些抗性蛋白的三维结构,进而阐释植物复杂的抗逆性的分子和结构机理,是提高植物抗逆性的必要基础,对转基因植物的构建有理论和实际的指导价值。

生物源农药越来越受到广泛重视。目前已经从生物资源中找到大量有效物质。这些物质分为两类,一类本身就是蛋白质分子,另一类是生物体代谢过程中产生的代谢产物。通过蛋白质科学研究可以实现第一类蛋白质分子的大规模工业化生产,经过蛋白质工程改造提高其稳定性和活性,降低或消除其对人体和家禽家畜的毒性;通过蛋白质科学研究还可以阐明第二类有效物质在生物体内的代谢机制,实现大规模可控制的生产,揭示其对致病微生物及害虫体内靶蛋白质分子的相互作用,合成一系列相关化合物,筛选出针对靶点的高效、低毒的生物源农药。

2.3 蛋白质科学与环境生态和能源问题息息相关

环境生态和能源问题与人口、健康、农业问题一样也是当今人类面临的重大问题。特别在发展中国家,工业化程度的提高是发展生产力、改善人民生活的必然要求,但同时对能源的消耗和对环境的破坏也日趋严重。为解决人类面对的能源和环境问题,世界各国政府希望通过生命现象和本质进行深入和系统的研究,为未来解决能源安全问题和实现生物能源的广泛应用,为了解地球碳循环和稳定大气中

二氧化碳浓度对气候的影响,为解决工业废物(尤其是核废料和金属)的清除提供基础。这些研究主要集中在以下四个方面:发现执行重要生物学功能的蛋白质机器(蛋白质及其复合物、组装体);确定控制蛋白质机器的基因调控网络;探索复杂微生物群体对自然环境的功能响应并理解和利用它们的多种能力;发展计算能力以整合和了解在该计划中的数据并开始建立复杂生物模型。

2.4 蛋白质科学将促进生物技术产业发展

蛋白质科学研究将推动医药产业发展和促进中药的现代化与国际化,培育和带动生物能源、生物材料等新型生物产业和蛋白质研究技术相关新型产业,最终确立生物与医药产业在我国经济体系中的战略地位,提高我国的综合国力。

根据美国药物研究和制药工业协会生物技术组织的报告,在2000年蛋白质和基因药靶已经产生了近10亿美元的收入,估计到2006年可产生56亿美元的收入。由于药靶是创新药物的源头,对它的研究已成为制药产业可持续发展的重要动力,正日益受到各国普遍的关注,是西方各主要发达国家政府、各跨国制药集团竞相投入的“热点”与“焦点”。发展以蛋白质科学为源头的生物技术产业是我国难得的机遇和挑战,在今后20年内,该产业将与30年前的计算机产业一样,对人类生活产生巨大的影响。

近年来我国的生物医药产业得到了较快发展,但由于起步较晚,研究开发能力不强,与美国及欧洲一些国家相比,我国生物医药的自主产业还处于“小作坊”式的状况。据统计,我国有上万家规模不等的制药企业。然而,除抗疟疾青蒿素等极少数药物外,真正由国人发现并进入国际市场的创新药物几乎为空白。生物医药的知识产权情况更不容乐观,严重制约了我国生物医药产业的发展。

面对这种局面,考虑到我国应在世界上具

有重大战略意义的科学前沿占有一席之地,考虑到作为WTO成员国之创新药物自主研发开发的紧迫性,我国政府应尽快在国家层面上部署针对蛋白质科学研究的计划。

3 我国蛋白质研究现状、存在的问题

在蛋白质科学研究领域,经过多年的发展,在国家“973”、“863”、中科院知识创新工程等项目的支持下,我国已在学术队伍、科研装备和管理体制等方面积累了一定的基础,中科院有关研究所、军科院、医科院以及高校系统等单位均具有相当水平的蛋白质科学研究力量,也取得了一批达到国际一流水平的研究成果。然而参照世界主要发达国家的情况,可以发现,我国蛋白质科学研究在整体上仍落后于国际先进水平。以蛋白质三维结构解析为例,现在世界上已测定结构的蛋白质数量约29 100种,而其中由我国科学家测定的结构仅占其中的0.5%(约140种)。造成我国蛋白质科学研究现状的因素是多方面的,主要原因包括以下几点^[2]:

3.1 科学研究投入不足

目前,我国科学研究与试验发展(R&D)经费总支出占当年国内生产总值GDP的比重为1.0%,大大低于美国等西方发达国家,我国在“十五”计划纲要中提出的科技发展目标,到2005年国家的R&D/GDP预计达到1.5%,仅仅达到中等发达国家水平。另外,企业本应该成为我国R&D活动的主体,但目前各类企业对R&D的支出水平还非常低下。投入不足的问题在蛋白质科学研究领域非常突出。

3.2 科学研究的基础设施薄弱

我国生命科学研究的设施依然薄弱,与国际先进水平差距越来越大,远滞后于经济发展的要求,更不适应当前国际竞争的需要,已成为制约我国科技创新的一个关键因素。

3.3 缺乏统一规划,资源分散

改革开放以来,在国家科技攻关、“863”、基础研究、重大科学工程等计划的资助下,我

国科学研究基础设施的建设有了一定的改善。但是,由于缺乏国家层面的整体规划和统一布局,造成现有资源分散、相互封闭、条块分割、低水平重复;加上管理与运行机制落后,造成信息滞留、数据垄断、资源流失,有限的资源得不到充分利用。在科研基础条件建设上,国家财政没有形成专门投入渠道,在经费使用方面,“重有形,轻无形”、“重建设,轻运行”问题没有得到根本解决,支持方式亟待改善。

3.4 缺少多学科交叉的大科学团队

面向国家战略需求,面向世界科学前沿问题,我们需要一个由众多跨学科科学家组成的团队,围绕一个总体研究目标,有分工、有协作地开展大规模研究。同时促进优秀科学家团组之间的合作,改变过去各自为战的局面,形成团队效应。彻底改变“小作坊”式研究格局所造成的资源分散、效率低下的局面。

3.5 缺乏稳定的技术支撑队伍

加强支撑队伍建设,强化技术支撑性的作用,是科技创新活动得以顺利进行的保证。如果没有稳定、强大的支撑队伍,则可能造成某些领域领先优势地位的丧失。

4 建议与措施

当前,蛋白质科学研究呈现出规模化、集成化的发展趋势。加速我国蛋白质科学研究,应围绕构建世界先进水平的国家创新研究体系,有机结合造就创新人才队伍、建设科研基础设施和部署重大科研计划,积极促进国际和国内学术交流,高效配置和利用有限的科技资源,实现我国蛋白质科学乃至生命科学的跨越式发展。

4.1 加强蛋白质科学研究基地建设

科技部、发改委、教育部和财政部联合颁发的《2004—2010 年国家科技基础条件平台建设纲要》^[9]明确提出了建设研究实验基地和大型科学仪器、设备共享平台,建设一批国际一流科研基地的目标。而蛋白质科学研究平台建设,成为我国生命科学技术、产业发展的重

大需求,是历史机遇与科技发展的必然选择。

为尽快改变我国蛋白质科学研究所面临的不利局面,从根本上解决制约我国蛋白质科学研究的不利因素,促进我国蛋白质科学研究的快速发展,提高我国蛋白质科学的研究水平和在国际上的地位,2004 年我院依托生物物理研究所建立了“中国科学院蛋白质科学研究平台”。平台建设的目标是瞄准 21 世纪与蛋白质科学相关的基础性、前瞻性、战略性重大理论问题,联系与国家经济建设、人类健康和社会可持续发展相关的重要需求,支撑国家重大研究计划和项目的实施,实现蛋白质科学研究核心和关键领域的突破。平台建设以高起点、高水平、高目标、跨越式发展的总体思路为指导,坚持“广泛合作,开放共享”的原则,在我国蛋白质科学研究领域发挥技术辐射作用,为学科交叉提供支撑。

