(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105378475 A
(43)申请公布日 2016.03.02

(21)申请号 201480037986.8

(22)申请日 2014.07.01

(30)优先权数据
61/841,833 2013.07.01 US
61/900,822 2013.11.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/045139 2014.07.01

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/003000 EN 2015.01.08

(71)申请人 伊克斯塞拉公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 韦恩·R·马特森

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 11467
代理人 赵晨宇

(51)Int.Cl.
G01N 33/48(2006.01)
G01N 33/50(2006.01)

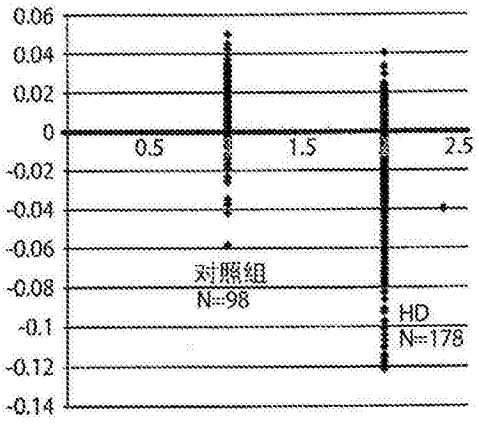
权利要求书1页 说明书5页 附图11页

(54)发明名称

治疗的系统生物学方法

(57)摘要

一种方法，包括分析在多类个体之间的多种组分数据，以通过分析连接基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、肠道微生物和环境因素的生化网络，开发治疗的先导化合物。



CN 105378475 A

1. 一种研制治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括分析在多类正常个体和患病个体之间的多种组分数据，以通过分析连接基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、肠道微生物和环境因素中的两个或多个的生化网络，研制治疗的先导化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法，包括选择选自患者与对照组、治疗的响应者与非响应者、遗传风险与非遗传风险受试者和健康老年与非健康老年受试者的类别队列。

3. 如权利要求 1 所述的方法，包括概要分析在外围或在蛋白质组中的协调结合代谢组。

4. 如权利要求 1 所述的方法，包括概要分析在 DNA 和 RNA 中的协调和共价结合代谢组或肠道微生物的代谢组。

5. 一种研制治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括模拟正常个体和患病个体的肠道微生物的代谢组，以确定组的分类分离和最相关单一因子，或以使用相关因子比率来确定组的分类分离。

6. 一种研制治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括使用相关的网络绘制类别队列中正常个体和患病个体内或之中的途径差异，类别队列选自患病者与对照者、治疗的响应者与非响应者，遗传风险与非遗传风险受试者和健康老年与非尽快老年受试者。

7. 一种研制治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括确定正常个体和患病个体的潜在酶、基因和方法，这些通过相关的网络加以揭示，化合物、辅因子和二次效应使干预有益地修饰在选自患病者与对照者、治疗响应者与非响应者、遗传风险与非遗传风险受试者和健康老年与非健康老年受试者队列类型中相互作用的网络。

8. 一种使用权利要求 2 所述的方法研制辅助疗法或新疗法的方法，其中比较队列选自患有忧郁症的受试者和对照组，响应和不响应于治疗药物的患有忧郁症的受试者、响应和不响应于 SSRI's 的患有抑郁症的受试者、响应和不响应于氯胺酮的患有忧郁症的受试者、患有轻度认知障碍的受试者和对照组、响应和不响应于治疗的患有轻度认知障碍的受试者、患有精神分裂症的受试者和对照组、响应和不响应于治疗的患有精神分裂症的受试者、患有帕金森病的受试者和对照组、响应和不响应于治疗的患有帕金森病的受试者、患有 ALS 的受试者和对照组、响应和不响应于治疗的患有 ALS 的受试者、患有肠道疾病的受试者和对照组、响应和不响应于治疗的患有肠道疾病的受试者。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述肠道疾病选自乳糜泻、IBD、憩室炎、贫血和发育不良。

10. 一种确定蛋白质组代谢组基因组代谢转录组相互作用的方法，其包括概要分析协调结合代谢组为身体样本中特定个体或部分类别的函数。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其中所述身体样本选自由唾液、血液、血液部分、血浆、白细胞、红细胞、血小板、活检组织、尸检组织、粪便、尿液、泪水和汗水组成的组中，而所述部分类别选自由蛋白质、DNA 和 RNA 组成的组中。

12. 一种确定蛋白质组代谢组基因组代谢转录组相互作用的方法，其包括概要分析共价结合代谢组为身体样本中特定个体小分子或部分类别的函数。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其中所述样本选自由唾液、血液、血液部分、血浆、白细胞、红细胞、血小板、活检组织、尸检组织、粪便、尿液、泪水和汗水组成的组中，而所述部分类别选自由蛋白质、DNA 和 RNA 组成的组中。

治疗的系统生物学方法

[0001] 人体的调控系统涉及基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、肠道微生物组的功能和环境之间相互作用的网络。和对肝、心血管系统、脑、肾、肌肉器官的控制和线粒体细胞核的亚细胞功能的交互作用。图 1 展示了对生化机制的传统理解。DNA 制造了 RNA，RNA 制造了蛋白质，蛋白质 / 酶调节小分子，小分子从肠道进入系统，肠道从环境中获取它们。

[0002] 传统的模型具有局限性，因为它没有考虑或通常不测量隔室之间更复杂的相互作用和反馈，其实际上限定了功能或健康状态或个体的风险。图 1 中展示了这种反馈和控制的元素。基因组 DNA 影响了肠道微生物组的团聚体组成，肠道微生物组的团聚体组成影响了小分子（代谢组）。代谢组反馈影响了基因组的功能，这反过来影响转录组 (RNA)，RNA 影响编码的蛋白质 / 酶（蛋白质组），蛋白质组控制小信号的转化和处理分子，小信号的传递和过程分子影响基因组、蛋白质组和转录组的功能。环境、饮食、压力和毒素影响代谢组和肠道微生物组等。

[0003] 参照图 2，常规的测量和映射在 A 1 遗传学、A2 基因表达、A3 蛋白质组学、A4 代谢组学隔室中进行。通常寻找遗传风险因子 A1，异常的基因表达 A2，异常的疾病相关蛋白质 A3，限定疾病或响应（生物标志物）的分子或分子模式 A4。肠道微生物组，特别是小分子足印的映射是一直被忽视的。

[0004] 本发明的两个基本概念是 ：第一，疾病不是症状而是这些功能之间生化的控制和反馈失败。控制失败后，发生了我们所说的疾病或症状。因此，这种失败使得充分认识到如对于症状的发展的单一的遗传风险因素，并提供了降低风险的途径。

[0005] 第二，我们已经专注于具有单一目标干预的治疗概念，而在现实中的方法是正常化或优化相互作用或反馈的整个网络的功能性。作为整体相互作用的网络是目标。这些“组学”功能的相互作用以及个体基因、转录本、蛋白质和小分子的测量可以用相关图映射，以揭示在疾病状态下控制的不同。映射代谢组学、蛋白组学和基因组学相互作用和相互关系揭示了多个方面，其中疾病状态下的控制不同于正常个体。这反过来明确说明多种化合物用于干预以正常化或优化相互作用的网络。

[0006] 例如，打个类比，例如有症状前的或有症状的亨廷顿病受试者的控制网络，就像基因组与环境分支之间的蜘蛛网，其一部分已经挤靠在一个分支上。你不能通过在一条链上拉或推来修复这样的网络。

[0007] 本发明的一个方面，提供了一种开发治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括分析在多种类别正常个体和患病个体之间的的多种组分数据，以通过分析连接两个或多个基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、肠道微生物组和环境因素的生化网络，开发治疗的先导化合物。

[0008] 本发明的另一方面，类别队列选自患病组与对照组、治疗的响应者组与非响应者组、遗传风险受试者组与非遗传风险受试者组和健康老年受试者组与非健康老年受试者组。

