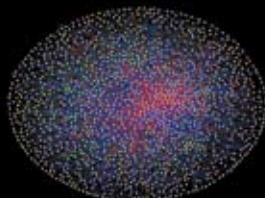


# 专题译述



## 人类蛋白质相互作用研究进展

特约编辑：生奥\*

### 人类蛋白质相互作用端倪初露

#### ① 人类蛋白质相互作用概览

**蛋**白质在细胞的生命活动中扮演着重要角色，但是，其功能的发挥却并非依靠单个蛋白质独立的作用，蛋白质之间的相互作用才是蛋白质执行其功能的主要途径。另外，人类和果蝇等简单有机体之间的巨大差别也并不在于基因数量，而在于其各自体内相互作用的蛋白质的数量。例如，英国、德国及丹麦科学家近日得出的研究结果表明，人体内相互作用的蛋白质的数量大约为65万，是果蝇的10倍，是酵母的20倍。而人类基因数约为24000，果蝇约为14000<sup>[1]</sup>。

通过揭示不同蛋白质之间相互作用的关系，研究人员可以从蛋白组水平上系统地获得对细胞内基因调控网络更为深刻的认识，从而发现对于生命活动具有重要意义的生化过程，如信号转导<sup>[2,3]</sup>、代谢调控<sup>[4-14]</sup>等。如图1所示，Pawson等人在2003年报道了生物信号转导中蛋白质与其它蛋白质、磷脂、核酸相互作用的研究进展（[www.mshri.on.ca/pawson/research\\_and](http://www.mshri.on.ca/pawson/research_and) [http://smart.embl-heidelberg.de.](http://smart.embl-heidelberg.de/)）。

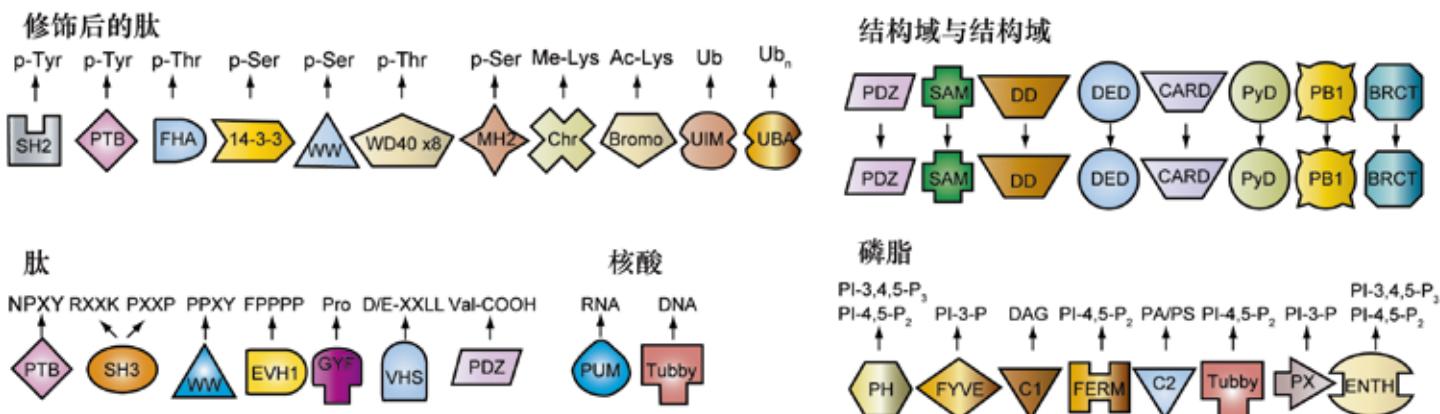


图1 蛋白质在信号转导中的相互作用和自我组装

\* 生奥，男，副研究员，研究方向：分子生物学

另一方面，蛋白质相互作用为进一步确定疾病的发生提供了可靠的数据来源。如亨廷顿舞蹈症（Huntington's Disease）是一种遗传性神经退化性疾病，其主要病因是患者第四号染色体上的huntington基因发生变异，产生了变异的蛋白质。早在2004年，Goehlerd等人发现蛋白质间的186个相互作用与该病有关<sup>[15]</sup>。同年，Colland等人发现了存在于转化生长因子β与其受体作用的信号转导途径中多达755个蛋白质之间的相互作用。

