在 Open Targets 中分离遗传学与蛋白质证据：一项可审计的重新排序研究

Ye Ye独立研究者组
约州纽约市，美国 电子
邮箱：
yy4820@nyu.edu

arXiv:2611.29978v1 [q-bio.GN] 23 Nov 2026

摘要——**生物医学靶点排名平台会综合遗传学、文献、实验性证据、可成药性和临床先例，因为每一类信息都对靶点发现有所帮助。然而，对于“哪些基因具有疾病风险或病因学的直接证据”这类更具体的问题，单一整合分数往往不便重复使用。我们在阿尔茨海默病（AD）和帕金森病（PD）的 Open Targets 关联中考察了这一问题。遗传学关联证据和蛋白质导向证据分别在独立通道中评分，并仅在最后进行融合。在 AD 中，Open Targets 总体前20名包含 7 个具有遗传学支持的人工整理基因和 10 个有症状药理学对照；默认的后期融合包含 15 个人工整理的基因，且不含有症状对照。在 PD 中，后期融合保留了 13 个人工整理的基因，并移除了平台前20名中存在的 5 个有症状对照。仅基于遗传学的排名达到了相近的人工整理召回率（AD 中 14 个基因，PD 中 13 个基因），因此，相对于平台评分，大部分提升来自对遗传学证据的强调；蛋白质通道主要增加了候选名单中的可开发靶点数量（AD 中从 9 个增至 12 个，PD 中从 8 个增至 10 个），同时没有重新纳入有症状对照。在融合权重为 0.35 至 0.75、调整蛋白质通道权重以及改变规则阈值的情况下，这些结果均保持稳定。可选的排名后规则会进一步降低 ACHE 和 GRIN1 等临床证据高但遗传学证据低的靶标排名，同时不改变前20名人工整理召回率。该流程具有确定性，并使用公开的 Open Targets 字段。由于组成分数仍然可用，因此可以检查单个排名变化，并根据同一数据快照复现该排名。**

索引词—**可信生物医学发现、靶标优先级排序、Open Targets、可解释性、可复现性**

I. 引言

Open Targets 汇集了全基因组关联、文献、表达、动物模型、可成药性和临床证据，用于评估靶点–疾病对 [1], [2]。所得总体评分有助于广泛探索靶标，但其解读取决于所提出的问题。尤其是，较高的整合分数不一定等同于对疾病风险或病因学的有力遗传学支持。

阿尔茨海默病是一个简单的例子。APP、PSEN1、PSEN2、APOE 和 TREM2 有大量遗传学支持 [3]–[5]。相比之下，胆碱酯酶和 NMDA 受体之所以引人注目，是因为它们是已确立的药理学机制。它们是重要的治疗靶点，但较强的临床证据或可成药性证据本身并不能使其成为疾病病因学的有力候选靶点。如果将这些证据类型压缩为一个标量，用户便无法再判断较高的排名究竟源于遗传学、临床优先级还是成药性。

我们将此视为一个证据整合问题。与遗传学相关的证据和蛋白质导向证据分别评分，保留二者之间的分歧，并且仅在最终评分步骤中合并这两个通道。我们还测试了一条简明、明确的排名后规则，适用于临床证据强但遗传学证据弱的靶标。Open Targets 总体评分仍作为基线，而非本方法意图取代的对象。为了实现可信的生物医学人工智能，我们旨在构建一种可供检查其证据来源、且可根据相同输入重新生成结果的排序。

本研究在阿尔茨海默病（AD）上采用确定性的双通道重新排序方法，然后在症状相关药理学有所不同的帕金森病（PD）上重复相同流程。我们报告组成分数、多个融合权重、排名变化，以及整理后的评估集的局限性。该设置有意保持简单：核心问题是，在不完全舍弃非遗传学证据的情况下，分开保留不同证据类型是否能让遗传学导向候选清单更易于检查。我们不学习靶点标签，也不训练预测器，并同时以平台排名和仅基于遗传学的排名进行评估。本研究的贡献在于提出一种可复现的证据核算流程，而不是声称具有更优的因果

靶点发现。

II. 相关工作与定位

Open Targets 广泛整合了遗传学、实验、文献、可成药性和临床证据，用于治疗靶点识别 [1], [2]。其总体关联分数有意设计得较为宽泛。我们考察的是一个更窄的用例：将这一宽泛分数重新用于遗传学导向排序。

以遗传学为先导的靶点识别长期以来受到以下观察结果的推动：具有人类遗传学支持的靶标，其临床成功率更高 [7]–[9]。对于神经退行性疾病，关联研究和罕见变异发现已经产生了一批证据充分的风险基因，包括 AD 中的 TREM2 以及许多小胶质细胞或内溶酶体基因 [5], [6], ，还有 PD 中的孟德尔遗传或高置信度风险基因 [13]。这些研究为我们的人工整理评估集提供了依据，但并未提供完整的金标准。

基于网络的靶标与药物优先级排序，为区分疾病生物学与既有药理学提供了一个相关视角。Emig 等人整合疾病网络与药物网络进行靶点预测 [10], ，而 Guney 等人