[0009] 本发明还提供了使用如上所述的方法开发辅助疗法或新疗法的方法。其中比较队列选自由患有忧郁症的受试者组和对照组，响应和不响应于治疗药物的患有忧郁症的受试

者、响应和不响应于 SSRI's 的患有抑郁症的受试者、响应和不响应于氯胺酮的患有忧郁症的受试者，患有轻度认知障碍的受试者和对照组，响应和不响应于治疗的患有轻度认知障碍的受试者、患有精神分裂症的受试者和对照组，响应和不响应于治疗的患有精神分裂症的受试者，患有帕金森病的受试者和对照组，响应和不响应于治疗的患有帕金森病的受试者，患有 ALS 的受试者和对照组，响应和不响应于治疗的患有 ALS 的受试者，患有肠道疾病的受试者和对照组，响应和不响应于治疗的患有肠道疾病的受试者组成的组中。在一个实施方式中，肠道疾病选自乳糜泻、IBD 和憩室炎、贫血和发育不良。

[0010] 本发明的另一方面包括概要分析在边缘或蛋白质组中的协调结合的代谢组。

[0011] 本发明的又一方面包括概要分析 DNA 和 RNA 中的协调和共价结合的代谢组或肠道微生物的代谢组。

[0012] 本发明还提供了一种开发治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括模拟正常个体和患病个体的肠道微生物的代谢组，以确定组的分类分离和最相关单一因子，或以使用因子相关系数来确定组的分类分离。

[0013] 本发明的另一方面，提供了开发治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括使用相关的网络映射类别队列中正常个体和患病个体之内或之间的途径差异，类别队列选自患病者与对照者、治疗的响应者与非响应者，遗传风险与非遗传风险受试者和健康老年受试者与非健康老年受试者。

[0014] 本发明还提供了开发治疗活生物体中疾病病灶的方法，包括确定正常个体和患病个体的基本酶，基因和进程，这些通过相关的网络和化合物、辅助因子和二次效应加以揭示，使干预有益地修改在选自患病者与对照者、治疗响应者与非响应者、遗传风险与非遗传风险受试者和健康老年受试者与非健康老年受试者队列类型中相互作用的网络。

[0015] 本发明还提供了一种确定蛋白质组、代谢组、基因组、代谢转录组的相互作用的方法，其包括概要分析协调结合的代谢组的分布为身体样本中特定个体或部分类别的函数。在一个实施方式中，身体样本选自由唾液、血液、血液部分、血浆、白细胞、红细胞、血小板、活检组织、尸检组织、粪便、尿液、泪水和汗水组成的组中，而所述部分类别选自由蛋白质、DNA 和 RNA 组成的组中。

[0016] 本发明还提供了一种确定蛋白质组、代谢组、基因组、代谢转录组的相互作用的方法，其包括概要分析共价结合的代谢组的分布为身体样本中特定个体或部分类别的函数。在一个实施方式中，身体样本选自由唾液、血液、血液组分、血浆、白细胞、红细胞、血小板、活检组织、尸检组织、粪便、尿液、泪水和汗水组成的组中，而所述部分类别选自由蛋白质、DNA 和 RNA 组成的组中。

[0017] 通过下面的详细描述将可以看出本发明的进一步的特征和优点，其中

[0018] 图 1 和图 2 示出了根据现有技术“组学”功能之间关系的相关映射图；

[0019] 图 3 示意性地示出了本发明方法中使用的装置；

[0020] 图 4 至 6 示出了在酪氨酸色氨酸嘌呤含硫氨基酸途径中化合物之间的关系；

[0021] 图 7 至 9 示出了对照组、有症状前的或有症状的 HD 受试者的肠道代谢物 IPA 的相关联系；

[0022] 图 10 至 12 示出了在硫氨基酸途径中蛋氨酸的相关关系；

[0023] 图 13, 14a, 14b 和 14c 示出了酪氨酸和色氨酸和嘌呤特定途径上的变化，它们连接

到了氨基酸途径上；

[0024] 图 15 示出了使用相关频率分布分离 HD 和对照受试者；

[0025] 图 16 示出了色氨酸的 KEGG 途径数据库网络。

[0026] 如图 3 所示，本发明采用多电极 LCEC 阵列的分析程序，遵照申请人的美国专利 6,210,970 和 PCT 申请 PCT/US2013/033918 的教导。从电化学阵列观察到的峰表示电子转移（氧化，还原），而电子的摩尔当量测量为电流。为了这项研究的初始目的，将假设受到影响的在酪氨酸，色氨酸和嘌呤途径中的化合物的数据导出。

[0027] 如下所述，在图 4 至 6 中示出了作为个体组的有症状的亨廷顿氏病受试者，有症状前的亨廷顿氏病受试者和对照受试者中的化合物的代谢相关映射，作为治疗干预的启示。

[0028] 图 4 至 6 分别示出了在酪氨酸色氨酸嘌呤含硫氨基酸途径中的化合物和氧化应激的标记物之间的关系，和与对照组受试者，有症状前的 HD 受试者和有症状的 HD 受试者的基因组和转录组的识别方法的联系。这建立了在代谢基因组和转录组之间的反馈环路 1 和 5 的连接。

[0029] 图 7 至 8 分别示出了对照组，有症状前的和有症状的 HD 受试者的肠道代谢产物 IPA 的相关联系，并建立了肠道微生物组到转录组和基因组的连接。

[0030] 图 9 至 11 示出了含硫氨基酸 (SAM) 途径中的蛋氨酸与在酪氨酸色氨酸和嘌呤途径中的其它代谢物，氧化应激肠道微生物群落状态的标记物和 DNA 和 RNA 甲基化和氧化损伤的相互关系，并建立了在 SAM 途径 (1 碳代谢叶酸和蝶呤合成) 之间的连接。

[0031] 图 12 至 14 示出了在酪氨酸，色氨酸和嘌呤的特定途径上的变化，将其连接到 SAM 途径，并通过常见酶变体和辅因子连接到彼此，每个图示出了从对照受试者到有症状前的和有症状的 HD 受试者在这种途径中在相关性上的变化。

[0032] 相关网络的变化也以不同的方式和稍微优越的方式而不是仅仅看作为模式的各化合物的水平把疾病状态分类。基于化合物频率分布分析或比率的分离遵照在先美国专利 No.6,194,217 和 6,210,970 中的教导，在此将其全部内容并入本文，例如，对于 HD 和对照受试者中已知的化合物，产生了正确分类等级 (CCR = .83)，相对于 PLS-DA 模型，aCCR = 0.72。

[0033] 图 15 示出了使用对于对照组和 HD 的相关频率分布方法分离 HD 和对照受试者。

[0034] 不同于用于诊断或治疗洞察的特定化合物或模式的测量，这些相关模式反映了在不同类型的受试者中基本的酶辅因子和非酶促过程的聚合性能。因此，它们反过来反应肠道微生物组、代谢组、蛋白质组、转录组和基因组的反馈控制。它们也反映通过不同路径的相互作用用多个药剂对疾病干预的必要性和方法，其操纵并有益地改变了作为整体相互作用的网络。

[0035] 在 HD 中，这些相关网络示出了在酪氨酸，色氨酸，嘌呤，含硫氨基酸内和在酪氨酸，色氨酸，嘌呤，含硫氨基酸之中系统控制的渐进的变化和瓦解，氧化保护和控制损伤，在平均途径和在 DNA 和 RNA 上的机制中的变化和在肠道微生物的功能上的变化的表观遗传效应。然后这些反应了在蛋白质组中的酶的基本聚合性能。这些差异揭示了用于同时在异常控制网络中在多点干预的几条路径。结合在能量代谢和氧化损伤中的已知缺陷和如我们已经证明了的碳代谢物或甲基化的缺陷，这些干预可以来源于代谢途径的评估，从如 KEGG 数据库的这种资源导出，以评估潜在酶相关的基因和替代途径路径，并且可以从基因组数据

