

# 蛋白质组学研究进展及其在中兽医学中的应用探讨

董书伟, 荔霞, 刘永明, 王胜义, 王旭荣, 刘世祥, 齐志明

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业部兽用药物创制重点实验室, 甘肃省中兽药工程技术中心, 甘肃兰州 730050)

**摘要:**随着生命科学研究进入后基因组时代, 蛋白质组学作为重要的实验技术, 已经成为筛选重大疾病的特异生物标志物和研究发病机理的新途径。文章总结了蛋白质组学研究的主要内容和方法, 简述了蛋白质组学在生命科学的应用概况, 并探讨了其在中兽医学研究中的应用前景。

**关键词:**蛋白质组; 蛋白质组学; 生物标志物; 中兽医学

**中图分类号:** Q816

**文献标识码:** B

**文章编号:** 1671-7236(2012)01-0045-05

随着分子生物学研究的逐步深入, 新的实验技术和方法不断出现和应用, 如基因芯片、基因敲除 (gene knock out)、基因表达系统分析 (serial analysis of gene expression, SAGE) 和全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 等技术, 人类和多种模式生物全基因组测序和基因功能分析也逐步完成, 庞大的基因组信息被源源不断地挖掘出来, 生命科学研究领域取得了空前进展。但是, 即使掌握了某个生物体的全部基因信息, 仍不能完全阐释其功能和表型特征, 人们也逐渐认识到单纯基因组信息不能完全揭示生命的奥秘, 因为基因只是遗传信息的携带者, 而基因功能的实现最终是以蛋白质形式体现的, 核酸水平上的变化并不能确切反映蛋白质的变化, 蛋白质才是机体生理功能的最终执行者和疾病发生的核心 (Abbott, 2001)。几乎所有的生理和病理过程都能引起蛋白质的相应变化, 研究全部蛋白质的表达、结构和功能将直接阐明生物体在不同生理或病理条件下的变化机制, 因此, 蛋白质组学 (proteomics) 便应运而生, 它标志着生命科学研究进入后基因组时代 (Fields, 2001)。生命科学研究的重心也逐渐从基因组学转向蛋白质组学, 其中心任务是阐明基因组所表达蛋白质的变化规律及其生物学功能。蛋白质组学技术已成为后基因组时代重要的研究手段, 被广泛应用到生命科学的多个领域, 日益受到中外科学家们的青睐。辩证论治与整体观是传统中医学的指导思想, 中医的不同症候间表象差异的物质基础是蛋白质, 蛋白质组是

一个在空间和时间上动态变化着的整体, 这与中医学的整体观之间存在着相似性 (赵海燕, 2010)。蛋白质组学已成为生命科学研究的重要技术手段, 是寻找重大疾病的特异蛋白质标志物或发现新的疾病相关蛋白质的重要方法。因此, 利用蛋白质组学技术研究中兽医学, 能进一步揭示中兽医学中一些复杂疾病的发病机理, 为中兽医疾病的诊断与治疗提供新的理论依据, 并为中兽医药物的研发提供新思路, 开辟新途径。文章综述了蛋白质组学的主要研究方法和内容及其在生物医学领域的研究概况, 并初步探讨了蛋白质组学技术在中兽医学研究中的应用前景和价值。

## 1 蛋白质组学的主要研究内容和方法

### 1.1 蛋白质组学的概念和研究内容

蛋白质组 (proteome) 源于 protein 与 genome 两词的组合, 最早由澳大利亚学者 Wilkins 和 Williams 于 1994 年提出 (钱小红等, 1998), 是指一个细胞、组织或有机体所表达的所有蛋白质, 即一个基因组在特定的生理或病理时期, 表达的全部蛋白质整体, 包括细胞内所有蛋白质的存在形式和活动方式。蛋白质组学则是以蛋白质组为研究对象, 在整体水平上研究细胞、组织或生物体内所有蛋白质的组成、表达水平和修饰状态, 了解蛋白质之间的相互作用与联系及其变化规律的学科 (Nilofer 等, 2006)。蛋白质组学研究主要有 3 个方面内容: ① 功能蛋白质组学: 对某个体系的蛋白质组进行鉴定并详细阐述其翻译后修饰的特性及其功能; ② 差异蛋白质组学, 即比较蛋白质组学: 以重要生命过程或重大疾病为对象, 比较细胞或机体在生理和病理过程中的蛋白质表达变化; ③ 相互作用蛋白质组学: 通过多种先进技术研究蛋白质之间的相互作用, 绘制某个体系的蛋白质间相互作用和联系的网络图谱 (Pandey 等, 2000)。其中, 差异蛋白质组学是蛋白质组学研究的重要策略, 它是利用先进的蛋白质分离