癌症是严重危害人类健康与生命的一种常见病和多发病。以往，生物学对于癌症的相关研究主要集中于对基因组和转录组的分析。然而，癌症的发生是由于某些蛋白质的异常表达或者发生改变而引起的一系列细胞的增殖失控过程。因此，在DNA和RNA水平上的研究不能从根本上反映细胞在恶性转化过程中所经历的变化。人类蛋白质相互作用研究则是动态的、具有时空性的，能在细胞和生命有机体整体水平上阐明生命现象的本质和活性规律。因此，人类蛋白质相互作用在癌症研究中必将发挥重要的作用<sup>[16]</sup>。

### 人类蛋白质相互作用在癌症研究中发挥着重要的作用



蛋白质相互作用失常往往导致糖尿病、癌症和痴呆症的发生<sup>[17, 21~26]</sup>。

酵母双杂交技术是研究蛋白质之间相互作用的一种有效方法，目前已经被改进且用于在整个有机体（如幽门螺杆菌<sup>[27]</sup>、酿酒酵母<sup>[28]</sup>、线虫<sup>[29]</sup>、果蝇<sup>[30]</sup>）蛋白质组水平上进行高通量的相互作用鉴定和大规模相互作用图谱的构建。

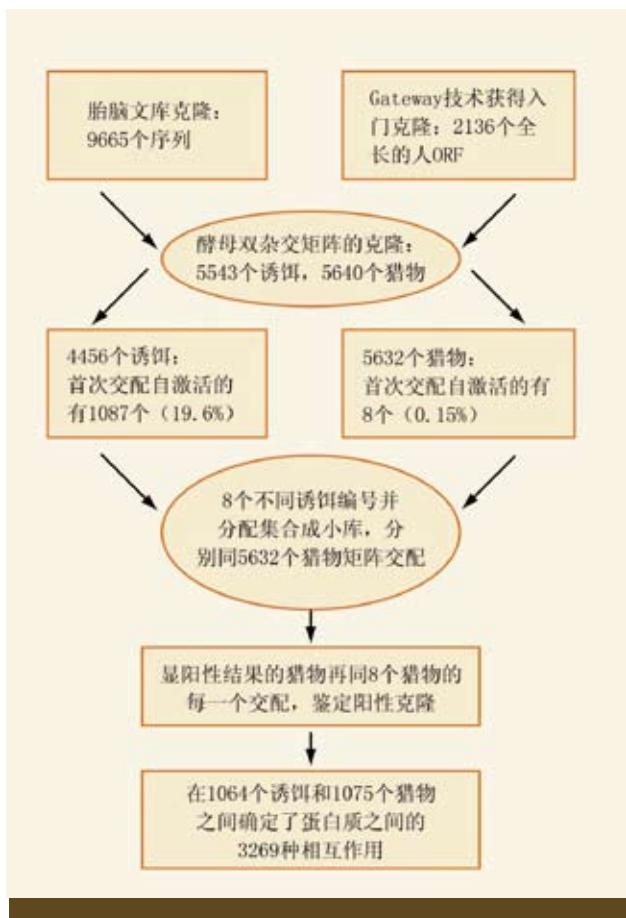


但是，直至2005年，研究人员才开始着眼于从蛋白质组整体水平上构建人类蛋白质之间相互作用图谱<sup>[31,32]</sup>。

## 2 人类蛋白质相互作用图谱特征

这6个标准分别为

- 蛋白质相互作用能激活三个报告基因HIS3、URA3和LacZ；
- 蛋白质相互作用能在人类蛋白质相互作用图簇找到；
- 蛋白质相互作用能在果蝇中找到相邻类的聚簇；
- 蛋白质相互作用能在线虫中找到相邻类的聚簇；
- 蛋白质相互作用能在酿酒酵母中找到相邻类的聚簇；
- 蛋白质相互作用使用Gene Ontology概念。它包含了基因参与的生物过程、所处的细胞位置、发挥的分子功能三方面功能信息，较全面地概括了基因的功能信息，纠正了传统功能分类体系中常见的维度混淆问题。  
利用该知识体系可以发掘与基因差异表达现象关联的单个特征基  
因功能类或多个特征功能类的组合<http://www.geneontology.org/go.doc.shtml>。



