

感染组学 (infectomics)

——对感染性疾病的总体性和综合性研究

黄胜和^{1,2)} 徐 铃^{1)*}

(¹南方医科大学分子生物学研究所, 广州 510515; ²Children's Hospital, Los Angeles, California 90027, USA)

摘要 在感染性疾病的范畴内, 目前急需一个能有效地、精确地和综合性地研究微生物感染的结构性和功能性基因组学和蛋白质组学(感染组学)的全面方法. 新的方法(如 DNA 和蛋白质微阵列)和传统方法(如分子克隆、PCR、基因敲除, 加进(knockin)和反义术等)的结合将有助于克服今天的困难. 在感染时, 微生物及其宿主的全部表型改变(感染组)均由微生物病原体及其宿主的基因组所编码, 并在特异的微生物-宿主相互作用时的某些环境条件下表达. 微生物及其宿主的全部药物反应(药理组)可用基因组或蛋白质组的方法检出. 分析基因型和表型或表达形式的全基因组方法将最终导致对微生物的发病机理、感染性疾病的快速诊断和控制感染的新策略的全面研究. 感染性疾病中最基本的问题是, 如何全面地和综合性地应用感染组学, 来了解微生物病原体及其宿主的相互作用.

关键词 感染组学, 感染组, 微生物感染, 基因组学

学科分类号 Q23

细菌性、病毒性、真菌性和寄生虫性病原体和这些病原体的产物所引起的感染性疾病, 迄今仍然是人类死亡和残废的主要原因之一, 每年全球可引起 1 700 万以上的新病例^[1,2]. 由于微生物的感染, 一些新的因素正成为医学上主要关心的问题. 这些包括以前未有记载的新感染性疾病的连续出现, 旧病原体的重新出现, 和病原体对抗微生物药物抗性的发展等. 此外, 老人和免疫缺陷病人的数目也越来越多, 他们易受非致病性微生物所引起的机会感染. 在 21 世纪更有对生物恐怖主义愈来愈大的关注. 然而基因组序列的获得和微阵列技术的发展能对解决这些医学上的主要问题提供总的、综合性的策略.

自从人类基因组计划完成了对人类基因组的测序后, 出现了诸如基因组学(genomics)、蛋白质组学(proteomics)、糖组学(glycomics)等新的学科. 这些“组学(omics)”是指对研究对象进行总体性与综合性研究. 感染组(infectome)是指当机体受到感染时所引起的基因型和表型的“组学”改变, 而这些改变必然是由致病微生物和宿主的基因组所编码, 并且包括了病原体及其感染的宿主体内的复制(基因)、转录(mRNA)、翻译(蛋白质)和翻译后修饰(例如糖基化和磷酸化)等水平上的变化. 所以, 感染组学(infectomics)就是对病原体感染的“组学”研究, 包括两个主要方面: 结构研究和功能研究. 最近曾用 DNA 微阵列作为全面监测这些基因型和

表型变化的主要高通量手段^[3,4]. 蛋白质和碳水化合物的微阵列作为阐明感染性疾病过程的手段有很大的潜力^[5,6].

1 微生物感染发病机理的感染组学研究

1.1 微生物病原体的基因组学

基因组学和蛋白质组学是用来研究微生物感染发病机理的两个主要方法. 目前已有 59 种微生物的基因组序列被全部测出, 其中有 24 种是引起人类感染性疾病的微生物. 微生物的种类繁多, 作为人类病原体的仅是很少一部分. 在这些微生物发病机理的进化过程中, 基因的获得和丧失, 以及点突变是导致致病菌或共生菌出现和发展的主要因素. 因此, 在基因组上, 引起感染性疾病的致病菌必然与共生菌有其不同的特征.

1.1.1 致病岛(pathogenicity island, PAI): 获得基因并形成致病性. 在微生物毒力发展过程中, 常见有基因的获得. 这种为病原体的染色体所特有的区域称为致病岛(PAI). PAI 常为染色体上很大的区域(50~200 kb), 且常有和染色体的其他区域不同的 GC 含量. 在遗传上, PAIs 可能很不稳定, 这是由

*通讯联系人.

