
Proteomes：鼻子可能是大脑的“预警系统”？嗅觉蛋白质组学的新发现

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42490.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Proteomes：鼻子可能是大脑的“预警系统”？嗅觉蛋白质组学的新发现。 论文标题：Proteoform Analysis of the Human Olfactory System: A Window into Neurodegenerative Diseases

论文链接：<https://www.mdpi.com/2227-7382/12/1/9>

期刊名：Proteomes

期刊主页：<https://www.mdpi.com/journal/proteomes>

你有没有注意过，身边有些长辈会突然说我最近闻不到味道了？

很多人觉得这没什么——人老了，嗅觉减退是正常的。但你可能不知道，嗅觉失灵，有时候是大脑在发出求救信号。

阿尔茨海默病、帕金森病——这些让人闻之色变的神经退行性疾病，最早的症状之一就是嗅觉下降，甚至比记忆力减退还要早几年出现。Proteomes 发表的一篇综述，从蛋白质组学角度系统梳理了嗅觉系统与神经退行性疾病之间的分子联系。

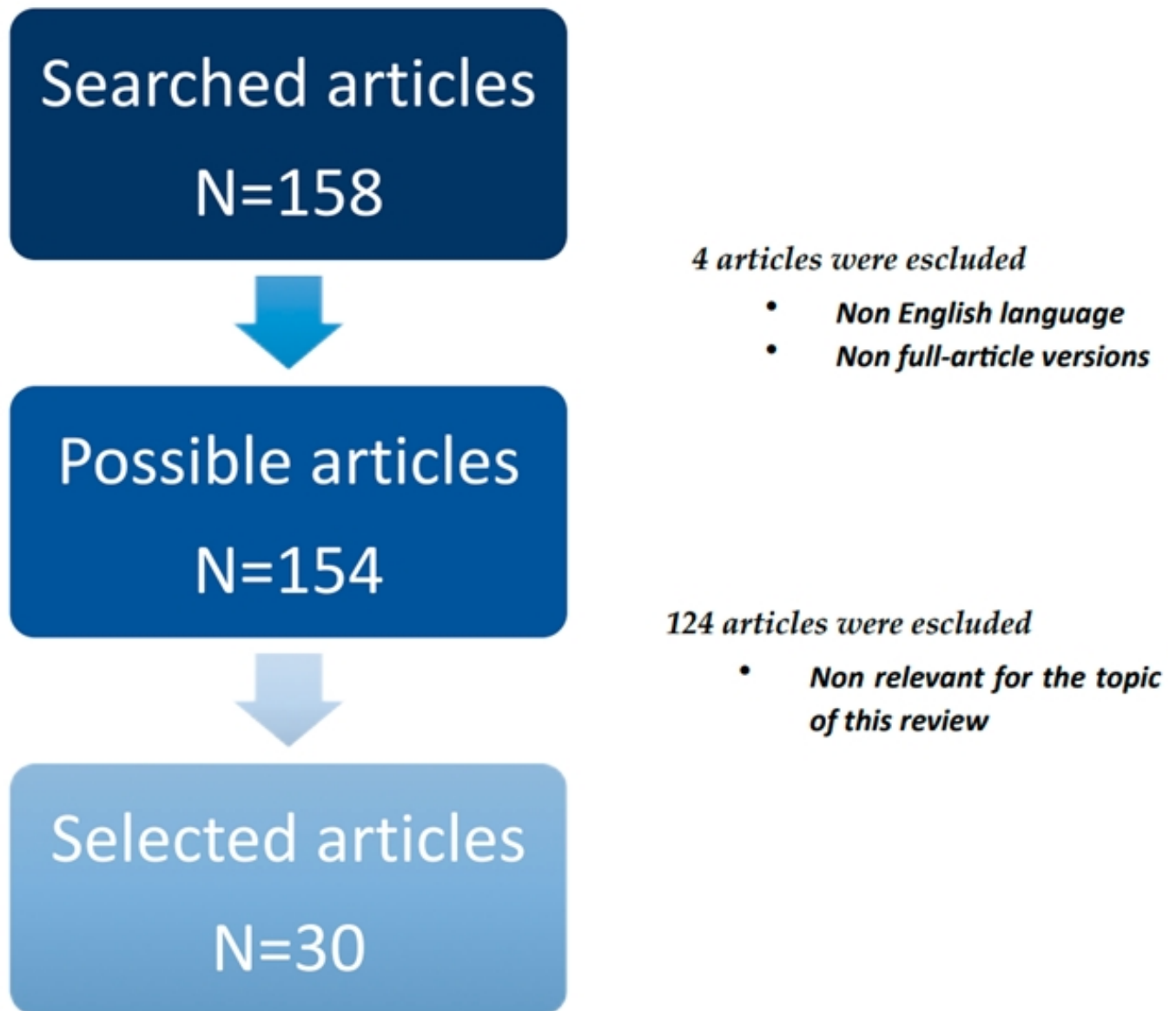


图1. 文章筛选流程图。

一、鼻子为何能预告大脑疾病？

嗅觉是唯一一个不需要经过丘脑中转、直接投射到大脑皮层的感觉系统。嗅觉通路从嗅球出发，直接连接到与学习、记忆密切相关的内嗅皮层和海马体——而这些区域，恰恰是阿尔茨海默病最早出现病变的地方。

解剖学上的直达通道，意味着嗅觉系统比身体其他部位更容易暴露大脑的早期病理变化。在阿尔茨海默病的 Braak 分期中，神经纤维缠结最早出现在内嗅皮层，随后才扩散。这也解释了为什么患者出现明显记忆障碍前的数年甚至十数年，嗅觉功能就可能已经受损。