库，如全基因组关联 (GWAS) 数据库导出。

[0036] 如来自在图 16 中的色氨酸代谢途径的简单的例子，如果希望用犬尿氨酸单氧化物 (kynurinine monoxoidas) 抑制剂干预 HD 以在到 3- 羟基犬尿氨酸 (3-hydroxykynurinine) 的转化中阻断色氨酸途径的犬尿氨酸分支，并且随后产生更多的保护性犬尿酸和较少的 3- 羟基犬尿氨酸喹啉酸的中间代谢物，还必须考虑另外两个因素 ：第一，有制备 3- 羟基氨基苯甲酸的备用路径，喹啉酸的前体通过氨基苯甲酸盐，可以是酶促地或通过直接自由基攻击转化为 3- 羟基氨基苯甲酸。第二，中间体喹啉酸产生了对线粒体功能必不可少的 NAD 和 NADH。因此，用 KMO 抑制剂干预可以通过补充烟酰胺或烟酸完成，它提供了一种到 NAD/NADH 的替代路径。

[0037] 在这种方法的示例中，对于酪氨酸色氨酸，嘌呤，SAM 和叶酸的代谢途径和烟酰胺和 NAD 和 NADH 的形成和连接辅助因子，酶和表观遗传和能量转化现象的初步分析表明了如下在早期症状前 HD 的多组分干预 ：

[0038] 肠道微生物修饰提高了有益肠源性化合物的水平，并降低了在系统中产生应激的化合物的水平 ：该方法使用任一或所有以下方法 ：

[0039] • 有利于微生物有益成分的代谢前体，例如在产孢梭菌的代谢中的吲哚乳酸前体 ；

[0040] • 为了减少如甲酚的有害化合物用无机吸附剂修饰，甲酚在肝脏中载入 P450 解毒过程，产生了过多的自由基 ；

[0041] •从组分选择的天然产品，例如，DASH 饮食，其具有高含量的有益化合物，例如吲哚丙酸，这也有助于改变在肠道微生物中的物种的平衡和分布 ；

[0042] • 肌酸以提供和替代能量产生的路径并标准化嘌呤途径 ；

[0043] • 在 SAM 途径中的 S- 腺苷甲硫氨酸或类似的化合物，以增加通过 SAM 和叶酸途径的通量和正确的修改在 DNA 和 RNA 中的异常甲基化 ；

[0044] • 在这个途径中的化合物也将作为在 HD 上异常的如铜的金属离子的螯合剂，并且在接近于 DNA 时通过由铜 1 和 2 过渡循环产生的自由基导致 DNA 损伤 ；和

[0045] • 监控尿量中如锌的有益离子将表明是否应该补充地更换这些 ；

[0046] •5’ 脱氧核苷酸磷酸盐用于提供能量负担的降低以修复经受核苷酸切除修复的氧化损伤的 DNA ；

[0047] • 辅酶 Q10 以特异性减少对在线粒体的脂质双层中的氧化损伤 ；

[0048] • 朝着犬尿酸盐转移犬尿氨酸的代谢物的硒基半胱氨酸和 / 或亚硒酸盐和吡哆醛，通过喹啉酸至 NAD/NADH 形成神经毒素分支 ；

[0049] • 烟酰胺 / 烟酸以增加用于线粒体功能的 NAD 和 NADH ；和

[0050] • 在 SAM/ 蝶呤途径中的四氢生物喋呤以正常化穿过左旋多巴到多巴胺的酪氨酸途径的分支。

[0051] 使用描述的在色氨酸途径的潜在酶的相关网络分析分析的代谢途径的示例列于图 16。

[0052] 图 16 是色氨酸的 KEGG 途径数据库网络的示例，示出了不同化合物的各种路径和与其它途径的交联。

[0053] 上述的亨廷顿病网络是通用方法的一个例证，其用于采用代谢组蛋白质组基因组

和转录组相互作用的映射，以提出一种方法来通过在途径中寻址多个点而不是使用具有假定靶的单一药物以有利的方式改变在个体中的生化控制的网络。它是一种方法，在指定或研制与现有药物或治疗方法合用的辅助治疗剂方面是有用的。

[0054] 它可以类似地应用于网络映射，如在抑郁症中对 SSRI 药物的无响应者，或精神分裂症，高血压，轻度认知障碍，糖尿病，帕金森，阿尔茨海默 ALS，包括缺血性心脏疾病的心血管疾病，肠道疾病，癌症和头部受伤中的安定药。

