



青年科學家故事

西湖大學研究員郭天南

# 拆解蛋白質組 窺探新冠病理

曾在新加坡、瑞士蘇黎世和澳洲悉尼工作的郭天南，最終選擇回到中國杭州，到西湖大學時，在設備都沒有完全到位的條件下，他一手將整個實驗室創建起來，開始了在中國蛋白質組大數據研究。2020年，在那段難以磨滅的新冠疫情肆虐的記憶裏，郭天南帶領團隊，以短短幾個月時間，在全球首次揭示了新冠逝者器官病變圖，該研究登上了國際頂級科學刊物《細胞》(Cell)。「我們就是要在中國做出自己的蛋白質組研究成果！」



● 香港文匯報記者 茅建興 杭州報道

掃碼看片



郭天南講述研究團隊為武漢戰疫的經過。香港文匯報記者茅建興攝

郭天南簡歷

1981年生，2006年畢業於華南科技大學同濟醫學院臨床醫學專業(七年制)，同時獲得武漢大學生物科學雙學位。2007年至2008年在新加坡國立腫瘤中心從事醫學研究工作。2012年獲得新加坡南洋理工大學博士學位。2012年至2017年在瑞士蘇黎世聯邦理工大學Ruedi Aebersold教授實驗室從事博士後研究。2017年初至7月在澳洲悉尼大學兒童醫學研究所ProCan任Scientific Director，是腫瘤蛋白質組Group Leader、悉尼大學醫學院兼聘高級講師。2017年8月加入西湖高等研究院任研究員。

2017年加入剛創辦的浙江西湖高等研究院(西湖大學的前身)的郭天南是蛋白質組專家，目前擔任西湖大學特聘研究員。2020年春節前，突如其來的新冠疫情讓郭天南打消了回湖北老家過年的想法，他在最短時間裏組織團隊，聯合多位合作者，運用蛋白質組學和代謝組學技術進行新冠研究。並在短短幾個月內在全球率先完成了COVID-19輕重症患者的血清蛋白質組與代謝組分析，找到了一些輕重症鑒定的分子生物標記物，成果發布後，美國國立衛生研究院院長弗朗西斯·柯林斯在博客和國立衛生研究院網站上特別推薦了這一研究成果。隨後，西湖大學生命科學學院和華中科技大學同濟醫學院附屬協和醫院的研究人員共同繪製完成世界首張新冠肺炎致死者多器官蛋白質分子調控的全景圖。

## 「神藥」啓發 棄臨床轉科研

「我最早是學臨床醫學的，當時是在血液科，正值其時出了一種『神藥』——治療慢性髓性白血病的伊馬替尼，這是一種針對該腫瘤獨特的融合蛋白BCR-ABL的靶向治療，後來電影《我不是藥神》就是以這種藥物為題材，它幾乎可讓所有慢性髓性白血病患者得到緩解。我當時體會到成功的科學研究可能會對醫學研究產生重大的影響。後來機緣巧合，我就到新加坡去學習仍處於萌芽期的蛋白質組學。」

據介紹，蛋白質組學是以蛋白質組為研究對象，研究細胞、組織或生物體蛋白質組成及其變化規律的科學。蛋白質組學本質上指的是在大規模水平上研究蛋白質的特徵，包括蛋白質的表達水平，翻譯後的修飾，蛋白與蛋白相互作用等，由此獲得蛋白質水平上的關於疾病發生、細胞代謝等過程的整體而全面的認識。

郭天南表示，當時在新加坡想做臨床蛋白質組學研究是非常困難的，因為臨床需要分析相對比

較多的樣品，這樣才有統計效力；而當時的蛋白質組特別貴，可能要數萬元(人民幣，下同)甚至幾十萬元才可以分析一個樣品，所以幾乎是不可行的。

## 「海歸」回國 獲各方面支持

在新加坡學習和工作5年後，郭天南又前往瑞士，師從蛋白質組領域的先驅Ruedi Aebersold。「他是全世界最早一批開始做蛋白質組學的科學家之一，但那時蛋白質組學主要是用在生物學，沒有用在臨床。所以我們開發了一個技術，可以在芝麻那麼大的組織裏面快速地、高通量地鑒定到幾千個蛋白。」郭天南說。