已获 2026年 IEEE 生物信息学与生物医学国际会议（BIBM）TrustAI-BioD 研讨会接收。本文为作者已获接收的稿件。© 2026 IEEE。允许个人使用本材料。对于所有其他用途，包括出于广告或宣传目的重新印刷/再出版本材料、创作新的汇编作品、转售或重新分发至服务器或列表，以及在其他作品中重复使用本作品的任何受版权保护的组成部分，均须获得 IEEE 的许可。

则利用网络邻近性区分缓解症状的药物效应与疾病相关的药物效应，并针对帕金森病明确讨论了这一问题 [11]。我们的分析仅使用 Open Targets 已公开的数据类型分数。因此，它的表达能力不如网络模型，但也让每个证据渠道的贡献一目了然。

仅基于遗传学的基因优先级排序是另一个比较基准。例如，位点到基因模型会为全基因组关联研究位点 [12]，分配可能的因果基因，而 Open Targets 会将结果作为其遗传关联证据的一部分呈现。我们的方法与现有优先级排序方法有三点不同。第一，它不会根据临床结局或训练标签学习权重；每个权重和阈值都明确列出，用户可以进行调整。第二，它将遗传学证据与蛋白质导向证据保留为分开报告的通道，而不是返回单一的整合评分或学习得到的评分。第三，它针对一项明确陈述的任务，即提名具有遗传学支持、与疾病病因学相关的基因，并依据为该任务定义的对照组进行评估。因此，仅基于遗传学的排名是最直接的基线，我们也将其与融合排序一并报告。

III. 问题设定

令 $\mathcal{G}_d$ 为 Open Targets 上与疾病 d 相关的靶标，并按平台总体评分截取排名前 150 个。每个基因 $g \in \mathcal{G}_d$ 都有数据类型分数 $s_\tau(g) \in [0,1]$，涵盖遗传关联、遗传学相关文献、一般文献、RNA表达、动物模型、临床证据及相关证据类型，并带有二元可成药性标记。

我们考虑一项范围狭窄的任务：重新排列该平台候选名单，使已获得确立的疾病遗传学支持的基因排在前面，而主要因症状性药理学而受到关注的基因排在后面。后者并非“错误的”药物靶点。它们可作为一种常见任务不匹配的对照：将治疗相关性解读为疾病病因学证据。

我们预先定义了两个评估集，其依据是综述和疾病遗传学文献，而不是下文所使用的排序分数。

a) 人工整理的遗传学证据支持基因：对于阿尔茨海默病，我们使用24个具有趋同遗传学支持的基因：APP、PSEN1、PSEN2、APOE、TREM2、SORL1、CLU、CR1、PI-CALM、BIN1、ABCA7、ADAM10、CD33、SPI1、PLCG2、MS4A4A、MS4A6A、EPHA1、CD2AP、INPP5D、ACE、GRN、TMEM106B、ABI3 [3]，[5]，[6]。其中，21个基因位于前150位评估范围内。对于帕金森病，我们使用孟德尔遗传
以及高置信度风险基因（SNCA、LRRK2、GBA1、PRKN、PINK1、PARK7、VPS35、ATP13A2、DNAJC6、SYNJ1、FBXO7、PLA2G6、MAPT、VPS13C、CHCHD2）；全部 15 个都位于前 150 [13]。

b) 症状性药理学对照：对于阿尔茨海默病，我们使用 ACHE、BCHE、GRIN1/2A/2B/2C/2D/3A/3B、SLC6A3 和 SLC6A2（n=11，均属于评估范围）。对于帕金森病，我们使用 DRD1/2/3、SLC6A3、COMT、MAOA/B、DDC、ADORA2A、HTR2A，以及在评估范围内存在时的 GRIN1/2B（n=10 ）。这些蛋白质是合理的治疗

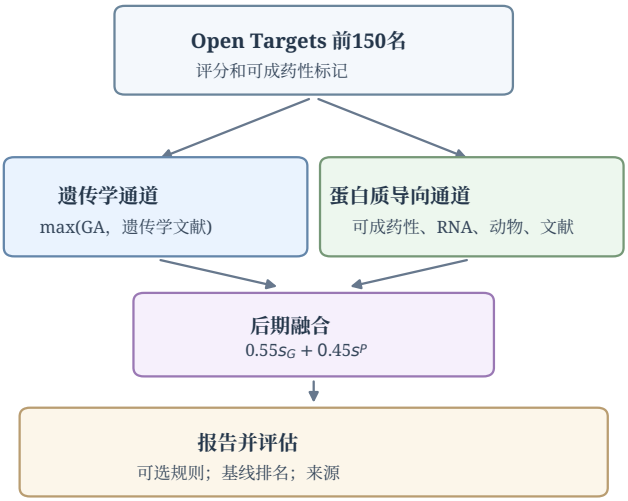

图 1。工作流程。证据被分为两个通道，分别进行评分，并仅在最后进行融合；可选规则在融合后应用。两个通道的得分均与最终排序一同报告，并与平台基线和仅遗传学基线进行比较。不训练模型。

机制。它们仅作为上述遗传学导向的候选提名任务的对照。

整理后的集合并不完整，不应将其视为穷尽性的因果标签。尽管 MPO、HFE 和 ACE 等基因在某些排序中位居前列，其生物学作用仍存在争议。由于正向列表是依据遗传学证据定义的，因此强调遗传学评分的方法天然契合评估标准；相较于广义平台评分所取得的提升有一部分是预期之中的，不能作为疾病因果关系的独立佐证。因此，我们报告简单的前-k 项计数、平均排名和基于排名的 AUROC，而不将其视为封闭式分类基准。