Tel: 020-61649178, E-mail: xuqian@fimmu.com

收稿日期: 2004-10-09, 接受日期: 2004-12-31

于其旁侧有重复序列或 IS 元件, 以及 tRNA 位点可作为它们整合和切出的靶点^[7]. PAIs 已在若干致病菌中发现, 包括致病性大肠杆菌、*Citrobacter freundii*、幽门螺杆菌、鼠伤寒沙门氏菌和 *Yersinia pestis*^[8]. 最近, 在脑膜炎性大肠杆菌中发现了一个 PAI, 含有 *ibeA*(GimA), 能进入血脑屏障(BBB)^[9]. GimA 除了 *ibeA* 之外, 还编码 14 个新的基因, 组成 4 个操纵子, *ptnIPKC*, *cglDTEC*, *gcxKRCI* 和 *ibeRAT*.

1.1.2 黑洞(black holes): 基因的丧失和基因组的降解, 并获得致病性^[9]. 如前所述, 基因组内加入 PAIs 是微生物转变为病原体的主要机制. 然而, 微生物毒力的发展往往是多因素的, 除了获得基因之外, 尚有其他机制可促使病原体的发生. 最近发现, 基因的丧失或基因组某个有关抑制毒力区域的丧失(即“黑洞”的形成)可以促使共生性微生物形成病原体. 例如, 志贺氏杆菌(细菌性痢疾的病原体)与其密切相关的共生菌 *E.coli* k-12 就在于前者的基因组中缺失某些能抑制毒力的基因. 赖氨酸脱羧酶(LDC)和 *OmpT* 均存在于 *E.coli* k-12 菌株中, 但不存在于志贺氏菌株中. 当将编码 LDC 和 *OmpT* 的基因 *cadA* 放入弗氏志贺氏菌 2a 中时, 毒力即减弱, 肠毒素的活性和细胞内散布均大为减少. 结核分支杆菌和尿道致病菌 *E.coli* 536 株中发现有很大的基因组缺失. 将著名的 *E.coli* 0157:H7 的 EDL933 株基因组与大肠杆菌 K12 的 MG1655 株相比较, 发现在后者中有 234K- 岛(0.53Mb), 而在前者中没有. 这些结果均指出, 微生物不但能获得毒力基因, 也能通过失去基因而转变成病原体.

1.1.3 微变异(基因内点突变和小的缺失或插入), 并产生致病性. 由于微变异而使无毒力基因产生基因多态性也能使共生菌株转变为病原体. 最近证明, 有若干毒力蛋白质与共生菌株的对应蛋白质有很高的同源性(90%以上)^[10]. 好几种细菌蛋白质均是如此(包括能使 *E.coli* K1 侵入脑中内皮细胞的蛋白质 *IbeeB*, *YijP*, *AslA*, *OmpA*). 多至 95% 以上的大肠杆菌分离株均表达 1 型的菌毛(伞, *fimbria*), 亦称为甘露糖敏感性(MS)菌毛. *FimH* 是一种 30 ku 的凝集素样蛋白质, 存在于 1 型菌毛的尖端, 负责大肠杆菌的 MS 黏性表型. 所有 *fimH* 等位基因均编码能介导与三甘露糖结构高水平结合的亚基^[10], 但是与单甘露糖残基的结合力在 *FimH* 的各种变异体中可相差 15 倍之多. 1 型菌毛的 *FimH* 凝集素遗传变异能将大肠杆菌的向性(tropism)转变为有泌尿毒

性的表型.