[0055] 总而言之，该方法是 ：

[0056] 用于 ：

[0057] 疾病组与对照组，治疗的响应者与非响应者，或遗传风险与非遗传风险受试者队列。

[0058] 概要 ：

[0059] 在外围的协调结合代谢组 ；

[0060] 在蛋白质组中的共价结合代谢组 ；

[0061] 在 DNA 和 RNA 中的协调和共价结合代谢组 ；和肠道微生物的代谢组。

[0062] 模型 ：

[0063] 确定组的分类分离和最相关单一因子，和

[0064] 使用相关因子比率来确定组的分类分离。

[0065] 映射 ：

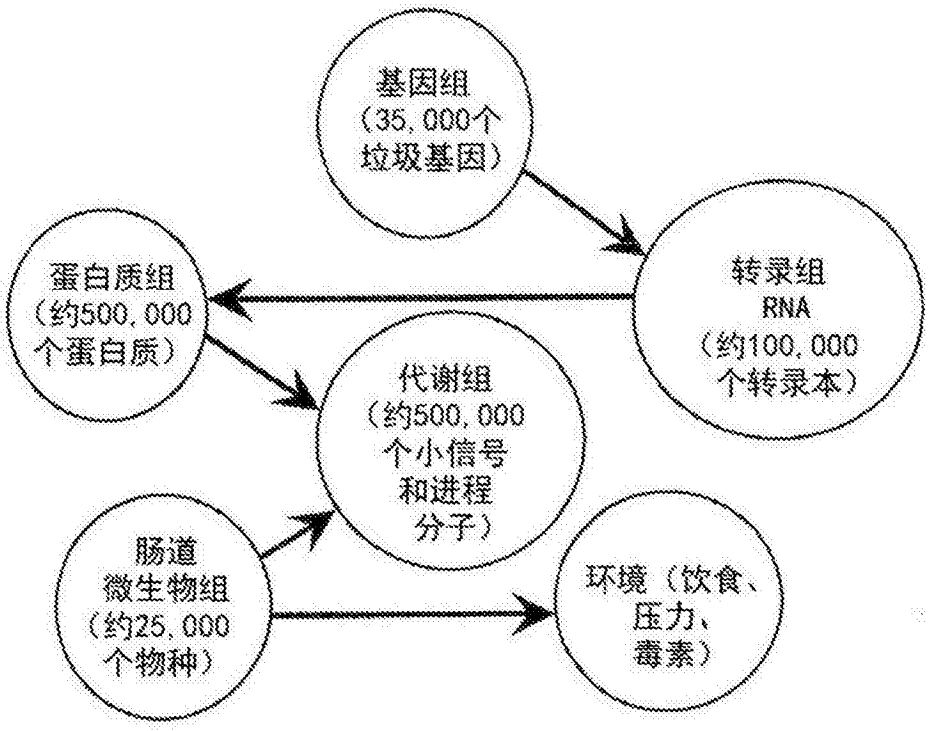
[0066] 使用相关网络在上面队列中的内部和之间的途径差异。

[0067] 确定 ：

[0068] 通过相关网络揭示的潜在的酶，基因和方法 ；和

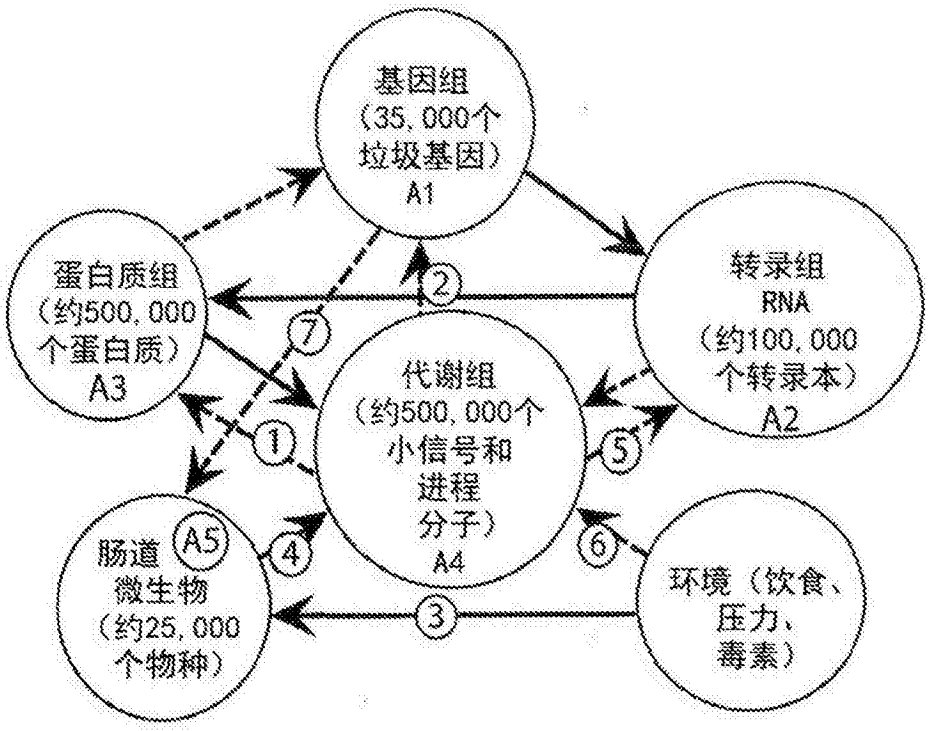
[0069] 化合物，辅因子和次级效应，其将允许干预以有益地改变在如上所述的队列的类型中相互作用的网络。

[0070] 因此，可以看到，一句古老的格言“人如其食”可能远远比以前接受的更真实。虽然特别结合用于开发亨廷顿氏病的疗法说明了本发明，但本发明具有广泛的适用性以开发对各种其它疾病病状的疗法，包括但不限于神经变性疾病如帕金森氏病，ALS，轻度认知障碍，阿尔茨海默病 ；过敏 ；输送道障碍如乳糜泻，炎症性肠病和憩室炎 ；发育不良 ；缺血性心脏疾病，抑郁症，精神分裂症，高血压，关节炎和老化疾病。


基因组
（35,000个
垃圾基因）
转录组
RNA
（约100,000
个转录本）
蛋白质组
（约500,000
个蛋白质）
代谢组
（约500,000
个小信号
和进程
分子）
肠道
微生物组
（约25,000
个物种）
环境（饮食、
压力、
毒素）

现有技术

图 1


基因组
（35,000个
垃圾基因）
A1
转录组
RNA
（约100,000
个转录本）
A2
蛋白质组
（约500,000
个蛋白质）
A3
代谢组
（约500,000个
小信号和
进程
分子）
A4
肠道
微生物
（约25,000
个物种）
A5
环境（饮食、
压力、
毒素）
1
2
3
4
5
6
7

现有技术

图 2

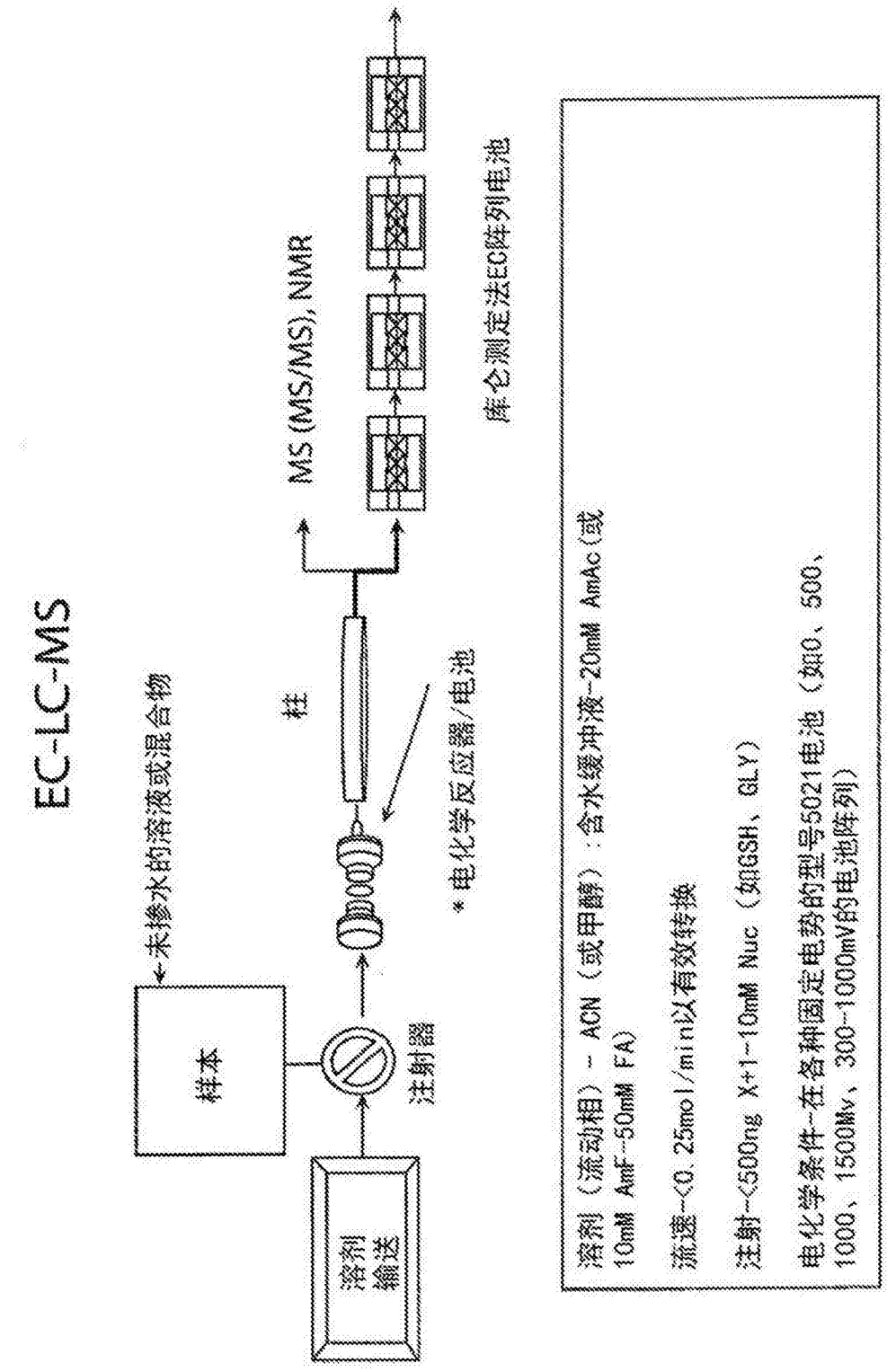

EC-LC-MS
未掺水的溶液或混合物
样本
注射器
溶剂
输送
柱
* 电化学反应器/电池
MS (MS/MS), NMR
库仑测定法EC阵列电池
溶剂（流动相）- ACN（或甲醇）：含水缓冲液-20mM AmAc（或
10mM AmF-50mM FA）
流速-<0.25ml/min以有效转换
注射-<500ng X+1-10mM Nuc（如GSH、GLY）
电化学条件-在各种固定电势的型号5021电池（如0、500、
1000、1500Mv，300-1000mV的电池阵列）

