

基于生物信息学方法鉴定抑郁症与帕金森病共同关键基因

王杰 陈聪聪 王璐茜

[摘要] **目的** 采用生物信息学方法分析重度抑郁症(MDD)和帕金森病(PD)的基因数据,寻找MDD与PD的共同关键基因。**方法** 从GEO数据库获取MDD与PD的基因数据集,使用GEO2R进行分析筛选出共同差异基因。通过基因本体论、京都基因与基因组百科全书数据库进行通路富集分析,并构建蛋白质-蛋白质相互作用网络探索MDD与PD的共同关键基因。通过DGIdb数据库寻找候选药物。建立诊断模型并通过ROC曲线评估共同关键基因的诊断价值。**结果** 本研究发现SNAP25、GABRB1、FSTL5、CADPS、KCNIP1此5个基因可能是MDD与PD的共同关键基因,且在该两种疾病中均具有良好的诊断价值。针对以上基因,本研究筛选出10个可同步治疗MDD与PD的候选药物。**结论** 这些共同关键基因的鉴定、共同通路的发现以及候选药物的筛选,为MDD与PD共病的发病机制、诊断生物标志物和药物治疗提供了新的靶点。

[关键词] 抑郁症; 帕金森病; 差异基因; 通路富集分析; 生物信息学分析

Identification of common key genes of depression and Parkinson's disease based on bioinformatics methods

WANG Jie, CHEN Congcong, WANG Luxi. Entitled Group One Ward, The Seventh People's Hospital of Wenzhou City, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To use bioinformatics methods to analyze gene data for major depressive disorder (MDD) and Parkinson's disease (PD) and identify common key genes between MDD and PD. **Methods** Gene datasets for MDD and PD were obtained from the GEO database. Common differentially expressed genes were identified using GEO2R analysis. Pathway enrichment analyses were conducted using Gene Ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to explore the common key genes between MDD and PD. Candidate drugs were identified using the DGIdb database. A diagnostic model was established, and the diagnostic value of the common key genes was evaluated using ROC curves. **Results** We identified 5 common key genes of MDD and PD: SNAP25, GABRB1, FSTL5, CADPS and KCNIP1. These 5 genes have good diagnostic values in the two diseases. Based on these genes, we screened out 10 candidate drugs for simultaneous treatment of MDD and PD. **Conclusion** The identification of these common key genes, the discovery of possible shared pathways and the screening of drug candidates provide new targets for pathogenesis, diagnostic biomarkers and drug therapy of the comorbidity of MDD and PD.

[Key words] depression; Parkinson's disease; differential gene; pathway enrichment analysis; bioinformatics analysis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.002.003

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LQ19H090011)

作者单位:325000 浙江温州,温州市第七人民医院优抚一病区(王杰、陈聪聪);温州医科大学附属第一医院神经内科(王璐茜)

通讯作者:王璐茜, Email: wangluxi@wmu.edu.cn

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种严重且常见的精神障碍,主要特征包括持续的极度悲伤情绪、对日常活动失去兴趣或愉悦感,并伴随一系列躯体和精神症状,如睡眠障碍、疲劳、注意力不集中、无价值感或过度的罪恶感,甚至出现自杀意念或行为^[1]。MDD的病因复杂,涉及遗传、环

境和心理等多种因素^[2]。此外,脑结构和功能的异常,如前额叶皮层和海马的体积减少,以及神经网络功能障碍,也在MDD的病理生理过程中起重要作用^[3]。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种进行性的神经退行性疾病,其特征为黑质致密部区域多巴胺神经元的年龄相关缺失和 α -突触核蛋白组成的路易体形成。PD患者中约有50%同时患有抑郁,抑郁患病率远高于一般人群,可能是由于PD引起的神经递质失衡和慢性疾病带来的心理压力^[4]。

本研究的目的是利用GEO数据库中的公开基因数据集,筛选MDD与PD的共同关键基因,探索其共同分子机制,并通过GO/KEGG基因富集分析和PPI网络识别共同通路和关键基因,探讨MDD与PD共同发生的病理生理机制,分析其在临床表现和治疗上的交互影响,以期为这两种疾病的联合诊断和治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 数据收集和预处理 从GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库^[5]下载PD数据集的GSE26927和MDD数据集的GSE38206。PD数据集GSE26927包含12例PD患者和8例健康对照的黑质组织RNA数据,MDD的数据集GSE38206包含9例MDD患者和9例健康对照的全血RNA数据。