IV. 方法

图 1 总结了该流程。

A. 分离的证据通道

遗传学通道为

$$s_{\mathrm{G}}(g) = \max\left(s_{\mathrm{ga}}(g),\, s_{\mathrm{gl}}(g)\right), \tag{1}$$

其中，s_{ga} 和 s_{gl} 分别是 Open Targets 的遗传关联评分和遗传学相关文献评分。我们取最大值而非平均值，以免稀疏的次要通道削弱强关联证据。

蛋白质导向通道不会重复使用 Open Targets 原始通路评分。在 AD 数据中，该字段主要由少数细胞周期蛋白依赖性激酶和线粒体基因主导，无法帮助区分各评估组。因此，我们改为定义

$$\begin{aligned} s_{\mathrm{P}}(g) = {} & 0.35\, t(g) + 0.25\, s_{\mathrm{rna}}(g) \\ & + 0.20\, s_{\mathrm{an}}(g) + 0.20 \min\left(s_{\mathrm{lit}}(g), 0.9\right). \end{aligned} \tag{2}$$

其中， $t(g) \in [0,1]$ 是由可成药性标记（已获批药物、临床阶段、配体结合结构、高质量结合口袋或配体、可成药家族，以及抗体可成药性）构成的饱和求和。文献项的上限设为0.9，以避免仅凭引用量就使通道达到饱和。权重是固定的启发式设定，而非拟合所得的数值。可成药性所占权重最大，因为它是最能体现蛋白质层面可成药性的组成部分；RNA表达、动物模型和文献则是范围更广的信号，因此赋予它们较小且相近的权重。该通道是蛋白质导向的替代指标，并非直接的蛋白质组学测量；我们不声称这些数值是最优的。第VI-E节表明，结果并不取决于这些具体数值。

B. 后期融合

默认融合分数为

$$s_{\mathrm{F}}(g) = 0.55\, s_{\mathrm{G}}(g) + 0.45\, s_{\mathrm{P}}(g). \tag{3}$$

各通道在融合前分别进行评分。这保留了来源信息：对于任何排名靠前的靶标，读者都可以看出其排名主要源于遗传学、蛋白质方向，还是同时获得了两者的支持。默认设置使分数略微偏向遗传学，这与任务要求一致，同时也为蛋白质通道保留了相当大的权重。选择该设置并不是因为它表现最佳：等权重会得到更高的 AD人工整理计数。我们还报告了等权重（0.5，0.5）、遗传学加权（0.7，0.3）和蛋白质加权（0.3，0.7），以及第VI-E节中的完整权重扫描。

C. 明确的排名后规则

我们对融合分数应用三条明确规则：

1）临床证据高而遗传学较弱（$s_{\mathrm{clin}} \geq 0.8$和 $s_{\mathrm{G}} < 0.25$）$\Rightarrow$ 乘以 0.35；2）遗传学证据强但蛋白质支持较少（$s_{\mathrm{G}} \geq 0.45$和 $s_{\mathrm{P}} < 0.12$） $\Rightarrow$ 乘以 0.85；3）没有遗传学证据但具有蛋白质/文献支持（$s_{\mathrm{P}} \geq 0.45$、$s_{\mathrm{G}} < 0.15$、 $s_{\mathrm{clin}} < 0.2$） $\Rightarrow$ 乘以 0.7。

第一条规则针对我们关注的任务不匹配问题。其余两条则避免规则演变为隐含的“仅遗传学”政策。这些阈值依据分数的含义设定，而非为了拟合评估集。临床分数至少为0.8，表示该适应症具有强临床优先级； $s_{\mathrm{G}} < 0.25$ 低于评估中用于统计遗传学支持的 0.3 阈值；而 0.35 的乘数足以将此类靶标移出前20名，同时不会将其删除。规则 2 和规则 3 对单侧证据施加较轻的惩罚（0.85 和 0.70），其截断值同样属于筛选启发式规则，而非经过验证的决策边界。在这两种疾病中，规则 1 仅适用于药理学靶标（阿尔茨海默病中有 11 个基因，帕金森病中有 34 个，主要为受体和离子通道），不适用于任何人工整理的基因。所有阈值和乘数均固定并明确报告；无需重新训练模型即可移除或修改这些参数，第 VI-E 节将对其进行调整。

D. 为什么将各通道分开

对于这项任务，可审计性源于保留不同证据来源之间的分歧。在阿尔茨海默病中，遗传学和蛋白质通道的前20名列表仅有六个基因重合。恰恰在这些存在分歧的案例中，单一整合分数最难以解读。保留组成分数，便能看出高排名反映的是疾病遗传学、可成药性、实验支持、既往临床应用，还是这些因素的某种组合。

V. 研究设计

我们于2026年9月18日从Open Targets平台 GraphQL API中检索了MONDO_0004975 的AD关联数据（前150行）。PD关联数据采用相同的查询结构，并使用MONDO_0005180。未使用患者层面数据。

我们比较了仅基于文献的排名（s_{lit}）、OpenTargets总分、单独的遗传关联、遗传学通道、蛋白质通道、四种融合权重，以及融合加排名后规则。在 k=20中，我们报告人工整理的遗传学证据支持基因数量、有症状对照数量，以及具有 $s_{\mathrm{G}} \geq 0.3$的基因数量。我们还报告每个评估集的基于排名的AUROC及其成员的平均排名。

