

RNA 编辑和 IgA 肾病中 B 细胞免疫 行为的关联性

2023-11-21

LiChuang Huang



@ 立效研究院

Contents

1 摘要	1
2 前言	1
3 材料和方法	1
3.1 材料	1
3.2 方法	1
4 分析结果	2
4.1 IgA 肾病组织和 Normal 组织	2
4.2 IgA 肾病组织的细胞通讯	3
4.3 IgA 和 Normal 的集成分析	4
4.4 IgA 肾病导致 B cell 行为的 RNA 编辑	5
5 结论	6
6 附：分析流程	7
6.1 IgA 肾病和正常组织相比	7
6.1.1 IgA scRNA-seq	7
6.1.2 Normal scRNA-seq	10
6.2 IgA 肾病细胞的通讯	14
6.2.1 总体通讯	14
6.2.2 通讯特征	16
6.2.3 B 细胞和 Mast (肥大) 细胞	18
6.3 IgA 和 Normal 的集成分析	19
6.3.1 RISC integration	19
6.3.2 AS Seurat object	21
6.3.3 Enrichment	22
6.4 GTEx edQTLs 数据	25
6.4.1 The matched RNA editing site (using top DEGs)	25
6.4.2 Correlation	28
6.4.3 Expression level	29
Reference	30

List of Figures

1 MAIN IgA and Normal dataset	3
2 MAIN IgA cell communication	4
3 MAIN integrated dataset of B cells	5
4 MAIN possibly RNA editing site in IgA	6
5 IgA Quality Control	7

6	IgA Ranking of principle components	8
7	IgA UMAP Clustering	9
8	IgA SCSA Cell type annotation	10
9	Normal Quality Control	11
10	Normal Ranking of principle components	12
11	Normal UMAP Clustering	13
12	Normal SCSA Cell type annotation	14
13	IgA overall communication count	15
14	IgA Cell communication heatmap	16
15	IgA incoming ligand receptor role	17
16	IgA outgoing ligand receptor role	18
17	IgA ligand receptor of B cell communicate with Mast cell	19
18	Integrated dataset select reference dataset for integration	20
19	Integrated dataset The cell mapped	21
20	Integrated IgA B cell vs Normal B cell	22
21	Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell KEGG enrichment	23
22	Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GO enrichment	24
23	Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GSEA plot of pathway	25
24	DEGs of common cells The matched RNA editing site	26
25	Possibly RNA editing site correlation with the pathway genes	29
26	Integrated violin plot of expression level of the genes	30

List of Tables

1	DEGs of common cells The matched RNA editing site DATA	26
2	All DEGs	27
3	Source edQTL data	28

1 摘要

IgA 肾病 (IgA nephropathy) 的发病机制尚不明确，被推断为遗传相关疾病。最近的研究表明，RNA 编辑是常见炎症性疾病遗传风险的基础。本研究从 IgA 肾病的单细胞数据集出发，结合 RNA 编辑的角度分析，试探究 IgA 肾病潜在的 RNA 编辑事件的风险。(结果见 5)

2 前言

最近的研究表明，RNA 编辑是常见炎症性疾病遗传风险的基础，相当的 cis-RNA editing QTLs (edQTLs) 在自身免疫和免疫介导疾病的全基因组关联研究信号中显着富集¹。RNA 编辑蛋白 ADAR 介导的腺昔-肌昔 (A-to-I) RNA 编辑是防止细胞自身双链 RNA (dsRNA) 引发先天免疫干扰素应答的重要转录后事件，因遗传因素引起的双链 RNA 编辑水平的降低，是导致炎症性疾病遗传风险升高的重要因素¹。RNA 编辑拓宽了自身免疫性疾病治疗和机制探究的领域。IgA 肾病 (IgA nephropathy) 是 CKD 和肾衰竭的主要原因²，发病机制尚不明确，被推测为一种遗传 (genetic) 相关疾病³。然而，还没有研究从 RNA 编辑的角度阐述 IgA 肾病的发生或发展机制。在本研究中，选用了一组 IgA 肾病相关的单细胞数据集 (scRNA-seq)，并借助 GTEx 的 edQTL 数据集，探究 IgA 肾病细胞中可能的 RNA 编辑事件。

3 材料和方法

3.1 材料

All used GEO expression data and their design:

- **GSE171314:** Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) was applied to kidney biopsies from 4 IgAN and 1 control subjects to define the transcriptomic landscape at the single-cell resolution.

3.2 方法

Mainly used method:

- Package biomaRt used for gene annotation.⁴
- CellChat used for cell communication analysis.⁵
- The edQTL data were obtained from GTEx database.⁶
- GEO <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/> used for expression dataset acquisition .
- ClusterProfiler used for GSEA enrichment.⁷
- RISC used for scRNA-seq data integration.⁸
- Seurat used for scRNA-seq processing.^{9,10}
- Other R packages used for statistic analysis or data visualization.

4 分析结果

4.1 IgA 肾病组织和 Normal 组织

将来源于 GSE171314 的 IgA 肾病组织样本和 Normal 对照样本分别以 Seurat 预处理和细胞聚类，再以 SCSA¹¹ 注释细胞类型 (Fig. 1, a、b、c 对应 Normal, d、e、f 对应 IgA)。两组样本来源于同一个 GSE 数据集，因此数据质量总体相近 (Fig. 1a、d)。SCSA 对 Normal 和 IgA 注释结果有较大区别。IgA 组织 (Fig. 1f) 中出现了巨噬细胞聚类团，反映了 IgA 肾炎过程中的免疫浸润，而这在 Normal 中是不存在的 (Fig. 1c)。IgA 组织中还出现了肥大细胞 (Mast cell) (Fig. 1f)。已有研究表明，高密度的肾肥大细胞与 IgA 肾病患者的不良预后相关¹²。此外，IgA 组织中没有足细胞 (Podocyte cell) 的聚类团 (Fig. 1f)，而 Normal 中有足细胞的单独聚类团 (Fig. 1c)。这预示着 IgA 组织中的足细胞损伤。足细胞损伤是肾脏疾病蛋白尿的主要原因，足细胞持续丢失会导致肾脏疾病快速不可逆转的进展¹³。

Figure 1 (下方图) 为图 MAIN IgA and Normal dataset 概览。

(对应文件为 ./Figure+Table/fig1.pdf)

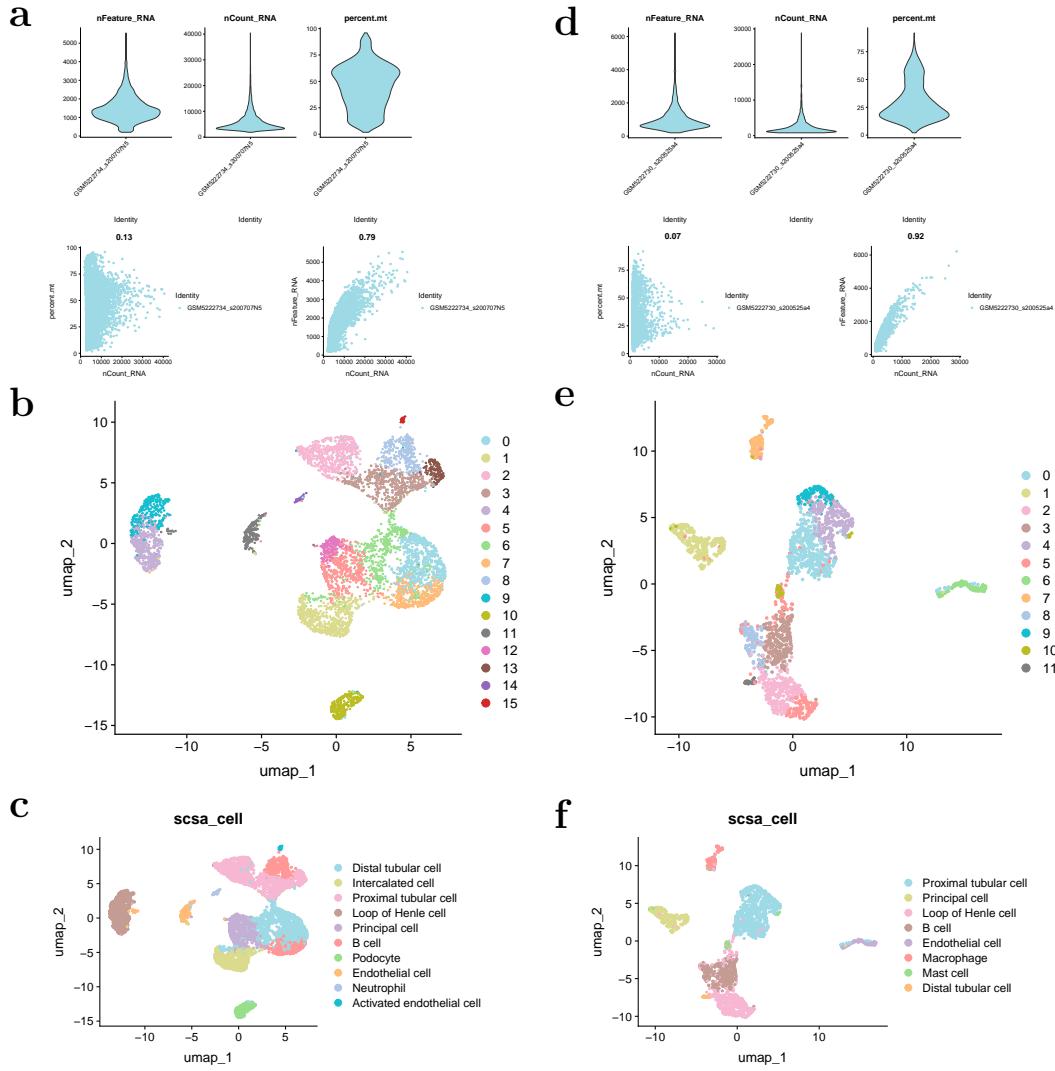


Figure 1: MAIN IgA and Normal dataset

4.2 IgA 肾病组织的细胞通讯

为了进一步探究 IgA 肾病中各细胞的状态以及彼此的关系，这里将 IgA 肾病组织数据以 CellChat 作细胞通讯分析。总体通讯如 Fig. 2a、b 所示。明显的，IgA 肾病中肥大细胞 (Mast cell) 与 B 细胞的通讯作用是最强烈的，Mast cell 主要作为通讯的源细胞，B 细胞作为接收通讯的细胞 (Fig. 2b)。Mast cell 被认为是针对病原体的先天性和适应性免疫反应的关键发起者和调节者^{14,15}。研究表明，Mast cell 可以极大地改变 B 细胞的生成和活性，肥大细胞在许多组织环境中与 B 细胞共定位并产生大量细胞因子，对 B 细胞发育、类别转换重组事件和随后的抗体产生深远影响¹⁶。接下来，本研究进一步分析了 B 细胞和 Mast cell 中担任通讯角色的通路。B 细胞和 Mast cell 作为输入或输出细胞发挥通讯作用的通路如 Fig. 2c、d 所示。除了 B 细胞，内皮细胞 (Endothelial cell) 和巨噬细胞 (Macrophage) 也是细胞通讯中的主要接收者。其中 APP 通路

是最为强烈的通讯通路。根据 Fig. 2d, 可以观察到, APP 通路主要来源于 B 细胞, 而 B 细胞的行为恰恰受到 Mast cell 的调控。随后, 我们单独提取了 Mast cell 和 B 细胞之间的通讯 (Fig. 2e)。Mast cell 和 B 细胞中的通讯的配体主要有 COL4A1、LAMB1、GRN。

Figure 2 (下方图) 为图 MAIN IgA cell communication 概览。

(对应文件为 ./Figure+Table/fig2.pdf)