1.2 中心生物标志物筛查 GEO2R是一种GEO在线工具,用于识别两组或多组样本的差异基因(differentially expressed genes, DEG)。GEO2R包括用于数据读取、ID转换、强制归一化和DEG采集的limma和GEOquery包。本次研究将DEG的筛选阈值设置为 $|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 0.5$ 和 $P < 0.05$ 。

1.3 功能富集分析 基因本体论(gene ontology functional annotation, GO)是有关基因功能的描述知识数据库,用于描述基因和基因产物的功能,包括细胞成分(cell component, CC)、生物过程(biological process, BP)和分子功能(molecular function, MF)。京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析可以用来发现生化机制和功能,探索MDD与PD共有基因的特异性作用和代谢途径。基于DAVID平台(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)进行功能富集分析。分析筛选MDD与PD相关的分子通路和共有的基因,用于功能富集分析和疾病预测。

1.4 PPI网络构建与枢纽基因的鉴定 蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络是由蛋白与蛋白通过彼此相互作用构成,来参与生物信号传递、基因表达调节、能量和物质代谢及细胞周期调控等环节。STRING(<https://string-db.org/>)数据库用于识别MDD与PD的共同基因,基于已识别出DEG,通过STRING分析构建PPI网络,并将其导入软件Cytoscape(版本3.10.1)进行可视化。采用CytoHubba(版本0.1)插件确定关键基因,根据最大邻域分量(maximum neighborhood component, MNC)、边缘渗透组件(edge percolated component, EPC)、最大集团中心性(maximal clique centrality, MCC)和度中心性(degree)四种算法对PPI网络中的基因按得分进行从高到低的排序。从每种算法中筛选出排名前10位的基因,利用韦恩图筛选出共同关键基因。

1.5 基于关键基因寻找潜在治疗药物 通过DGIdb(<https://www.dgldb.org/>)数据库,使用所得到的共同关键基因进行基因-药物相互作用分析,寻找PD与MDD可能的共同潜在治疗药物。

1.6 评估诊断价值 使用PD数据集的GSE26927和MDD数据集的GSE38206作为训练集绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,从GEO数据库下载PD的数据集GSE49036和MDD的数据集GSE76826作为验证集。

2 结果

2.1 DEG的筛选 将PD数据集的GSE26927和MDD数据集的GSE38206使用GEO2R在线工具分析。PD的GSE26927数据集得到2 332个DEG, MDD的GSE38206数据集得到929个DEG。根据所找到PD与MDD的DEG,筛选出了101个共同的DEG。

2.2 功能富集分析见封二图1

由封二图1可见,基于KEGG富集分析,未发现具有显著意义的通路。GO分析显示,基因在BP中富集于“神经递质受体内化”、“离子跨膜转运的调节”、“阳离子跨膜转运的调节”和“神经递质转运”,在CC中富集于“离子通道络合物”、“突触膜”、“跨膜转运蛋白复合物”和“转运复合体”,在MF中富集于“门控通道活性”、“离子通道活性”、“转录调节因子抑制剂活性”和“通道活性”。

2.3 PPI网络分析 为进一步鉴定PD与MDD可能的共同关键基因,使用STRING数据库构建了DEG的PPI网络。利用CytoHubba采用MNC、EPC、MCC和Degree等四种算法用于确定枢纽基因。最后,利

用韦恩图从四种算法各前10个基因中鉴定出5个枢纽基因,即 *SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS*、*KCNIP1*。见封二图2~6。

2.4 通过基因-药物相互作用探索潜在的治疗药物 在DGIdb数据库中输入得到的5个关键基因进行基因-药物相互作用分析。其中交互分数前8个药物分别为肉毒杆菌毒素、肉毒杆菌毒素A、肉毒杆菌毒素E、维拉帕米、治疗性类固醇激素、二氮嗪、氨磺必利、ChEMBL:ChEMBL2170369等,这些药物可能在两种疾病中具有潜在治疗作用。具体见表1。