2005年，德国海德堡科学家Stelzl等人首次绘制出了人类蛋白质相互作用图谱，报道了人类蛋白质相互作用研究领域的最新进展。他们采用酵母双杂交方法对人类蛋白间的相互作用进行了系统检测。Stelzl等人采用人胎脑文库克隆构建了4456个“诱饵”和5632个“猎物”，把8个不同诱饵编号并分配集合成小库，分别同5632个猎物矩阵作用。显阳性结果的猎物再同上述小库内的8个诱饵逐一作用，鉴定阳性克隆（图2）。最终，他们获得了由1705个蛋白质的3186对相互作用所构成的巨大相互作用网络，其中包括195个疾病相关蛋白和342个未知蛋白（图3）。

另外，将经由酵母双杂交方法筛选获得的具有相互作用的蛋白对进行免疫共沉淀和膜亲和纯化验证后，研究人员进一步建立了6个标准来验证蛋白质间是否真的有相互作用。

作者采用这6个标准来分析酵母双杂交筛选所得结果，最后得到402个蛋白质之间所形成的具有高可信度的911个相互作用对（图3）。此外，对这些通过高通量筛选策略所获得的数据进行的后续处理，也成为系统生物学及生物信息学研究的一个重要课题。

最后，他们还发现了至少两个与Axin-1（一种多功能的支架蛋白，它参与多种生理病理过程，如胚胎发育、肿瘤形成、细胞凋亡、糖原代谢等。）相互作用的蛋白质ANP32A（人酸性富亮氨酸核磷蛋白32家族成员A）和CRMP1（塌陷反应介导蛋白1），两者都能够调节Wnt信号通路。

Wnt通路是一条在进化上十分保守的信号传导通路——无论是在低等生物果蝇，还是高等的哺乳动物体内，该通路都具有高度的同源性。就目前为止所获得的研究结果来看，Wnt通路的组成主要包括：细胞外因子、跨膜受体、胞质蛋白及核内转录因子等一系列蛋白。当细胞外因子与受体结合后，通过一系列胞质蛋白的相互作用使胞质蛋白在胞质内累积，然后进入核内，与转录因子共同作用，从而激活靶基因的转录。Wnt通路的下游靶基因参与了细胞的增生和凋亡。Wnt信号通路不仅在胚胎发育过程中起着至关重要的作用，而且与人类肿瘤的发生发展也有密切关系。

