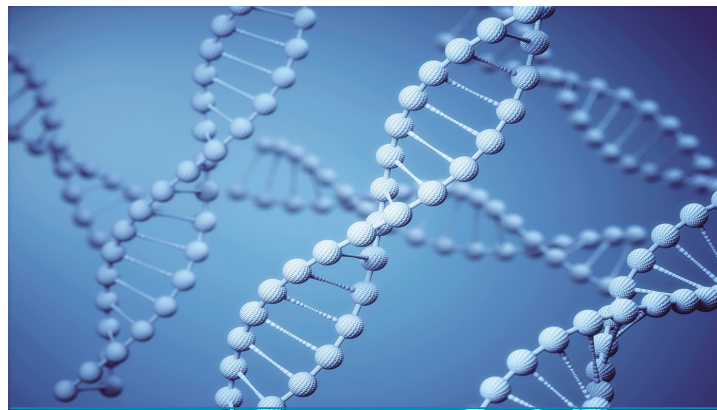


# 人类健康与疾病蛋白质组图谱提升医学精准度

**本报讯** 复旦大学附属华山医院教授郁金泰、毛颖团队与复旦大学类脑智能科学与技术研究院研究员程炜、教授冯建峰团队合作，全面绘制了人类健康与疾病蛋白质组图谱。他们结合人工智能大数据分析方法构建了疾病诊断预测模型，并发现了26个药物治疗新靶点，为精准医学的实施提供了重要科学依据。近日，相关研究发表于《细胞》。

大规模蛋白质组学研究能够深化对健康和疾病的理解，但现有研究仍集中于有限的疾病结局，蛋白与健康之间的关系还存在许多未解之谜。

研究团队深入分析了53026个个体的血浆蛋白质组数据，纳入了2920种血浆蛋白质与406种既往患病、660种随访新发疾病以及986种健康相关特征，跨越了14.8年的中位随访期，揭示了168100个蛋白质-疾病关联和



图片来源：  
视觉中国

554488个蛋白质-表型关联。其中，超过650种蛋白质与至少50种疾病存在联系，而超过1000种蛋白质表现出性别和年龄的异质性。

利用蛋白质组学特征对660种疾病进行聚类，能够重新审视疾病的类别和亚型。例如，按照传统疾病分类策略，各种痴呆亚型被划分到同一疾病亚群，而亚群还包含精神、内分泌、心血管等系统疾病。结合蛋白质组学特

征，研究团队揭示了该亚群的特征性生物学功能，进而解释了患者身上同时出现看似不相关症状的缘由。

研究团队进一步识别出具有潜在诊断和预测价值的生物标志物，发现基于蛋白质的模型在183种疾病中的AUC值（接受者操作特征曲线下方面积值）超过0.80，将有助于提高疾病的早期诊断率。值得一提的是，GDF15被发现是预测和诊断多种疾病的关键蛋

白，可能成为一个重要生物标志物。EDA2R、NTproBNP、COL9A1和NEFL等蛋白也在多个疾病中表现出良好的预测和诊断性能。

同时，研究人员确定了474个具有潜在因果关联的蛋白质-疾病对，为25个已知靶点的37种潜在药物提供了重新利用的机会，并确立了26个具有治疗潜力且安全性良好的新靶点，为老药新用和新药研发提供了重要线索。基于研究结果，研究团队建立了一个可开放访问的蛋白质组-表型组资源数据库Proteome-Phenome Atlas，以期帮助科学家更好地理解疾病的生物学机制，加速疾病生物标志物、预测诊断模型和治疗靶点的开发。

(江庆龄)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.045>

## 微观药物库 为疾病治疗带来新策略

**本报讯** 近日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员石一鸣团队以封面文章形式在《天然产物报告》发表综述文章，提出基于大数据与基因多组学技术相结合的新型药物发现策略，拓展了合成生物学和药理学领域的思考视角和实践路径。

该综述梳理了人体及其他陆地、海洋动植物等生态位中微生物活性天然产物的挖掘过程、生态功能及其在疾病治疗中的潜在价值，提出基于“大数据+多组学”物种互作导向的药物发现策略，拓展了合成生物学和药理学领域的思考视角和实践路径。

为应对复杂多变的外界环境，微生物的基因簇编码促成了多样化天然产物的生成。这些产物不仅是微生物间通信的“化学语言”，也是其生存繁衍的关键“生化武器”。另外，在人体内，微生物群落在消化食物、提供营养、调节免疫、保护胃肠道等关键生理过程中扮演着重要角色。

“通过人类微生物宏基因组数据结合多组学分析，我们能精确定位与人体生理生化过程相关的生物合成基因簇。它们的编码产物在调控人体生理通路方面展现出巨大潜力，且与人体具有良好的兼容性，有望成为调节、保护人体健康的潜在候选药物分子。”论文作者之一、中国科学院大学博士研究生向浩表示。

该团队总结说，目前已从人类微生物中发现抗生素、蛋白质合成抑制剂及蛋白酶抑制剂，包括与抗癌药物阿霉素和硼替佐米结构相似的类药物分子等。该团队还总结了微生物天然产物在跨物种相互作用中取得的突破性发现。例如，细菌与蜜蜂、甲虫等的相互作用揭示了聚酮类和非核糖体肽在防御病原威胁中的关键作用。

(刁雯蕙)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1039/D4NP00018H>

**本报讯** 中国科学院生物物理研究所王晓群研究员课题组、广东省智能科学与技术研究院张旭院士课题组和北京师范大学吴倩教授课题组合作，深入解析了人类背根神经节(DRG)发育过程中调控多种感觉神经元分化的多层级信号通路，并成功构建了人类DRG类器官(hDRGOs)模型。相关论文日前发表于《细胞》。

DRG是感觉神经元的聚集地，负责传递感觉信号。神经嵴细胞(NCC)可以分化为DRG中的多种感觉神经元和神经胶质细胞，这一过程需要特定信号分子和转录因子的精细调控。以往研究多基于小鼠模型，但人类感觉神经元在亚型和功能基因表达上与小鼠存在差异。

为构建hDRGOs模型，研究团队使用TF-seqFISH技术解析人类胚胎DRG发育。他们发现NCC在关键点产生两种未特定分化的感觉神经元——uSN1和uSN2，这些神经元受转录因子调控，分别分化为大直径和小直径的感觉细胞，形成感觉神经元的多样性。

基于这些发现，研究人员通过时序性加入信号因子，成功构建了hDRGOs。这些类器官复现了多能干细

胞至感觉神经元的分化过程，包括DRG中的三类主要感觉神经元。这些神经元在发育轨迹、基因表达和生理响应上均与人类DRG相似。

通过比较人类和小鼠的感觉神经元发育，研究人员发现两者在发育进程、基因表达谱和细胞亚型上存在差异。他们还发现了人类DRG中特异富集的伤害感受器亚型，这种细胞在发育和成年DRG中都存在，并在hDRGOs中得到复现。进一步的实验证实，这类感觉神经元可被辣椒素特异激活。

这项研究不仅为人类胚胎DRG研究提供了重要的时空转录组数据，还成功建立了hDRGOs模型。该模型对于研究感觉神经元发育和相关疾病具有重要意义，为未来研究提供了新工具和新视角。

(孟凌霄)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.023>

科学家构建人类背根神经节类器官模型