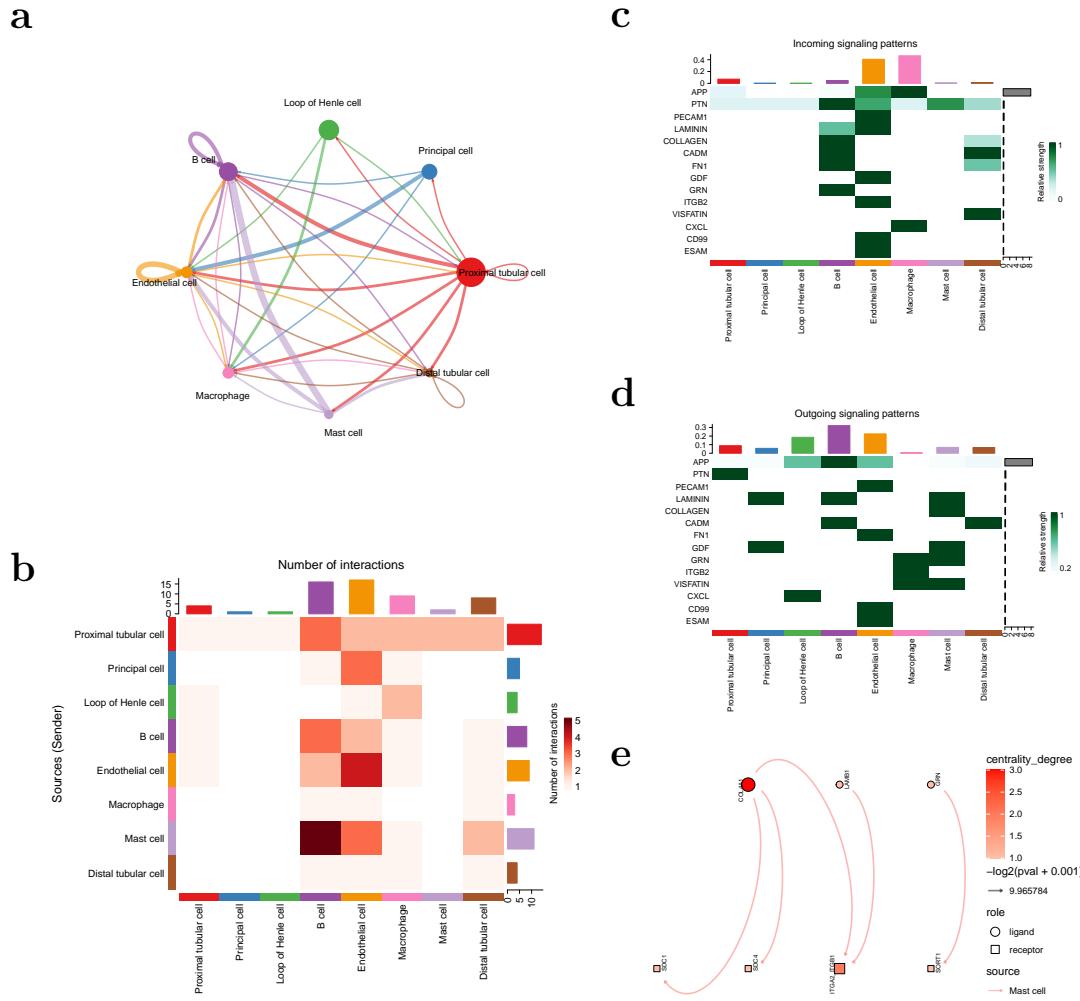


Figure 2: MAIN IgA cell communication

4.3 IgA 和 Normal 的集成分析

上述了解了 IgA 肾病中细胞通讯的主要特征, 随后, 本研究将 IgA 和 Normal 组织数据以 RISC 集成分析。我们选择 IgA 数据集作为参考细胞数据 (Set-2), 将两个组织的数据集成 (Fig. 3)。这里主要聚焦于两者共有的细胞, 同时也是 IgA 中受特征性的 Mast cell 调控的细胞, B 细胞, 进一步分析。IgA 和 Normal 的差异基因被分析 (Fig. 3c, IgA vs Normal B cell)。进一步的 KEGG 富集分析发现, 两者的首要差异基因富

集于‘Th1 and Th2 cell differentiation’通路，这可能和B细胞与T辅助细胞之间的相互作用有关¹⁷。根据GSEA作图分析，IgA肾病相比于Normal，该通路总体呈下调趋势(Fig. 3e)。

Figure 3(下方图)为图MAIN integrated dataset of B cells概览。

(对应文件为 ./Figure+Table/fig3.pdf)

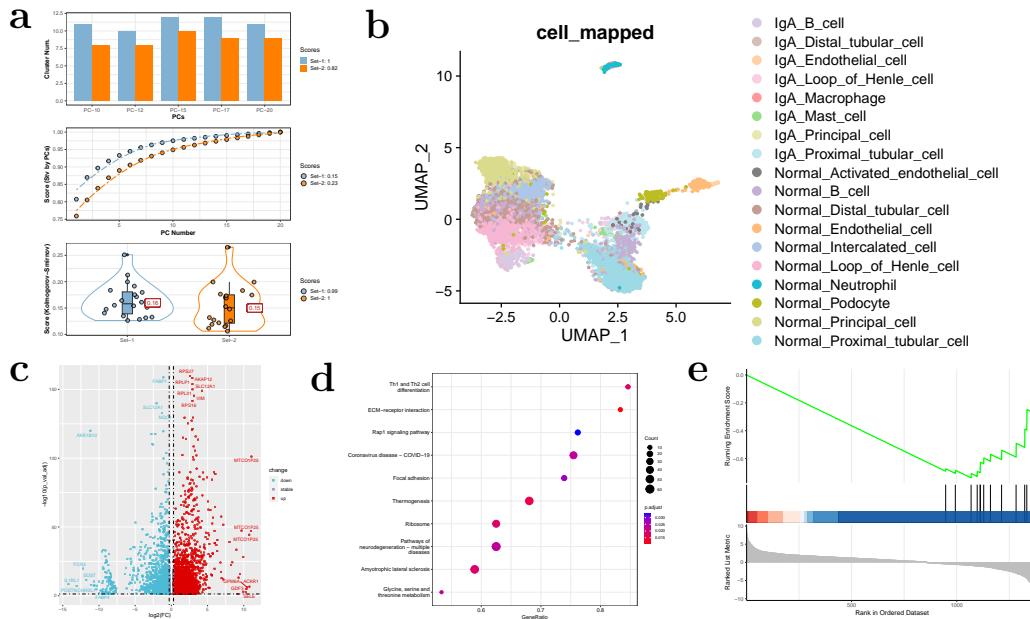


Figure 3: MAIN integrated dataset of B cells

4.4 IgA 肾病导致 B cell 行为的 RNA 编辑

在上述中(4.3)，B细胞在IgA肾病和Normal组织中的主要差异被发现，聚焦于‘Th1 and Th2 cell differentiation’通路。随后，本研究试图从RNA编辑的角度，探究导致B细胞免疫行为的源由。我们在GTEx数据库中(<https://gtexportal.org/home/downloads/adult-gtex#variants>)下载了RNA编辑相关的数据组(edQTL数据)，使用肾脏的子数据集(Kidney, Tab. 3)，并将RNA编辑位点对应到基因上。现在，这些数据(edQTL subset)对应了RNA编辑位点，RNA编辑位点对应的基因(mRNA)，突变位点之间的关系。随后，我们计算了所有IgA和Normal组织共有的细胞的差异基因(Tab. 2)，这些细胞包括：B cell, Distal tubular cell, Endothelial cell, Loop of Henle cell, Principal cell, Proximal tubular cell。将这些差异基因以edQTL subset筛选(Fig. 4a)。之后，我们将这些筛选到的基因(Fig. 4a中Symbol)和B细胞富集于‘Th1 and Th2 cell differentiation’通路的差异基因关联分析，以此筛选最终导致B细胞免疫行为的源由。如Fig. 4b所示，我们发现了一组显著关联的基因，SFXN1、PGPEP1、CYP4F3、GLS ($P < 0.001$, $\text{cor} > 0.3$)。这些基因与‘Th1 and Th2 cell differentiation’通路的MAF基因相关。进一步分析发现，上述包括MAF的基因在内，都在Normal的‘Proximal tubular cell’细胞中高表达，而IgA对应组织中显著下降。这些线索表明，‘Proximal tubular cell’中这些基因的RNA编辑事件可能与IgA肾病的病机相关。

Figure 4(下方图)为图MAIN possibly RNA editing site in IgA概览。

(对应文件为 ./Figure+Table/fig4.pdf)

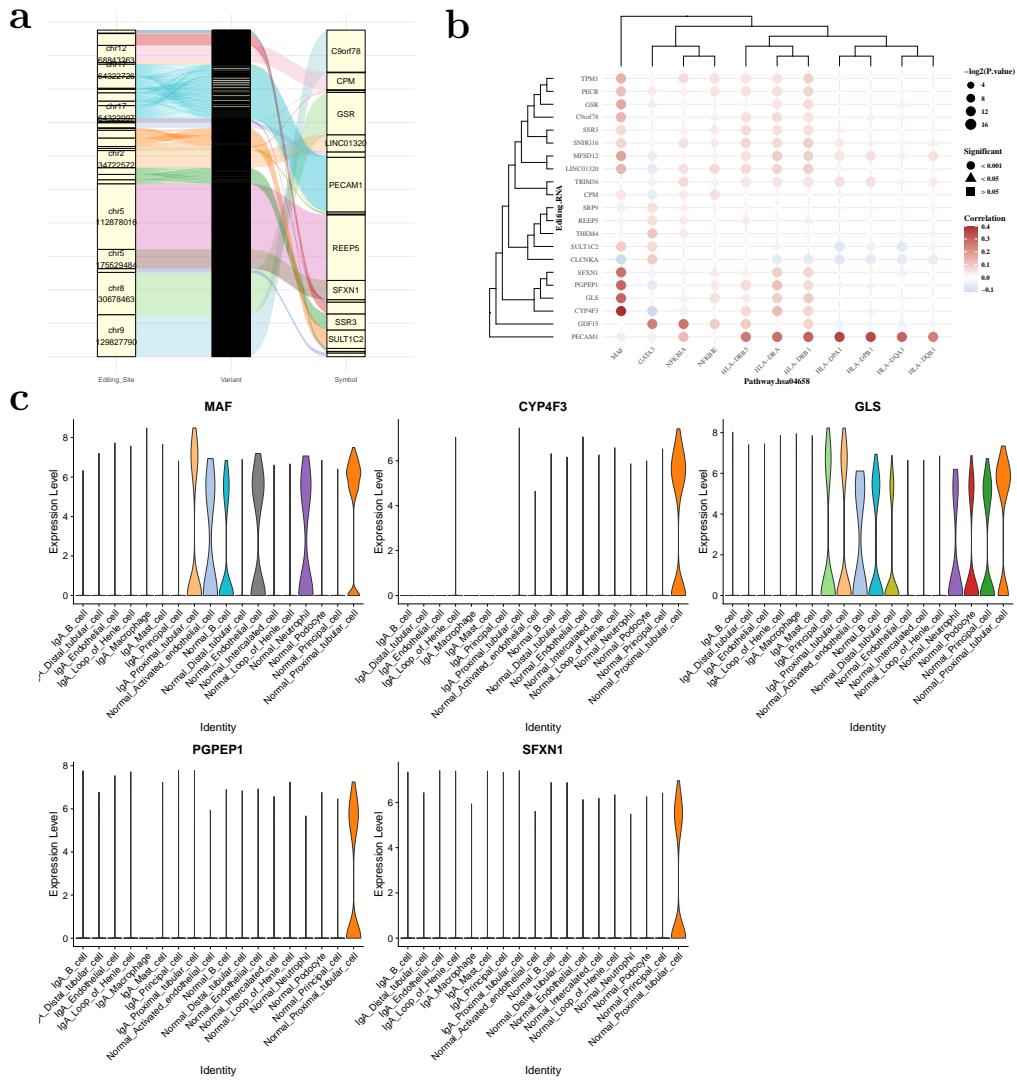


Figure 4: MAIN possibly RNA editing site in IgA

5 结论

本研究以一组 IgA 肾病相关的单细胞数据集，结合 GTEx 数据库 edQTL 数据库，探究了可能涉及 IgA 肾病病机的 RNA 编辑。

- 在 IgA 和 Normal 的单独分析中，发现了 IgA 组织中的 Mast 细胞和 Macrophage 细胞的浸软，以及 Podocyte 细胞的损伤。
- 细胞通讯发现，Mast 细胞对 B 细胞发挥了主要通讯功能，涉及调节 B 细胞的免疫行为¹⁶。

- 针对 IgA 和 Normal 共有的 B 细胞的差异分析表明，差异基因首要富集于 ‘Th1 and Th2 cell differentiation’，且该通路的 DEGs 在 IgA 组织中整体下调。
- 与 GTEx 数据库的 edQTL 数据关联分析发现，SFXN1、PGPEP1、CYP4F3、GLS 等基因与通路 ‘Th1 and Th2 cell differentiation’ 的差异基因 MAF 显著关联，暗示 SFXN1、PGPEP1、CYP4F3、GLS 等基因的 RNA 编辑事件可能会影响 IgA 肾病的免疫反应，最终导致 B 细胞在 ‘Th1 and Th2 cell differentiation’ 通路上的差异。