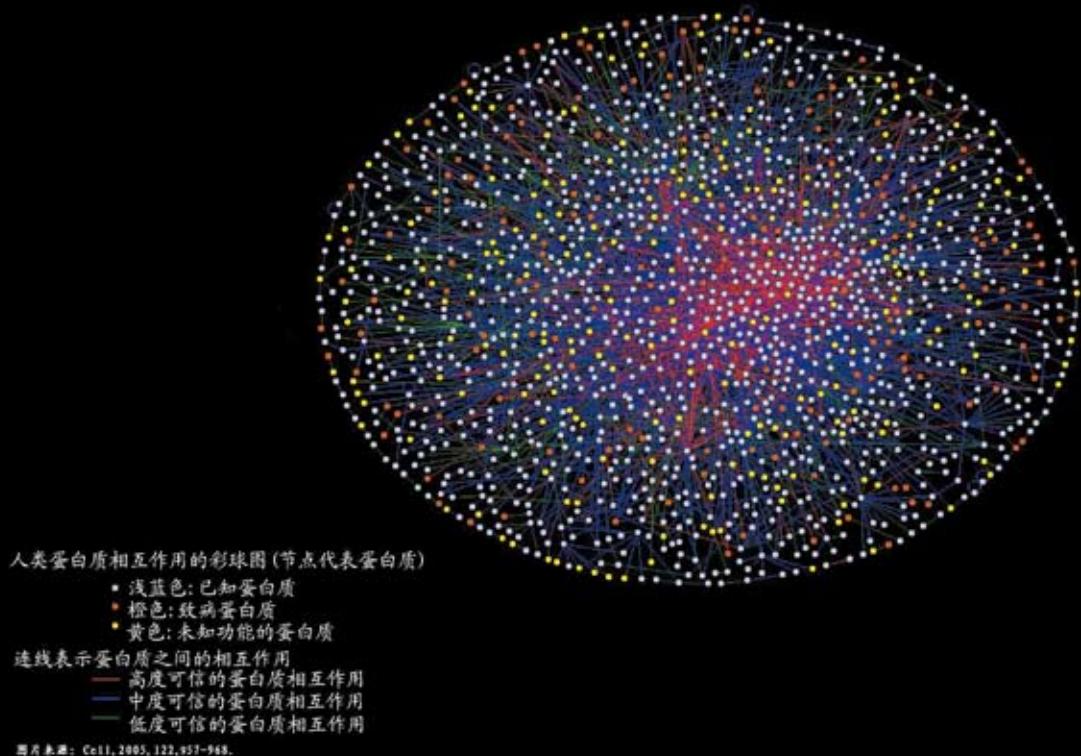


图3 人类蛋白质相互作用模式图

随着人类蛋白质相互作用研究的不断深入,更多的蛋白质间相互作用将被揭示,将这些蛋白质间的相互作用所展示出的新的网络通路交织在一起,便构成了细胞的真实生命图景。

科研综述 研究前沿 热点话题  
技术方法 专题详述 生命百态  
会议展览 教学视频



## 参考文献

1. Edition, E., Profiles, P., Features, S., et al. Estimating the size of the human interactome, *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
2. Pawson, T., and Nash, P. (2000) Protein-protein interactions define specificity in signal transduction, *Genes & Development* 14, 1027-1047.
3. Pawson, T., and Nash, P. (2003) Assembly of Cell Regulatory Systems Through Protein Interaction Domains, *Science* 300, 445-452.
4. Cheng, Y. H., Yin, P., Xue, Q., et al. (2008) Retinoic acid (RA) regulates 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometrium: interaction of RA receptors with specificity protein (SP) 1/SP3 for estradiol metabolism, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, 1915-1923.
5. Battesti, A., and Bouveret, E. (2006) Acyl carrier protein/SpoT interaction, the switch linking SpoT-dependent stress response to fatty acid metabolism, *Molecular microbiology* 62, 1048-1063.
6. Futamura, M., Hosaka, H., Kadotani, A., et al. (2006) An allosteric activator of glucokinase impairs the interaction of glucokinase and glucokinase regulatory protein and regulates glucose metabolism, *The Journal of biological chemistry* 281, 37668-37674.
7. Comerford, K. M., Leonard, M. O., Cummins, E. P., et al. (2006) Regulation of protein phosphatase 1gamma activity in hypoxia through increased interaction with NIPPP1: implications for cellular metabolism, *Journal of cellular physiology* 209, 211-218.
8. Gilani, G. S., and Ratnayake, W. M. (2004) Re: Effect of dietary protein and CLA interaction on lipid metabolism in rats, *Lipids* 39, 601; author reply 601-602.
9. Harrington, M., Bennett, T., Jakobsen, J., et al. (2004) The effect of a high-protein, high-sodium diet on calcium and bone metabolism in postmenopausal women and its interaction with vitamin D receptor genotype, *The British journal of nutrition* 91, 41-51.
10. Demonty, I., Deshaies, Y., Lamarche, B., et al. (2002) Interaction between dietary protein and fat in triglyceride metabolism in the rat: effects of soy protein and menhaden oil, *Lipids* 37, 693-699.
11. Skowerski, M., Jasik, K., and Konecki, J. (2000) Effects of interaction between cadmium and selenium on heart metabolism in mice: the study of RNA, protein, ANP synthesis activities and ultrastructure in mouse heart, *Med Sci Monit* 6, 258-265.
12. Mueller, H. T., Borg, J. P., Margolis, B., et al. (2000) Modulation of amyloid precursor protein metabolism by X11alpha /Mint-1. A deletion analysis of protein-protein interaction domains, *The Journal of biological chemistry* 275, 39302-39306.
13. Tang, C., Chiba, M., Nishime, J., et al. (2000) Comparison of imidazole- and 2-methyl imidazole-containing farnesyl-protein transferase inhibitors: interaction with and metabolism by rat hepatic cytochrome P450s, Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 28, 680-686.
14. Shinyashiki, M., Chiang, K. T., Switzer, C. H., et al. (2000) The interaction of nitric oxide (NO) with the yeast transcription factor Ace1: A model system for NO-protein thiol interactions with implications to metal metabolism, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 2491-2496.