回國後，郭天南在西湖大學組建了團隊，進一步推動臨床蛋白質組學研究。「西湖大學有非常好的體制，讓我們可以心無旁騖地做科研。」

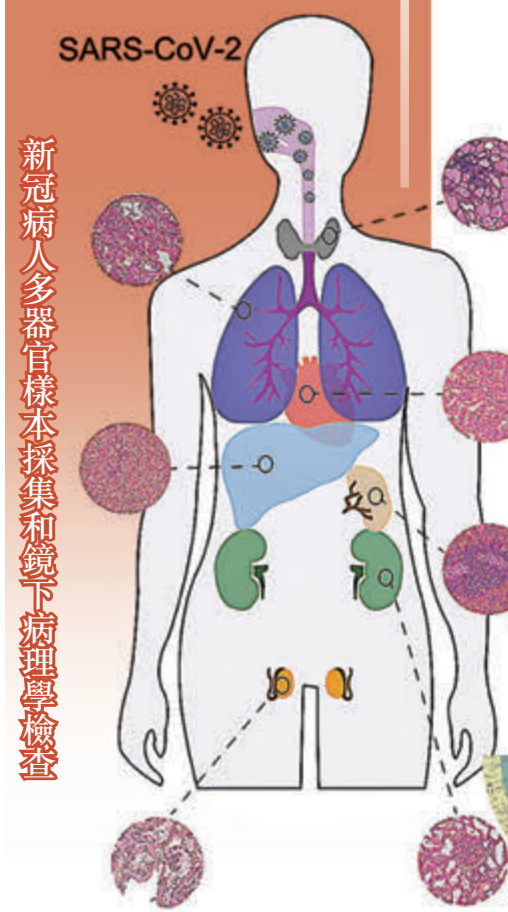
在中國的工作節奏遠遠快於在國外，四年時間裏，郭天南的團隊已有40多人。「這在國外是很難想像的。我們的學生也非常的勤奮，雖然中國蛋白質組的基礎相對弱一點，但回到祖國，我們獲得了來自各方面的支持。我們以令世界同行吃驚的速度建立了一套世界領先的臨床蛋白質組的平台。目前我們的壓力循環設備是世界上最大的一套，我們有8台設備，一次性最多可以處理約300個樣品，每天可以處理2至3批，這樣的規模在其他地方是很難實現的。」

## 義務教育 盼納青年加入

如今做科研之餘，郭天南會義務開展蛋白質的科普教育，深入淺出的講座通常會引發同學們的踴躍提問，「能啟迪大家對生命奧秘的思考，我很高興。我們很多優秀人才高校畢業後都進入了金融領域，蛋白質組研究在中國剛起步，我們希望更多優秀的青年加入進來，得到更多的社會支持。」

郭天南告訴香港文匯報記者，蛋白質組學未來不僅可用在與人體相關的臨床領域，也可用在農業、食品等領域。「未來對蛋白質進行實時檢測的新技術，龐大的人工智能數據庫有助於讓我們看到疾病的徵兆，挑選最佳的治療藥物，其廣泛應用有可能完全顛覆我們對健康的理解和對疾病的管控。」

## 新冠病人死亡患者多器官蛋白分子病理全景圖



新冠病人多器官樣本採集和鑲下病理學檢查

# AI助力 解析大數據

作為一門新興學科，蛋白質組學(Proteomics)是繼基因組學、轉錄組學後，人類對生命活動奧秘探究新的前沿領域。人類幾乎所有的生命活動都是由體內的蛋白質執行完成，疾病治療的效果也取決於蛋白質「機器」的調控。「在不同健康狀態下，人體內的蛋白質無時無刻不在發生變化，而這些變化是我們窺探生命活動奧秘的窗口。」郭天南說。

## 完整理解蛋白質動態

「在宏觀世界裏，我們辨識一個人是通過看他的臉部特徵，但在分子水平我們是看不到的。所有的蛋白質，即使你能看到，因其複雜的結構也很難準確辨識。我們是通過測量它和其片段的重量，來鑒定不同的蛋白質。給蛋白質稱重的這桿『秤』叫質譜儀，我們目前的質譜儀可以達到約小數點後30位(kg)的精度。」他說。

郭天南進一步解釋，用質譜儀可以看到，細胞在放大幾萬倍的情況下有很多分子「機器」在運作。我們現有技術可以從比芝麻還小的組織，或一滴血的十分之一，鑒定出數千個蛋白質，而這些蛋白質

可以為我們提供豐富的、獨特的信息去理解疾病。治療各種疾病的藥物，都是針對蛋白質的。但是蛋白質很複雜，需要大數據才有可能完整地理解蛋白質的動態和生命活動運作的奧秘。