1.1.4 用感染组学方法研究发病机制. 微生物感染的发病机理可用感染组学方法来进行研究. 例如: 柯萨奇病毒 B3(CVB3) 是人类病毒性心肌炎的主要病原体. 在病毒感染早期, 宿主细胞的存活率和细胞凋亡的机制, 以及免疫过程均能影响心肌炎的进程和结果. McManus 等^[11]用感染组学的方法研究了病毒和宿主两者转录作用的改变, 即受 CVB3 感染的心脏有转录作用的上调和下调. 受病毒感染后, 有代谢性基因和线粒体基因的降低和信号基因的增高. 他们还发现细胞外与信号有关的激酶下游转录因子 *c-fos* 和 *c-jun* (这个通路与病毒的复制和发病机制是极其重要的) 的表达增高. 该作者认为他们的实验结果可以用新的生物信息学方法进行分析, 描绘出明晰的基因表达图谱, 并且能找出各种不同的、可能是很重要的基因表达事件.

1.2 对宿主防御系统基因组的影响

我们对宿主防御系统的了解还不够详细, 下文将总结数例人宿主防御系统因子.

1.2.1 先天性和获得性免疫. 对于昆虫类, 例如黑腹果蝇的先天性免疫遗传研究可以对人类提供一些线索. 果蝇, 像其他无脊椎动物一样, 完全依靠先天性免疫来对抗侵入的微生物, 而没有获得性免疫^[12]. 对一般的微生物产物, 例如内毒素和肽聚糖的检测乃是先天性防御系统的基本功能之一. 这些产物能被一类受体所识别, 这些受体称为模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs). 最近证明, 在其他动物体内也有编码同源性受体的基因大家族^[13]. 遗传研究证明, 在果蝇和哺乳动物中 Toll 信号系统都是对抗真菌和细菌免疫反应的重要介体. 通过果蝇和人的比较基因组分析, 迄今已发现了一族约 10 个相关的分子, 称为 Toll 样受体(TLR). TLR蛋白似乎代表了一族保守的先天性免疫识别受体. 在哺乳动物中, 它们的功能是作为 PRRs, 用以识别微生物成分. 许多细菌和真菌产物, 例如脂蛋白, 已证明是 TLR 的配体. TLRs 与细胞因子 IL-1 和 IL-18 的受体有很高的同源性. 而这些受体是和哺乳动物、昆虫、甚至植物中的保守信号途径相关连, 能引起细胞的激活, 从而刺激先天性免疫防御. TLRs 在炎症反应时也能识别所引起的内源性配体^[14].

与果蝇基因组不同的是人基因组中有编码特异性免疫的基因. 人基因组中含有 22 个 I 类和 22 个 II 类 MHC 抗原基因、114 个编码免疫球蛋白的

ORFs和 59 个编码关联免疫球蛋白受体的基因。

1.2.2 人和小鼠的遗传特征. 小鼠模型已被成功地应用于研究各种微生物感染的发病机制. 因为小鼠的繁殖率高, 传代的时间短, 这种动物模型在研究和鉴定调控宿主对重要病原体的反应最重要的遗传元件上是极为有用的^[15]. 在人和小鼠的许多基因顺序之间有紧密的同源性. 在许多染色体区域中很多相同的基因仍保持着相同的排列次序^[16]. 应用人的物理图数据和小鼠的遗传图进行比较, 可见在两个图上有 1 416 个位点小鼠 / 人的同源性. 已建立起 181 个保守的连锁群. 例如, 小鼠的天然抗性 - 相关性巨噬细胞蛋白质 1 (natural resistance-associated macrophage protein 1, Nramp1) 已被证明在抗分支杆菌感染的宿主抗性中起重要作用, 而 Nramp1 人的同源物(NRAMP1)亦已被克隆和鉴定. 小鼠 Nramp1 和人的 NRAMP1 有明显的序列同源性 (85%相同和 92%类似). 高度的序列同源性、在启动子区域中存在同源性调节元件、有类似的组织表达范型, 均提示 NRAMP1 在小鼠和人中有类似的功能^[15].

在微生物感染时, 不同的微生物病原体在同一宿主体内可引起不同的感染组(infectomes), 即使在同一宿主体内, 同一病原体在不同的组织中亦可引起不同的感染组. 感染组有不同的特征, 可借以研究微生物感染. 迄今, 我们对微生物感染的理解进展大都来自对一个或几个基因的分析. 如今, DNA 微阵列和蛋白质组分析已用来全面研究在一定环境条件下或在其宿主体内, 微生物的基因表达的模式.