进一步的验证分析，可以通过在单细胞数据集中预测检测突变的方式¹⁸，验证 edQTL 对应的突变是否发生，以取证 RNA 编辑的发生。

6 附：分析流程

6.1 IgA 肾病和正常组织相比

6.1.1 IgA scRNA-seq

Figure 5 (下方图) 为图 IgA Quality Control 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-Quality-Control.pdf)

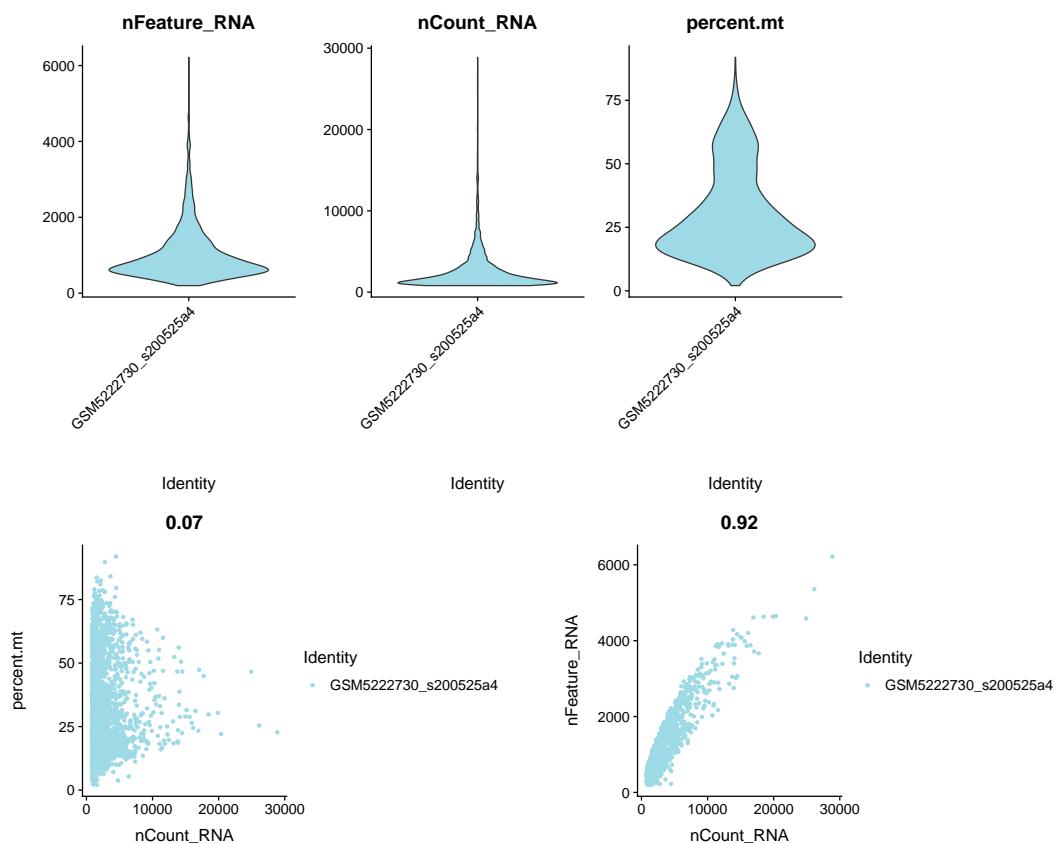


Figure 5: IgA Quality Control

Figure 6 (下方图) 为图 IgA Ranking of principle components 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-Ranking-of-principle-components.pdf)

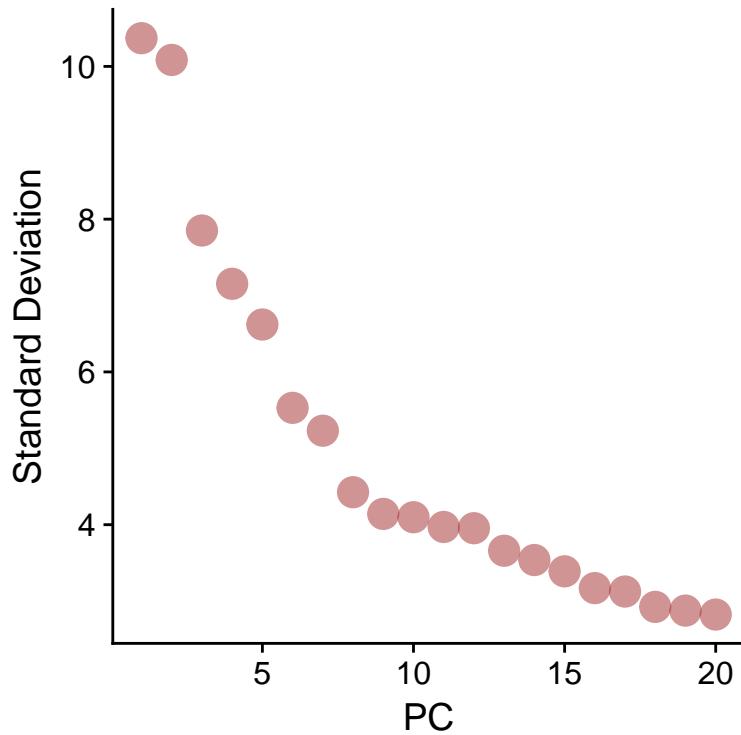


Figure 6: IgA Ranking of principle components

Figure 7 (下方图) 为图 IgA UMAP Clustering 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-UMAP-Clustering.pdf)

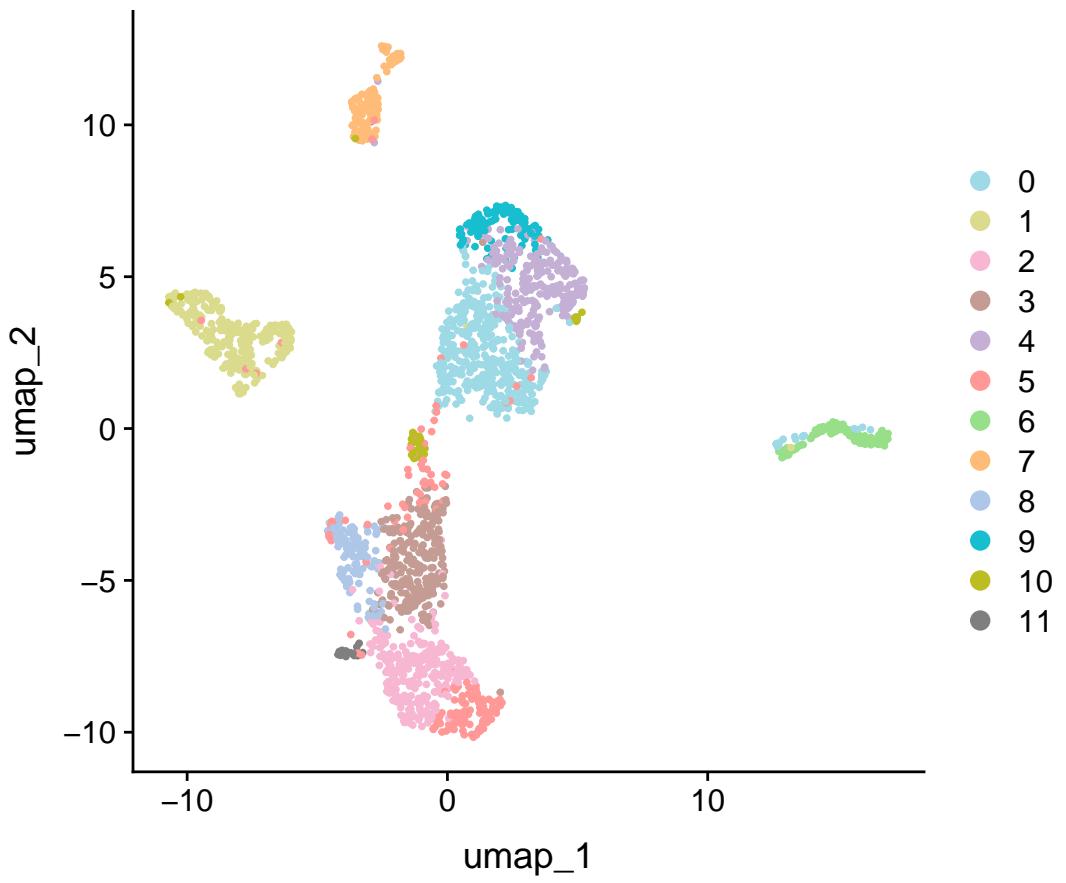


Figure 7: IgA UMAP Clustering

Figure 8 (下方图) 为图 IgA SCSA Cell type annotation 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-SCSA-Cell-type-annotation.pdf)

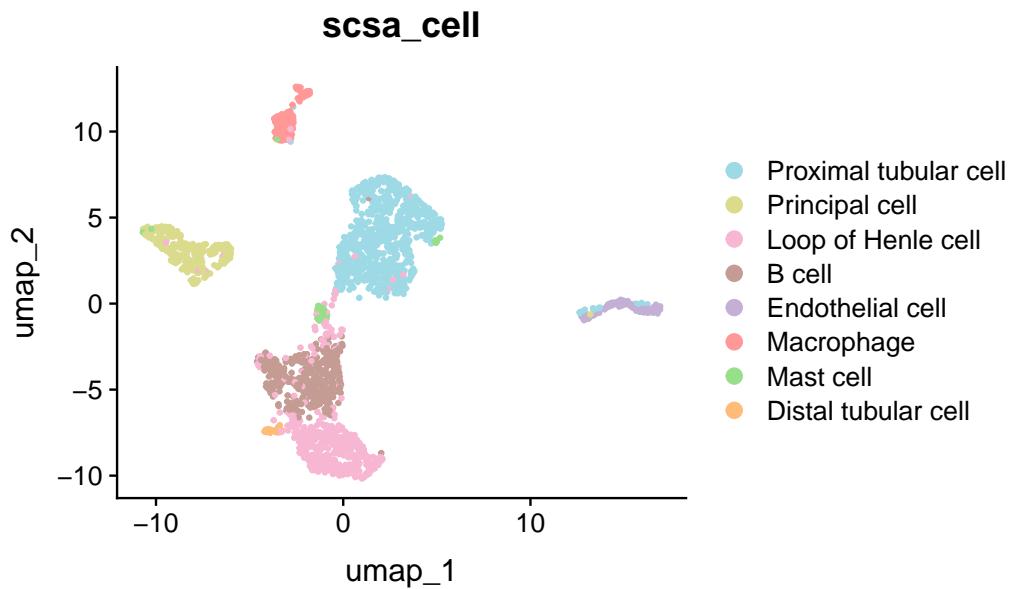


Figure 8: IgA SCSA Cell type annotation

6.1.2 Normal scRNA-seq

Figure 9 (下方图) 为图 Normal Quality Control 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Normal-Quality-Control.pdf)