表1 基因药物相互作用分析交互分数前8个药物

药物	基因	交互分数
肉毒杆菌毒素	<i>SNAP25</i>	17.50256
肉毒杆菌毒素A	<i>SNAP25</i>	8.751279
肉毒杆菌毒素E	<i>SNAP25</i>	8.751279
维拉帕米	<i>KCNIP1</i>	4.667349
治疗性类固醇激素	<i>SNAP25</i>	2.18782
二氮嗪	<i>SNAP25</i>	1.346351
氨磺必利	<i>SNAP25</i>	0.673175
CHEMBL:CHEMBL2170369	<i>GABRB1</i>	0.320169

2.5 绘制ROC曲线评估诊断价值 以PD数据集的GSE26927和MDD数据集的GSE38206作为训练集,PD的数据集GSE49036和MDD的数据集GSE76826作为验证集。通过绘制ROC曲线评估5个关键基因诊断价值,见封三图7、8。

由封三图7可见,在MDD训练集中*SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS*、*KCNIP1* AUC值均大于0.7。在PD训练集中*SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS*、*KCNIP1* AUC值同样均大于0.7。由封三图8可见,在MDD验证集中,*SNAP25*、*FSTL5*、*KCNIP1* 3个关键基因AUC均大于0.6,总体趋势接近训练集。在PD验证集中,*SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS* AUC均大于0.7,结果与训练集趋势一致。提示该5个关键基因具有良好的诊断价值。

3 讨论

MDD和PD是两种常见的神经精神疾病,均严重影响患者的生活质量。越来越多的研究发现两者之间可能存在共享的分子机制和遗传基础。本研究的目的是鉴定MDD与PD之间共同的关键基因,寻找潜在的共同机制、生物标志物、诊断及治疗方向。

本次研究在从GEO数据库中获取的两个数据

集中筛选出了101个共同表达的DEG。根据DEG的GO和KEGG通路分析,MDD与PD的共同DEG在神经信号传递、离子转运和调控、细胞膜上的复合物形成等方面具有重要功能。这些功能与神经系统的正常运行和调控紧密相关,可能涉及神经递质的释放、接受及信号的进一步传递。随后建立PPI相互作用网络获得了5个关键共同基因,即*SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS*和*KCNIP1*。通过基因药物相互作用数据库筛选出8种对两种疾病可能存在潜在治疗作用的药物。结合ROC曲线,判断5个关键基因在两种疾病中具有一定的诊断价值。

*SNAP25*是可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合物的成员,在调节不同电压门控钙通道和神经递质释放中起重要作用。已经有研究表明*SNAP25*中的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)与汉族人群中的MDD显著相关^[6]。PD是一种 α -突触核蛋白病,其中 α -突触核蛋白的细胞内聚集体导致神经退行性变和可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合物介导的神经递质释放受损。*SNAP25*浓度在PD患者脑脊液中升高与认知和运动症状的严重程度有关,*SNAP25*在PD的发病机制中可能具有重要作用^[7]。这表明*SNAP25*可能通过调节神经递质通路在MDD与PD中起重要作用。

*GABRB1*基因编码的GABA_A受体 β 1亚基是GABA受体的一个关键组成部分,影响神经抑制信号的传递^[8]。GABA在调节突触传递、调节神经元、预防失眠和抑郁等方面发挥着至关重要的作用^[9]。目前抑郁的发病机制尚不明确,现有的假设认为抑郁症状是由中枢神经系统内的单胺消耗引起的^[10]。整个大脑中枢神经系统大约三分之一的神经元是GABA能的,包括涉及情绪、睡眠、认知的区域^[11]。*GABRB1*基因与PD的直接关联研究较少,但GABA系统在PD中的作用已得到广泛研究^[12]。GABA_A受体功能的改变可能会影响基底神经节的神经活动,进而影响PD的症状表现^[13]。提示*GABRB1*基因可能是理解和治疗这两种疾病的潜在靶点。

*FSTL5*编码的蛋白质分子结构类似于卵泡抑素,是一种细胞外基质分泌蛋白,属于卵泡抑素相关蛋白家族^[14],这类蛋白在调节细胞外基质和信号传导通路中发挥作用,并且*FSTL5*基因在大脑和脊髓中的表达水平更高^[15]。*FSTL5*在大脑中的表达可能影响神经网络的稳定性和功能。MDD的发病机