图 3

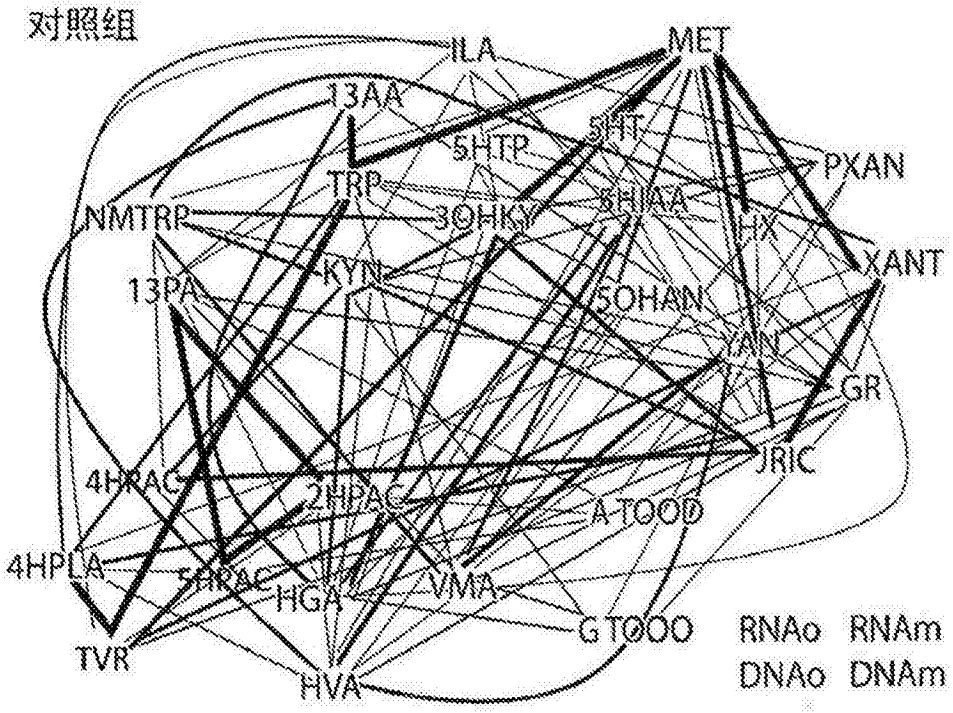

对照组
ILA
MET
13AA
5HT
5HTP
PXAN
TRP
5HIAA
NMTRP
3OHKY
HX
XANT
KYN
13PA
5OHAN
YAN
GR
JRIC
4HPAC
2HPAC
ATOOD
4HPLA
5HPAC
HGA
VMA
GTOOO
RNAo RNAm
TVR
DNAo DNAm
HVA

图 4

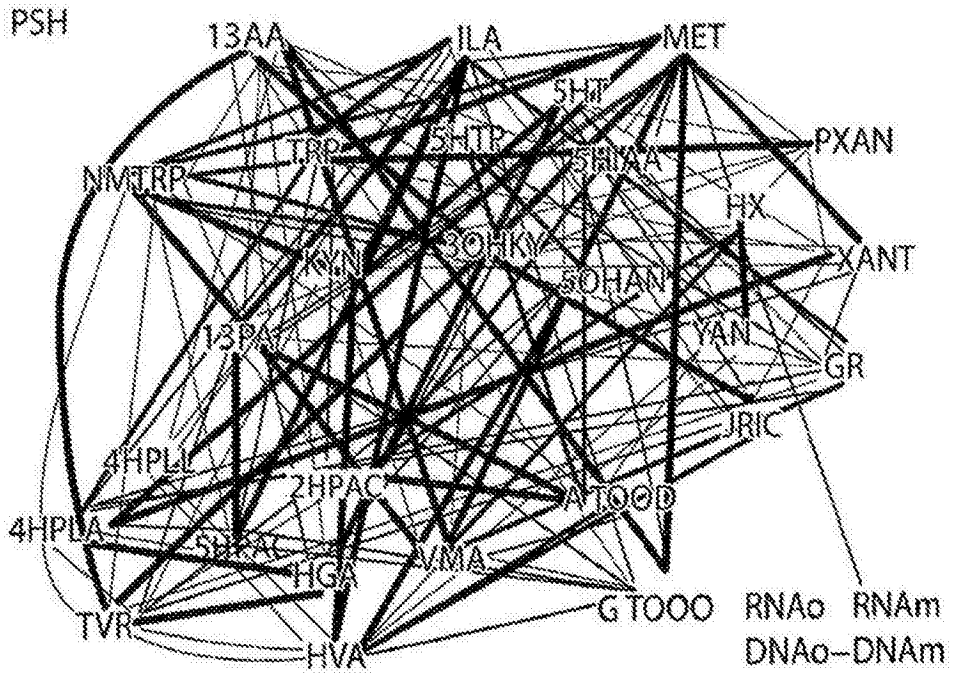

PSH
13AA
ILA
MET
5HT
5HTP
PXAN
TRP
5HIAA
NMTRP
HX
3OHKY
XANT
KYN
5OHAN
13PA
YAN
GR
JRIC
4HPLA
2HPAC
ATOOD
4HPLA
5HPAC
HGA
VMA
GTOOO
RNAo RNAm
TVR
DNAo-DNAm
HVA

图 5

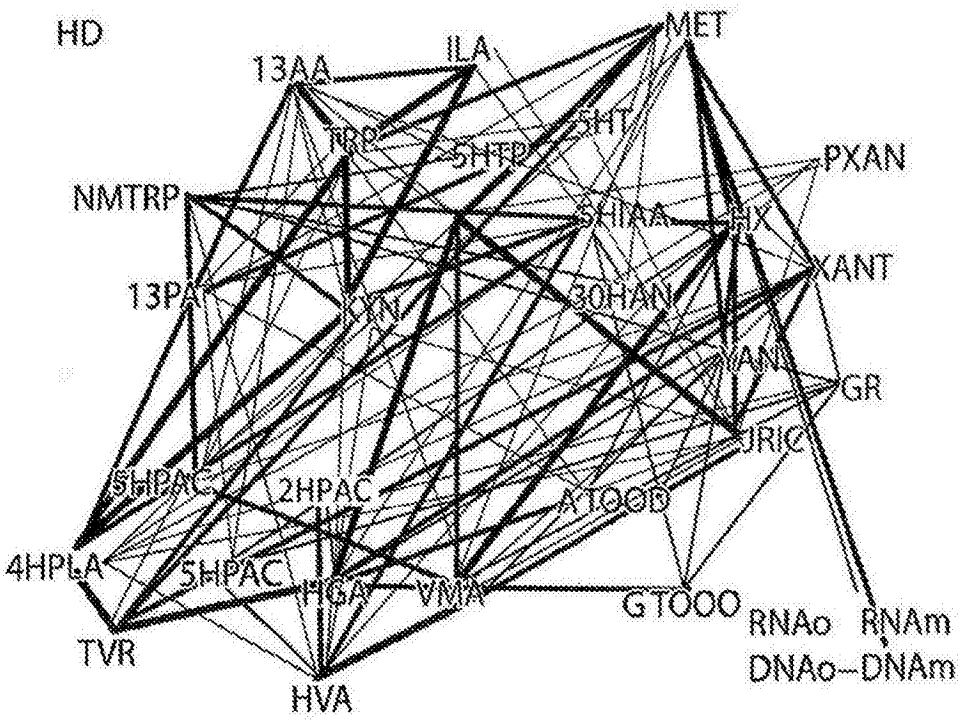

HD
13AA
ILA
MET
5HT
TRP
5HTP
PXAN
NMTRP
5HIAA
HX
XANT
13PA
KYN
3OHAN
XAN
GR
URIC
5HPAC
2HPAC
ATOOD
4HPLA
3HPAC
HGA
VMA
GTOOO
RNAo
RNAm
TYR
DNAo
DNAm
HVA