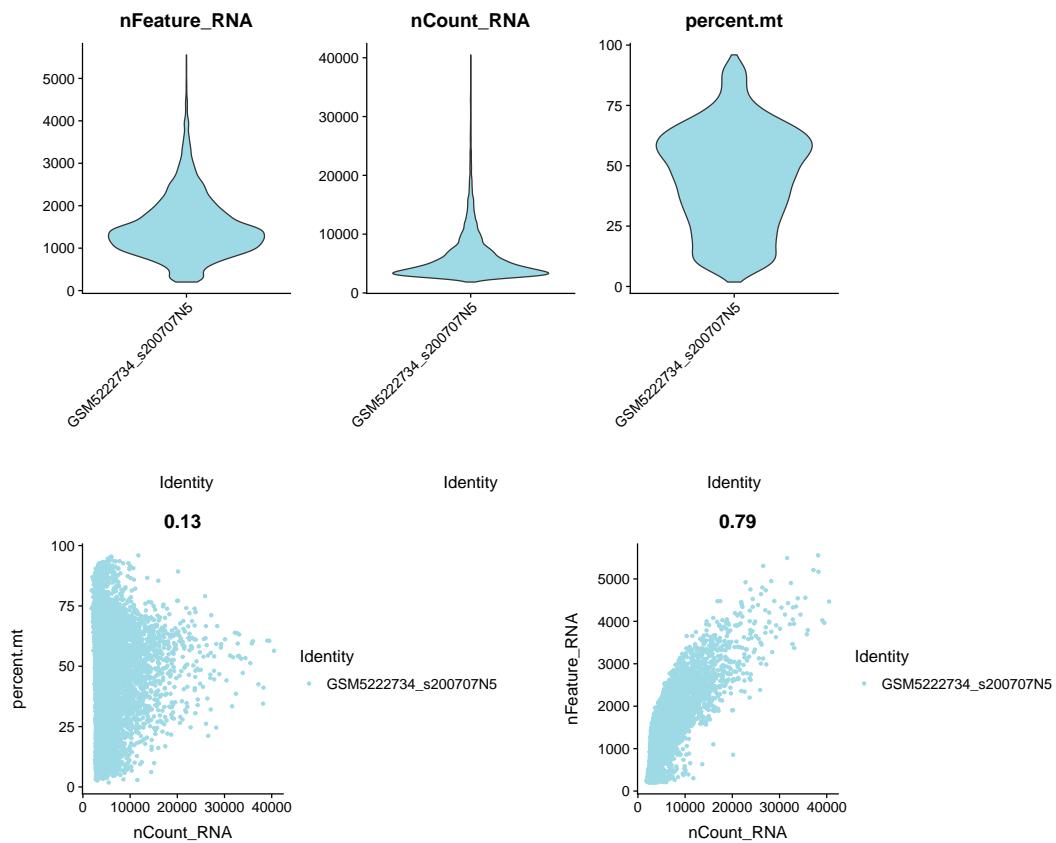


Figure 9: Normal Quality Control

Figure 10 (下方图) 为图 Normal Ranking of principle components 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Normal-Ranking-of-principle-components.pdf)

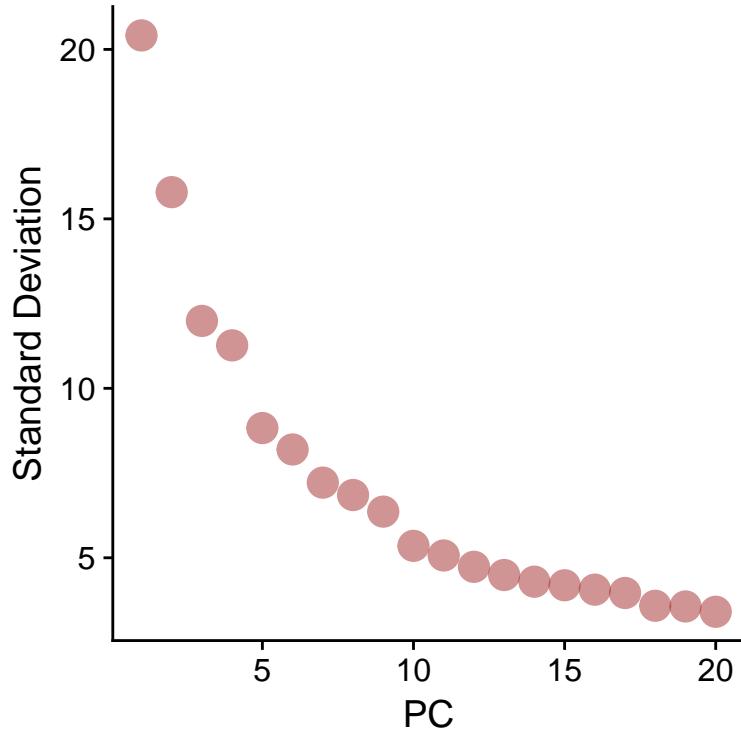


Figure 10: Normal Ranking of principle components

Figure 11 (下方图) 为图 Normal UMAP Clustering 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Normal-UMAP-Clustering.pdf)

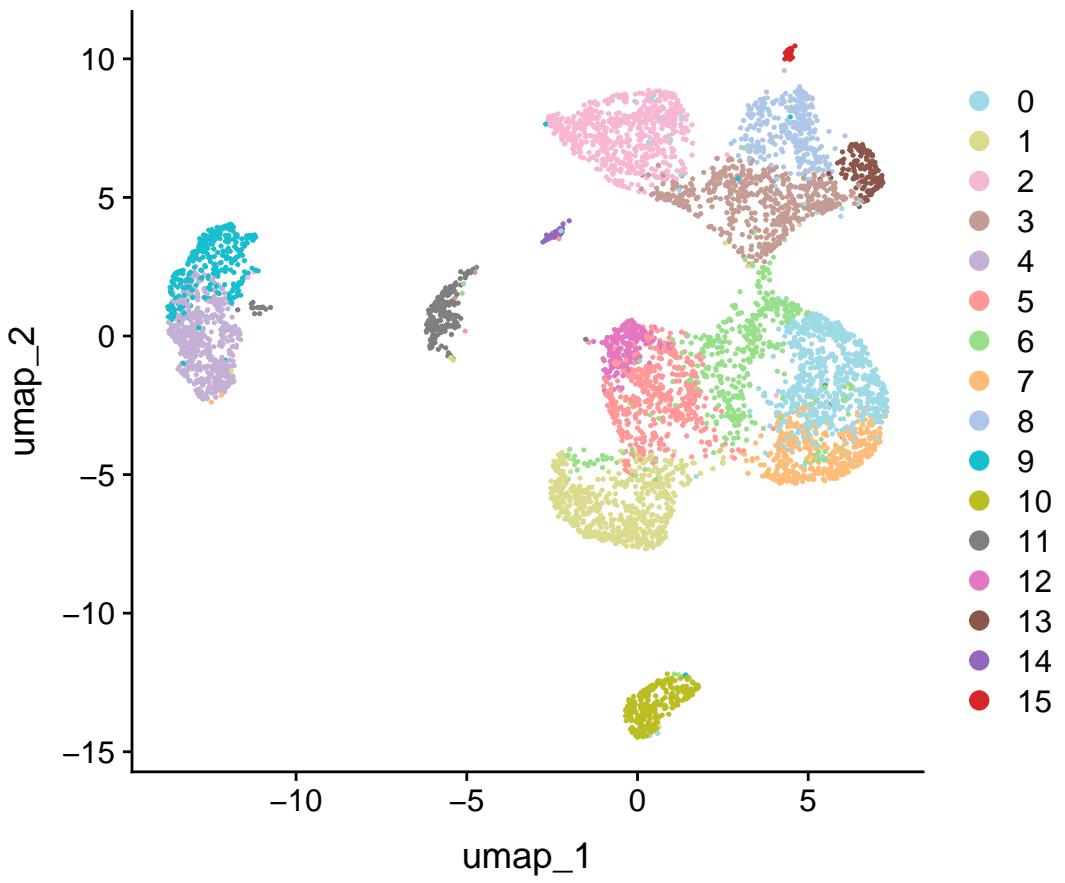


Figure 11: Normal UMAP Clustering

Figure 12 (下方图) 为图 Normal SCSA Cell type annotation 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Normal-SCSA-Cell-type-annotation.pdf)

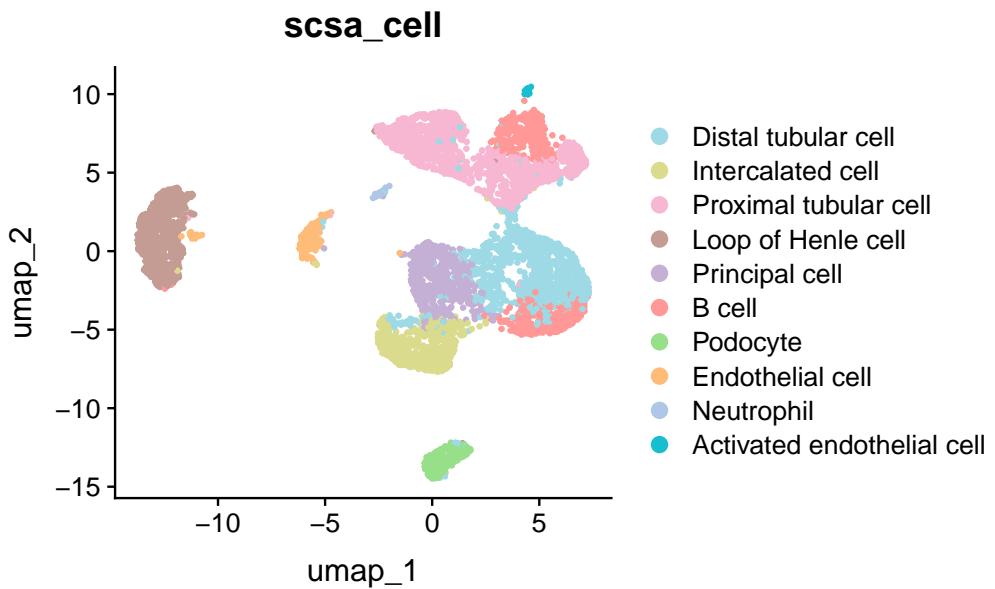


Figure 12: Normal SCSA Cell type annotation

6.2 IgA 肾病细胞的通讯

6.2.1 总体通讯

Figure 13 (下方图) 为图 IgA overall communication count 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-overall-communication-count.pdf)

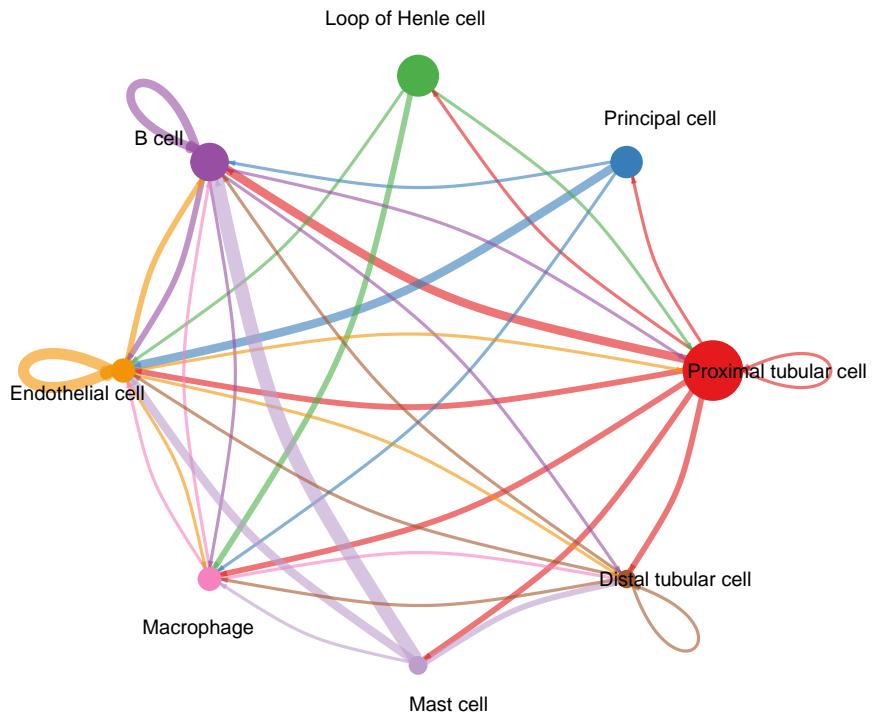


Figure 13: IgA overall communication count

Figure 14 (下方图) 为图 IgA Cell communication heatmap 概览。

(对应文件为 [Figure+Table/IgA-Cell-communication-heatmap.pdf](#))