因此，嗅觉系统被称为窥探大脑的窗户——通过研究嗅觉通路中的蛋白质变化，或许能在疾病出现临床症状之前，捕捉到大脑病变的蛛丝马迹。

二、嗅觉通路中藏着哪些关键蛋白？

研究者通过质谱分析，鉴定了人类嗅球和嗅觉通路中超过6000种蛋白质，涉及嗅觉感知、细胞黏附、GPCR活性等多种功能。

一个值得关注的例子是 PITHD1 蛋白。它最初功能尚不明确，属于暗蛋白质组的一部分。研究发现，PITHD1 能刺激嗅觉神经上皮细胞分泌 IL-6 等促炎细胞因子。更重要的是，PITHD1 在阿尔茨海默病患者嗅觉通路中的表达显著高于健康对照组，但在帕金森病患者中没有观察到同样变化。这一差异提示，PITHD1 可能特异性地参与了阿尔茨海默病相关的嗅觉功能障碍。

三、蛋白质组学发现了什么？

蛋白质变体分析是理解嗅觉与神经退行性疾病关联的重要工具：

- 嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）：唯一在阿尔茨海默病、帕金森病、混合性痴呆和肌萎缩侧索硬化中均过表达的蛋白质
- 表皮生长因子受体（EGFR）：在阿尔茨海默病和混合性痴呆患者的嗅球中表达显著增加
- 线粒体 prohibitin 复合物（Phb1/Phb2）：在阿尔茨海默病进展中呈现阶段性变化——早期可能参与代偿，晚期功能丧失

此外，蛋白质组学也发现了明显的性别差异：帕金森病女性患者嗅球中检测到198个差异表达蛋白，男性中为95个，两者共同变化的仅有20个。

表1. 各神经退行性疾病中嗅觉通路相关的蛋白/通路变化汇总。粗体表示该蛋白/通路在相应疾病中上调；粗体加下划线表示下调；粗体斜体表示部分下调。红色标注表示仅见于阿尔茨海默病和混合性痴呆；绿色标注表示仅见于阿尔茨海默病、额颞叶痴呆和帕金森病/路易体痴呆；紫色标注表示阿尔茨海默病和路易体痴呆共有。