图 6

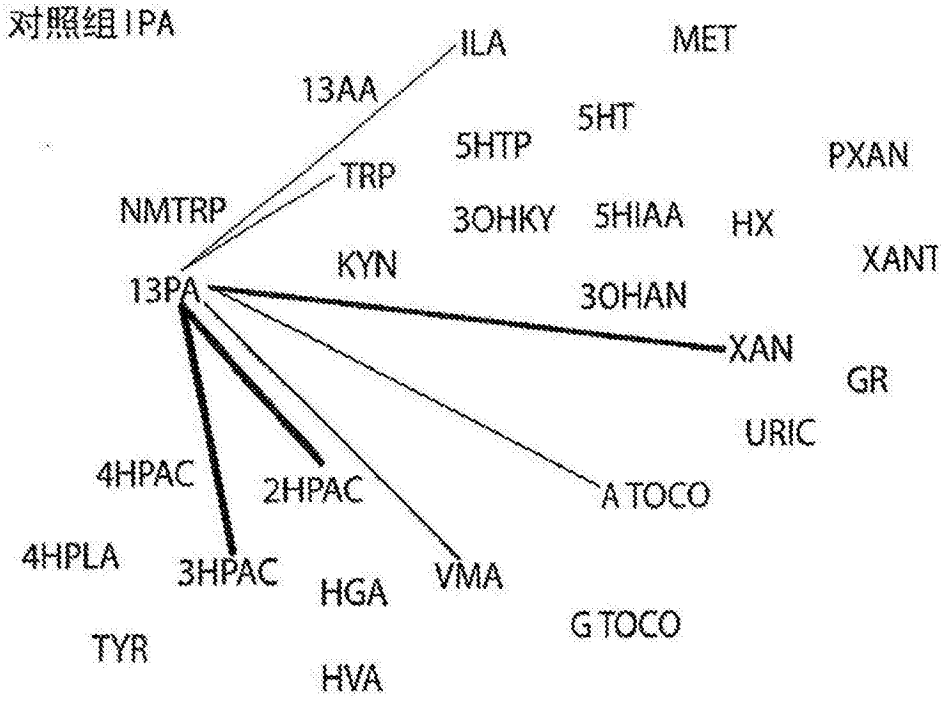

对照组IPA
ILA
MET
13AA
5HT
5HTP
PXAN
TRP
NMTRP
3OHKY
5HIAA
HX
XANT
KYN
13PA
3OHAN
XAN
GR
URIC
4HPAC
2HPAC
ATOCO
4HPLA
3HPAC
HGA
VMA
GTOCO
TYR
HVA

图 7

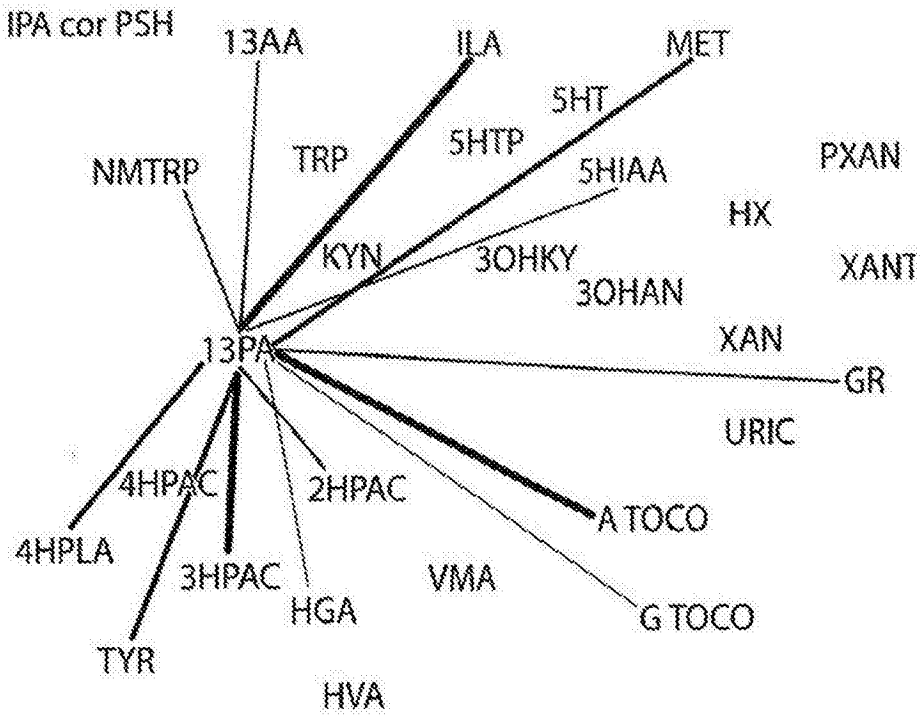

IPA cor PSH
13AA
ILA
MET
5HT
5HTP
TRP
NMTRP
5HIAA
PXAN
HX
KYN
3OHKY
XANT
3OHAN
XAN
13PA
GR
URIC
4HPAC
2HPAC
A TOCO
4HPLA
3HPAC
VMA
HGA
G TOCO
TYR
HVA

图 8

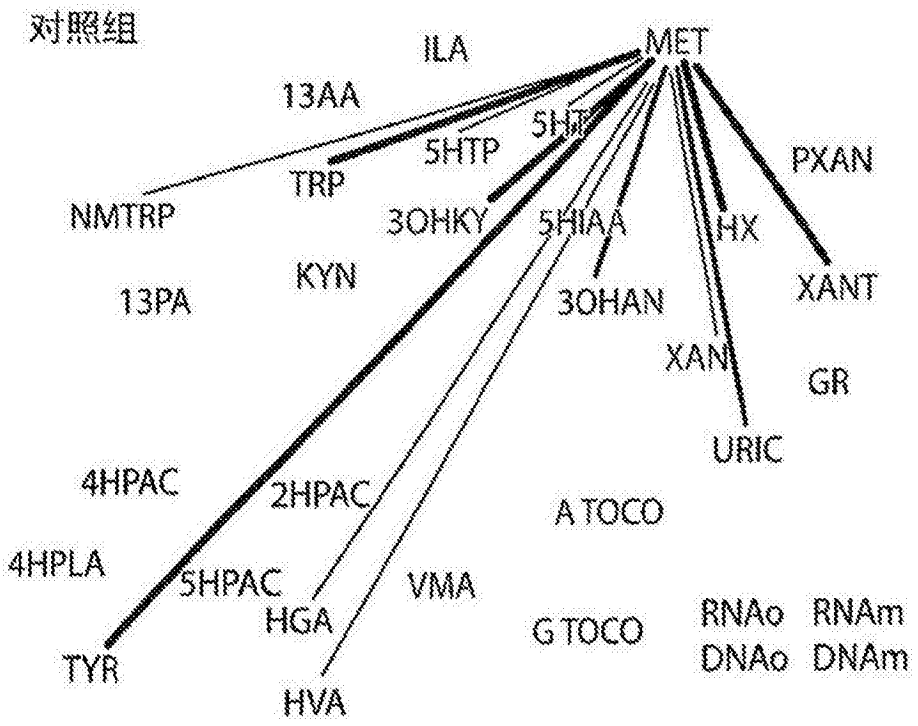

对照组
ILA
MET
13AA
5HT
5HTP
PXAN
TRP
NMTRP
3OHKY
5HIAA
HX
KYN
XANT
13PA
3OHAN
XAN
GR
URIC
4HPAC
2HPAC
A TOCO
4HPLA
5HPAC
VMA
HGA
RNAo RNAm
G TOCO
DNAo DNAm
TYR
HVA