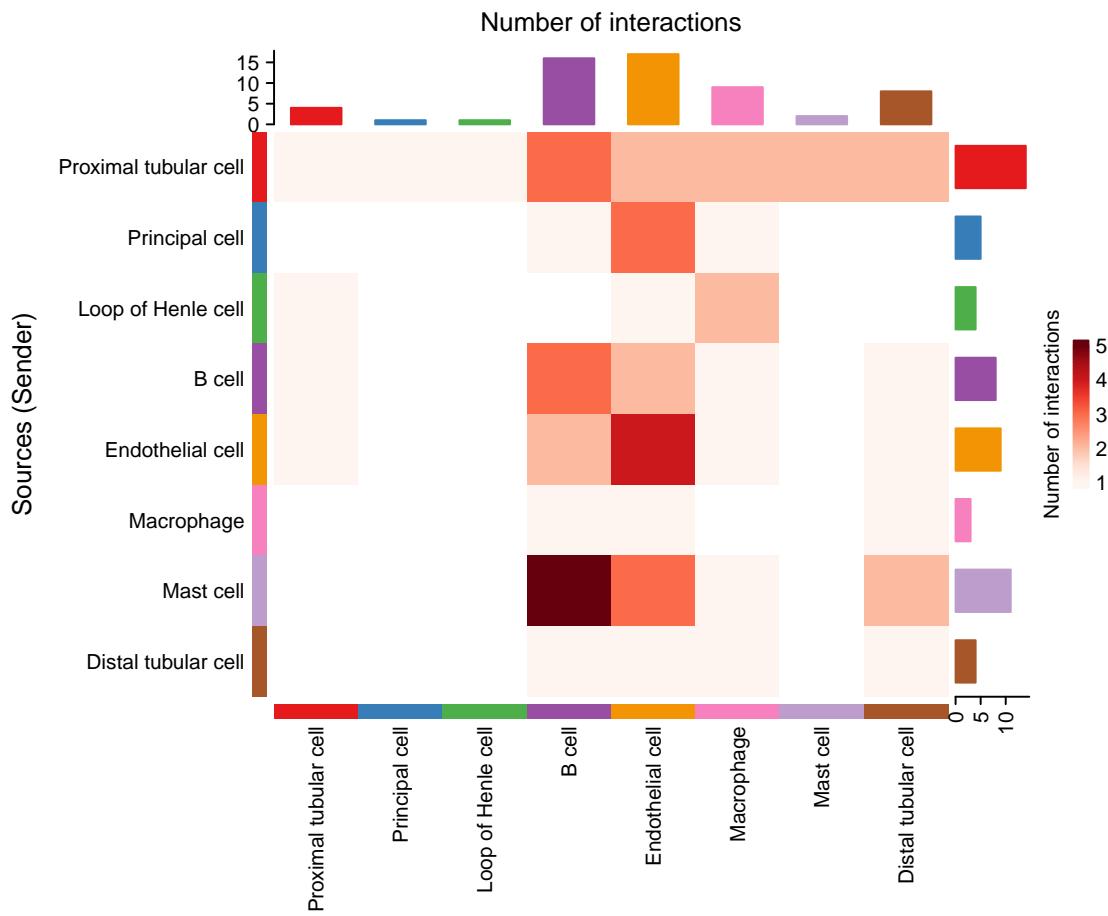


Figure 14: IgA Cell communication heatmap

6.2.2 通讯特征

Figure 15 (下方图) 为图 IgA incoming ligand receptor role 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-incoming-ligand-receptor-role.pdf)

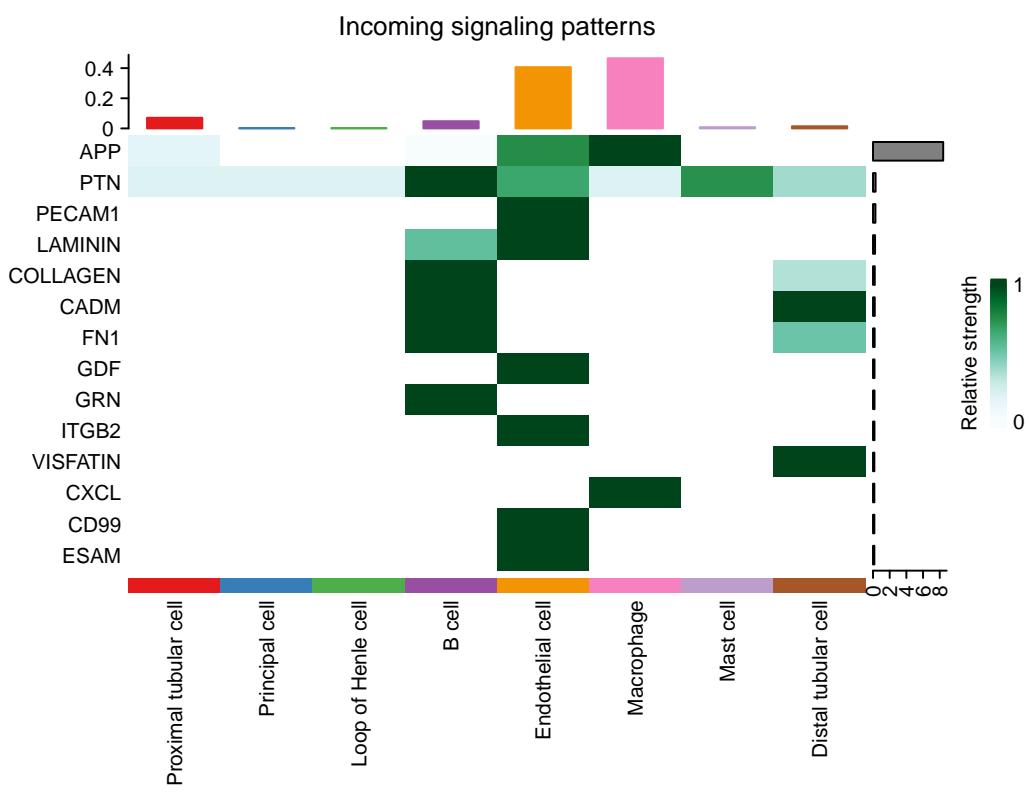


Figure 15: IgA incoming ligand receptor role

Figure 16 (下方图) 为图 IgA outgoing ligand receptor role 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-outgoing-ligand-receptor-role.pdf)

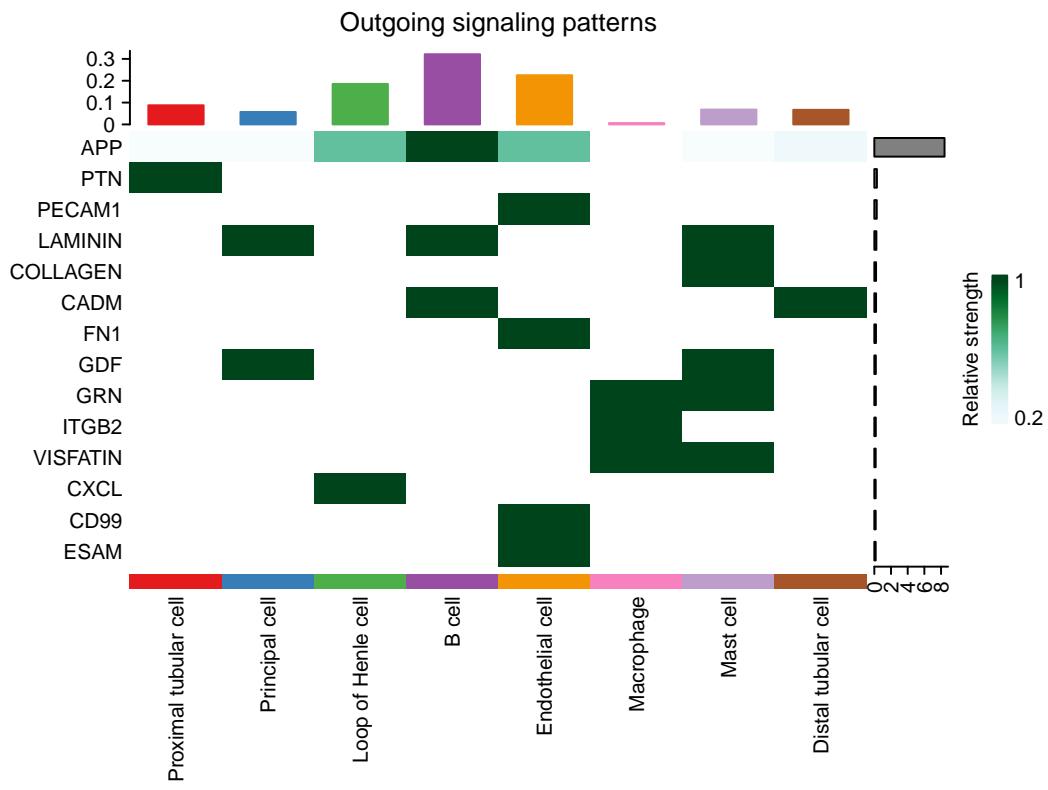


Figure 16: IgA outgoing ligand receptor role

6.2.3 B 细胞和 Mast (肥大) 细胞

Figure 17 (下方图) 为图 IgA ligand receptor of B cell communicate with Mast cell 概览。

(对应文件为 Figure+Table/IgA-ligand-receptor-of-B-cell-communicate-with-Mast-cell.pdf)

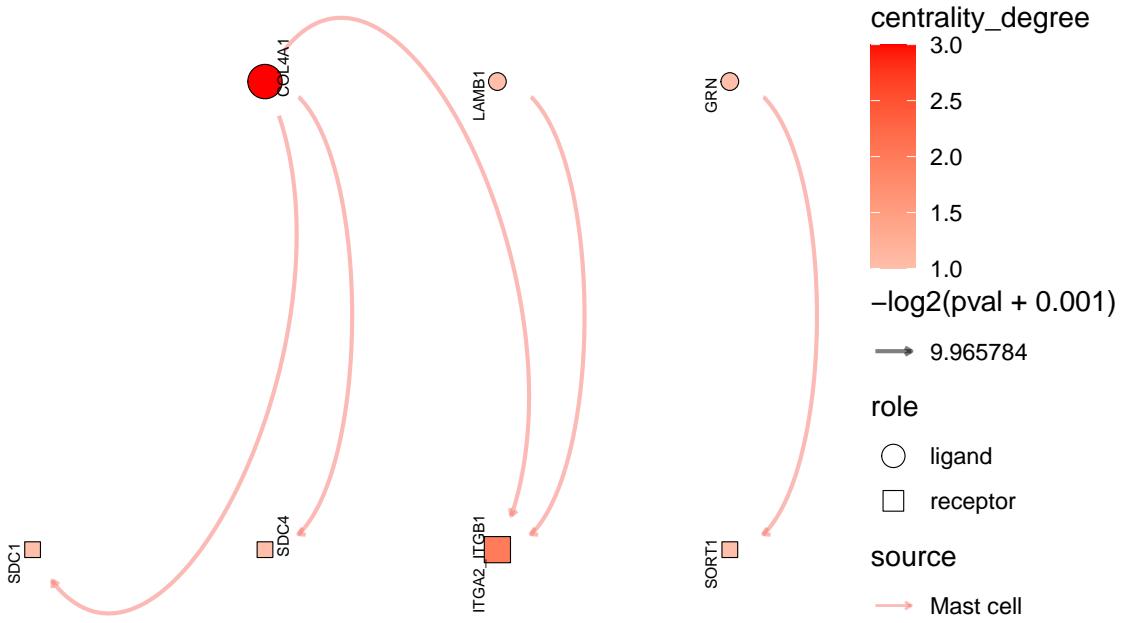


Figure 17: IgA ligand receptor of B cell communicate with Mast cell

6.3 IgA 和 Normal 的集成分析

6.3.1 RISC integration

Figure 18 (下方图) 为图 Integrated dataset select reference dataset for integration 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-dataset-select-reference-dataset-for-integration.pdf)