2 感染组学在诊断学中的应用

鉴定微生物病原体的发病机制所用的传统诊断试验, 取决于能在实验室中获得、处理和分析该种微生物的技术. 这类方法的主要缺点在于缺乏对感染因子和宿主反应的全基因组的通盘考虑, 以及对某些微生物所必需的宿主环境条件的无知, 而这种环境条件是无法在实验室内复制的. 人和许多微生物基因组全部序列的获得使许多疾病的预防、预后和诊断发生了深刻的变化. 基因型和表型感染组均可用来鉴别不同的感染因子或不同的发病机制. 根据微生物病原体的基因组特征, 用基因型分析法即可提供检出和鉴定微生物病原体的可靠和精确的信息. DNA 微阵列可能是分析微生物病原体基因型的最好方法.

2.1 微生物病原体的感染组

实际上, 微生物感染的感染组是由微生物病原体及其宿主所编码的, 依赖于专一的微生物 - 宿主相互作用在一定的环境条件下表达, 故可用来作为指标以诊断特异的微生物病原体. 例如, 孕妇中, 多达 90%的原发性鼠弓形体感染不能用现有的方法检出, 因为现有方法完全根据血清学筛选试验和 PCR. 而在爱滋病人中, 鼠弓形体引起的脑内病灶往往是致死的重要原因. 目前急需对该病早期诊断以便给予有效的治疗. 如果进行二维电泳的蛋白质组分析, 在银染的凝胶(7 cm×8 cm)上大约可得到 300 个斑点. 将孕妇和患急性弓形体病的非孕妇, 以及有潜伏感染病人的血清样本进行比较免疫印迹分析, 则可见在 7 个斑点处的 7 个抗原证明是可能的诊断标记, 并可能有助于区分急性和潜伏性感染. 同样的方法亦曾用于鉴定幽门螺杆菌的抗原, 可能应用于诊断和治疗.

2.2 微生物病原体的基因型

基因型分析为检出和鉴定微生物病原体提供了更为可靠和准确的信息. 通常可应用编码 rRNAs 的大亚基和小亚基的基因. 广泛长距离 PCR (broad-range PCR) 技术已成功地用于自人静脉血中直接检出和鉴定真菌, 例如白色念珠菌. 广泛长距离 PCR-ELISA 技术被证明为灵敏和特异的方法, 用以检出下列疾病: 反应性关节炎、脑脊髓膜炎或与几种不同的细菌相关的其他疾病. 对于微生物病原体的基因型测定, 全基因组 DNA 微阵列技术可能是最有力的工具. 例如, 含有一组来自 16S rRNA 基因的 82 个多态性寡核苷酸的基因芯片, 已用来成功地准确鉴定各种分支杆菌, 表明本法在分子诊断学中有重要地位^[4]. 根据微生物病原体的基因组特征, 用基因型分析法即可提供检出和鉴定微生物病原体的可靠和精确的信息. DNA 微阵列可能是分析微生物病原体基因型的最好方法. 在取得愈来愈多的微生物基因组 DNA 微阵列后, 即可对微生物病原体进行全面的基因型分析, 这对诊断感染组学将是至关重要的. 微生物病原体库可以以 DNA 芯片的形式制作. 我国清华大学在这方面有很好的技术^[17]. 例如, 最近程京等^[18]提出, 用互补于靶 DNA 干扰链的阻断性寡核苷酸(blocking oligo), 可以大大改善芯片上靶 DNA 的杂交效率. 现已有市售的人类和好几种病原体 (白色念珠菌、幽门螺杆菌、脑膜炎双球菌、金黄色葡萄球菌和肺炎双球菌) 的 DNA 芯片可以买到. 最近已开发出诊断感

染性疾病用的抗原和碳水化合物的微阵列. 一个巨大的微生物抗原库, 其容量可包括最常见的病原体, 能够被固定在一块载玻片上(可多至 20 000 个点)^[9]. 预计用微阵列对感染组进行全面检测必然要比用传统方法更为有效和特异.

