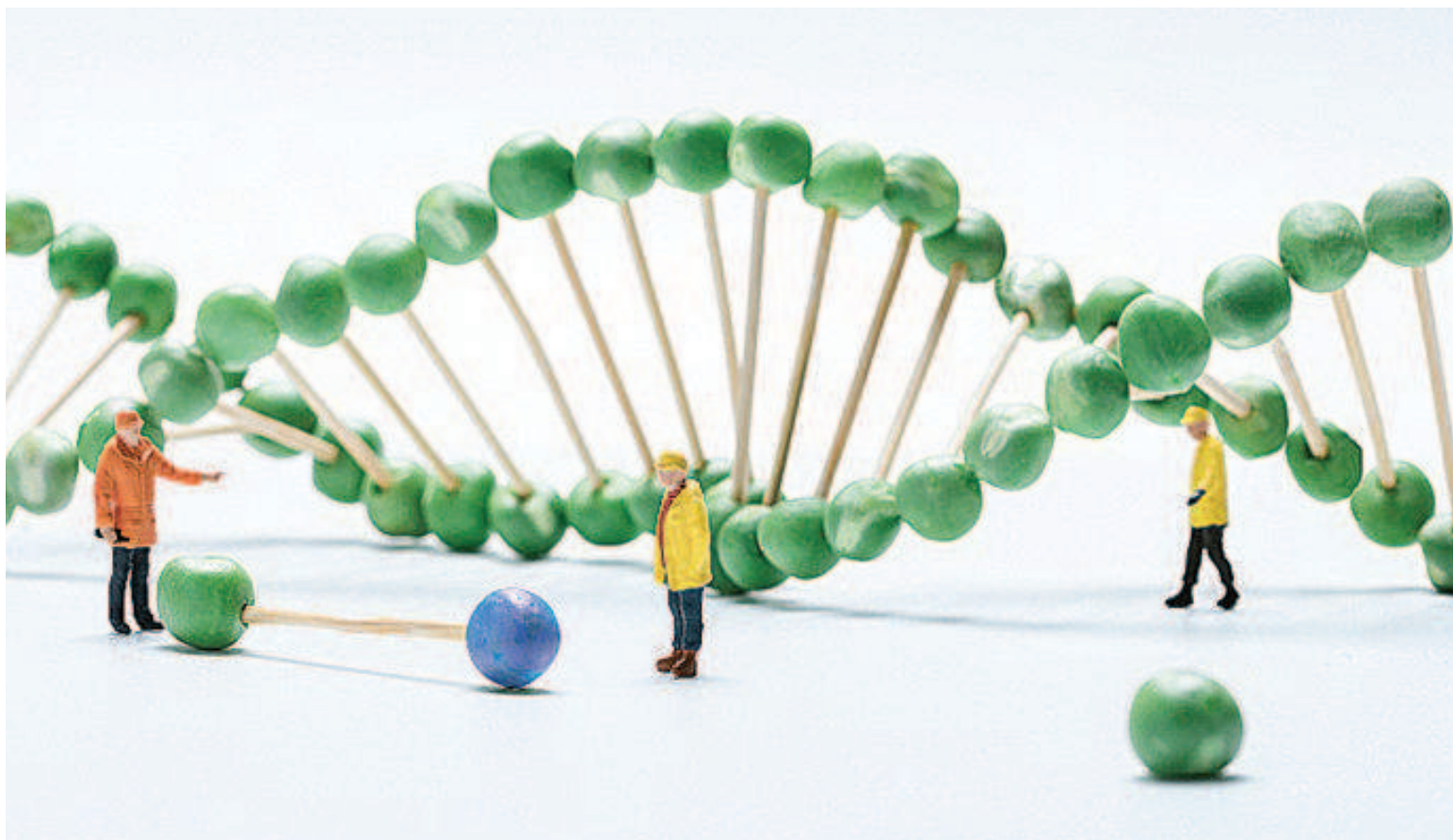


中国科学家酝酿发起基因组标签国际大科学计划，将给人体两万多种蛋白质贴上“二维码”

扫一扫，跟着蛋白质在细胞内“走街串巷”



给与人体生命活动息息相关的2.2万种蛋白质贴上“二维码”标签，像跟踪快递包裹一样观察它们在体内的活动。这个近乎科幻的想法如果得以实现，将开启蛋白质研究的全新时代，改变人类认识生命的方式。