图 9

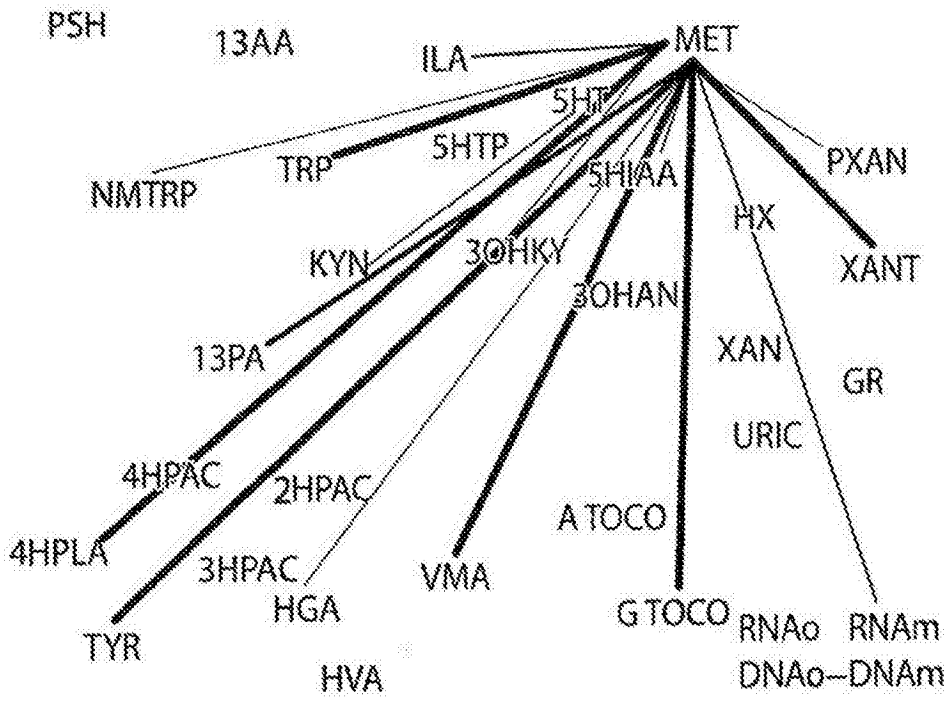

PSH
13AA
ILA
MET
5HT
TRP
5HTP
5HIAA
PXAN
NMTRP
HX
KYN
3OHKY
XANT
3OHAN
13PA
XAN
GR
URIC
4HPAC
2HPAC
A TOCO
4HPLA
3HPAC
VMA
HGA
G TOCO
RNAo
RNAm
TYR
HVA
DNAo–DNAm

图 10

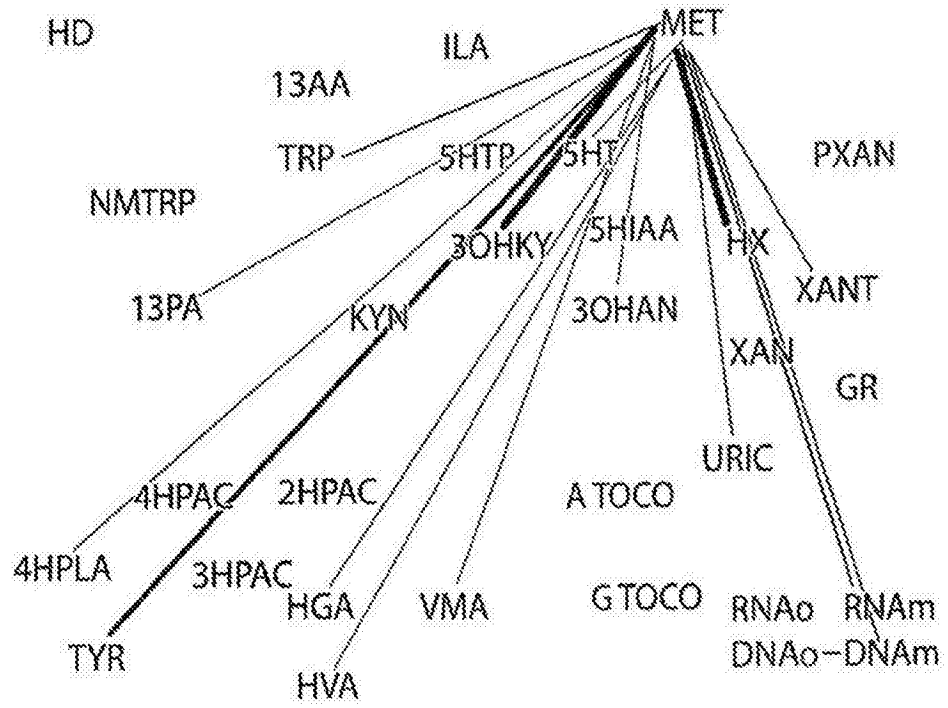
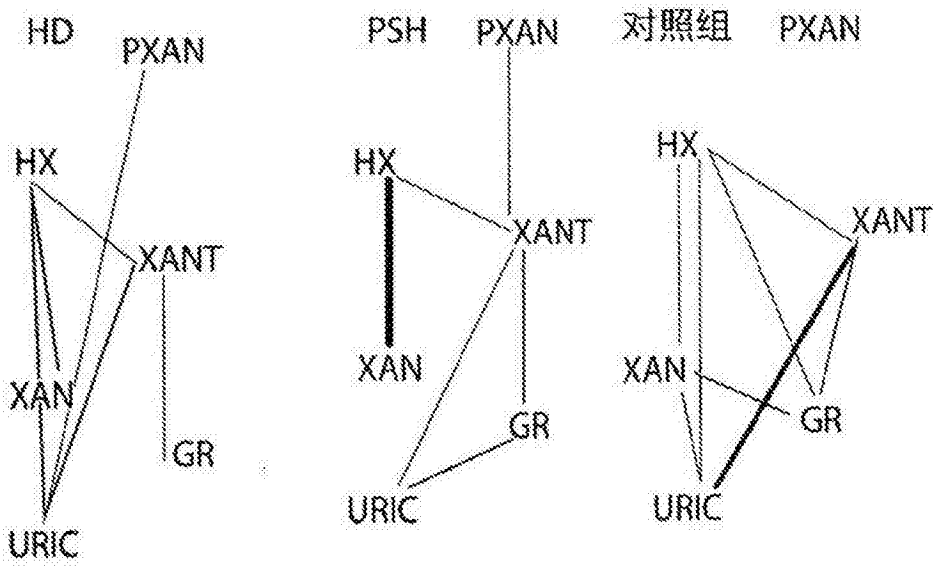
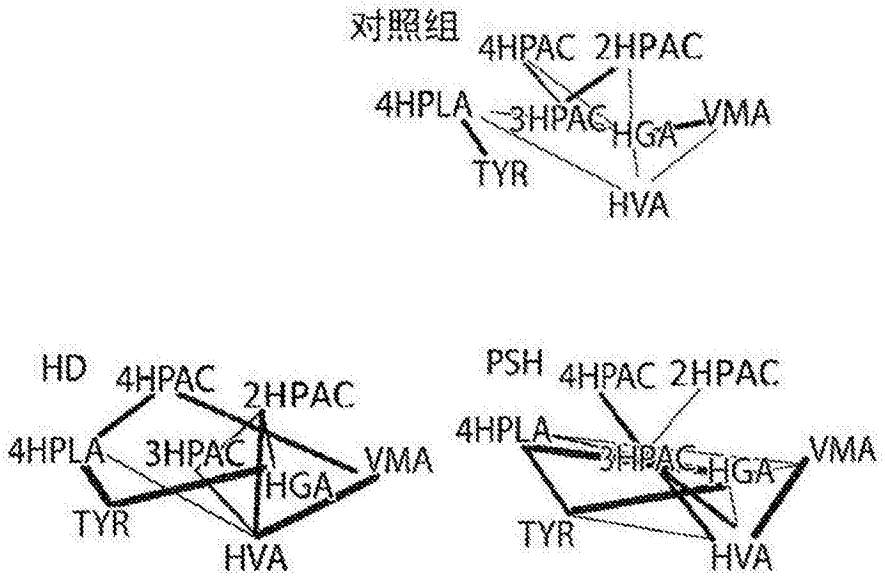

