

基于生物信息学探索白蛋白与常染色体显性多囊肾病线粒体自噬机制的相关性研究

Research of the association between albumin and mitophagy in autosomal dominant polycystic kidney disease based on bioinformatics analysis

潘森涛^{1,2}, 邱志维², 陈瑜^{1,2},
向倩², 崔一民^{1,2}

(1. 温州医科大学药学院, 浙江温州 325035;
2. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100034)

PAN Sen - tao^{1,2}, QIU Zhi - wei²,
CHEN Yu^{1,2}, XIANG Qian²,
CUI Yi - min^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82300799, 82274024, 82373950),
北京大学第一医院科技成果转化孵
育引导基金资助项目(2025CX34)

作者简介: 潘森涛(2002 -), 男, 硕士研究生,
主要从事临床药理学方面的相关研究

通信作者: 崔一民, 教授, 博士生导师

Tel: (010) 83573729

E - mail: cui. pharm@pkuhf. com

摘要:目的 借助生物信息学技术探讨线粒体自噬在常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 发生发展中的可能机制及相关信号通路。**方法** 下载并处理基因表达数据库 (GEO) 数据集 GSE7869, 用 R 语言“limma”包筛选差异表达基因。在 Genecard 数据库中检索线粒体自噬相关基因并与差异基因取交集以获得候选基因; 用 STRING 构建蛋白质互作 (PPI) 网络并在 Cytoscape 中以最大集团中心度 (MCC) 算法筛选核心基因; 基于白蛋白 (ALB) 表达水平进行基因集富集分析 (GSEA), 并用“clusterProfiler”“ggplot2”“enrichplot”等 R 语言包对富集结果进行可视化与解释。**结果** 通过生物信息学分析方法, 共获得 248 个差异基因, 包括 61 个上调基因和 187 个下调基因。取交集后获得 38 个与线粒体自噬相关差异基因。通过 PPI 分析和 Cytoscape 处理获得核心差异基因 ALB。GSEA 分析显示, 线粒体自噬相关基因 ALB 可能通过调控细胞外基质 (ECM) - 受体相互作用、支链氨基酸代谢 (BCAA) 等途径以及有机酸和氨基酸代谢、胶原纤维组织化等生物过程在常染色体显性多囊肾病中发挥作用。**结论** ALB 的表达水平与细胞外基质 - 受体相互作用、支链氨基酸代谢等途径以及有机酸和氨基酸代谢、胶原纤维组织化等生物过程显著相关, 提示其可能参与 ADPKD 的发生发展。

关键词: 线粒体自噬; 常染色体显性多囊肾; 生物信息学; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.019

中图分类号: R57 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)01-0119-05

Abstract: Objective To investigate the potential mechanisms and related signaling pathways of mitophagy in the occurrence and development of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) using bioinformatics techniques. **Methods** The gene expression omnibus (GEO) dataset GSE7869 was downloaded and processed. Differentially expressed genes (DEGs) were identified using the R limma package. Mitophagy-related genes were retrieved from the GeneCards database and intersected with the DEGs to obtain candidate genes. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING, and core genes were identified in Cytoscape using the maximal clique centrality (MCC) algorithm. Gene set enrichment analysis (GSEA) was conducted based on albumin (ALB) expression levels, and R packages including clusterProfiler, ggplot2 and enrichplot were used to visualize and interpret the enrichment results. **Results** A total of 248 DEGs were obtained, including 61 up-regulated and 187 down-regulated genes. After intersecting with mitophagy-related genes,

38 candidate DEGs were identified. *ALB* was identified as the core differentially expressed gene through PPI analysis and Cytoscape. GSEA results indicated that the mitophagy-related gene *ALB* may play a role in ADPKD by regulating pathways such as extracellular matrix (ECM)-receptor interaction and branched-chain amino acid (BCAA) metabolism, as well as biological processes including organic acid and amino acid metabolism and organization of collagen fibrils. **Conclusions** *ALB* expression levels were significantly associated with pathways including ECM-receptor interaction and branched-chain amino acid metabolism, as well as with biological processes such as organic acid and amino acid metabolism and organization of collagen fibrils. These findings suggest that *ALB* may be involved in the pathogenesis of ADPKD.