针对当今科技发展日益呈现学科交叉和综合的趋势,我院通过整合关联度高、学科互补的国家重点实验室和相关实验室资源,组织跨学科、跨领域的研究团队,力争建设规模较大、学科交叉、人才汇聚、管理创新的蛋白质科学国家实验室,这也是世界各国普遍采用的重要措施^[4]。

4.2 加强蛋白质科学研究队伍建设

要以造就引领国际学科方向的帅才及可持续发展的科技队伍为目标,采取引进和培养并举,形成“近者悦,远者来”的生动局面;发挥各项人才计划的作用,加大对杰出人才的支持力度;实行人才优化机制,创造有压力、更有动力、充分调动积极性的人才成长环境;加强科技创新骨干和高水平支撑队伍建设,建设结构合理、整体实力强,具有综合创新能力的科技队伍;形成适宜人才创新的科研文化,营造促进优秀人才脱颖而出的环境。

4.3 部署和实施蛋白质科学研究计划

许多国家特别是欧美一些发达国家的政府纷纷制订了开展或促进蛋白质科学与技术

研究的国家计划,呈现出你追我赶、分秒必争的竞争格局。在我国有重点地部署和实施蛋白质科学研究专项计划就是要建立完善的蛋白质科学研究体系和基地,造就一支有国际影响的蛋白质研究队伍,积极参与国际蛋白质研究重大战略计划并做出重大贡献,大幅度提高我国生命科学与技术领域及其相关产业的原始创新能力和国际竞争力。

5 结论

蛋白质科学研究的突破将从根本上阐明人类重大疾病的机理,为临床诊治提供新的方法和途径;将揭示农作物生长发育规律,为优质高产农作物的新品种的选育提供技术储备;将推动医药、生物能源、生物材料等新型生物技术产业的发展,提高我国的综合国力。蛋白质科学研究将以其对经济和社会发展做出的基础性、战略性和关键性贡献,深远地影响我国人口健康、农业、环境生态、国家安全等关乎国计民生的重大问题的解决。

构建国家蛋白质科学创新研究体系,将再次体现我国在科技发展方面集中力量办大事的能力,符合现代科学技术以学科交叉融合和技术集成促成重大创新突破的发展规律,有助于从整体上、宏观上把握和协调政策、措施,有利于整合、高效配置人才、基地和项目等有限的科技资源,实现大规模、跨学科的前沿领域研究,是提升我国蛋白质科学自主创新能力的根本途径。

主要参考文献

- 1 路甬祥. 世界科学技术的发展趋势及其影响,“科学与中国”论坛,2004 年.
- 2 中国科学院生物物理研究所. 蛋白质科学国家实验室建设申请报告,2004 年.
- 3 科学技术部、国家发展和改革委员会、财政部、教育部. 2004—2010 年国家科技基础平台建设纲要, 2004 年.
- 4 徐冠华. 狠抓落实全面启动国家科技基础条件平台建设工作,2003 年.

Protein Sciences

Han Hua¹ Sun Ming² Wang Tianyu² Gong Jixun²

(¹ Bureaus of Life Science and Biotechnology, CAS, 100864 Beijing

² Institute of Biophysics, CAS, 100101 Beijing)

Protein is the carrier of life activities, and therefore protein sciences have become the core of life sciences. This essay analysed the necessity of developing the protein sciences from the perspective of the strategic needs of the nation and the frontlines of international science and technology, and provided several suggestions on constructing research bases and groups for protein sciences, and on deploying and implementing the Protein Research Project according to the current status and existing problems of protein research of our country.

Keywords protein sciences, necessity base

韩 华 中国科学院生命科学与生物技术局生物医学处处长。1963 年出生。1985 年毕业于长春市白求恩医科大学,1985—1992 年在长春市中心医院循环内科工作,1992—2000 年在日本福冈大学医学部循环内科留学,主要从事心血管病,特别是脂代谢相关的医学分子生物学以及分子遗传学研究,并获医学博士学位。2000—2002 年在北京基因组研究所(前身是华大基因研究中心)工作,主要参加了国际人类基因组计划中国部分 1% 的工作,参加了中国水稻基因组框架图和精细图的工作。