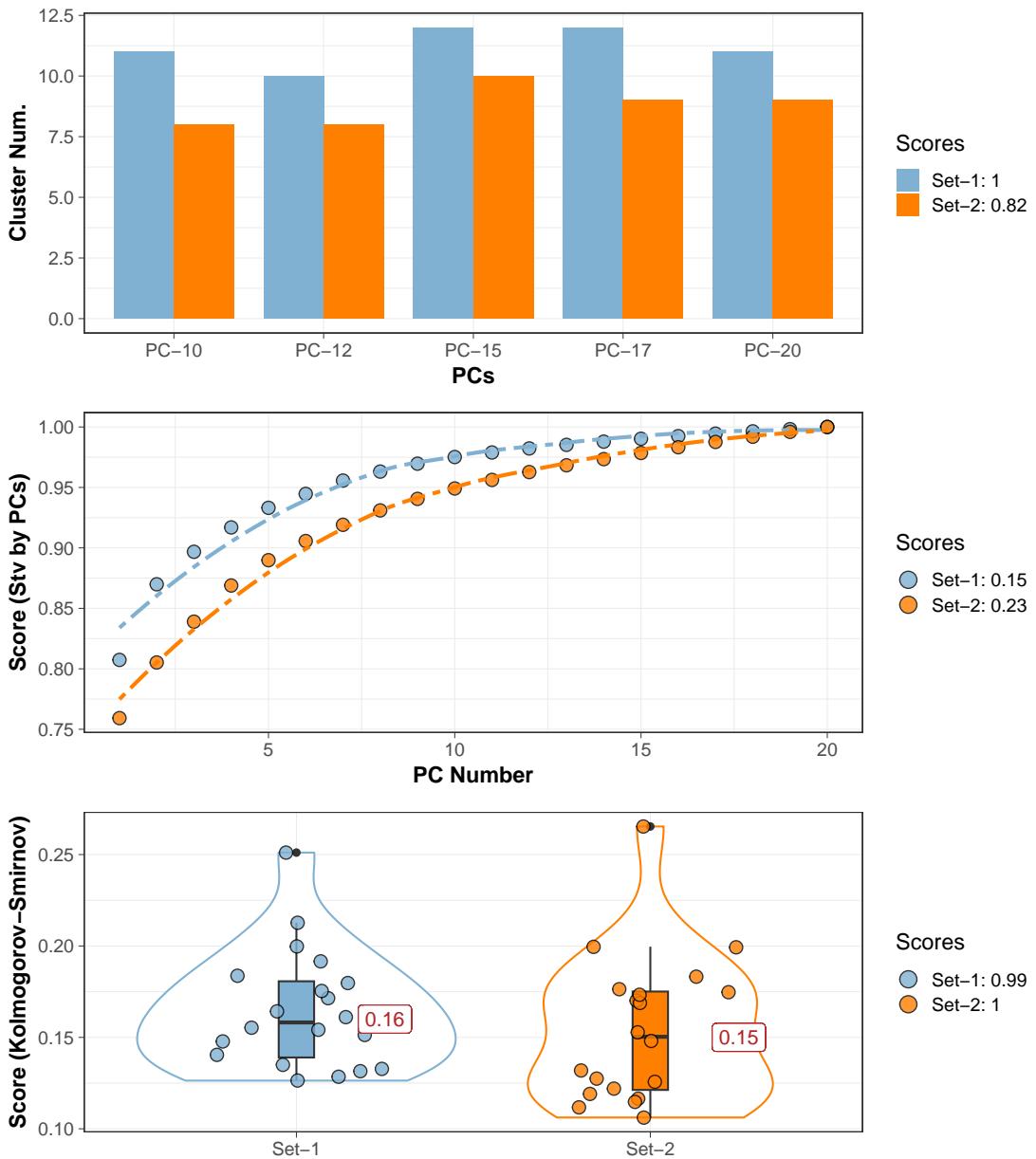


Figure 18: Integrated dataset select reference dataset for integration

Figure 19 (下方图) 为图 Integrated dataset The cell mapped 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-dataset-The-cell-mapped.pdf)

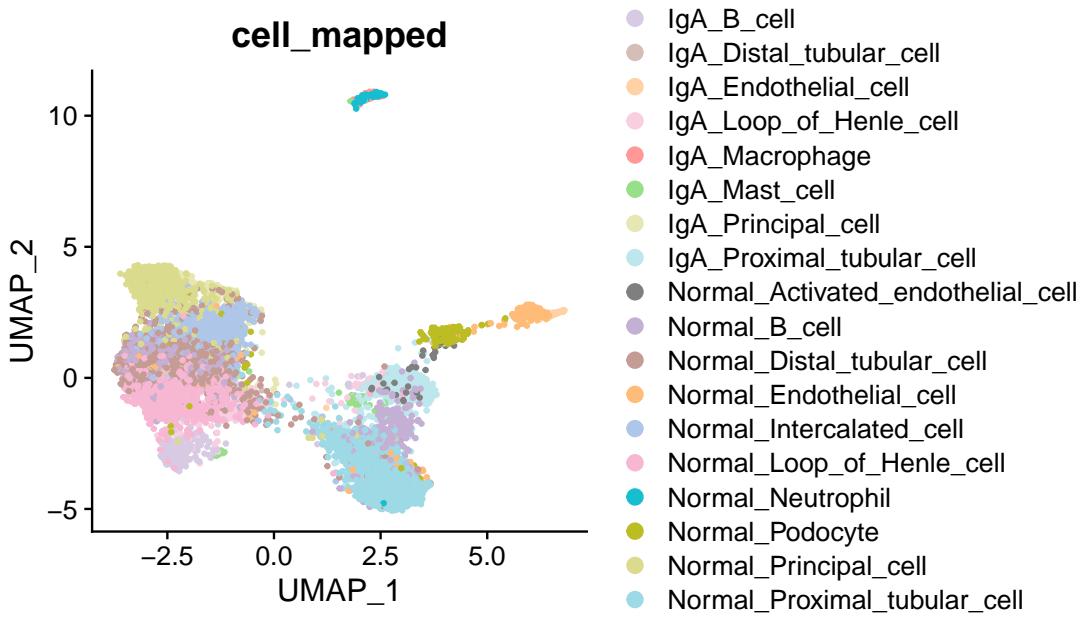


Figure 19: Integrated dataset The cell mapped

6.3.2 AS Seurat object

Figure 20 (下方图) 为图 Integrated IgA B cell vs Normal B cell 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-IgA-B-cell-vs-Normal-B-cell.pdf)

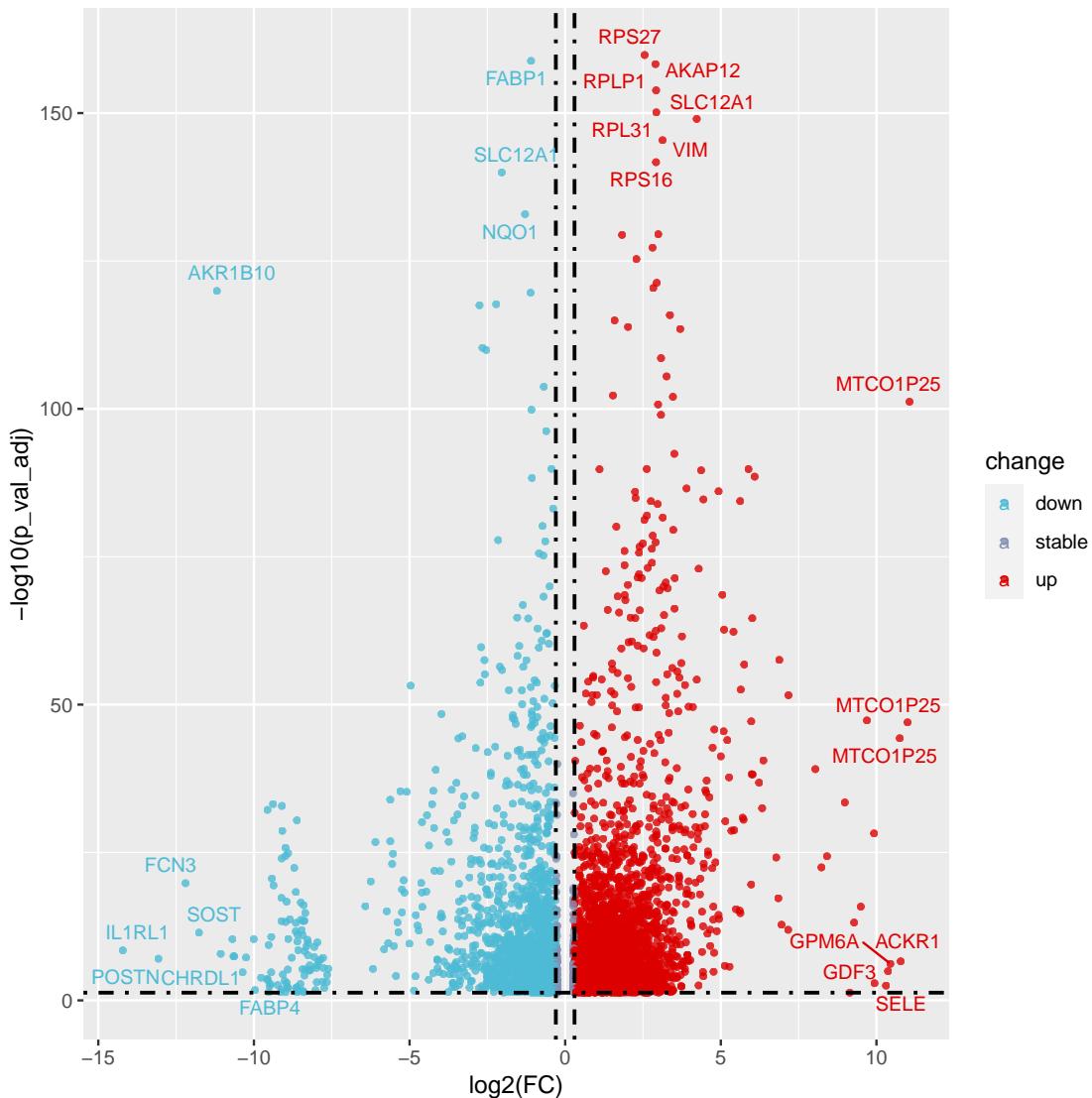


Figure 20: Integrated IgA B cell vs Normal B cell

在 R 中，重新将 RISC 对象转化为 Seurat 对象进行差异分析。

6.3.3 Enrichment

Figure 21 (下方图) 为图 Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell KEGG enrichment 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-dataset-IgA-B-cell-vs-Normal-B-cell-KEGG-enrichment.pdf)

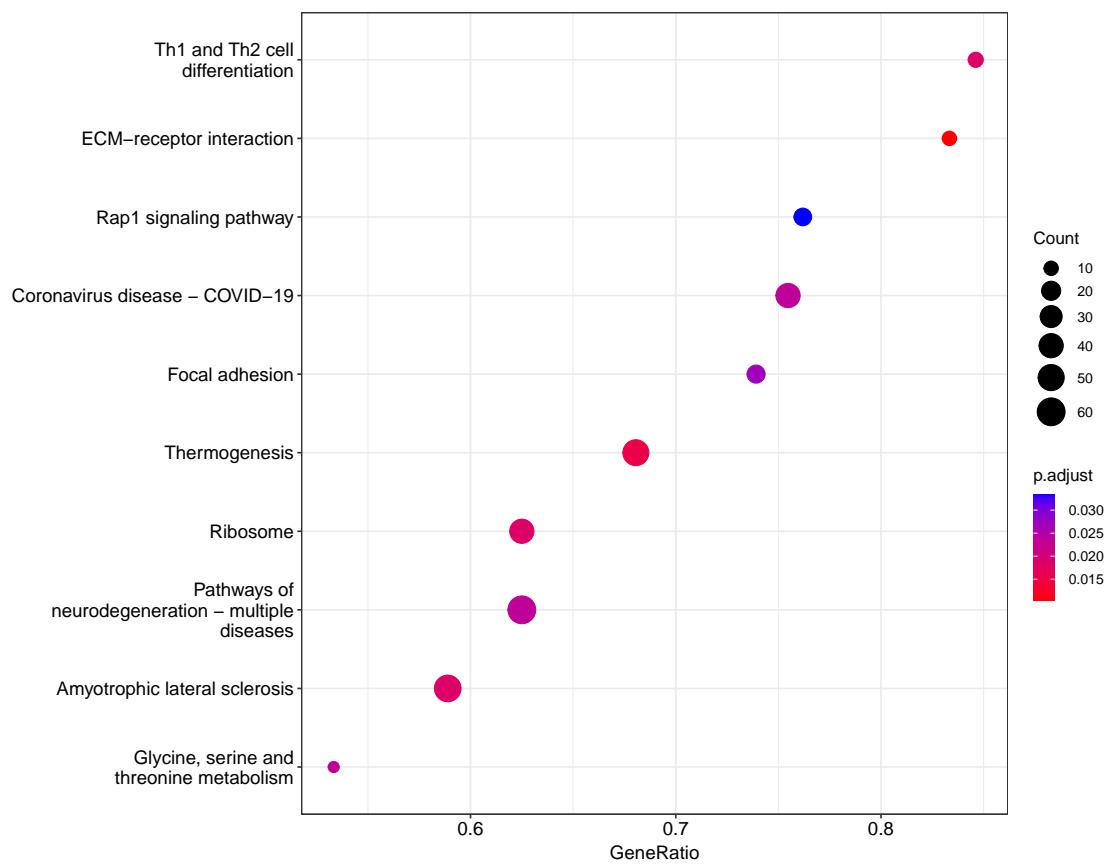


Figure 21: Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell KEGG enrichment

Figure 22 (下方图) 为图 Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GO enrichment 概览。