收稿日期: 2011-05-30

作者简介: 董书伟 (1980—), 男, 河南人, 硕士, 助理研究员, 主要从事动物疾病蛋白质组学研究。

通信作者: 刘永明 (1957—), 男, 甘肃人, 研究员, 主要从事中药防治动物疾病研究。

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目 (1610322010004)。

技术比较不同生物体在不同时刻或不同状态下蛋白质表达的变化,系统而完整地认识疾病发生过程中蛋白质的调控机制及蛋白质间的相互作用网络,寻找疾病的特异性标志蛋白或新的药物靶标,为重大疾病的发病机理、早期诊断和防治提供理论和物质基础(Soo等,2007),也为筛选药物靶标分子提供了新的思路。

**1.2 蛋白质组学的主要研究技术** 蛋白质组学研究的技术平台主要有基于凝胶技术和质谱技术两类,包括蛋白质分离技术、蛋白质鉴定技术和生物信息学分析三大技术构成,其特点是采用高分辨率的蛋白质分离方法和高通量的蛋白质鉴定技术,全景式地研究某种生理或病理条件下的蛋白质表达图谱,研究范围涉及蛋白质组功能分类、基因产物识别与功能验证、细胞分化与发育等重要生命活动的分子机制以及药物靶标分子的筛选等(Glen等,2006)。蛋白质组学研究的基本步骤包括蛋白质样品的制备、蛋白质浓度测定、蛋白质分离、质谱分析、肽质量指纹图谱的检索和蛋白质鉴定及生物信息学分析。

**1.2.1 蛋白质分离技术** 常用的蛋白质分离技术主要有二维凝胶电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE)、荧光差异凝胶电泳(difference in gel electrophoresis, DIGE)和高效液相色谱(HPLC),其中二维凝胶电泳技术是蛋白质组研究中的首选分离技术,也是分离高度复杂的蛋白质混合物最有效的方法,能将数千种蛋白质同时分离并展示。它首先利用第一向等电聚焦电泳(isoelectric focusing, IEF)通过等电点不同分离蛋白质,将蛋白质沿 pH 梯度分离至各自等电点(isoelectric point, pI);然后沿垂直方向通过十二烷基磺酸钠一聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulphate poly-acrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),利用分子质量不同分离蛋白质,从而对样品中复杂的蛋白质进行整体性的分离,最终获得样品的整体蛋白质组图谱,图中的每个斑点代表样品中一种或数种蛋白质,而蛋白质的等电点、分子质量和含量信息也可在图中体现出来(Corg等,2000)。

**1.2.2 蛋白质鉴定技术** 质谱分析(mass spectrometry, MS)是将分离出来的蛋白质酶解后,通过生物质谱仪鉴定蛋白质,并准确测量肽质量指纹图谱(PMF)和蛋白质的相对分子质量、氨基酸序列及翻译后的修饰,因灵敏度高、速度快、易自动化,已成为蛋白质组研究中的必备工具。目前常用的质谱仪有气相色谱一质谱仪(GC-MS)、液质联用质谱仪(LC-MS)、电喷雾电离串联质谱仪(ESI-MS-MS)、液相色谱一电喷雾离子化质谱仪(LC-ESI-MS)、基

质辅助激光解析飞行时间质谱仪(MALDI-TOF-MS)等,其中MALDI-TOF-MS和ESI-MS-MS简单高效且较为灵敏,是目前蛋白质组学研究中应用最广泛的生物质谱仪,特别适合于混合蛋白多肽类物质的相对分子质量测定。