2.3 宿主的感染组

受病原体感染的宿主中, 感染组的改变, 包括 mRNA 和蛋白质的表达形式, 有固定的范型. 故这些感染组就可以用来区别不同的感染原和不同的致病机理. 宿主基因的表达方式就可以用作感染性疾病的诊断标志. DNA 和蛋白质微阵列技术使我们能获得细胞内基因表达形式的全面诊断信息. 例如, 人包皮成纤维细胞对鼠弓形体感染的反应可以用含有约 22 000 个基因的人 cDNA 微阵列进行检测. 可以预期, 对病原体引起宿主感染组的全面检测必然要比仅仅检测传统的炎症标志, 例如细胞因子, 更为特异得多.

3 感染组学在预防和治疗中的应用

微生物感染的发生、发展决定于宿主 - 微生物相互关系的性质. 这些关系包括宿主 - 病原体、宿主 - 共生菌和病原体 - 共生菌之间的相互关系. 这些相互关系的机能整体性 (holistic) 平衡对于我们的健康是必要的. 然而, 对这种平衡仍然知之甚少. 特别是, 我们很少注意共生性微生物可能对宿主的防御系统大有益处.

3.1 药理基因组学

人体对药物 (包括抗微生物疗法) 的反应有很高的异质性. 在药物的个体治疗中, 药物的转运和代谢、其靶细胞和细胞反应的途径都可以有变化. 所以一个将药理学和基因组学综合起来的新学科就应运而生. 应用包括基因组学和蛋白质组学新的全面的方法, 就可能检测和预计每个病人对最佳和个体化的药物治疗机能整体性的 (holistic) 药物反应性 (药物组, pharmacome). 例如, 用 DNA 微阵列来检测结核分支杆菌对抗结核药异烟肼 (能阻断真菌生物合成的药物) 的药理组^[9]. 异烟肼的药理组很独特, 其特征是能显著诱导编码脂肪酸生物合成酶的 5 个邻近基因. 其中一个基因, KasA 已知是异烟肼的靶, 故预计临近受到共调节的位点亦可能是新的抗结核药物的靶. 比较用药物治疗和未用药物的细胞基因表达形式可能揭示敏感和抗性的机制. 可见, 药理基因组学在药物的发展和感染性疾病的临床处理方面都有重要意义.

3.2 疫苗

用基因组方法寻找新疫苗的优点是此法不依靠对任何蛋白质功能的知识, 并且能进行全面的搜索. 例如, 应用脑膜炎双球菌血清型 B (NmB 株) 基因组来鉴定可能的候选疫苗. 首先用生物信息学分析法扫描其基因组, 寻找表面相关蛋白, 包括跨膜区、前导肽、已知表面蛋白质的同源物、脂蛋白标记、外膜锚定特征序列和宿主细胞结合区 (例如精氨酸 - 甘氨酸 - 天门冬氨酸 (RGD) 三肽) 等. 从总计 2 158 个 ORFs 中, 找到 7 个蛋白质作为疫苗候选物. 在所有 31 株受试的脑膜炎双球菌中, 这 7 个暴露于表面的蛋白质都是保守的, 目前这些疫苗候选物正进入临床前期试验. 用作结核分支杆菌、肺炎双球菌、*Porphyromonas gingivalis*、幽门螺杆菌新疫苗的全基因组搜索也已进行. 这些例子表明用全基因组分析和扫描的方法很有用.

3.3 反对生物恐怖主义

基于 DNA 的方法, 包括 DNA 疫苗和合成的免疫刺激性寡脱氧核苷酸 (ODN), 已被用来发展新的有效的病原体 - 特异性疫苗和能够激发宿主对生物恐怖剂抵抗力的免疫刺激剂. DNA 疫苗需要带有编码抗原基因的质粒, 且此基因的表达需受一个强有力的哺乳动物启动子的调节. 故 DNA 疫苗的缺点是制作费时过长. 要制作、试验和获得批准一个新疫苗可能要 10 年以上, 而突变的病原体却能在几个月之内绕过这样的疫苗的作用. 而免疫调节剂, 例如 ODN, 可以广泛地刺激先天性免疫系统, 从而加强宿主对生物恐怖剂的抵抗力. 已证明, ODN 能激发小鼠的免疫刺激. 此外, 基因疗法可以作为控制微生物感染, 包括生物恐怖剂引起的疾病的另外一种方法. 总之, 研究人和微生物的基因组资料将可为反对生物恐怖主义提供有力的武器.