Neurodegenerative Diseases	Single Proteins/Pathway Alterations
Alzheimer disease	PNP, NCAM2, LY6H, COL6A3, PRDX6, EGFR , SREBF1, NFMUE1, STAT3, p38, MAPK, PDK1, PKC, Phb2
Fronto-Temporal Dementia	MAPK, CAMKII, PKC
PSP	SEK1/MKK4, SAPK
FTLD-TDP43	PDK1, NMYC, Phb1
Lewy-type α-synucleinopathies	
PD	PNP, NCAM2, LY6H, COL6A3, PRDX6, ERK1/2, MKK3/6, PDK1/PKC , HDAC1, CIITA, MYC, CDC5L, USF, PTF1β
LBD	AKT/MAPK/SEK1/p38 MAPK
Mixed dementia	PNP, NCAM2, LY6H, COL6A3, PRDX6, EGFR, Phb2 , LRP-1, NFIC, ARF3, NOTCH3
Amyotrophic lateral sclerosis	PNP, NCAM2, LY6H, COL6A3, PRDX6 , OMP, GFAP, Bcl-xL, IL-18

四、未来方向：非侵入性诊断

嗅觉蛋白质组学目前最大的局限是：大多数研究依赖尸检组织样本。但未来正在改变——研究者正在探索通过鼻拭子、唾液、血液等非侵入性手段检测嗅觉通路相关蛋白质。

其中，鼻拭子结合种子扩增技术，已经能在极低水平样本中检测到错误折叠的 α -突触核蛋白和tau蛋白——这两种蛋白分别是帕金森病和阿尔茨海默病的核心病理标志物。

综述作者提出了一个值得期待的前景：

血液、唾液和黏液分析是研究嗅觉系统蛋白质变体谱的重要生物样本来源。我们认为，将蛋白质变体水平的蛋白质组学研究、系统生物学和人工智能相结合，以基于生物流体的嗅觉系统为窗口，可能是更好地理解整个神经系统及其退行性疾病的大门。

换句话说，未来或许只需要一根鼻拭子或一滴血，就能在出现认知症状之前，预判大脑是否存在神经退行性病变的风险。

五、延伸阅读

如果您对神经系统蛋白质组学感兴趣，以下两篇文章也值得一读：

1：神经颗粒素——轻中度脑损伤的突触生物标志物

<https://www.mdpi.com/2227-7382/13/3/46>

Mavroudis, I.; Petridis, F.; Karantali, E.; Kazis, D. Neurogranin as a Synaptic Biomarker in Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Diagnostic and Pathophysiological Evidence. *Proteomes* 2025, 13, 46.

神经颗粒素是突触可塑性相关的关键蛋白。该研究系统分析6项相关证据发现，脑损伤急性期血清神经颗粒素升高，提示可作为早期诊断标志物；慢性期外泌体中神经颗粒素降低，提示持续的突触功能障碍。但现有研究存在样本类型、时间点、混杂因素控制等方面的差异，亟需标准化方案和蛋白质变体分析来进一步验证其临床价值。