评估范围以Open Targets前150名为条件。因此，这是一项重新排名实验，而不是全基因组靶标筛选。截断可能会排除那些在仅基于遗传学的查询下本应排名靠前的基因，因此结论仅限于这一预先选定的平台短名单内部的排序。

所有表格和图形均由确定性评分脚本根据缓存的GraphQL响应生成。缓存输入一旦固定，重复运行就会产生相同的排序；其中不存在随机训练步骤。缓存的JSON响应、生成的CSV文件和评分脚本均已公开提供（参见“数据与代码”）。

我们在每次比较中使用相同的已存储输入，并报告多种融合权重，而不是根据最佳AD结果选择某一设置。PD作为第二种疾病使用，其症状对照组不同，而不是作为泛化能力的留出估计。

VI. 结果

A. 阿尔茨海默病

表I总结了AD的排序。Open Targets总体评分将GRIN1排在第5位、ACHE排在第10位；其前20名条目中有10个是症状对照。仅基于文献的排名包含13个人工整理的基因和1个对照。遗传学通道找回了14个人工整理的基因，且没有症状对照，其中包括PSEN1、APP、CR1、PSEN2、APOE、TREM2、PLCG2、MS4A6A、EPHA1、BIN1、CD33和ADAM10。蛋白质通道即使移除通路字段后，仍将GRIN2B、GRIN1和ACHE排在靠前位置。

等权重在此标签集上得到最高的整理基因数量（16 个基因）。蛋白质权重较高的融合是唯一能让有症状对照重新进入前 20 名的融合变体（前 20 名中有 2 个）。默认融合和排名后规则的前 20 名

表 I Open Targets 前 150 名中的阿尔茨海默病候选名单。对于第三节定义的任务，整理基因数量较高、症状相关对照数量较低者优先。遗传学支持统计含有 $s_G \geq 0.3$ 的基因数量。

方法	人工整理@20	症状@20	遗传学@20
仅文献 y	13	1	14
Open Targets 总体	7	10	9
仅遗传关联	14	0	20
遗传学通道	14	0	20
蛋白质通道	5	7	6
等权融合 0.5/0.5	**16**	**0**	**20**
遗传学加权 0.7/0.3	15	0	20
蛋白质加权 0.3/0.7	14	2	18
默认融合 0.55/0.45	15	0	20
融合 +规则	15	0	20

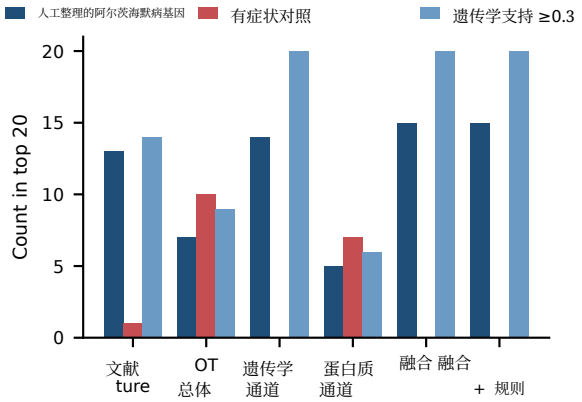

图2. 各排序方式下阿尔茨海默病前20名的构成。后期融合将有症状对照排除在前20名之外，同时保留了强有力的遗传学支持。

数量相同。因此，我们报告完整的权重敏感性，而不是仅根据这种疾病选择单一设置。

图2总结了相同的计数结果。图3直接展示了通道分离情况：大多数人工整理的基因具有较高的遗传学评分，而有症状对照聚集在较低的遗传学评分和较高的蛋白质导向评分区域。两个通道特异性的前20名列表仅在 ACE、APP、CD33、MPO、PSEN1 和 PSEN2 上重叠。TREM2、CR1、PLCG2 和 BIN1 仅在遗传学列表中较为突出，而 ACHE、若干 GRIN受体、CDK5、MTOR 和 GSK3B 仅在蛋白质列表中较为突出。

B. 排名后规则的影响

后期融合已将所有症状相关 AD 对照项排除在前20名之外。排名后规则主要改变它们在列表更靠后位置的排序（图4）。表II列出了具有代表性的排名变化。ACHE 从总体排名第10位降至规则调整后的第97位；GRIN1 从第5位降至第94位；GRIN2B 从第11位降至第92位。TREM2 从第33位升至第8位，CR1 从第25位升至第9位，PLCG2 从第39位升至第11位，BIN1 从第63位升至第16位，INPP5D 从第113位升至第17位。