(对应文件为 [Figure+Table/Integrated-dataset-IgA-B-cell-vs-Normal-B-cell-GO-enrichment.pdf](#))

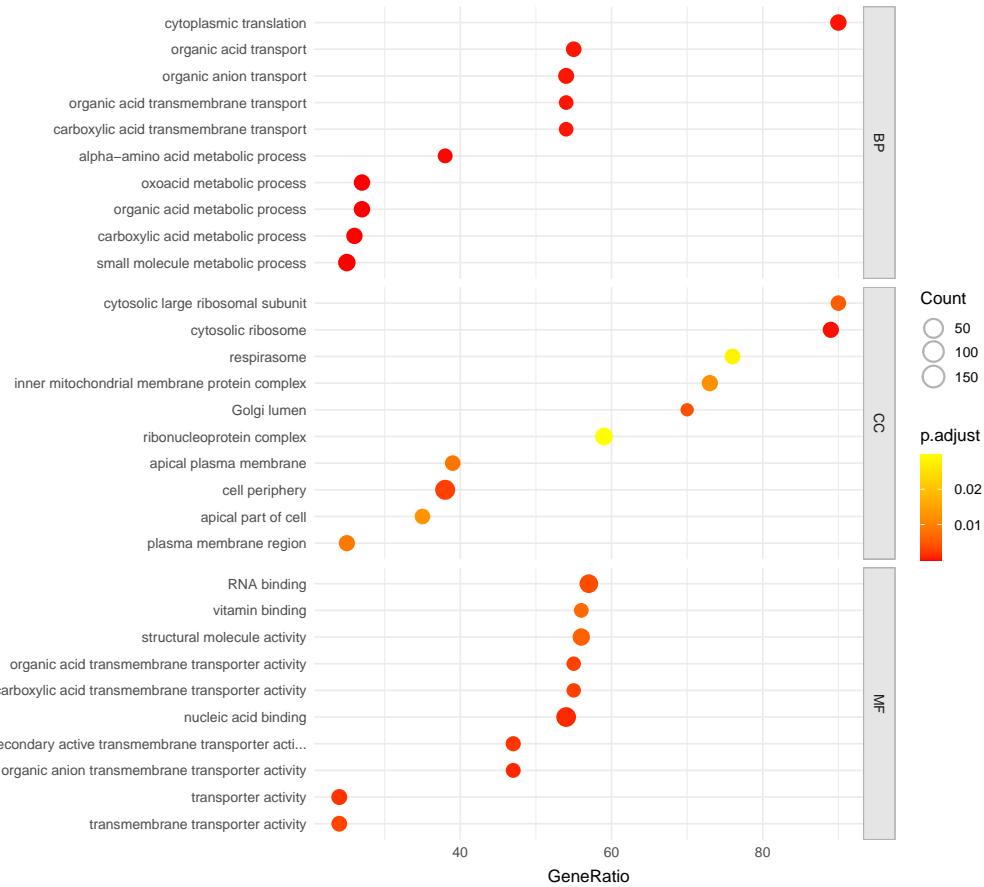


Figure 22: Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GO enrichment

Figure 23 (下方图) 为图 Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GSEA plot of pathway 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-dataset-IgA-B-cell-vs-Normal-B-cell-GSEA-plot-of-pathway.pdf)

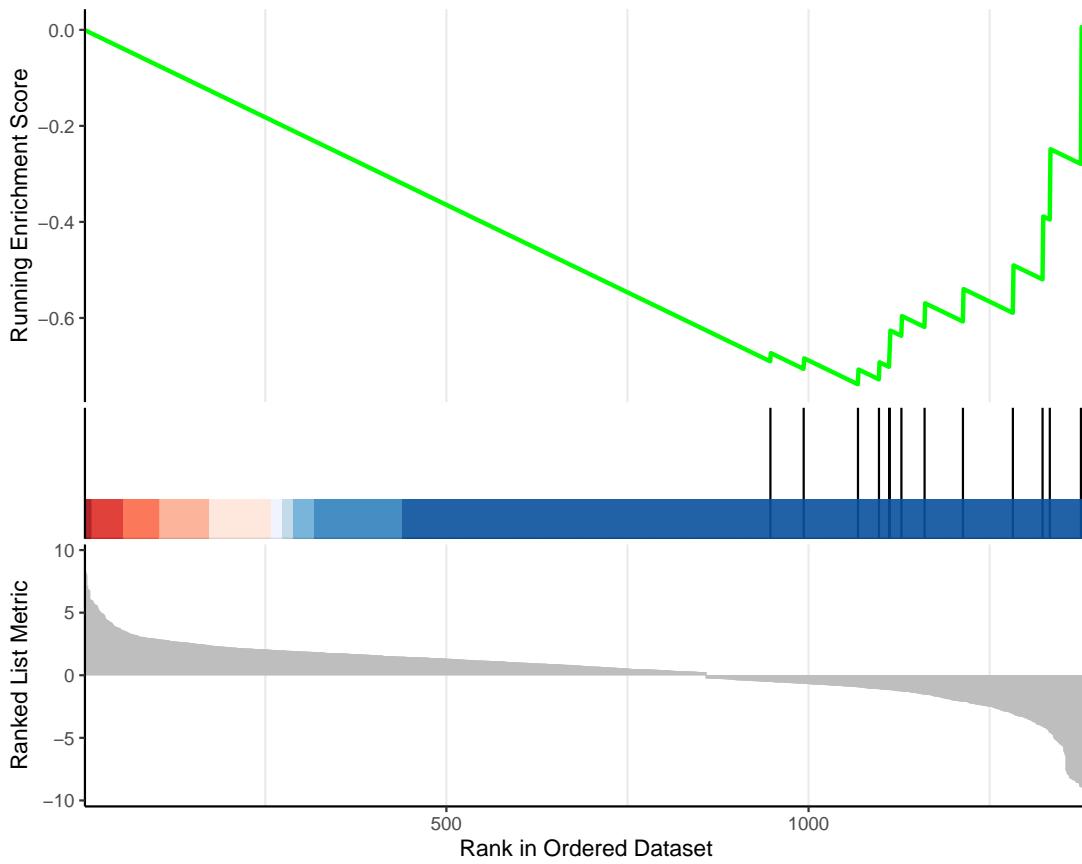


Figure 23: Integrated dataset IgA B cell vs Normal B cell GSEA plot of pathway

6.4 GTEx edQTLs 数据

- <https://gtexportal.org/home/downloads/adult-gtex#variants>

6.4.1 The matched RNA editing site (using top DEGs)

Figure 24 (下方图) 为图 DEGs of common cells The matched RNA editing site 概览。

(对应文件为 [Figure+Table/DEGs-of-common-cells-The-matched-RNA-editing-site.pdf](#))

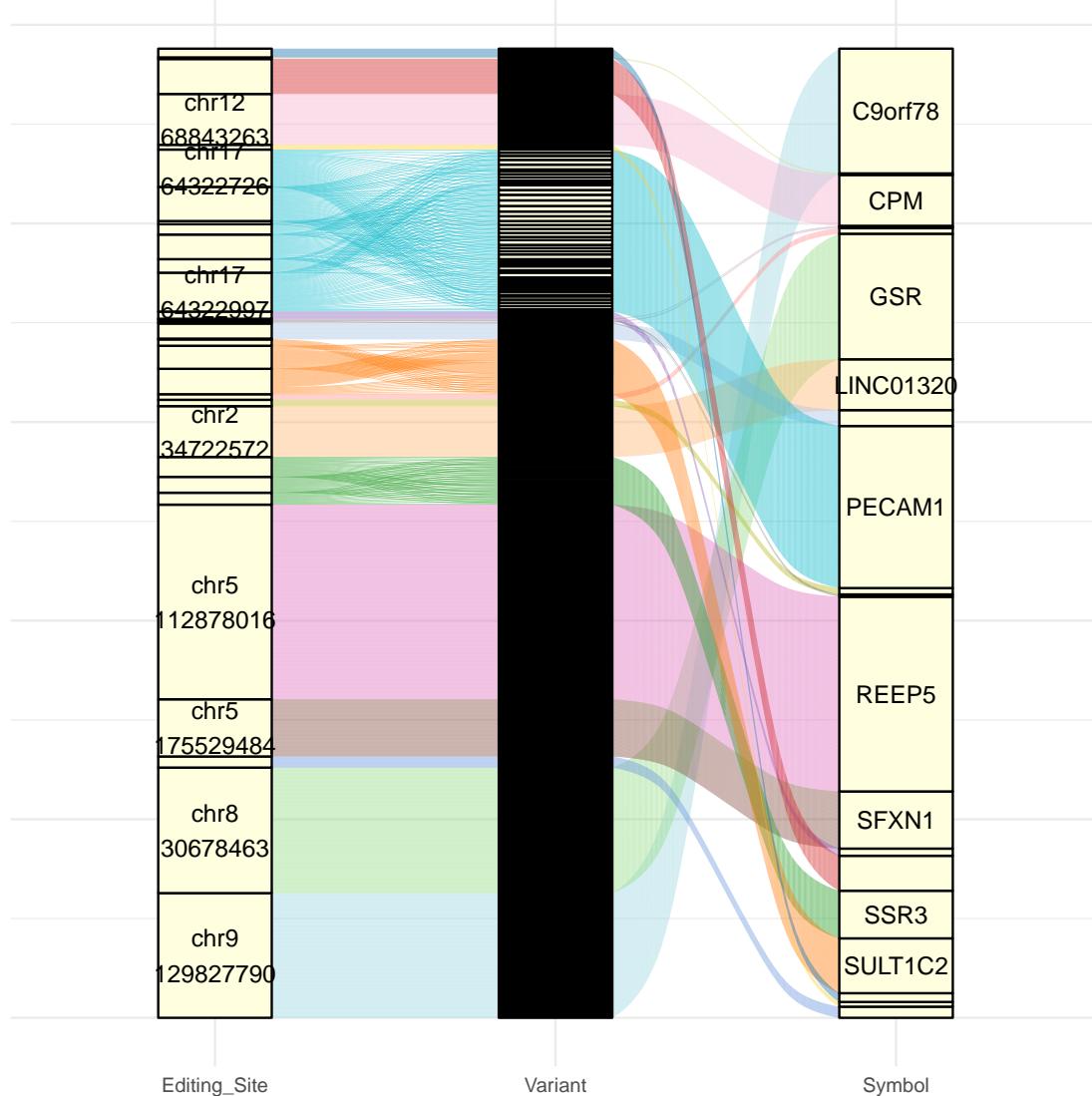


Figure 24: DEGs of common cells The matched RNA editing site

Table 1 (下方表格) 为表格 DEGs of common cells The matched RNA editing site DATA 概览。

(对应文件为 [Figure+Table/DEGs-of-common-cells-The-matched-RNA-editing-site-DATA.csv](#))

注：表格共有 1220 行 13 列，以下预览的表格可能省略部分数据；表格含有 21 个唯一‘ref_gene’。

Table 1: DEGs of common cells The matched RNA editing site DATA

ref_gene	gene_id	varia...	tss_d...	ma_sa...	ma_coun...	maf	pval_.....8	slope	slope_se	pval_.....11	...
CLCNKA	chr1_...	-12705	28	30	0.205479	2.748...	-	0.151189	6.655...	...	1.08673

ref_gene	gene_id	varia...	tss_d...	ma_sa...	ma_coun...	maf	pval_...	8	slope	slope_se	pval_...	11	...
CLCNK	Ahr1_...	chr1_...	-6	28	30	0.205479	2.748...	-	0.151189	6.655...	...		
									1.08673				
THEM4	chr1_...	chr1_...	269249	52	69	0.472603	5.531...	-0.56...	0.098...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	270650	52	69	0.472603	5.531...	-0.56...	0.098...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	279478	52	69	0.472603	5.531...	-0.56...	0.098...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	291758	52	69	0.472603	5.531...	-0.56...	0.098...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	292320	52	69	0.472603	5.531...	-0.56...	0.098...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	293027	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	293302	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	294085	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	294215	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	294392	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
THEM4	chr1_...	chr1_...	294685	54	71	0.486301	3.677...	0.603699	0.093...	1.173...	...		
SRP9	chr1_...	chr1_...	-5641	39	48	0.333333	8.658...	0.954629	0.138908	1.068...	...		
SRP9	chr1_...	chr1_...	-5600	33	38	0.296875	7.611...	1.03519	0.183712	1.068...	...		
...