15. Goehler, H., Lalowski, M., Stelzl, U., et al. (2004) A protein interaction network links GIT1, an enhancer of huntingtin aggregation, to Huntington's disease, *Molecular cell* 15, 853-865.
16. Jonsson, P. F., and Bates, P. A. (2006) Global topological features of cancer proteins in the human interactome, *Bioinformatics (Oxford, England)* 22, 2291-2297.
17. Thalappilly, S., Suliman, M., Gayet, O., et al. (2008) Identification of multi-SH3 domain-containing protein interactome in pancreatic cancer: a yeast two-hybrid approach, *Proteomics* 8, 3071-3081.
18. Tu, L. C., Yan, X., Hood, L., et al. (2007) Proteomics analysis of the interactome of N-myc downstream regulated gene 1 and its interactions with the androgen response program in prostate cancer cells, *Mol Cell Proteomics* 6, 575-588.
19. Patwardhan, A. J., Strittmatter, E. F., Camp, D. G., 2nd, et al. (2005) Comparison of normal and breast cancer cell lines using proteome, genome, and interactome data, *Journal of proteome research* 4, 1952-1960.
20. Wachi, S., Yoneda, K., and Wu, R. (2005) Interactome-transcriptome analysis reveals the high centrality of genes differentially expressed in lung cancer tissues, *Bioinformatics (Oxford, England)* 21, 4205-4208.
21. Virkam?ki, A., Ueki, K., and Kahn, C. R. (1999) Protein–protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance, *Journal of Clinical Investigation* 103, 931.
22. King, G. D., and Scott Turner, R. (2004) Adaptor protein interactions: modulators of amyloid precursor protein metabolism and Alzheimer's disease risk?, *Experimental Neurology* 185, 208-219.
23. Chu, L. H., and Chen, B. S. (2008) Construction of a cancer-perturbed protein-protein interaction network for discovery of apoptosis drug targets, *BMC systems biology* 2, 56.
24. Huang, Y. J., Hang, D., Lu, L. J., et al. (2008) Targeting the human cancer pathway protein interaction network by structural genomics, *Mol Cell Proteomics*.
25. Massoner, P., Haag, P., Seifartha, C., et al. (2008) Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in the prostate and in prostate cancer: local production, distribution and secretion pattern indicate a role in stromal-epithelial interaction, *The Prostate* 68, 1165-1178.
26. Han, A., Tong, C., Hu, D., et al. (2008) A direct protein-protein interaction is involved in the suppression of beta-catenin transcription by retinoid X receptor alpha in colorectal cancer cells, *Cancer biology & therapy* 7, 454-459.
27. Rain, J. C., Selig, L., De Reuse, H., et al. (2001) The protein-protein interaction map of Helicobacter pylori, *Nature* 409, 211-215.
28. Ito, T., Chiba, T., Ozawa, R., et al. (2001) A comprehensive two-hybrid analysis to explore the yeast protein interactome, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 4569-4574.
29. Zhou, M., Lucas, D. A., Chan, K. C., et al. (2004) An investigation into the human serum "interactome", *Electrophoresis* 25, 1289-1298.
30. Giot, L., Bader, J. S., Brouwer, C., et al. (2003) A protein interaction map of *Drosophila melanogaster*, *Science (New York, N.Y)* 302, 1727-1736.
31. Rual, J. F., Venkatesan, K., Hao, T., et al. (2005) Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network, *Nature* 437, 1173-1178.
32. Stelzl, U., Worm, U., Lalowski, M., et al. (2005) A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome, *Cell* 122, 957-968.