HD
MET
ILA
13AA
TRP
5HTP
5HT
PXAN
NMTRP
3OHKY
5HIAA
HX
XANT
13PA
KYN
3OHAN
XAN
GR
URIC
4HPAC
2HPAC
A TOCO
4HPLA
3HPAC
HGA
VMA
G TOCO
RNAo
RNAm
TYR
HVA
DNAo–DNAm

图 11



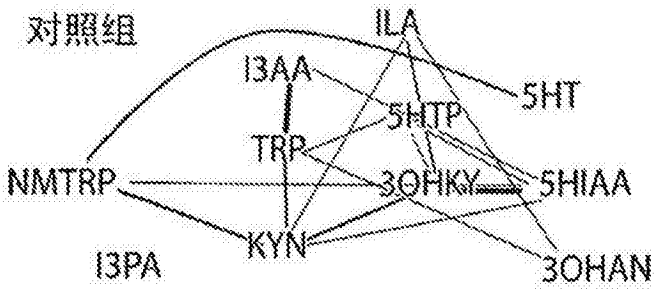
嘌呤途径的相关网络

图 12



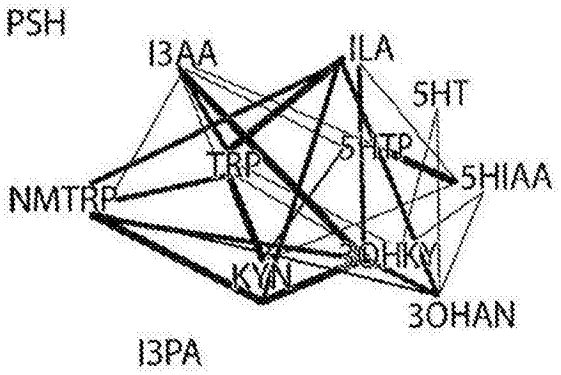
酪氨酸途径的相关网络

图 13



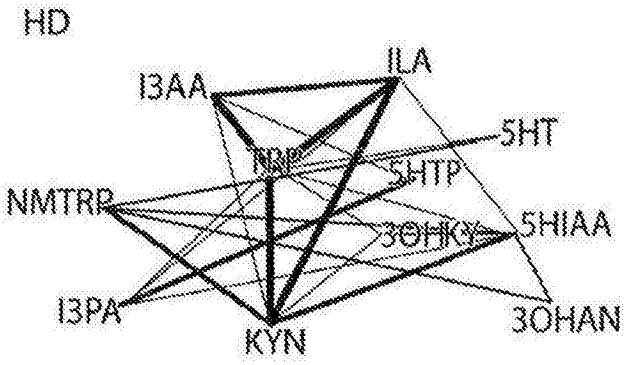
对照组的色氨酸途径的相关网络

图 14A



在HD症状前的
色氨酸的相关网络

图 14B



在HD中的色氨酸网络
的相关网络

图 14C

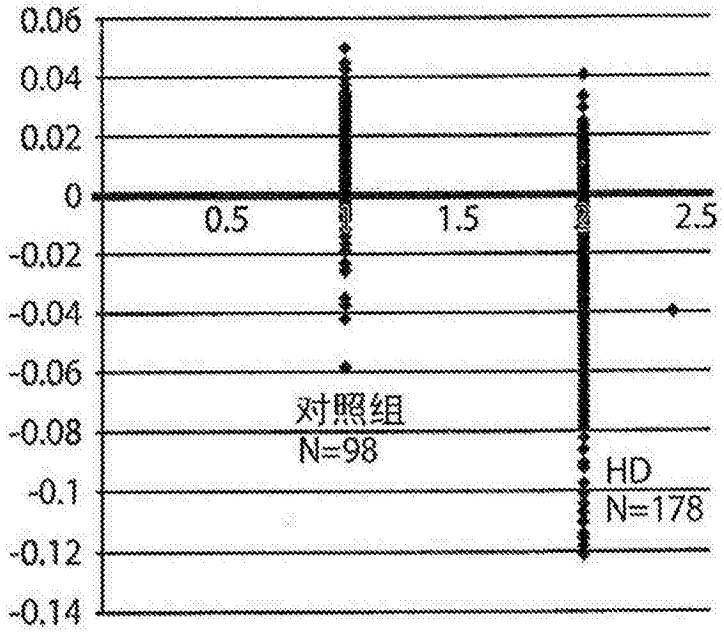


图 15

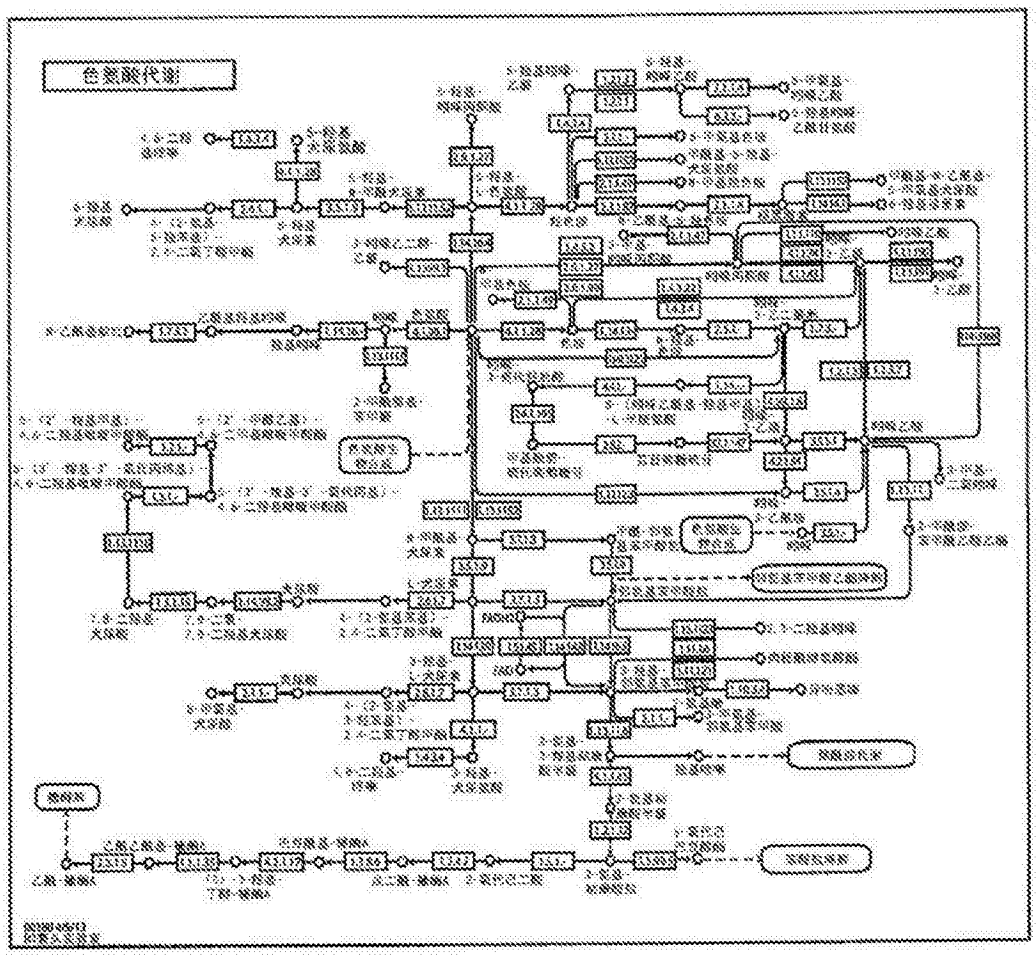


图 16