**基于多组学联合分析及机器学习识别低温症药物靶点及候选药物**

冉姝1 彭运哲1 刘宝林2

1 健康科学与工程学院，上海理工大学

2 能源与动力工程学院，上海理工大学

【Multi-Omics analysis and machine learning Identifies therapeutic targets for hypothermia】

**背景 ：**

低温症（Hypothermia）是人体核心温度（CBT）低于35摄氏度（95华氏度）。 低于这个温度，身体散失的热量多于产生的热量。轻度低温症体温为 32 至 35 摄氏度，中度低温症体温为28至32摄氏度，重度低温症体温为低于28摄氏度。低温症多由于意外（寒冷暴露、医疗干预或创伤）和治疗（通过特定的降温措施来进行治疗）引起。目前研究发现基因引发体温降低。脂肪组织特异性敲除Sirt6基因会削弱小鼠棕色脂肪的产热功能,氧气消耗速率降低,体温下降[1]。PDXK基因编码吡哆醛激酶，是维生素 B6 的一种关键代谢酶，催化吡哆醛（PL）的磷酸化反应，从而导致 PL 在下丘脑中积累，进而引发体温降低[2]。KCNQ基因编码Kv7通道蛋白，研究表明Kv7.2/3 通道亚型是Kv7通道激活剂引发体温降低的主要靶点[3]。目前低温症相关基因及有效药物机制还没有研究清楚。本研究旨在通过整合多种公共数据集，挖掘低温症潜在治疗靶点及药物，为低温症有效治疗提供理论支持。

**方法 ：**

通过整合药物基因组数据、人类血液、骨骼肌、脂肪及心脏组织的 cis-eQTL/cis-pQTL 数据，结合低温症全基因组关联研究（GWAS）汇总数据，分析与低温症相关的潜在药物靶基因。通过敏感性分析和贝叶斯共定位验证结果，并利用机器学习随机森林算法和差异分析等方法进一步筛选关键基因，结合现有数据评估靶基因的成药性。

**结果 ：**

从DGIdb数据库和已有研究中获得了2532个已知的成药基因，其中血液表达数量性状座位(eqtl)和蛋白质数量性状座位(pqtl)分别有870,655snp和1,535基因，11,4281snp和1,045基因;脂肪、肌肉和心脏共有2,379snp和1，196基因。通过分析发现4 个与低温症存在潜在因果关联的候选基因，分别为 COL18A1、SLC1A7、ADIPOQ 和 MERTK。这些基因均通过逆方差加权法筛选得到，并经贝叶斯共定位验证（PPH4 > 90%）。其中：COL18A1 基因表达升高与低温症风险增加相关〔beta: 0.0046，95% CI: 0.0003-0.0090，P = 3.8×10⁻²，OR: 1.0047，95% CI: 1.0003-1.0091〕；SLC1A7 基因表达升高与低温症风险降低相关〔beta: -0.99，95% CI: -1.51--0.47，P = 1.9×10⁻⁴，OR: 0.37，95% CI: 0.22-0.62〕；ADIPOQ 基因表达升高与低温症风险增加相关〔beta: 0.52，95% CI: 0.094-0.94，P = 1.6×10⁻²，OR: 1.68，95% CI: 1.10-2.56〕；MERTK 基因表达升高与低温症风险降低相关〔beta: -0.53，95% CI: -0.94--0.11，P = 1.4×10⁻²，OR: 0.59，95% CI: 0.39-0.90〕。进一步经随机森林算法验证成功共同的关键基因ADIPOQ，该基因编码脂联素蛋白。低温环境降低脂联素分泌，促进解偶联蛋白1（Uncoupling Protein 1, UCP1）分泌增加，该蛋白可以将用于生产ATP的能量转变成热能释放，达到非颤抖性生热的效果[4]。此外差异分析结果显示SLC1A3，SLCO4A1可能是低温症的致病基因，与SLC1A7同为溶质载体超家族成员(solute carrier family 1)。针对上述基因药物重定位分析显示，宁格替尼（ningetinib）可能通过抑制受体酪氨酸激酶 MERTK、奥克纤溶酶（ocriplasmin）可能通过降解胶原蛋白 COL18A1，发挥低温症治疗潜力。

**结论 ：**

本研究提示 COL18A1、SLC1A7、ADIPOQ 和 MERTK 为低温症的治疗靶点，宁格替尼和奥克纤溶酶在低温症治疗中的有效性仍需进一步验证。本研究成果为临床治疗低温症提供新的遗传学思路和理论基础。

**关键字：**低温;治疗靶点;基因关联;药物再利用;ADIPOQ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Druggable gene | Molecule type | Compounds | Action type | Clinical development activities | Druggable gene molecular function |
| COL18A1 | Protein | OCRIPLASMIN | Collagen hydrolytic enzyme | Intravenous injection of Ocriplasmin for the treatment of CRVO (central retinal vein occlusion) NCT02747030 For the treatment of vitreomacular traction NCT02035748 | extracellular matrix structural constituent |
| MerTK | Small molecule | NINGETINIB | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER inhibitor | For the treatment of advanced solid tumors NCT04577703 For the treatment of non-small cell lung cancer NCT03758287 For the treatment of advanced non-small cell lung cancer NCT04992858 | ATP binding / receptor tyrosine kinase activity / protein binding |
| SLC1A7 | Small molecule | OMPENACLID | NA | Combination with FOLFIRI plus bevacizumab for the treatment of advanced/metastatic colorectal cancer NCT05983367 Study of combination therapy for advanced colorectal cancer with gastrointestinal tumor mutations NCT03597581 | glutamate transmembrane transporter activity / amino acid transmembrane transporter activity |
| ADIPOQ | Small molecule | ANILERIDINE | Kappa opioid receptor agonist | NA | hormone activity / cytokine activity / receptor binding |

Re

References

[1] Yao L, Cui X, Chen Q, Yang X, Fang F, Zhang J, et al. Cold-inducible SIRT6 regulates thermogenesis of brown and beige fat. Cell reports*.* 2017;20(3):641-54.

[2] Wang R, Xiao L, Pan J, Bao G, Zhu Y, Zhu D, et al. Natural product P57 induces hypothermia through targeting pyridoxal kinase. Nature Communications*.* 2023;14(1):5984.

[3] Kristensen LV, Sandager-Nielsen K, Hansen HH. Kv7 (KCNQ) channel openers induce hypothermia in the mouse. Neuroscience letters*.* 2011;488(2):178-82.

[4] Dong M, Yang X, Lim S, Cao Z, Honek J, Lu H, et al. Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis. Cell metabolism*.* 2013;18(1):118-29.

 