稳定同位素标记是最近发展起来的一种用于蛋白质标记的新技术,常见的有:细胞培养稳定同位素标记(stable isotope labeling by aminoacids in cell culture, SILAC)、酶促的<sup>18</sup>O标记、同位素编码的亲亲和标签(isotope-coded affinity tag, ICAT)标记、多重相对和绝对蛋白质定量的等质量标签(isobaric tagging for multiplexed relative and absolute protein quantitation, ITRAQ)标记等。同位素标记技术结合液相色谱和串联质谱,弥补了双向电泳技术的一些不足,同时还使高通量、自动化蛋白质组分析更趋简单、准确和快速,是目前蛋白质组分析技术的主要发展方向。Prokhorova等(2009)运用SILAC定量策略研究人胚胎干细胞在自我更新和分化过程中膜蛋白的差异表达,共鉴定了1556个差异表达的蛋白质和527个磷酸化位点,在鉴定的811个膜蛋白中6个膜蛋白在未分化的状态下高表达,其中1个膜蛋白是已知的,另外5个是潜在的生物标志物。

**1.2.3 生物信息学分析** 生物信息学(bioinformatics)是利用计算机和工具软件收集、分析、解释生物学数据的学科。随着高通量质谱技术的出现及其在基因组学、蛋白质组学研究中的应用,生物信息学在解读基因组、转录组及蛋白质组学分析产生的海量数据中发挥着越来越重要的作用,已是蛋白质组学的核心技术之一。蛋白质组学研究某个体系的全套蛋白质通常是高通量的,在预测和分析蛋白质的结构和功能时,生物信息学就成为必不可少的工具,其主要是对质谱产生的大量蛋白质序列信息和结构数据进行处理,包括对蛋白质信息的储存、检索、蛋白质序列比对、结构与功能的预测等。数据库是生物信息学的主要内容,各种数据库几乎覆盖了生命科学的各种领域,建立与开发蛋白质组数据库和分析软件是蛋白质组学定性和定量分析的重要基础。Mascot、Expasy、Peptide Search和Protein Prospector等是目前蛋白质组学中常用的检索数据库。

近年来,蛋白质组学不论在基础理论还是在技术方法上,都在不断成熟和完善,与其他学科的合作也日益加强,如蛋白质组学与基因组学、转录组学、代谢组学和生物信息学等领域的结合,呈现出新的系统生物学研究模式,研究进展十分迅速。传统的蛋白

质组学方法也与不断涌现的新技术相结合,如毛细管电泳-质谱联用(CE-MS)、二维色谱与质谱联用技术、蛋白质芯片技术等,可以弥补 2-DE-MS 联用技术的某些缺陷(如低丰度蛋白、疏水性蛋白、极碱性蛋白及极端分子质量蛋白不易被分离与鉴定、自动化程度低等问题),使之对复杂的蛋白质体系进行高分辨率的分离及高成功率的鉴定成为可能,极大地促进了蛋白质组学的发展及其在其他学科中的应用。