过去两年多，中国科学家一直在酝酿“基因组标签计划”(GTP计划)，希望能在未来十年内，建立起一个拥有2.5万个细胞系、5000种标签小鼠的技术平台。

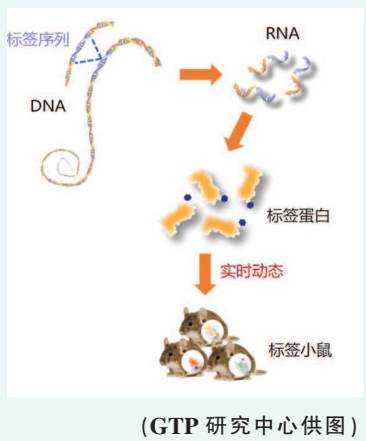
在日前举行的香山科学会议第S47次学术会议上，与会专家提出，应以GTP计划为基础，启动一项国际大科学计划，并由我国科学家全权主导完成。如今，GTP研究中心网站已开始运行，即将向全球科学家提供基因标签小鼠。

杨霞溪

生命科学与“二维码”标签

科学家如何给蛋白质贴上标签?

如右图所示，蛋白质是由基因产生的，于是，科学家只需要在基因中插入一段多肽序列，当蛋白质被生产出来时，就自动带上了这个多肽，就像是被贴上了标签一样。



(GTP研究中心供图)

什么是孤雄单倍体胚胎?

将小鼠卵子中的遗传物质去掉，然后注入精子，构建只携带精子遗传物质的胚胎，称为孤雄单倍体胚胎。

什么是人造精子细胞?

用孤雄单倍体胚胎建立的孤雄单倍体胚胎干细胞系，可在体外长期培养传代，并可作为精子的替代物，通过将其注入卵子而获得健康小鼠，故称为“人造精子细胞”。

基因组标签和蛋白质标签有何区别?

基因组标签是指在基因组范围内，在所有编码蛋白质基因的原位，插入一段标准的标签序列，获得相应的标签“人造精子细胞”库和标签小鼠库。

蛋白质标签是指利用基因编辑手段，在编码蛋白质基因的原位，插入一段能产生与目的蛋白质一起融合表达的一种多肽或蛋白，通过成熟标准的标签抗体，可对目的蛋白质进行检测、示踪、表达和纯化等操作。

序列，当蛋白质被生产出来时，就自动带上了这个多肽“标签”。而对于科学家来说，本来需要准备上万种抗体去对应识别不同蛋白质，现在只需要准备一种或几种抗体来识别“标签”蛋白就可以了。这样一来，不仅蛋白质研究的流程将会被大大简化，原先那一半无法下手的蛋白质也能被研究了!

人造精子细胞

突破哺乳动物“加标签”难关

在这些小鼠身上，甚至可以同时观察几个、几十个蛋白质的群体“伙伴组”活动。这将为科学家了解生命活动的真相，提供前所未有的便利。

2003年，英国《自然》杂志发表了酵母基因组标签研究的论文；2012年，科学家为线虫的所有蛋白质都打上了标签；2016年，果蝇的基因组标签也完成了。然而，科学家在尝试为哺乳动物打基因组标签时，却卡壳了。早在2008年，就有科学家开始此

蛋白质标签

实现全球生命科学家的梦想

如果想从根本上阐释生命，就必须找到一种方法，能够跟踪、观测到生命体中活动着的真实状态的蛋白质。

自从发现DNA双螺旋结构以来，人类对于生命的认识进入了一个全新境界。1990年，包括中国在内的多国科学家启动了人类基因组计划，预算花费30亿美元，绘制出人类全基因组图谱。2003年，这项有着生命科学“登月计划”之称的国际大科学计划宣告完成。

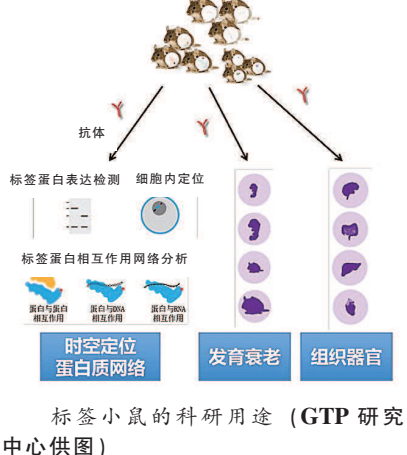
人类基因组计划揭示出了2.2万个编码蛋白质的基因。在此后十几年中，生命科学家针对基因与蛋白质进行了大量研究，发现了许多生命活动的机理，并为许多疾病找到了治疗线索。

然而，随着研究的深入，科学家又发现了一个不得不解决的问题：目前关于蛋白质的大量实验只能在细胞中进行，很多还必须在体外进行。可是，在真实的生命体中，蛋白质往往从一个细胞跑到另一个细胞，甚至从一个组织器官去到另一个组织器官。