制与神经可塑性、神经炎症和脑结构的改变有关^[16], *FSTL5*基因的变异可能通过这些机制参与MDD的发生。PD的特征是中脑黑质多巴胺能神经元的退化^[17]。*FSTL5*基因可能通过调节细胞外基质成分和信号传导通路,影响神经元的存活和功能^[15]。*FSTL5*基因通过其在细胞外基质调节和信号传导中的作用,与MDD和PD相关联。

*CADPS*编码一种钙依赖性分泌活化蛋白,主要参与神经递质的囊泡释放和分泌过程^[18]。MDD的病理与神经递质的异常传递密切相关^[16]。*CADPS*基因编码的蛋白质参与调控这些神经递质的囊泡释放过程从而影响MDD的发生。PD的主要特征是中脑黑质多巴胺能神经元的退行性变^[17],这与神经递质释放的紊乱密切相关。*CADPS*基因编码的蛋白质参与囊泡内多巴胺的释放,其异常可能导致神经递质传递的障碍,加剧PD的症状。

*KCNIP1*编码一种钾离子通道相互作用蛋白,这种蛋白在调节电压门控钾离子通道的活性中起重要作用^[19]。钾离子通道的功能对维持神经元的兴奋性和突触传递至关重要,因此,*KCNIP1*基因在神经系统疾病中扮演着关键角色。MDD的发病机制可能与神经元的兴奋性调节^[20]和突触传递异常^[16]有关。如果*KCNIP1*基因功能异常,可能导致神经元过度或不足的兴奋性,从而影响情绪调节和神经递质的传递,进而增加MDD的风险。PD的重要表现是运动控制障碍,部分原因是中脑黑质多巴胺能神经元的退化^[17]。*KCNIP1*基因的功能异常可能影响神经元的生存和功能,尤其是在多巴胺能神经元中,从而加重PD的症状。

本研究利用生物信息学分析方法,筛选出MDD与PD中共同的和潜在的病理生理相关的关键基因和通路。结果显示,MDD与PD的共同机制可能涉及神经递质的释放、接受及信号的进一步传递。*SNAP25*、*GABRB1*、*FSTL5*、*CADPS*和*KCNIP1*在PD和MDD中可能具有潜在的重要作用,并且存在一定的诊断价值。由于关于*FSTL5*、*CADPS*和*KCNIP1*基因与PD及MDD直接相关的文献较少,未来需要更多实验和研究来验证这些假设,并探讨其潜在的生物学机制和临床意义。这些发现可能为未来的诊断和治疗策略提供宝贵的线索。

参考文献

1 Gabarrell-Pascuet A, Varga TV, Moneta MV, et al. What

- factors explain the changes in major depressive disorder symptoms by age group during the COVID-19 pandemic? A longitudinal study[J]. *J Affect Disord*, 2023, 328: 72-80.
- 2 Gao S, Zhang X, Xu H, et al. Promoting the hippocampal PPAR α expression participates in the antidepressant mechanism of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 416: 113535.
- 3 Aan Het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder[J]. *CMAJ*, 2009, 180(3): 305-313.
- 4 Herzallah MM, Moustafa AA, Natsheh JY, et al. Depression impairs learning, whereas the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine, impairs generalization in patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 484-492.
- 5 Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: Archive for functional genomics data sets: update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 41(D1): D991-D995.
- 6 Wang QZ, Wang YL, Ji WD, et al. SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(1): e76-e82.
- 7 Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, et al. SNAP25 gene polymorphisms protect against parkinson's disease and modulate disease severity in patients[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4455-4463.
- 8 Li Z, Cogswell M, Hixson K, et al. Nuclear respiratory factor 1 (NRF-1) controls the activity dependent transcription of the GABA-A receptor beta 1 subunit gene in neurons[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 285.
- 9 Qian XJ, Zhao XY, Yu LL, et al. Current status of GABA receptor subtypes in analgesia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115800.
- 10 Wei X, Jin Z, Zheqi F, et al. Discovery of MAO-A inhibitors as antidepressant based on virtual screening[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2024, 21(12): 2438-2449.
- 11 Stahl SM, Hammond R, Garcia M, et al. Zuranolone, a positive allosteric modulator of the gabaa receptor: Hypothesized mechanism of action in major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2023, 28(2): 260-261.
- 12 Barcomb K, Ford CP. Alterations in neurotransmitter co-release in Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2023, 370: 114562.
- 13 Mograbi KDM, De Castro ACF, De Oliveira JAR, et al. Effects of GABAa receptor antagonists on motor behavior in pharmacological Parkinson's disease model in mice[J].