## 2 蛋白质组学在生物医学中的研究现状

### 2.1 蛋白质组学在人类疾病研究中的应用

蛋白质组学为人类重大疾病的研究提供了新的思路和技术手段。近年来,蛋白质组学技术不断地应用于心血管疾病、肿瘤、糖尿病等复杂疾病的研究中,在生命科学及医学领域展示了广阔的应用前景和无可替代的优势。科研工作者利用蛋白质组学技术分离正常组织细胞与肿瘤组织细胞之间的蛋白质组分,在寻找肿瘤的差异表达蛋白质,筛选肿瘤早期诊断的特异标志物,揭示肿瘤的发病机理及开发新的肿瘤治疗药物等方面都取得了长足进展。Kageyama 等(2004)通过双向电泳和质谱联用技术发现钙网织蛋白(calreticulin, CRT)在膀胱癌组织中高表达,定量 Western blotting 技术比较 22 例膀胱癌和 10 例正常膀胱上皮组织也发现 CRT 在膀胱癌组织中表达上调,同时,还用 Western blotting 发现在 70 例膀胱癌患者尿样中 CRT 的检测特异性为 86%,这表明 CRT 有可能作为临床上检测膀胱癌的诊断标志物。还有学者通过双向电泳技术在蛋白质水平上寻找恶性肿瘤防治药物的新靶标分子。Hewett(2001)用双向电泳技术和高灵敏度的化学发光技术比较了经 sulphonyl-NHS-生物素标记的内皮细胞的膜蛋白组,发现在几种不同血管床起源的肿瘤血管内皮细胞(乳腺癌、肺癌)中,有 6 种蛋白质的表达水平均出现上调,说明肿瘤血管介导的内皮靶标在新的肿瘤防治药物的研究开发中有潜在的应用价值。另外,蛋白质组学也同样应用到了糖尿病的研究中。Thongboonkerd 等(2004)利用经典的蛋白质组学技术对正常及糖尿病、肾病状态下的血浆蛋白质组进行了高通量的系统分析,首次揭示弹性蛋白-弹性蛋白酶通路参与了糖尿病、肾病发生过程,并且提出弹性蛋白及细胞外基质在糖尿病状态下的高表达导致其在肾脏中过度堆积。

### 2.2 蛋白质组学在病原微生物研究中的应用

通过对病原微生物的蛋白质组学研究,包括不同来源的病原体蛋白质表达差异、蛋白质间相互作用、蛋白质修饰等,可以加强其免疫原性、毒力因子、致病机理及药

物抗性等方面的认识,对该类疾病的诊断、治疗和预防极其重要。卢占军(2009)对马立克氏病病毒(MDV)感染 SPF 鸡后不同感染阶段的法氏囊组织进行蛋白质组学研究,提出载脂蛋白 ApoAI 持续的过量表达可能与 MDV 病毒粒子跨膜感染机制有关,同时以 ApoAI 过表达为主导的脂类代谢紊乱可能是最终导致 MDV 感染易引起动脉粥样硬化的主要原因。罗霞等(2009)利用蛋白质组学技术在血清 2 型猪链球菌(*Streptococcus suis*, *S. suis*) SC84 全菌体蛋白中发现了 8 个抗原活性蛋白,其中 SDHFp/FRDFp、TF、EF2G、PTS、PK、62PFK 及 TrpRS 是新发现的抗原性蛋白,可作为血清 2 型猪链球菌的特异诊断抗原和疫苗候选抗原,为 *S. suis* 特异诊断抗原和新的疫苗候选抗原的筛选提供了线索。此外,研究病原微生物的耐药菌株和敏感菌株的差异表达蛋白,对阐明病原体耐药性产生的相关机制、鉴定新的药物靶位和发现耐药菌株诊断标志有非常重要的意义。Kahng 等(2002)研究了生长在琥珀酸盐和对羟苯甲酸盐培养基不动杆菌属的 *A. wofii* K24(可以分解磺胺药物前体苯胺)的碳源分解代谢途径,对比它们经柱分离后的双向电泳蛋白质图谱,鉴别了差别表达的两种原儿茶酸-3 和 4-二加氧酶亚基 *pcaH* 和 *pcaG*,它们都与对羟苯甲酸盐的分解代谢有关,推测这可能是该菌株产生耐药性的主要原因。因此,蛋白质组学在细菌耐药性机制研究方面也有巨大的应用潜力。

### 2.3 蛋白质组学在药物研究中的应用

蛋白质组学技术为动态、高通量的研究药物的药理和毒理作用机制提供了强有力的方法支持。通过比较正常细胞与药物处理后细胞的蛋白质表达丰度变化,可以提示药物的药理作用机制。对细胞在施药之后的代谢反应做出实时检测,不仅能确定疗效,也能针对毒性代谢物质的发现而对药物进行直接改良。曾建春等(2010)为了研究杜仲诱导骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向成骨细胞分化的可能调控机制,分析了杜仲含药血清诱导 MSCs 向成骨细胞定向分化过程的蛋白质表达差异,结果在细胞的蛋白质组表达图谱中发现并鉴定了 6 个差异蛋白,认为杜仲可能通过上调波形蛋白、核纤层蛋白 A 的表达,从而促进 MSCs 向成骨细胞的定向分化。另外,许多学者还利用蛋白质组学方法研究药物的毒理作用,寻找药物对肝毒性的蛋白标志物,以此预测或评价药物的肝脏毒性,这对新药研发和早期预测药物潜在的毒性作用及对先导化合物进行毒性排序具有重要意义。Yamamoto 等(2006)用