“现在我们对蛋白质的研究，就如同在研究一只动物的标本，或是其在笼子里的状态，这显然与它们在野外真实的生存状态有很大区别。”GTP计划的主要领导者、中国科学院分子细胞卓越创新中心研究员李劲松说，如果想从根本上阐释生命，就必须找到一种方法，能够跟踪、观测到生命体中活动着的真实状态的蛋白质，“这也可以说是全球生命科学家的梦想之一”。

这个想法听起来很合理，实现起来却困难重重。因为研究蛋白质需要相应的抗体，一种蛋白质有时会对好几种抗体。大多数的抗体制备繁琐、成本高昂，迄今还有约50%的蛋白质缺乏抗体。这就意味着科学家还对研究它们无能为力。而且，抗体只能在体外实验，体内实验该怎么办?科学家还没想出什么好办法。更令人抓狂的是，抗体质量相当不稳定，即使同一公司制备的抗体，批次不同也可能产生不同的实验效果。这一切都导致了科研时间和经费的极大浪费，给研究者带来了极大的麻烦，制约了研究进程。

本世纪初，生命科学家开始探索一种新的方法——基因组标签。既然蛋白质是由基因产生的，那么能不能在基因中插入一段可用作标签的多肽



标签小鼠的科研用途 (GTP研究中心供图)

确蛋白质标签的精子细胞，并将它保存好，就能在需要时繁殖出带有特定蛋白质标签的小鼠。

这些蛋白质标签不仅易于识别，还方便跟踪。在这些小鼠身上，科学家可直接跟踪带上了标签的蛋白质，观察它们在生命活动中的真实表现。随着技术发展，科学家甚至可以同时观察几个、几十个蛋白质的群体“伙伴组”活动。这将为科学家了解生命活动的真相，提供前所未有的便利。

“如果说，蛋白质研究此前还停留在‘盲人摸象’阶段，那么基因组标签技术则让它进入了可精准跟踪的‘卫星导航’时代。”中国科学院院士、中科院分子细胞卓越创新中心首席科学家李林认为，这将助力人类编纂有关生命活动本质的百科全书，推动基础研究发展，形成研究新理论、新范式。

十年投入10亿元

孕育国际大科学计划

未来五年，中国将在这个领域兴建起一个世界级模式动物平台，吸引全球蛋白质研究领域的科学家前来开展研究。

人类基因组计划共花费了30亿美元，开启了人类认识生命的新时代。“我们又站到了一个新的时代门槛上。”李林认为，以我国科学家具有完全自主知识产权的技术为核心，发起国际大科学计划，建立起世界级生命科研平台，将会显著增强我国在世界生命科学界的影响力。

2017年5月，李劲松在一次研讨会上首次提出了GTP项目设想。仅过了不到两个月，他所在的中科院生物化学与细胞生物学研究所就通过中国科学院先导计划B项目，拨给他200万元经费，以便他立即着手探索。当年10月，上海市科委为该项目启动了“科技创新行动计划”，支持经费2000万元。12月，生化与细胞所GTP研究中心成立。

“目前，GTP中心已完成标签细胞524种，标签小鼠141种。”谈及未来发展，李劲松踌躇满志：整套技术体系已相当成熟，只需培训更多技术人员，就能为更多蛋白质打上标签——再有10亿元投入，就能在五到十年内，研发出2.5万种标签细胞、5000种标签小鼠。

“如果发展顺利，未来五年内，中国将在这个领域兴建起一个世界级模式动物平台。”李林说，这将吸引全球蛋白质研究领域的科学家前来开展研究。就在不久前，GTP研发中心网站开始试运行。未来，通过该网站，全球科学家都可以向GTP中心下单定制所需要的标签小鼠。在此之前，已有中国学者通过课题合作，享受到了新技术带来的科研“红利”。

山东大学齐鲁医学部教授陈子江曾与其他实验室合作，试图培养出带蛋白质标签的小鼠，但都失败了。她抱着试试看的心情，向李劲松课题组定制了两只标签小鼠。没想到，利用这两只小鼠，她用了不到一年时间就顺利完成了实验，论文发表在影响因子超过10分的学术期刊上。于是，她一口气续订了十只标签小鼠。

“GTP研发中心将优先满足重大科研计划需求，尤其是在支持其他大科学计划的发展上。”李劲松说，国际人类表型组计划、国际脑科学计划、人类基因组计划、人类蛋白质组计划、癌症基因组计划等项目，都将用到基因组标签计划所建立起来的实验动物和工具平台，“我们可以根据需求进行个性化定制，以加速其技术突破与进展”。