Key words: mitophagy; autosomal dominant polycystic kidney disease; bioinformatics; mechanism

常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是一种常见的遗传性肾疾病,主要由编码多囊蛋白-1 (polycystin-1, *PC1*) 或 *PC2* 基因突变引起,其特征为双肾内大小不一的囊肿,最终导致终末期肾衰竭^[1]。目前,临床缺乏有效阻止疾病进展的药物,治疗以对症处理为主,因此深入探索其致病机制并开发新的治疗策略具有重要意义。肾作为高耗能器官,线粒体功能异常已被证实参与 ADPKD 的发生发展^[2]。线粒体不仅负责能量合成,还调节钙稳态、活性氧水平及细胞生长等重要生理过程。线粒体自噬可以通过选择性清除损伤线粒体维持细胞稳态,其失衡在多种肾疾病中起关键作用,然而,其在 ADPKD 中的角色尚不明确^[3-4]。值得注意的是,部分在 ADPKD 模型中显示保护作用的药物同时具有恢复线粒体自噬的能力,提示二者可能存在关联^[5-6]。本文着眼于 ADPKD 可能发展的新思路,研究 ADPKD 中线粒体自噬的相关机制和通路,以期为基于线粒体自噬的 ADPKD 治疗靶点的发现和药物的开发提供理论基础。

资料与方法

1 数据处理和筛选差异表达基因

基于 GPL570 平台 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array), 下载基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 微阵列数据 GSE7869。GSE7869 包括来自 5 例携带常染色体显性多囊肾病 1 型基因 (polycystic kidney disease 1, *Pkd1*) 突变的多囊肾的囊肿组织:按囊肿体积分为小囊肿 (体积 < 1 mL, $n = 5$)、中等囊肿 (体积 10 ~ 25 mL, $n = 5$) 和大囊肿 (体积 > 50 mL, $n = 3$), 微囊组织 (minimally cystic tissue, MCT, $n = 5$), 以及来自 3 例肾切除患者的非多囊肾、非癌性肾皮质

组织^[7]。用 R 4.5.1 软件 “limma” 包标准化数据及筛选差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。以 $|\log_2 FC| > 2$ 和校正后 $P < 0.01$ 为阈值筛选差异基因。

2 ADPKD 与线粒体自噬相关差异基因筛选

在 Genecard 数据库检索 “mitophagy” 获得线粒体自噬相关基因 (mitophagy related genes, MRGs), 用在线工具 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 对获取的 DEGs 与 MRGs 进行交集处理, 筛选 ADPKD 与线粒体自噬相关的差异基因。

3 蛋白质互作 (protein protein interaction, PPI) 网络构建及关键基因挖掘

将差异表达基因导入 STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes, <https://string-db.org/>) 数据库进行 PPI 分析。将研究物种限定为 “智人” (*Homo sapiens*), 并将置信度阈值设定为 high confidence (0.700), 排除游离节点 (disconnected nodes), 其余用标准默认值。随后将结果导入 Cytoscape 3.10.3 软件进行处理, 根据最大集团中心度 (maximal clique centrality, MCC) 算法确定前 10 个基因筛选与线粒体自噬相关差异表达核心基因。

4 基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)

下载 GSEA (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>) 网站的基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因和基因组数据库 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 基因数据, 以 $P < 0.01$ 、错误发现率 q 值 (false discovery rate q value, FDR q) < 0.05 为标准, 根据归一化富集分数 (normalized enrichment score, NES)、 P 值、FDR q 值筛选前 5 个高低表达的 GO 和 KEGG 富集途径。运行 R 语言包 “clusterProfiler”、“ggplot2” 和 “enrichplot” 将结果可视化。

结 果

1 常染色体显性多囊肾病 DEGs 的筛选

通过生物信息学分析,共得到 248 个 DEGs,包括 61 个上调基因、187 个下调基因。

2 线粒体自噬相关差异基因获取

共获得 5 148 个线粒体自噬相关基因,将 DEGs 及 MRGs 进行取交集处理,获得 DEGs – MRGs 38 个。DEGs – MRGs 排名前 5 位的上调基因包括胱抑素 A (cystatin A, *CSTA*)、膜联蛋白 A1 (annexin A1, *ANXA1*)、鸟苷酸结合蛋白 2 (guanylate binding protein 2, *GBP2*)、sacsin 分子伴侣 (sacsin molecular chaperone, *SACS*) 和透明相关 formin 2 (diaphanous related formin 2, *DIAPH2*);排名前 5 位的下调基因包括纤溶酶原 (plasminogen, *PLG*)、脂肪酸结合蛋白 1 (fatty acid binding protein 1, *FABP1*)、RALY RNA 结合蛋白样 (RALY RNA binding protein like, *RALYL*)、果糖双磷酸酶 1 (fructose – bisphosphatase 1, *FBP1*) 和白蛋白 (albumin, *ALB*)。