2-DE-MS方法研究了4种肝毒性药物(对乙酰氨基酚、胺碘酮、四环素和四氯化碳)作用后的肝组织蛋白表达谱,发现CA3、HSP60、AK4等8种蛋白在4种药物介导的肝损伤中均发生改变,分析结果显示,蛋白质表达模式的变化与血液生化指标及组织病理等传统的毒性评价一致,说明蛋白质组学分析可以显示不同毒性水平上的差异,这在药物先导化合物的毒性筛选中具有重要的指导作用。

### 3 蛋白质组学在中兽医学研究中的应用前景

整体观念和辩证论治是传统中医学的灵魂,它认为机体是一个有机整体,强调机体的统一性和完整性,各部分功能上相互协调,作用上互补,是辩证的统一体。在生命科学研究进入后基因组时代后,以基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和生物信息学为研究内容的系统生物学正好与中医学的整体观念高度统一。Qiu(2007)指出“中医药要想取得突破性进展,必须依靠系统生物学技术”。陈竺院士(2006)也曾指出:“系统生物学是21世纪医学和生物学发展的核心驱动力”,“中国传统医学的深厚积淀,为发展系统生物学,并将其与现代医学紧密结合提供了十分有利的客观条件”。因此,系统生物学为中医学或中兽医学发展提供了一个新的途径,蛋白质组学是系统生物学的重要组成部分,作为重要的实验技术手段,已经渗透入生命科学研究的多个领域,并在人类中医学研究中取得了一些可喜成绩。

在中医证本质研究中,蛋白质组学用来寻找症候标志物,许多学者进行了该方面的探索。刘希成等(2007)应用蛋白质组学技术比较了老年肾阳虚患者与健康对照组的血清样本中蛋白质组的变化,发现有6种蛋白质在健康对照组中特异表达,有10种蛋白质在肾阳虚患者血清中特异表达,指出这些蛋白质可能是肾阳虚的症候标志物。在中医疾病的发生机理方面,刘建勋等(2010)以小型猪作为痰瘀互结证冠心病的动物模型,研究其血清蛋白表达谱的改变,结果发现了17个差异蛋白质点,鉴定出ApoE和C4BP两种蛋白,指出它们可能与痰瘀互结证冠心病的形成、发生、发展相关。

中医用药多为复方,其突出的特点是多组分、多靶点、多途径、多层次、多环节对疾病进行防治,这与以整体和全局为特点的蛋白质组学不啻而合。蛋白质组学在中药研究中主要应用于比较药物作用前后组织、细胞蛋白质的变化规律,在蛋白质水平上阐明中药在组织中的药效发挥机制,通过生物信息学分析蛋白质组分的相互作用网络,从而筛选潜在的药物靶

标,为研发新药物提供理论基础。李臻琰等(2006)采用自发性高血压大鼠,加灌附子汤复制高血压肝阳上亢证大鼠模型,研究天麻钩藤饮降血压和改善肝阳上亢证症状的机理,肝阳上亢证组中蛋白质点表达上调2倍以上的点有26个,下调2倍以上的点有97个。治疗组中这些表达上调的点均有下降,且表达下调的点均有上升。蒋红梅等(2003)探讨了益生注射液(从夏枯草、红陈艾等中药中提取的有效成分)抗移植缺血再灌注损伤的分子机制,利用血管内皮细胞缺氧损伤模型模拟移植器官的缺血再灌注损伤过程,结果发现益生注射液可能将血管内皮细胞的8种蛋白质作为靶标分子,抑制缺血再灌注造成的损伤作用。可见,蛋白质组学已经在中医药的研究领域得到了初步应用,加上药学与蛋白质组学的交叉渗透日益紧密,一个新的研究领域——药物蛋白质组学已逐步形成。