## 壓力循環技術提取樣本

「我們煲湯的時候使用的高壓鍋，只有兩三個大氣壓，骨頭裏面的蛋白質和氨基酸都釋放出來。而我們的高壓循環設備，可以加壓到3,000個大氣壓，再釋放壓

力，然後再給壓，不斷循環，可以將極微量的組織中幾乎所有分子都提取出來，並且樣本幾乎不會損失。我們將這個技術與DIA——衛星掃描的質譜技術結合在一起，就可以高通量進行蛋白質組分析，產生蛋白質組大數據。」郭天南說。

「有了大數據，我們還需要先進的計算方法，那就是人工智能。我們現在可以使用AI去解析產生的蛋白質組大數據，從而對部分疾病的理解達到一個前所未有的深度。」郭天南說道。



新冠病毒攻關團隊。受訪者供圖

# 研尿液蛋白質檢測 助鑒定新冠輕重症

新冠疫情在中國出現初期，獲得病人的血液樣本並不是容易的事。郭天南請專業人員用橡皮繩繫住自己和實驗室幾位志願者的手臂，給每人抽了一管鮮血。隨後，讓團隊中的一個研究員用夥伴們的血樣做模擬實驗，反覆驗證技術的穩定性和安全性。郭天南這樣做，是想要做好充分的準備，待獲得病人樣本時，他們就可以隨時行動。這一天終於到來，內地知名的第三方檢測機構迪安診斷凱萊譜實驗室聯繫他了，希望跟他們實驗室進行合作研究，去迪安的生物安全實驗室處理樣本——真正的新冠病人的血樣。

## 全天候做實驗 晝夜難分

自此，郭天南實驗室的燈光就幾乎沒熄滅過。一個常規的蛋白質組學課題小組成員通常在5人左右，郭天南把日常3到6個月的工作量壓縮到兩到3周以內，並且不能出錯。十幾個人被分為數據挖掘和機器學習兩個大組，所有人以一小時為單位向郭天南匯報進展。晝和夜的界限變得模糊，屋子裏燈光通明總讓人錯覺是晚上。「我們實驗室是全天24小時，一周7天在推動這項研究，希望能盡快作出一些貢獻！」郭天南說。最終，研究團隊鑒定了11,394個人源蛋白質分子，繪製出新冠危重症死亡患者的多器官蛋白分子全景圖。與非新冠患者的對照組織樣本比較，5,336個蛋白質發生了改變。

目前，郭天南團隊正在研究通過尿液做新冠患者的輕重症的鑒定。「尿液是每個人每天都會排出的，完全是無創的樣品。尿液含有豐富的蛋白，用傳統技術很難檢測到，但通過高靈敏度高通量的質譜，進行尿液的蛋白質檢測，並開發出基於機器學習的新模型去判斷，就能鑒定出新冠患者到底是重症還是輕症。目前這個技術已經成型了，我們正在撰寫一個專利。」



郭天南團隊在做蛋白質譜分析。香港文匯報記者茅建興攝

# 精確判斷良惡性 甲狀腺結節福音

「目前通過血液激素檢測、B超、CT影像學檢測，甚至細針穿刺細胞病理學都無法判斷甲狀腺結節是良性還是惡性。我們開發了基於蛋白質大數據與人工智能相結合的方法，為疾病的診斷提供了一個新的思路。」郭天南說。

郭天南跟新加坡的機構合作，徵集了578個病人的樣本信息。「我們做了將近2,000個各種各樣的蛋白質組，有的是良性，有的是惡性，與西湖大學講席教授李子青老師進行AI合作後，達到的驗證結果綜合準確率在90%左右。」郭天南介紹說。

「我們希望能夠盡量減少沒有必要的甲狀腺切除手術。目前，我們正在做前瞻性的臨床試驗，全國有十幾間醫院參與，也在進一步擴大臨床試驗範圍。我們希望在兩到三年內應用到臨床。除了我們的研究，這個目標的實現也需要得到患者和臨床醫生的理解，以及相關政府部門的支持。」郭天南說。

郭天南指出，未來蛋白質組學+AI技術的運用場景，遠遠不止於甲狀腺結節。研究表明，每個腫瘤都可能有一個或多個這樣引起疾病的異常蛋白，並且還可能隨着疾病的演進出現改變。這時如果能通過蛋白質組學+AI技術，實時找到關鍵異常蛋白，就有可能實現「對症下藥」。