3.4 正常菌群 (normal microflora) 和益生菌共生学 (probiotics): 研究和控制感染性疾病的生态学策略

从生到死, 我们都是和一个广大、复杂和动态的微生物集团 (菌群) 分享一个良好的共存状态中. 我们的大多数共生菌居住在我们的胃肠道 (GI) 中. 人体内存在着丰富的菌群丛, 有 500 种以上不同的细菌. 其中某些微生物有重要的健康功能, 包括刺激免疫系统、保护宿主免受细菌和病毒的侵犯以及帮助消化. 肠道的微菌丛对人的体内稳态是必需的, 在出生后即迅速地建立起来, 并在一生中保持相对稳定. 在内环境和来自食物的抗原和微生物

提出恒定的外部攻击之间, GI 黏膜提供了一个保护界面。

某些环境因素能引起正常菌丛的组成和作用发生改变。这些因素包括抗生素的应用、免疫抑制疗法、放疗、卫生和营养不平衡。因此, 进食有益的活菌可能提供给宿主免疫系统抵抗病原体的微生物刺激。这些常用的微生物包括乳酸杆菌和双歧杆菌 (*bifidobacterium*)。

3.5 寻找抗微生物药物的靶

基因组学和蛋白质组学的新进展提供了解决目前抗生素抗性危机的好机会, 并且大大地扩张了可能的抗微生物药物靶。全基因组 DNA 微阵列的分析可用来比较结核疫苗株 (BCG)、结核分支杆菌 H37Rv、幽门螺杆菌和甲氧西林 - 抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA) 变异株的基因组。这些资料提供了有关这些人体病原体进化的新信息和改进诊断及抗微生物剂的更合理途径。例如, MRSA 在临床上始终是一个棘手的问题, 因为它会在医院内感染, 并因为大多数 MRSA 菌株仅对万古霉素易感, 因此较难控制。MRSA 菌株的来源是一个有争议的问题。从 DNA 微阵列分析所得到的资料证明, MRSA 菌株是多次独立地发生的, 主要通过 *mec* 元件的侧向转移 (*lateral transfer*) 进入甲氧西林易感性的前体而产生。所以, 这个发现无疑解决了在金黄色葡萄球菌范畴内一个长期的争端^[20]。某些介导抗生素抗性的独立因子或蛋白质亦已被鉴定出来。这些病原体的微阵列资料无疑将能提供许多可能的抗微生物的靶标。在将来, 综合应用全基因组筛选和传统的筛选策略将为药物的发现提供革命性的变化。

综合基于基因组全面的方法和传统生物学方法的优点将能找到彻底战胜传染性疾病的途径。这包括: a. 对感染性疾病的发病机理、诊断、预防和治疗微生物和宿主感染组进行全面检测和综合性的分析; b. 分析微生物和人的基因以发现和发展新的抗微生物药物和疫苗, 并解决现代的抗生素危机; c. 充分进行菌群, 益生菌和共生学的研究, 作为抗感染性疾病的生态学方法。