虽然蛋白质组学在生物医学和人类中医药学研究中取得了可喜的成绩,但在兽医学研究领域应用却较为有限,主要集中在病原对宿主细胞的感染后,诱导宿主细胞蛋白质组改变及感染后宿主血清或血浆差异蛋白质组研究,以期阐明病原的致病或耐药机制关键蛋白质和筛选疫苗候选抗原或药物靶标蛋白。Sun等(2011)利用2D-DIGE技术分析高致病性典型猪瘟病毒感染猪后,其血清中蛋白质组表达变化,发现4种蛋白质表达上调,6种蛋白质表达下调,功能涉及血管生成、血凝机制和抗炎途径。刘永杰等(2011)首次利用蛋白质组学技术研究Asia 1型口蹄疫病毒(FMDV)感染BHK-21细胞后蛋白质组学差异,结果发现感染组细胞蛋白质表达上调251个点,下调221个点,新合成蛋白质点30个,为揭示该病毒的细胞侵入分子机制提供了线索。杨艳玲等(2010)利用蛋白质组学和免疫印迹方法从羊布鲁氏菌膜蛋白中筛选候选抗原,结果筛选出12种蛋白质是能被牛、羊两种血清共同识别的抗原,主要涉及布鲁氏菌的能量代谢,蛋白质、氨基酸合成,脂肪酸代谢及糖和辅酶的合成等生物过程,为布鲁氏菌亚单位疫苗的研制提供了大量的候选抗原。

但是,蛋白质组学在中兽医学领域应用至今还未见报道。以往的中兽医学研究中,通常研究机体在某种生理或病理条件下单个基因或某个蛋白的表达水平的变化,而缺少系统的整体研究,故很难全面展示疾病状态下机体在蛋白质组成、数量和修饰状态上的改变。现在,利用蛋白质组学方法研究中兽医学,从整体的角度研究机体内蛋白质的动态变化,了解蛋白质之间相互作用与联系,从而揭示机体生

理或病理活动规律与蛋白质的变化关系。因此,蛋白质组学在中兽医学研究领域具有极大的应用潜力和广阔的前景。相信随着蛋白质组学研究技术的逐步完善进步,蛋白质组学在中兽医学研究中的不断深入和渗透,定能进一步阐明某些复杂中兽医疾病的发病机理,为中兽医学疾病的诊断和治疗提供新的理论依据和物质基础,为中兽医走向现代化和国际化开辟新的途径。