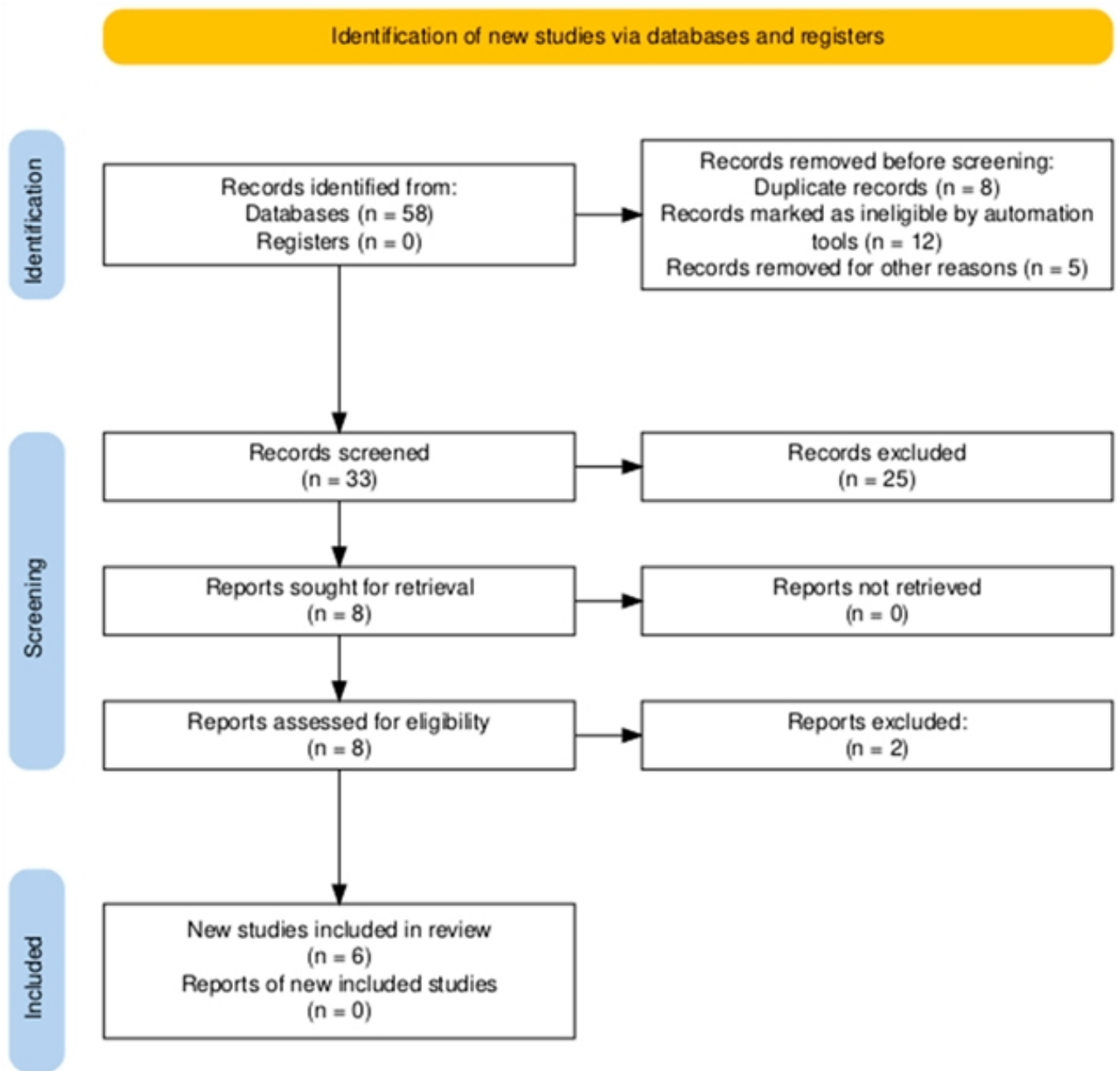


图1. PRISMA流程图。

2：神经serpin缺陷小鼠脑和视网膜的定量蛋白质组学

<https://www.mdpi.com/2227-7382/12/1/7>

Mirshahvaladi, S.; Chitranshi, N.; Amirkhani, A.; Rajput, R.; Basavarajappa, D.; Vander Wall, R.; Pascovici, D.; Godinez, A.; Galliciotti, G.; Paulo, J.A.; et al. Quantitative Proteomics Reveal Region-Specific Alterations in Neuroserpin-Deficient Mouse Brain and Retina: Insights into Serpin1 Function. *Proteomes* 2024, 12, 7.

神经serpin是中枢神经系统的丝氨酸蛋白酶抑制剂，具有神经保护作用。该研究利用TMT定量蛋白质组学分析了神经serpin敲除小鼠五个脑区，发现不同脑区变化差异显著：视觉皮层有697个差

异蛋白，而视网膜仅39个。通路分析揭示了视觉感知、凋亡、谷氨酸受体激活等区域特异性变化。Western blot验证确认了tau蛋白在额叶皮层和视觉皮层中上调，提示神经serpin可能是tau蛋白表达的潜在调控因子。