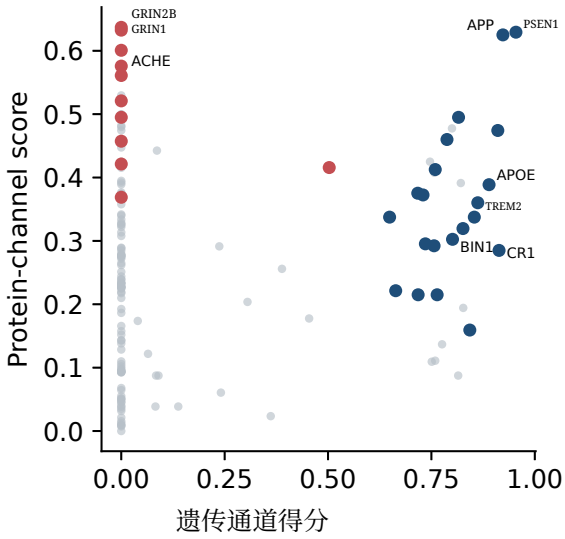

图3. 150个阿尔茨海默病关联中的遗传学评分与蛋白质评分。深色点表示人工整理的遗传学证据支持的基因；红色点表示症状性药理学对照。

表II 前150名范围内选定的阿尔茨海默病排序变化。数值越低越好。

Gene	总体融合		Rule
TREM2	33	8	8
CR1	25	9	9
PLCG2	39	11	11
BIN1	63	16	16
INPP5D	113	17	17
ACHE	10	36	97
GRIN1	5	35	94
GRIN2B	11	34	92
BCHE	12	46	108
SLC6A3	14	39	100

组成分数解释了这些变化。TREM2（s_G=0.86，s_P=0.36）和 INPP5D（0.73，0.37）具有较强的遗传学证据，但临床或可成药性证据较少，因此平台评分较低。ACHE 和 GRIN1 没有遗传学证据（s_G=0），但临床评分最高，蛋白质评分也较高（0.60 和 0.63）；仅通过融合，它们的排名就升至第36位和第35位，而应用该规则后则降至第90位以下。这些分数也体现了蛋白质通道带来的增益与代价。ACE（s_P=0.49）从遗传学通道的第12位升至第4位；MPO（0.48）未列入人工整理的数据集，且仍有争议，但排名从第15位升至第6位；蛋白质支持较弱（0.19）的 HFE 则从第9位降至第20位。

平均排名在没有 k 截断值的情况下也呈现出相同的趋势。根据总体评分，人工整理的阿尔茨海默病基因平均排名为 39.4，有症状对照为 14.1。应用排名后规则后，相应的平均排名分别为 13.8 和 97.3。人工整理的基因排序AUROC从 0.780 上升至 0.979；在这项诊断计算中被视为阳性类别的有症状对照，其AUROC则从 0.942 降至 0.343。仅遗传学

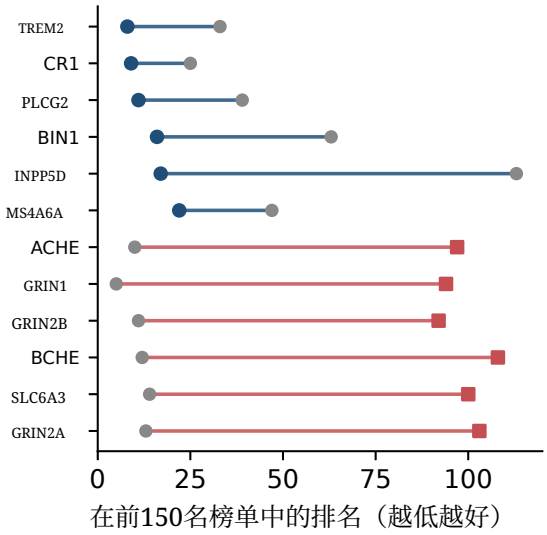

图4. 对选定阿尔茨海默病基因，从 Open Targets 总体评分（灰色）到结合排名后规则的融合评分（彩色）的排名变化。排名越靠前越好。遗传学证据支持的基因排名上升；症状相关的胆碱酯酶和 NMDA受体对照组排名下降。

表III Open Targets 前150名中的帕金森病候选名单。

方法	人工整理@20	症状@20	遗传学@20
仅文献	10	4	14
Open Targets 总体	13	5	14
遗传学通道	**13**	**0**	**20**
蛋白质通道	3	7	5
默认融合	**13**	**0**	**20**
融合 +规则	**13**	**0**	**20**

排序已得到 14.9 和 84.7 的平均排名，因此相较于该基线，这项规则主要是将对照组进一步下调，而非改善人工整理的基因排名。所有这些AUROC值均以遗传学定义的标签为参照计算，解读时应考虑这一依赖关系。

C. 帕金森病作为重复验证

帕金森病呈现出不同的症状对照结构。其突出的治疗机制与多巴胺能和儿茶酚胺相关（例如 DRD2、COMT、MAOB 和 DDC），而非胆碱酯酶抑制，不过也有 GRIN 亚基出现。

表III显示了同类任务不匹配的较轻版本。总体评分的前20名中已经包含13个人工整理的基因，但也有5个有症状对照。蛋白质通道包含3个人工整理的基因和7个对照，其中包括 GRIN2B 和 DRD2。遗传学通道和后期融合保留了13个人工整理的基因，且没有有症状对照。与阿尔茨海默病中的情况一样，排名后规则主要改变的是对照组的平均排名（总体评分下为23.2，应用排名后规则后为100.8），而非前20名中人工整理的基因数量。

表IV 仅遗传学基线与蛋白质通道消融（默认值 0.55/0.45 融合）。C@20：前20名中的人工整理的基因；AUROC：人工整理的基因的排序 AUROC；T@20：具有可成药性的前20名基因 $t(g) \geq 0.5$。没有任何一行将症状对照列入前20名。