### 参 考 文 献

- 1 卢占军. 感染马立克氏病病毒 SPF 鸡法氏囊蛋白质组学研究[D]. 扬州:扬州大学,2009.
- 2 刘永杰,张克山,尚佑军,等. Asia 1 型 FMDV 感染 BHK-21 细胞差异蛋白质点 2-DE 分析[J]. 畜牧兽医学报,2011,42(1):145~149.
- 3 刘希成,梁恒,田真,等. 肾虚证候的人血清比较蛋白质组学分析[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2007,23(7):592~599.
- 4 刘建勋,苗兰,李欣志,等. 中国小型猪痰瘀互结证冠心病模型的血清蛋白质组学研究[J]. 中药药理与临床,2010,26(1):73~76.
- 5 李臻琰,李炜,颜永平,等. 天麻钩藤饮对高血压肝阳上亢证大鼠下丘脑差异蛋白质表达的影响[J]. 中国临床康复,2006,10(47):58.
- 6 杨艳玲,付晓霞,盛雪玲,等. 免疫蛋白质组学技术筛选布鲁菌免疫原性膜蛋白[J]. 中国生物制品学杂志,2010,23(11):1163~1168.
- 7 陈竺,邢雪荣. 2005 年国内外生命科学与生物技术进展[J]. 中国科学院院刊,2006,21(3):224~234.
- 8 罗霞,孙强正,肖迪,等. 血清 2 型猪链球菌全菌体蛋白的免疫蛋白质组学研究[J]. 中国人兽共患病学报,2009,25(4):299~304.
- 9 赵海燕,郭勇. 中医证本质研究中的血清蛋白质组学应用探讨[J]. 中华中医药学刊,2010,28(1):88~90.
- 10 钱小红,贺福初. 蛋白质组学[M]. 北京:科学出版社,1998.
- 11 曾建春,樊粤光,刘建仁,等. 杜仲含药血清诱导骨髓间充质干细胞定向分化蛋白质组学研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(2):274~277.
- 12 蒋红梅,卢晓风,李幼平,等. 用双向电泳技术探讨益生注射液抗缺血再灌注损伤的分子机制[J]. 中国医药学报,2003,18(9):524.
- 13 Abbott A. And now for the proteome[J]. Nature, 2001, 409(6822):747.
- 14 Corg A, Obermaier C, Boguth G. The current state of two-dimension electrophoresis with immobilized pH gradient[J]. Electrophoresis, 2000, 21(6):1187~1201.
- 15 Fields S. Proteomics in genomeland [J]. Science, 2001, 291(5507):1221~1224.
- 16 Glen L H, Saeed A J, James C R. Proteomics: a new diagnostic frontier[J]. Clin Chem Jul, 2006, 52:1218~1222.
- 17 Hewett P W. Identification of tumour-induced changes in endothelial cell surface protein expression; an *in vitro* model[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(4):325~335.
- 18 Kageyama S, Isono T, Iwaki H, et al. Identification by proteomic analysis of calreticulin as a marker for bladder cancer and evaluation of the diagnostic accuracy of its detection in urine[J]. Clin Chem, 2004, 50(5):857~866.
- 19 Kahng H Y, Cho K, Song S Y, et al. Enhanced detection and characterization of protocatechuate 3, 4-dioxygenase in *Acinetobacter wofii* K24 by proteomics using a column separation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 295:903~909.
- 20 Nilofar S A, Nabila R, Christina M A K. Proteomics in clinical trials and practice: present uses and future promise[J]. Mol Cell Proteomics, 2006, 5:1819~1829.
- 21 Pandey A, Mann M. Proteomics to study genes and genomes[J]. Nature, 2000, 405(6788):837~846.
- 22 Prokhorova T A, et al. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) and quantitative comparison of the membrane proteomes of self-renewing and differentiating human embryonic stem cells[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8:959~970.
- 23 Qiu J. Traditional medicine: a culture in the balance[J]. Nature, 2007, 448(7150):126~128.
- 24 Soo J L, Kyun H K, Ji S P, et al. Comparative analysis of cell surface proteins in chronic and acute leukemia cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357:620~626.
- 25 Sun J F, Shi Z X, Guo H C, et al. Proteomic analysis of swine serum following highly virulent classical swine fever virus infection[J]. Virology Journal, 2011, 8:107.
- 26 Thongboonkerd V, Barati M T, McIlsh K R, et al. Alterations in the renal elastin-elastase system in type 1 diabetic nephropathy identified by proteomic analysis[J]. Am Soc Nephrol, 2004, 15:650~662.
- 27 Yamamoto T, Kikkawa R, Yamada H, et al. Investigation of proteomic biomarkers *in vivo* hepatotoxicity study of rat liver: toxicity differentiation in hepatotoxicants[J]. J Toxicol Sci, 2006, 31(1):49~60.

## The Overview of Proteomics and Application on TCVM Research

DONG Shu-wei, LI Xia, LIU Yong-ming, WANG Sheng-yi, WANG Xu-rong, LIU Shi-xiang, QI Zhi-ming  
(Engineering & Technology Research Center of Traditional Chinese Veterinary Medicine of Gansu Province,  
Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutics Discovery, Ministry of Agriculture, Lanzhou Institute of Animal Sciences &  
Veterinary Pharmaceutics of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China)

**Abstract:** With the life science research entering into the post-genome period, the proteomics considered as an important technique has been a new pathway to screen the special protein biomarkers and study the mechanism of the enormous diseases. The paper reviewed the research methods and contents of proteomics, the progress of its application in life sciences, and discussed its application prospect in TCVM.

**Key words:** proteome; proteomics; biomarker; TCVM