3 PPI 网络构建和关键基因筛选

将差异表达基因导入 STRING 数据库,在设置好的条件下得到 PPI 网络,得到的 PPI 网络包含 221 个节点,129 条相互作用边,见图 1。通过 Cytoscape 软件中 cytoHubba 插件分析得到排名前 10 的基因作为核心基因,分别为 *ALB*、组氨酸丰富糖蛋白 (histidine rich glycoprotein, *HRG*)、维生素 D 结合蛋白 (vitamin D – binding protein, *GC*)、载脂蛋白 H (apolipoprotein H, *APOH*)、纤溶酶原 (plasminogen, *PLG*)、补体成分 C3 (complement component 3, *C3*)、谷氨酸脱羧酶 1 (glutamate decarboxylase 1, *GAD1*)、锌结合 α – 2 – 糖蛋白 1 (α – 2 – glycoprotein 1, zinc – binding, *AZGP1*)、谷氨酰胺酶 (glutaminase, *GLS*) 和甲酰氨基转移酶环化脱氨酶 (formimidoyltransferase cyclodeaminase gene, *FTCD*)。由于 *ALB* 不仅是 PPI 网络中的排名第 1 的核心基因,同时也是 38 个线粒体自噬相关

差异基因中下调最显著的基因之一,因此选取 *ALB* 作为后续基因富集分析的研究对象。

4 基于 *ALB* 的富集分析

根据数据集中 *ALB* 基因的平均表达水平,将 21 个样本分为高表达组 (3 个样本) 和低表达组 (18 个样本)。对推断出的 *ALB* 进行 GSEA 分析,创建了高低表达的数据集,见表 1。基于 NES 和 FDR *q* 值筛选得出如下相关机制通路:在 *ALB* 高表达组中上调的涉及 2 项分子功能 (molecular function, MF) 即细胞外基质结构成分、赋拉伸强度的细胞外基质结构成分,1 项细胞成分 (cell component, CC) 即含胶原的细胞外基质,以及 2 项生物过程 (biological process, BP) 即胶原纤维组织化、外包被结构组织化等,涉及细胞外基质 – 受体相互作用、黏着斑、系统性红斑狼疮、转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF – β 1) 信号通路、病毒性心肌炎等通路;在 *ALB* 低表达组中下调的涉及有机酸降解、小分子降解、氨基酸代谢、氨基酸降解、 α – 氨基酸代谢等生物过程,涉及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解、丁酸代谢、过氧化物酶体、精氨酸和脯氨酸代谢、近端小管碳酸氢盐重吸收等通路,表明 *ALB* 基因可能在 ADPKD 中与线粒体自噬相关。

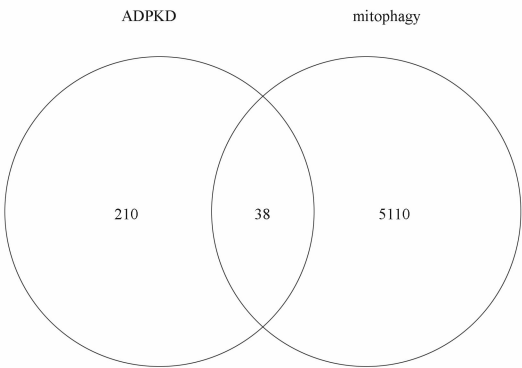


图 1 差异表达基因的蛋白质互作 (PPI) 网络图
Figure 1 Protein protein interaction (PPI) network diagram of differentially expressed genes
ADPKD; autosomal dominant polycystic kidney disease.

表 1 基因集富集分析 (GSEA) 中基因本体 (GO) 和京都基因和基因组数据库 (KEGG) 结果

<i>ALB</i> expression	Name	NES	<i>P</i>	FDR <i>q</i>
High	GOMF_EXTRACELLULAR_MATRIX_STRUCTURAL_CONSTITUENT	2.76	0	0
	GOCC_COLLAGEN_CONTAINING_EXTRACELLULAR_MATRIX	2.43	0	0
	GOBP_COLLAGEN_FIBRIL_ORGANIZATION	2.43	0	0
	GOBP_EXTERNAL_ENCAPSULATING_STRUCTURE_ORGANIZATION	2.40	0	0