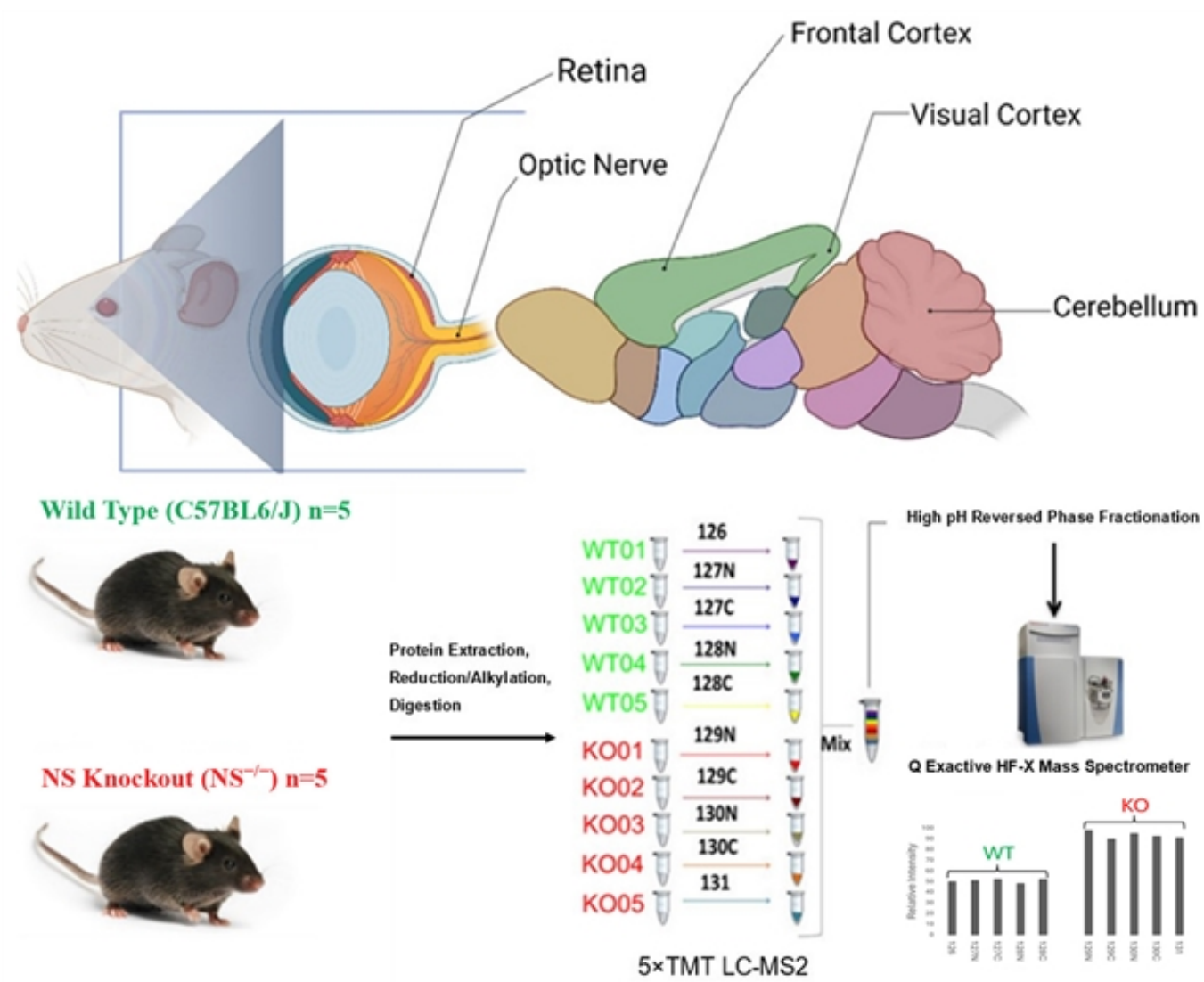


图1. 实验设计流程图。

期刊介绍

主编：

Prof. Dr. Jens R. Coorssen, Institute for Globally Distributed Open Research and Education (IGDORE), St. Catharines, ON L2M 4X2, Canada;

Matthew P. Padula, School of Life Sciences and Proteomics Core Facility, Faculty of Science, The University of Technology Sydney, Ultimo 2007, Australia

Proteomes (ISSN 2227-7382) 专注于蛋白质组分析的各个方面，特别关注蛋白质组在蛋白质形式

(proteoforms)、功能性生物学单元以及标准氨基酸序列水平上的表征和定量，目前已被ESCI (Web of Science)、Scopus、PubMed等数据库收录。

2025 Impact Factor: 4.3

2025 CiteScore: 6.4

Time to First Decision: 27.9 Days

Acceptance to Publication: 5.5 Days

来源：Proteomes

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发