(下转第137页)

态均发生不同程度变化,将SWI作为常规MRI序列的重要补充,可精确显示静脉血管形态变化,有助于AD的早期诊断。今后可将联合MRI和SWI技术应用更大样本AD患者,探讨其治疗前后静脉形态变化,进一步论证AD海马结构功能病理变化规律。

参考文献

- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):33.
- Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: An evolving puzzle[J]. Physiol Rev, 2021, 101(3):1047-1081.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(1):68-80.
- 尹长林, 余永强, 田仰华, 等. 阿尔茨海默病患者精神行为症状与海马及其亚区灰质体积关系的研究[J]. 安徽医学, 2019, 40(10):1087-1090.
- 袁宪起, 薛华妮, 毕春花. 3.0T磁共振磁敏感加权成像对脑血管疾病诊断[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(4):486-490.
- 张聪, 郑阳, 王晓明. 阿尔茨海默病患者APT、SWI与MMSE相关应用研究[J]. 磁共振成像, 2020, 11(6):406-410.
- Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. Codas, 2013, 25(2):191-192.
- 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效率评价[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(3):443-449.
- Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Post-ischemic neurodegeneration of the hippocampus resembling Alzheimer's disease proteinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1):306.
- Jayaraman A, Htike TT, James R, et al. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1):159.
- 李芸菲, 孟凡华, 胡绮莉, 等. 阿尔茨海默病患者选择性损害海马后部的MRI研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(3):82-86.
- Zhao Z, Zhang L, Luo W, et al. Layer-specific microstructural patterns of anterior hippocampus in Alzheimer's disease with ex vivo diffusion MRI at 14.1 T[J]. Hum Brain Mapp, 2023, 44(2):458-471.
- 张聪, 郑阳, 王晓明. 阿尔茨海默病患者APT、SWI与MMSE相关应用研究[J]. 磁共振成像, 2020, 11(6):406-410.
- Park M, Moon Y, Han SH, et al. Motor cortex hypointensity on susceptibility-weighted imaging: A potential imaging marker of iron accumulation in patients with cognitive impairment[J]. Neuroradiol, 2019, 61(6):675-683.
- Rizzo G, De Blasi R, Capozzo R, et al. Loss of swallow tail sign on susceptibility-weighted imaging in dementia with Lewy bodies[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(1):61-65.
- 刘宏, 吴政俊, 何明方. MSCT和MRI在脑血管疾病中的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(12):17-19.

(收稿日期 2024-10-04)

(本文编辑 高金莲)

(上接第108页)

- Physiol Rep, 2017, 5(6):e13081.
- Zhang DY, Lei JS, Sun WL, et al. Follistatin Like 5 (FSTL5) inhibits epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(15):1798-1804.
- Parfenova OK, Kukes VG, Grishin DV. Follistatin-like proteins: Structure, functions and biomedical importance[J]. Biomedicine, 2021, 9(8):999.
- Quan Z, Li H, Quan Z, et al. Appropriate macronutrients or mineral elements are beneficial to improve depression and reduce the risk of depression[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8):7098.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996):896-912.
- Shaib AH, Staudt A, Harb A, et al. Paralogs of the calcium-dependent activator protein for secretion differentially regulate synaptic transmission and peptide secretion in sensory neurons[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12:304.
- Wu LY, Song YJ, Zhang CL, et al. KV channel-interacting proteins in the neurological and cardiovascular systems: An updated review[J]. Cells, 2023, 12(14):1894.
- Liu J, Meng F, Wang W, et al. PPM1F in hippocampal dentate gyrus regulates the depression-related behaviors by modulating neuronal excitability[J]. Exp Neurol, 2021, 340:113657.

(收稿日期 2024-08-26)

(本文编辑 葛芳君)