	AD			PD		
排序	C@20	AUROC	T@20	C@20	AUROC	T@20
仅遗传关联	14	0.970	9	12	0.976	8
遗传学通道	14	0.970	9	13	0.984	8
默认融合	15	0.978	12	13	0.979	10
– 可成药性	17	0.985	9	13	0.989	9
– RNA表达	15	0.976	12	12	0.978	10
– 动物模型	16	0.978	12	12	0.976	9
– 文献	14	0.968	12	12	0.975	11

帕金森病蛋白质单通道的前20名包括 ACHE、MAPT、GRIN2B、GRIN2A、DRD2、ADORA2A、COMT 和 MAOB。遗传学单通道的前20名几乎全部来自孟德尔遗传和全基因组关联研究集合：PLA2G6、PRKN、PINK1、ATP13A2、DNAJC6、LRRK2、SNCA、PARK7、FBXO7、GBA1、VPS35。因此，在治疗特征不同的疾病中，也能看到相同的通道分歧。在帕金森病中，蛋白质通道提升了 MAPT（遗传学排名第15，融合后排名第3），以及未经人工整理的 UCHL1（从39升至16）、PSAP（从30升至12）和 NR4A2；这些提升均不能使相关基因成为已验证的因果靶点。相反，DRD2 在蛋白质通道中排名第5，但总体排名从第17降至融合后第44，并在规则调整后降至第89。蛋白质通道也有代价：VPS13C 是一个几乎没有蛋白质导向证据的人工整理的基因（s_{P}=0.08），其排名从遗传学通道中的第13降至第28。

D. 仅遗传学基线与蛋白质通道消融

由于整理后的集合由遗传学证据支持的基因构成，相对于平台评分的任何提升中，有一部分预期仅仅来自对遗传学证据的强调。因此，融合排序的公平比较应为仅基于遗传学的排名。表IV将其与每次移除蛋白质通道一个组成部分的消融一并报告。T@20统计可成药性评分$t(g) \geq 0.5$的前20个基因。

融合与遗传学通道的人工整理召回率相近。在阿尔茨海默病中，融合新增 1 个人工整理的基因（ k=20），并将人工整理 AUROC 从 0.970 提高到 0.978；在帕金森病中，人工整理基因数量不变，AUROC 则略有下降（0.979 对比 0.984）。这些微小的净变化掩盖了成员构成的较大变化：在每种疾病中，融合都会替换遗传学通道 20 个基因中的 5 个。在阿尔茨海默病中，人工整理的 GRN、INPP5D 和 SORL1 与 ABCA1、CTSB 一同进入，而人工整理的 CD2AP 和 MS4A6A 则退出；在帕金森病中，人工整理的 SYNJ1 进入，人工整理的 VPS13C 则退出。因此，蛋白质通道并未实质性提高对遗传学证据支持的基因的覆盖率。它改变的是候选名单的构成：排名前 20 的可成药基因数量在阿尔茨海默病中从 9 个增至 12 个，在帕金森病中从 8 个增至 10 个，同时没有症状对照进入候选名单。消融分析揭示了这种权衡的来源。移除可成药性指标后，人工整理召回率最高

表 V 融合权重敏感性。每个单元格给出前20名中的人工整理的基因数 / 有症状对照数； w 是$w\,s_{\mathrm{G}} + (1-w)$中的遗传学权重 s_{P}。

遗传学权重 w	AD	PD
0.30	14 / 2	12 /0
0.40	16 / 0	12 /0
0.50	16 / 0	13 /0
0.55（默认值）	15 / 0	13 /0
0.70	15 / 0	12 /0
0.85	14 / 0	13 /0
1.00（仅遗传学）	14 / 0	13 /0

（阿尔茨海默病中为 17 个），但可干预数量回落至仅使用遗传学时的水平；移除文献信息会降低两种疾病中的人工整理召回率。因此，蛋白质通道最适合被视为一种调整已有遗传学证据支持的候选名单排序、使其偏向更易干预靶标的手段，而不是额外遗传信号的来源。

E. 对权重和阈值的敏感性

融合权重。 表 V 展示了选取的权重；从 0 到 1、步长为 0.05 的完整扫描得出了相同的整体结果。响应并非单调变化，这是一项敏感性检查，而非超参数搜索。在整个扫描范围内，权重在 AD 中达到 0.35、在 PD 中达到 0.30 后，症状对照均不会进入前20名。当权重处于 0.35 至 0.75 之间时，AD人工整理计数保持在 15 至 16 之间，PD 的整理基因数量则在 12 至 13 之间。两种疾病的默认值 0.55 均处于这一平台区间内；结果并不依赖于该权重。

蛋白质通道权重。 在以默认值（狄利克雷分布，浓度为 40）为中心抽取的 1,000 多组随机权重向量，以及将每个权重缩放为 0.5、1 或 1.5 倍的网格中，AD人工整理计数介于 14 至 16 之间，PD 计数介于 11 至 14 之间。随机抽样中有 0.3% 的情况下，一种症状对照进入 AD 前20名；在 81 种网格设定中有 2 种出现这种情况，而 PD 中从未出现。将文献上限改为 0.8 或 1.0，整理基因数量最多变化一个。

排序后规则。 在 36 种设定下（临床阈值为 0.6–0.9，遗传学阈值为 0.15–0.35，乘数为 0.2–0.5），两种疾病的前20名数量和人工整理 AUROC 均保持不变。只有症状对照的平均排名有所变化（AD 中为 74–110，PD 中为 77–116），这与该规则仅对前20名之后的结果产生作用相符。