续表 1(Continued table 1)

ALB expression	Name	NES	P	FDR q
Low	GOMF_EXTRACELLULAR_MATRIX_STRUCTURAL_CONSTITUENT_CONFERRING_TENSILE_STRENGTH	2.35	0	0
	KEGG_ECM_RECEPTOR_INTERACTION	2.23	0	0
	KEGG_FOCAL_ADHESION	2.15	0	0
	KEGG_SYSTEMIC_LUPUS_ERYTHEMATOSUS	1.98	0	0
	KEGG_TGF_BETA_SIGNALING_PATHWAY	1.96	0	0
	KEGG_VIRAL_MYOCARDITIS	1.90	0	0
	GOBP_ORGANIC_ACID_CATABOLIC_PROCESS	-2.80	0	0
	GOBP_SMALL_MOLECULE_CATABOLIC_PROCESS	-2.70	0	0
	GOBP_AMINO_ACID_METABOLIC_PROCESS	-2.67	0	0
	GOBP_AMINO_ACID_CATABOLIC_PROCESS	-2.64	0	0
	GOBP_ALPHA_AMINO_ACID_METABOLIC_PROCESS	-2.60	0	0
	KEGG_VALINE_LEUCINE_AND_ISOLEUCINE_DEGRADATION	-2.41	0	0
	KEGG_BUTANOATE_METABOLISM	-2.38	0	0
	KEGG_PEROXISOME	-2.35	0	0
	KEGG_ARGININE_AND_PROLINE_METABOLISM	-2.26	0	0
	KEGG_PROXIMAL_TUBULE_BICARBONATE_RECLAMATION	-2.26	0	0

Gene sets with $P < 0.01$ and $FDR\ q < 0.05$ are considered significant; ALB: Albumin; NES: Normalized enrichment score; FDR: False discovery rate.

讨 论

线粒体自噬通过选择性清除受损的线粒体,维持细胞线粒体质量控制,对于耗能巨大的肾尤为重要。线粒体自噬受损会导致受损线粒体堆积并促进囊肿形成,而线粒体自噬活性增强则可能加剧囊肿生长^[2]。故使用雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)等化学自噬激活剂进行治疗可以在一定程度上减轻囊肿形成并改善肾功能^[8]。目前,尽管已知ADPKD与线粒体自噬之间存在紧密关联,但2者之间的具体相互作用机制仍有待进一步研究。因此,深入探究线粒体自噬在ADPKD发展中的作用机制对于发现新的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。

本文基于生物信息学技术从21例样本中筛选出ALB作为ADPKD与线粒体自噬DEGs的核心基因。ALB基因编码血清白蛋白,是血浆中最丰富的蛋白质,主要由肝合成,负责维持胶体渗透压并携带多种分子^[9]。既往研究表明,过量白蛋白可以导致肾小管细胞线粒体功能障碍并通过PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路诱导受损线粒体的选择性自噬以清除损伤^[10]。

GSEA富集分析所得通路在细胞黏附、代谢调控

和纤维化等病理过程中具有重要作用,提示其可能参与ADPKD的形成与进展。细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以1种相互作用的方式共同调控细胞的增殖、分化和功能。这种细胞-基质相互作用通过特殊的基质受体介导,主要包括整合素和含蛋白多糖的syndecan家族,它们与生长因子及其受体协同发挥作用^[11]。当ECM与这些受体结合后,黏着斑复合体随之形成,从而通过多条通路实现细胞内信号传导^[12]。迄今为止,研究证实,常染色体显性多囊肾病患者体内多种ECM受体组分表达上调,包括多种整合素以及与整合素相关的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)^[13-14]。通过干扰这些通路(例如抑制FAK)能够延缓囊肿发育并减轻肾功能下降,这提示细胞-ECM相互作用在ADPKD的发病机制中具有重要的功能性意义^[14]。在缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解通路中,缬氨酸、亮氨酸与异亮氨酸共同构成支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA),是人体中丰富的必需氨基酸,约占全部必需氨基酸的35%^[15]。YAMAMOTO等^[16]发现BCAA通过mTOR和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路加速ADPKD囊肿发育,促进疾病进展。此外,在精氨酸和脯氨酸的代谢途径中,已有研究表明,其与肾病理密切相关,如精氨酸代谢产生的亚精胺可激活核因子(红