参 考 文 献

- Fauci A S. Infectious diseases: consideration for the twenty-first century. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2001, **32** (5): 675~685
- McClane B A, Mietzner T A. *Microbial pathogenesis: A Principles-Orientated Approach*. France: Fence Creek Publishing, 1999. 1~5
- Huang S H, Triche T, Jong A Y. Infectomics: genomics and proteomics of microbial infections. *Functional Integrative Genomics*. 2002, **1** (6): 331~344
- Cummings C A, Relman D A. Using DNA microarrays to study host-microbe interactions. *Emerging Infectious Diseases*, 2000, **6** (5): 513~525
- Wang D, Liu S, Trummer B J, *et al.* Carbohydrate microarrays for the recognition of cross-reactive molecular markers of microbes and host cells. *Nature Biotechnology*, 2002, **20** (3): 275~281
- Walter G, Bussow K, Lucking A, *et al.* High throughput protein arrays . prospects for molecular diagnostics. *Trends in Molecular Medicine*. 2002, **8** (6): 250~253
- Ochman H, Moran N A. Genes lost and genes found: evolution of bacterial pathogenesis and symbiosis. *Science*, 2000, **292** (5519): 1096~1099
- Huang S H, Jong A. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood brain barrier. *Cell Microbiol*, 2001, **3** (5): 277~287
- Maurelli A T, Fernandez R E, Bloch C A, *et al.* "Black holes" and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (7): 3943~3948
- Sokurenko E V, Chesnokova V, Dykhuizen D E, *et al.* Pathogenic adaptation of *Escherichia coli* by natural variation of the FimH adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 8922~8926
- McManus B M, Yanagawa B, Rezai N, *et al.* Genetic determinants of coxsackievirus B3 pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, **975**: 169~179
- Medzhitov R, Janeway C A. Self-defense: the fruit fly style. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (2): 429~430
- Rubin G M, Yandell M D, Wortman J R, *et al.* Comparative genomics of the eukaryotes. *Science*, 2000, **287** (5461): 2204~2215
- Aravind L, Dixit V M, Koonin E V. Apoptotic molecular machinery vastly increased complexity in vertebrates revealed by genomic comparisons. *Science*, 2001, **291** (5507): 1279~1284
- Qureshi S T, Skamene E, Malo D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis*, 1999, **5** (1): 36~47
- Peltonen L, Mckusik V A. Genomic and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*, 2001, **291** (5507): 1224~1229
- 许俊泉, 贺学忠, 周玉祥, 等. 生物芯片技术的发展与应用. *科学通报*, 1999, **44**: 24
- Xu J Q, He X Z, Zhou Y X, *et al.* *Sci Bull*, 1999, **44**: 24
- Tao S C, Gao H F, Cao F, *et al.* Blocking oligo-a novel approach for improving chip-based DNA hybridization efficiency. *Mol Cell Probes*, 2003, **1**(4): 197~202
- Wilson M, DeRisi J, Kristensen H H, *et al.* Exploring drug-induced alterations in gene expression in *Mycobacterium tuberculosis* by microarray hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(22): 12833~12838
- Fitzgerald J R, Sturdevant D E, Mackie S M, *et al.* Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: in-sights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (15): 8821~8826

Infectomics: The Global and Integrative Study of Infectious Diseases

HUANG Sheng-He^{1,2)}, XU Qian^{1)*}

⁽¹⁾*Institute of Molecular Biology, The Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;*

⁽²⁾*Children's Hospital, Los Angeles, California 90027, USA)*

Abstract In the field of infectious diseases there is an urgent need for global researches that can efficiently, precisely and integratively study structural and functional genomics and proteomics of microbial infection (infectomics). The combination of new (e.g. DNA and protein microarrays) and traditional approaches (e.g. cloning, PCR, gene knockin and knockout, and antisense) will help overcome the challenges we are facing today. It was assumed that the global phenotypic changes (infectomes) in microbes and their host during infections are encoded by the genomes of microbial pathogens and their hosts, expressed in certain environmental conditions devoted to specific microbe-host interactions. Global drug responses (pharmacomes) in microbes and their host can be detected by genomic and proteomic approaches. Genome-wide approaches to genotyping and phenotyping or expression profiling will eventually lead to global dissection of microbial pathogenesis, efficient and rapid diagnosis of infectious diseases, and the development of novel strategies to control infections. The key fundamental issue of infectious diseases is how to globally and integratively understand the interactions between microbial pathogens and their hosts by using infectomics

Key words infectomics, infectome microbial infection, genomics

*Corresponding author . Tel: 86-20-61649178, E-mail: xuqian@fimmu.com

Received: October 9, 2004 Accepted: December 31, 2004