Table 2 (下方表格) 为表格 All DEGs 概览。

(对应文件为 **Figure+Table/All-DEGs.csv**)

注：表格共有 5466 行 7 列，以下预览的表格可能省略部分数据；表格含有 6 个唯一‘contrast’。

Table 2: All DEGs

contrast	p_val	avg_l...	pct.1	pct.2	p_val...	gene
IgA_B...	5.573...	4.226...	0.911	0.097	9.655...	SLC12A1
IgA_B...	8.295...	3.364...	0.932	0.389	1.437...	WFDC2
IgA_B...	8.869...	5.887...	0.568	0.019	1.536...	CLDN16
IgA_B...	1.669...	6.087...	0.57	0.024	2.892...	ITGB6
IgA_B...	5.002...	4.928...	0.581	0.034	8.666...	PLCB1
IgA_B...	3.280...	2.497...	0.884	0.675	5.683...	S100A6
IgA_B...	6.134...	1.904...	0.905	0.972	1.062...	PEBP1
IgA_B...	1.206...	2.374...	0.859	0.866	2.090...	DSTN
IgA_B...	2.239...	2.455...	0.862	0.674	3.879...	MAL
IgA_B...	1.258...	3.293...	0.657	0.14	2.180...	TACSTD2
IgA_B...	1.556...	5.049...	0.446	0.007	2.696...	SLPI
IgA_B...	1.256...	1.934...	0.932	0.861	2.176...	ATP1A1
IgA_B...	1.129...	2.098...	0.846	0.964	1.957...	LDHB

contrast	p_val	avg_l...	pct.1	pct.2	p_val...	gene
IgA_B...	1.424...	6.010...	0.459	0.027	2.467...	PAPPA2
IgA_B...	2.606...	0.597...	0.062	0.712	4.515...	ALDOB
...

Table 3 (下方表格) 为表格 source edQTL data 概览。

(对应文件为 **Figure+Table/source-edQTL-data.csv**)

注：表格共有 11537 行 12 列，以下预览的表格可能省略部分数据；表格含有 6865 个唯一‘variant_id’。

Table 3: Source edQTL data

varia...	gene_id	tss_d...	ma_sa...	ma_coun...	maf	pval_...	7	slope	slope_se	pval_...	10	min_p...	...
chr1_...	chr1_...	1507	23	24	0.166667	5.428...	0.510092	0.072...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	4394	23	24	0.166667	2.843...	0.483823	0.073...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	4988	23	24	0.166667	2.843...	0.483823	0.073...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	5163	23	24	0.169014	2.826...	0.486519	0.074...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	5167	25	28	0.194444	8.938...	0.419317	0.067...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	6022	23	24	0.166667	2.843...	0.483823	0.073...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	6059	23	24	0.166667	2.843...	0.483823	0.073...	5.536...	5.428...	5.428...	...	
chr1_...	chr1_...	-89726	19	20	0.151515	1.233...	-0.74...	0.121567	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-88920	23	25	0.171233	5.794...	-0.69...	0.091...	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-78759	24	26	0.180556	1.482...	-0.65...	0.107959	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-75692	26	31	0.212329	2.790...	-	0.087...	5.153...	2.479...	2.479...	...	
							0.57446						
chr1_...	chr1_...	-69775	26	29	0.19863	2.479...	-0.67...	0.086364	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-69545	28	33	0.226027	4.786...	-0.59...	0.084...	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-63544	23	24	0.166667	3.119...	-0.76...	0.106291	5.153...	2.479...	2.479...	...	
chr1_...	chr1_...	-63024	27	31	0.212329	6.843...	-0.62...	0.082...	5.153...	2.479...	2.479...	...	
...	

6.4.2 Correlation

探究所有和 B 细胞差异通路的基因关联的其它基因的 RNA 编辑事件 (可能是 B 细胞差异的根源)。

Figure 25 (下方图) 为图 Possibly RNA editing site correlation with the pathway genes 概览。

(对应文件为 **Figure+Table/Possibly-RNA-editing-site-correlation-with-the-pathway-genes.pdf**)

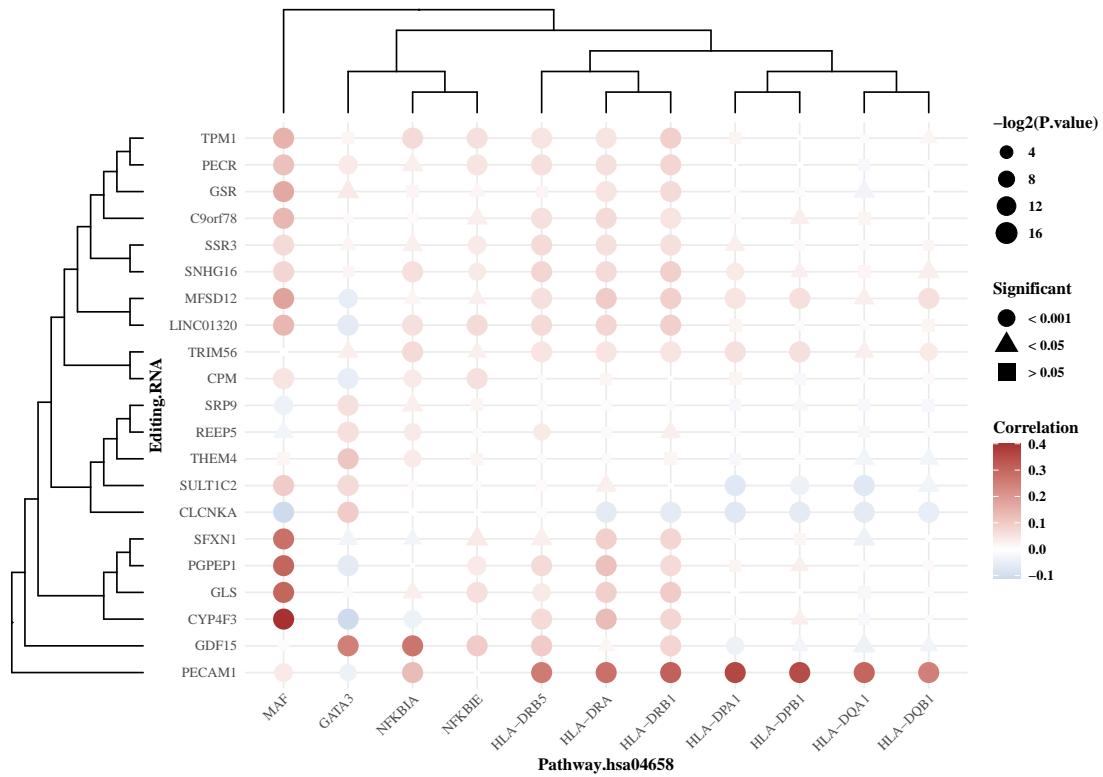


Figure 25: Possibly RNA editing site correlation with the pathway genes

6.4.3 Expression level

Figure 26 (下方图) 为图 Integrated violin plot of expression level of the genes 概览。

(对应文件为 Figure+Table/Integrated-violin-plot-of-expression-level-of-the-genes.pdf)

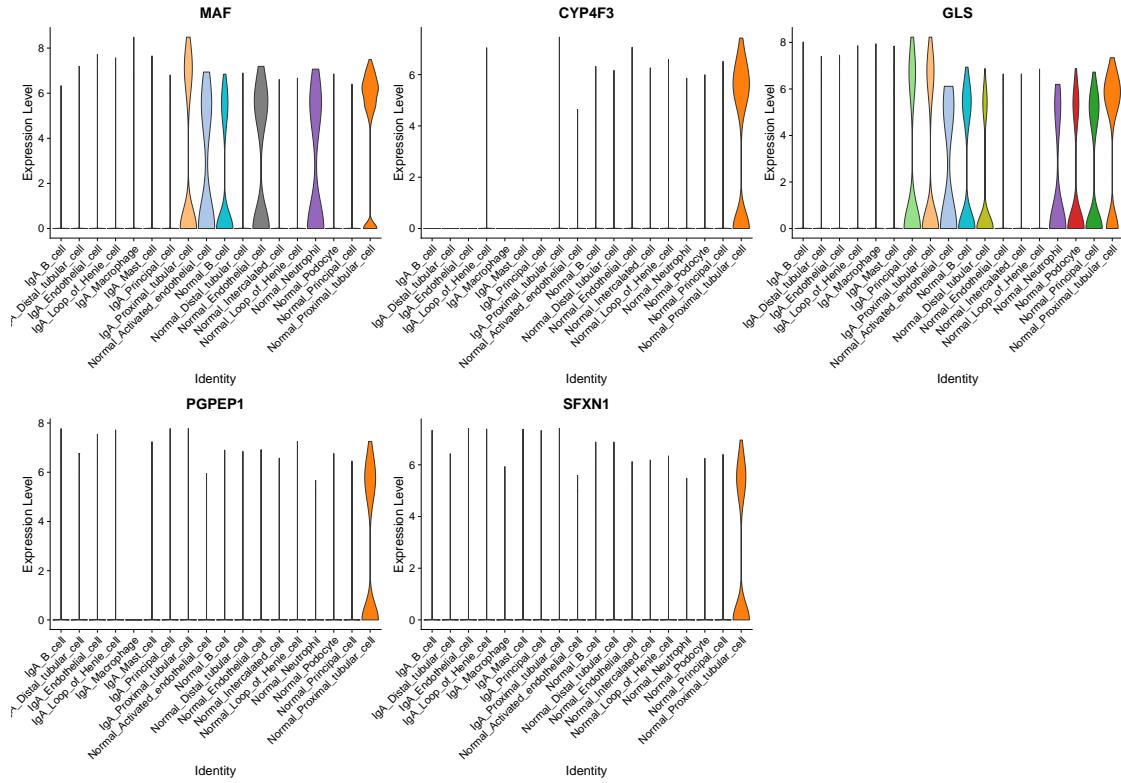


Figure 26: Integrated violin plot of expression level of the genes

Reference

1. Li, Q. *et al.* RNA editing underlies genetic risk of common inflammatory diseases. *Nature* **608**, 569–577 (2022).
2. Rodrigues, J. C., Haas, M. & Reich, H. N. IgA nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **12**, 677–686 (2017).
3. Gentile, M. *et al.* Immune abnormalities in IgA nephropathy. *Clinical Kidney Journal* **16**, 1059–1070 (2023).
4. Durinck, S., Spellman, P. T., Birney, E. & Huber, W. Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the r/bioconductor package biomaRt. *Nature protocols* **4**, 1184–1191 (2009).
5. Jin, S. *et al.* Inference and analysis of cell-cell communication using cellchat. *Nature Communications* **12**, (2021).
6. None, N. *et al.* The gtex consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science* **369**, 1318–1330 (2020).
7. Wu, T. *et al.* ClusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *The Innovation* **2**, (2021).
8. Liu, Y., Wang, T., Zhou, B. & Zheng, D. Robust integration of multiple single-cell rna sequencing datasets

- using a single reference space. *Nature biotechnology* **39**, 877–884 (2021).
9. Hao, Y. *et al.* Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell* **184**, (2021).
 10. Stuart, T. *et al.* Comprehensive integration of single-cell data. *Cell* **177**, (2019).
 11. Cao, Y., Wang, X. & Peng, G. SCSA: A cell type annotation tool for single-cell rna-seq data. *Frontiers in genetics* **11**, (2020).
 12. Wang, S. *et al.* High renal mast cell density is associated with poor prognosis in patients with immunoglobulin a nephropathy. *American journal of nephrology* **54**, 106–116 (2023).
 13. Liu, T. *et al.* Sirtuins as novel pharmacological targets in podocyte injury and related glomerular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **155**, 113620 (2022).
 14. Mukai, K., Tsai, M., Saito, H. & Galli, S. J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews* **282**, 121–150 (2018).
 15. Marshall, J. S. Mast-cell responses to pathogens. *Nature reviews. Immunology* **4**, 787–799 (2004).
 16. Palma, A. M., Hanes, M. R. & Marshall, J. S. Mast cell modulation of b cell responses: An underappreciated partnership in host defence. *Frontiers in immunology* **12**, (2021).
 17. Du, W. *et al.* Increased proportion of follicular helper t cells is associated with b cell activation and disease severity in iga nephropathy. *Frontiers in immunology* **13**, (2022).
 18. Muyas, F. *et al.* De novo detection of somatic mutations in high-throughput single-cell profiling data sets. *Nature Biotechnology* (2023) doi:10.1038/s41587-023-01863-z.