F. 实验范围

该实验的范围是有意限定的。它无法发现 Open Targets 前 150 名之外的基因，也不能取代基于结构的研究、单细胞研究或功能验证。融合后的高排名并不意味着某个基因就是真正的治疗靶点：例如，MPO 和 HFE 在 AD 融合下的排名会上升，但其作用仍存在争议。双通道融合仅使用 Open Targets 为每种疾病提供的数据类型字段，因此无需修改即可在其他地方运行；但我们目前仅在两种神经退行性疾病上对其进行了测试。对于其他疾病类别，通道和评估方式都需要相应调整。

在肿瘤学中，体细胞突变可能才是相关的遗传信号，因此应归入遗传学通道。在单基因疾病中，仅遗传学通道可能就足以作出决定。在传染病中，病原体特异性证据可能比人类生殖系遗传学更为重要。对于那些已批准药物作用于因果驱动因素的疾病，例如许多代谢性疾病和炎症性疾病，症状性对照概念和排名后规则都需要重新定义或弃用。在每种情况下，都必须针对具体疾病重新构建人工整理集和对照集，并且还需要独立标注测试集或前瞻性验证。

VII. 讨论

这些实验揭示了一个不匹配之处：评分所概括的内容，与用户希望它代表的含义并不一致。Open Targets 之所以整合多种证据类型，是有充分理由的；其总体评分适用于一般性的靶标探索。然而，临床优先级、可成药性和人类遗传学并非可互换的疾病病因学证据。因此，将宽泛的评分用于遗传学导向的发现问题，即使底层数据可靠，也可能得出难以解释的排名。

分离后的通道让高排名的来源一目了然。候选项可能主要得到遗传学证据支持、主要得到蛋白质导向证据支持，或两者兼有。融合方式足够简单，可以直接重新计算；排名后规则也明确列出，而非隐式学习得出。因此，可以检查排名变化、使用同一数据快照复现结果，并了解该方法不适用的情形。

蛋白质导向通道对找回遗传学证据支持的基因几乎没有帮助；仅基于遗传学的排名在这一指标上的表现大致相当（第 VI-D 节）。它的作用有所不同：将可成药性、表达和实验模型证据纳入排序，从而让候选名单中包含更多可采取行动的靶标。将这些信息保留在单独的通道中，可以让它们影响最终评分，同时不被误解为遗传学证据；其代价也清晰可见，例如 PD 中的 VPS13C。没有下游验证表明这些成员变动能够提高治疗成功率；而且由于评估标签偏重遗传学证据，它们并不能构成对蛋白质通道的独立检验。

排名后规则是该方法中最具疾病特异性的部分。在阿尔茨海默病和帕金森病中，临床证据充分而遗传学证据薄弱，往往意味着该靶标与症状性药理学相关。但这一关系未必适用于其他疾病领域。在成功疗法直接靶向因果驱动因素的疾病领域，同一规则可能恰好降低我们希望保留的靶标的排名。因此，我们将其作为一项可选调整单独报告，与双通道融合相区分，并不将其视为普遍适用的规则。

VIII. 局限性

这是一项针对两种疾病和一个公共知识图谱的回顾性研究。人工整理后的遗传学集合源自文献，且并不完整；症状对照集合

反映的是一个刻意限定的评估问题，而非对治疗相关性的普遍定义。前 150 个评估对象依据 Open Targets 总体评分选出，因此无法据此充分推断全基因组排名的表现。通道权重和排序后阈值是固定的启发式设定，而非通过留出疾病学习或验证得出的参数。我们报告了权重和阈值敏感性分析，但仅有两种疾病不足以证明泛化能力，也不足以支持正式的跨疾病统计结论。

蛋白质通道同样只是对蛋白质层面证据的一种近似。它使用可成药性标记、RNA表达、动物模型和文献，而不是原始蛋白质组学数据、结构测量或单细胞图谱。最后，本研究评估的是排序表现，而不是前瞻性靶标验证。在这些名单中排名更靠前，应理解为与既定证据语义更加一致，而不能证明该基因将产生成功的疗法。

IX. 结论

综合生物医学评分对于广泛探索可能很有用，但未必适合更狭窄的排序问题。在这些阿尔茨海默病和帕金森病示例中，将遗传学关联证据与蛋白质导向证据分开，可以从面向遗传学的候选名单前20名中排除症状性药理学对照组，同时保留非遗传学通道以便后续融合。大部分收益也可以通过仅基于遗传学的排序获得；蛋白质通道主要将候选名单推向具有可成药性的靶标，而且结果在我们测试的不同权重和阈值下均保持稳定。可选规则会改变后续排名，但不会提高前20名人工整理召回率。这里有用的特性是透明性：读者可以看到哪些证据推动了某个靶标的排名变化，并能根据同一份公开数据快照重新生成排序。

致谢

生成式人工智能工具（xAI Grok、OpenAI ChatGPT 和 Anthropic Claude ）用于部分代码实现、文献检索、语言和编辑修订、终稿敏感性分析以及图表制作。作者提出了研究构想，制定了研究设计和评估方案，完成了分析与解读，并审阅和核实了所有人工智能辅助生成的输出。