科学趣闻

鲨鱼比你想象的聪明

人们发现很多动物拥有辨别数字的能力，例如黑熊、古比鱼和恒河猴。一些实验发现，狗和狼都能准确地从两组物体中选出数量较多的一组，不过狗只能在数量差异十分明显时做到。

最近，有实验表明，鲨鱼可能比人们已知的更加精明且善于计算：它们对数量概念的掌握超出人们的想象，而且还可以通过观察其它鲨鱼的行为来增强自身的认知能力。

首先，来自德国波恩大学的维拉·施律瑟和她的同事们就发现，竹鲨可以对图像进行归类，即使在这些图像差异很小的情况下，它们也能顺利完成分类任务，获得食物奖励。这种能力类似于我们看到体型相差超过30倍的金鱼和三文鱼，也能分辨出它们是一类东西。

此次，施律瑟和她的同事们测试了竹鲨对于物体数量的区分能力到底有多大。

首先，每条鲨鱼都被单独放在一个训练池中，在训练池的墙上投影着两组不同几何形状。为了确保这些鲨鱼的选择不是因为这些物体的亮度或它们所处的区域，研究团队至少使用了40组物体进行重复实验：当鲨鱼将鼻子抵在物体数最多的图像上时，就会获得食物奖励。

经过一段时间的训练后，大约一半的鲨鱼可以准确地将鼻子抵在

正确的图像上。不过，这些鲨鱼只能在数量最多的一组比数量次多组多出两个图像以上的情况下，才能够做出正确选择。对此，施律瑟表示：“这或许是因为，在野外，对于捕食者或猎物的数量，六与七的区别并不重要。”而且，可能因为竹鲨间有着智力上的差异，所以在实验中，只有部分鲨鱼完成了任务。

另外，科学家发现，还有一些种类的鲨鱼有一定的学习能力：如果它们看到了别的鲨鱼受训完成任务的过程，那它们也能快速地在鱼缸里完成任务。这一发现打破了人们对鲨鱼愚蠢、孤独的刻板印象。来自澳大利亚麦考瑞大学的小卡塔琳娜·维拉说：“鲨鱼可以像人一样从自己的经历和失败中学习，也可以像人一样互相学习。”

向他人学习的能力会带来巨大的益处。节省时间还是次要的，因为对于一条鲨鱼来说，捕食的成功和逃避捕食者的失败，可能是生死攸关的。



“无损”技术监测河流生态

按照传统做法，监测淡水生物的方式是这样的：抓住鱼类，获取它们的身体的组织，然后进行测试。

但使用这种方法，科学家就必须先电晕鱼类。这种技术不但非常耗时、对操作者有着高超的技术要求，而且会伤害到生物，甚至导致其死亡。而现在，科学家将直接分析水样中的DNA，以代替原先的方法，来对河流进行监测。

这些水样中的DNA(eDNA)来自于细胞、排泄物、动物流出的血。在英国，负责监测淡水生态系统的环保部门从七年前就开始对eDNA在监测水生态系统健康上的技术进行测试，目前已经证明eDNA可以比传统的技术更加精确。他们在最近一项关于坎布里亚郡温德米尔湖的研究中发现，那里曾出现过16种生物，而

eDNA的分析家识别出了包括梭鱼和鳊鱼等在内的14种生物体的DNA——这大约是用常规方法测出的生物种类数量的三倍。

随着基因组测序技术的成熟，人们辨认DNA来源的能力在提升。英国环境局计划从明年开始，使用eDNA的技术来监测鱼类。“eDNA不再只是个概念。”来自环境局的凯瑞·沃尔什说，“一些鱼类开始对渔网警惕，从而对其保持距离。然而eDNA是在水里的，而且是混杂在一起的。这种方法非常适合用于监测水体有粘液，且一直在释放DNA的鱼类。”

环境局还希望eDNA可以建构起一个系统，对那些会随着全球变暖而在英国水域大肆繁衍的入侵物种进行提前预警。研发团队正在开发相关系统程序，有望自2020年起，对四种外来物种(斑驴贻贝、斑马贻贝、虎虾、恶魔虾)进行监测。“如果我们有一种工具可以在它们大量繁殖之前就得到预警，那处理起来就会简单多了!”沃尔什说。

“使用eDNA监测水体的用处是有限的。”来自英国生态和水文中心的佛朗索瓦·爱德华兹表示，尽管它可以很好地反映物种的多样性，但它很难准确反映某个物种的具体生物数量。同时，eDNA也无法告知人们这种生物是现在存于水体中，还是曾经有过但已消失。而且，eDNA很可能是随水漂来的，与物种实际所在的位置差别较大。

尽管如此，爱德华兹仍认为eDNA技术是一项非常有用的技术，还有很大发展空间。

(汤蕊萍编译)

本版图片除注明外均来自视觉中国