细胞衍生 2) 相关因子 2 并抑制肾纤维化^[17]; L-脯氨酸可以通过减轻氧化损伤并降低下游凋亡来保护小鼠肾免受黄曲霉毒素 B1 和黄曲霉毒素 M1 的损害^[18]。

需要指出的是,本研究基于 GSE7869 将 21 例样本按 *ALB* 表达水平分为高、低表达组进行 GSEA 分析,由于 2 组样本量不平衡,可能降低富集分析结果的稳健性与统计功效,增加假阴性或受极端样本影响导致的偏倚。总之,线粒体自噬的发现为肾病的治疗与预防提供了新的思路。未来研究应进一步验证 *ALB* 在 ADPKD 肾细胞中的作用机制并探索线粒体自噬的特异性标志物,从而推动基于线粒体自噬机制的慢性肾病靶向治疗。

参考文献:

- [1] CHEBIB F T, HANNA C, HARRIS P C, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: A review [J]. *JAMA*, 2025, 333(19):1708—1719.
- [2] NAKASHIMA M, SUGA N, IKEDA Y, *et al.* Inspiring tactics with the improvement of mitophagy and redox balance for the development of innovative treatment against polycystic kidney disease [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 207.
- [3] WU Q, FU J, ZHU B, *et al.* VEGFR3 mitigates hypertensive nephropathy by enhancing mitophagy *via* regulating crotonylation of HSPA1L [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 52.
- [4] ZHANG L, MIAO M, XU X, *et al.* From physiology to pathology: The role of mitochondria in acute kidney injuries and chronic kidney diseases [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(5): 342—357.
- [5] RAMÍREZ - SAGREDO A, QUIROGA C, GARRIDO - MORENO V, *et al.* Polycystin - 1 regulates cardiomyocyte mitophagy [J/OL]. *FASEB J*, 2021, 35 (8): e21796. 2021 - 07 - 29 [2025 - 05 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34324238/>.
- [6] LI A, FAN S, XU Y, *et al.* Rapamycin treatment dose - dependently improves the cystic kidney in a new ADPKD mouse model *via* the mTORC1 and cell - cycle - associated CDK1/cyclin axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1619—1635.
- [7] SONG X, DI GIOVANNI V, HE N, *et al.* Systems biology of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Computational identification of gene expression pathways and integrated regulatory networks [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (13): 2328—2343.
- [8] PATERGNANI S, GIATTINO A, BIANCHI N, *et al.* The inhibition of MDM2 slows cell proliferation and activates apoptosis in ADPKD cell lines [J]. *Biol Cell*, 2023, 115(1): 2200037.
- [9] ABEDI F, ZAREI B, ELYASI S. Albumin: A comprehensive review and practical guideline for clinical use [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(8): 1151—1169.
- [10] DUAN P, TAN J, MIAO Y, *et al.* PINK1/Parkin - mediated mitophagy plays a protective role in albumin overload - induced renal tubular cell injury [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(6): 184.
- [11] GEIGER B, BERSHADSKY A, PANKOV R, *et al.* Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix and the cytoskeleton [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(11): 793—805.
- [12] MISHRA Y G, MANAVATHI B. Focal adhesion dynamics in cellular function and disease [J/OL]. *Cell Signal*, 2021, 85: 110046. 2021 - 05 - 15 [2025 - 05 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34004332/>.
- [13] ZHANG Y, REIF G, WALLACE D P. Extracellular matrix, integrins, and focal adhesion signaling in polycystic kidney disease [J/OL]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109646. 2020 - 04 - 18 [2025 - 05 - 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311505/>.
- [14] HE J, ZHANG S, QIU Z, *et al.* Inhibiting focal adhesion kinase ameliorates cyst development in polycystin - 1 - deficient polycystic kidney disease in animal model [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (9): 2159—2174.
- [15] WU T, WANG M, NING F, *et al.* Emerging role for branched - chain amino acids metabolism in fibrosis [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 187:106604. 2022 - 12 - 09 [2025 - 05 - 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36503000/>.
- [16] YAMAMOTO J, NISHIO S, HATTANDA F, *et al.* Branched - chain amino acids enhance cyst development in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 377—387.
- [17] AIHARA S, TORISU K, UCHIDA Y, *et al.* Spermidine from arginine metabolism activates Nrf2 and inhibits kidney fibrosis [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 676.
- [18] LI H, LI S, YANG H, *et al.* L - Proline alleviates kidney injury caused by AFB1 and AFM1 through regulating excessive apoptosis of kidney cells [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4): 226.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 - 10 - 20)