数据与代码

所有阿尔茨海默病和帕金森病评分均源自每种疾病对应的一条 Open Targets GraphQL查询。缓存的JSON响应、生成的CSV文件以及评分和敏感性分析脚本可在 https://github.com/biubiutomato/opentargets-two-channel 获取。研究未使用患者级数据或随机模型训练。

参考文献

[1] D. Ochoa 等，《下一代 Open Targets平台：重新构想、重新设计、重新构建》，核酸研究，第51卷，第D1期，第D1353–D1359页，2023年。[2] G. Koscielny 等，《Open Targets：治疗靶点识别与验证的平台》，核酸研究，第45卷，第D1期，第D985–D994页，2017年。[3] C. M. Karch 和 A. M. Goate，《阿尔茨海默病风险基因与疾病发病机制》，《生物精神病学》，第77卷，第1期，第43–51页，2015年。[4] J. M. Long 和 D. M. Holtzman，《阿尔茨海默病：病理生物学与治疗策略更新》，《细胞》，第179卷，第2期，第312–339页，2019年。[5] R. Guerreiro 等，《阿尔茨海默病中的 TREM2变异》，《新英格兰医学杂志》，第368卷，第2期，第117–127页，2013年。[6] C. Bellenguez 等，《阿尔茨海默病及相关痴呆症遗传病因学的新见解》，《自然·遗传学》，第54卷，第436页，2022年，第412页。[7] M. R. Nelson 等，《人类遗传学证据对已获批药物适应症的支持》，《自然·遗传学》，第47卷，第860页，2015年，第8期，第856页。[8] E. A. King、J. W. Davis 和 J. F. Degner，《具有遗传学支持的药物靶点获批的可能性是否是其他靶点的两倍？》，《公共科学图书馆·遗传学》，第15卷，第12期，文章编号 e1008489，2019年。[9] E. V. Minikel 等，《细化遗传学证据对临床成功的影响》，《自然》，第629卷，第624–629页，2024年。[10] D. Emig 等，《使用整合式基于网络的方法进行药物靶点预测与药物再定位》，《公共科学图书馆·综合》，第8卷，第60618页，2013年，第4期，文章编号 e。[11] E. Guney、J. Menche、M. Vidal 和 A.-L. Barabasi，《基于网络的计算机模拟药物疗效筛选》，《自然·通讯》，第7卷，文章编号10331，2016年。[12] E. Mountjoy 等，《一种开放式方法：系统优先排序所有已发表人类全基因组关联研究性状相关位点中的因果变异和基因》，《自然·遗传学》，第53卷，第11期，第1527–1533页，2021年。[13] C. Blauwendraat、M. A. Nalls 和 A. B. Singleton，《帕金森病的遗传架构》，《柳叶刀·神经病学》，第19卷，第2期，第170–178页，2020年。

附录A

阿尔茨海默病：前20名列表

Open Targets 总体： APP, PSEN1, PSEN2, APOE, GRIN1, SORL1, GRIN3B, CDK5, ADAM10, ACHE, GRIN2B, BCHE, GRIN2A, SLC6A3, GRIN2C,GRIN2D,CDK5R1,GRIN3A,ACE,HFE.

遗传学通道： PSEN1, APP, CR1, PSEN2, APOE, TREM2, PLCG2, MS4A6A, HFE, EPHA1, APH1B, ACE, H2BC4, BIN1, MPO,CD33,NCK2, CD2AP, ADAM10, SHARPIN.

蛋白质通道： GRIN2B, GRIN1, PSEN1, APP, ACHE, SLC6A3, GRIN2A, CDK5R1, GRIN2C, CDK5, GSK3B, BCHE, ACE, MTOR, SMPD1,PSAP,MPO,HMGCR,PSEN2,CD33.

默认融合／排序后规则（在 $k=20$中相同）： PSEN1、APP、PSEN2、ACE、APOE、MPO、CD33、TREM2、CR1、APH1B、PLCG2、ADAM10、ABCA1、CTSB、EPHA1、BIN1、INPP5D、GRN、SORL1、HFE。

附录B

帕金森病：前20名列表

Open Targets 总体： LRRK2、ATP13A2、SNCA、PINK1、PRKN、DNAJC6、PARK7、FBXO7、VPS35、VPS13C、PLA2G6、GBA1、MAPT、GRIN1、CHRM1、PSAP、DRD2、DRD3、GRIN2B、COMT。

遗传学通道： PLA2G6、PRKN、PINK1、ATP13A2、DNAJC6、LRRK2、SNCA、PARK7、FBXO7、GBA1、VPS35、BST1、VPS13C、ENSG00000288636、MAPT、PACRG、NR4A2、SH3GL2、TMEM175、RIT2。

蛋白质通道： ACHE, MAPT, GRIN2B, GRIN2A, DRD2, UCHL1, SCN8A, GRIN1,GSK3B, COMT, MAOB, ADORA2A,MTOR, DDC, PSAP, SNCA, SMPD1, SCN1A, BCHE, GBA1.

默认融合／排名后规则（在 $k=20$时相同）： PINK1, PLA2G6, MAPT, SNCA, LRRK2, PARK7, GBA1, PRKN, ATP13A2, NR4A2, BST1, PSAP, TMEM175, VPS35, DNAJC6, UCHL1, GPNMB, FBXO7,ITPKB,SYNJ1.