

©Коллектив авторов

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННОЙ СЕТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ДЛЯ ПОИСКА ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ

Ю.Л. Орлов^{1,2*}, А.Г. Галиева², Н.Г. Орлова³, Е.Н. Иванова², Ю.А. Мозылева¹, А.А. Анашкина^{1,4}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Большая Пироговская ул., 2/4; *эл. почта: orlov@d-health.institute

²Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³Финансовый университет при Правительстве РФ, 125993, Москва, Ленинградский просп., 49

⁴Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Накопление генетических данных в области изучения болезни Паркинсона в настоящее время сильно прогрессирует от определения факторов риска до уверенного прогнозирования возникновения заболевания. Для поиска новых мишеней терапии необходима реконструкция генной сети заболевания, кластеризация генов в сети, выявление ключевых генов, обладающих наибольшим числом контактов в сети. С помощью онлайн-инструментов биоинформатики OMIM, PANTHER, g:Profiler, GeneMANIA и STRING-DB мы проанализировали актуальный на данный момент массив данных, связанных с болезнью Паркинсона, рассчитали категории генных онтологий для большого списка генов, визуализировали их и построили генные сети, содержащие выявленные ключевые объекты и их взаимосвязи. Биологическая интерпретация полученных результатов всё еще остается сложной задачей. Анализ генов, связанных с болезнью Паркинсона, определение их положения в генной сети (связанности) позволяет оценить их перспективность в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий.

Ключевые слова: биоинформатика; болезнь Паркинсона; реконструкция генных сетей; генные онтологии

DOI: 10.18097/PBMC20216703222

ВВЕДЕНИЕ

Реконструкция регуляторных генных сетей на основе данных об экспрессии генов, белок-белковых взаимодействиях, функциональной аннотации с помощью методов биоинформатики позволяет строить модели заболеваний, что важно для определения эффективности диагностики и терапии и возможности направленного лекарственного воздействия на гены-мишени. Активный исследовательский интерес к изучению болезни Паркинсона обусловлен тем, что это заболевание представляет собой медицинскую и экономическую проблему для общества и на данный момент не существует методов лечения, способных остановить или обратить вспять сопровождающий это заболевание нейродегенеративный процесс.

Изучение причин возникновения болезни Паркинсона продолжается уже несколько десятилетий и на первых порах фокусировалось только на экологических причинах или последствиях вирусных инфекций, что позволяло считать болезнь Паркинсона архетипическим примером негенетического заболевания. В дальнейшем пристальное изучение возможных генетических причин заболевания привело к выявлению на сегодняшний день мутаций в 15 генах, ответственных за моногенные формы болезни Паркинсона [1]. Однако все эти известные моногенные формы в совокупности объясняют лишь 30% моногенных и 3-5% генетически сложных случаев этой болезни. Это означает, что современный подход к поискам причин болезни Паркинсона должен включать изучение широкого спектра сложных полигенных нарушений, которые индуцируются как генетическими, так и экологическими факторами.

Определение ключевых генов заболевания, полученных с помощью анализа структуры генной сети, необходимо для дальнейшего подбора и изучения потенциальных вариантов фармакологических веществ, способных взаимодействовать с белками, выявленными поиском, что в перспективе приведёт к созданию лекарственных средств на их основе. Решение этих задач необходимо начинать со сбора и построения актуального списка генов, ассоциированных с развитием болезни Паркинсона, с анализа категорий генных онтологий для такого списка и реконструкции генной сети.

МЕТОДИКА

Составление списка генов, связанных с наследственной предрасположенностью к болезни Паркинсона

Интернет-ресурс OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (<https://omim.org/>) был использован для анализа генов менделевского наследования у человека [2], поиск проводился по запросу "Parkinson disease".

Расчёт категорий генных онтологий

С помощью ресурса PANTHER (Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships) (<http://pantherdb.org/>) [3] был выполнен анализ генных онтологий для заданного списка генов.

Визуализация генных онтологий

Для визуализации генных онтологий использовался ресурс GOST g:Profiler (<http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>), выполняющий статистический анализ для интерпретации предоставленных пользователем списков генов.



Реконструкция генных сетей для генов болезни Паркинсона

Реконструкцию генной сети взаимодействий генов болезни Паркинсона проводили с помощью двух ресурсов для оценки оптимальных возможностей обоих ресурсов для одного и того же списка генов: GeneMANIA (<https://genemania.org/>) [4] и STRING-DB (<https://string-db.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о генах, связанных с наследственной предрасположенностью к болезни Паркинсона, пополняются и агрегируются в базах данных, таких как OMIM, GeneCards (<https://www.genecards.org/>), MalaCards. Используя ресурс OMIM, по запросу "Parkinson disease" был получен актуальный список 293 наименований генов. Далее был выполнен расчёт категорий и анализ генных онтологий для этого списка генов с помощью ресурса PANTHER

(Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships) (<http://pantherdb.org/>) [3]. Из набора исходных генов часть идентификаторов были не распознаны системой или не могли быть определены в геноме человека однозначно. Всего в референсном геноме человека по PANTHER использовался 20851 ген.

С помощью PANTHER мы построили таблицу онтологий (табл. 1) для категорий биологических процессов. Для получения наиболее информативных результатов значения p ограничились $1,0E-25$ (коррекция Бонферрони), а превышение наблюдаемого к ожидаемому по случайным причинам (FC, fold change) — не менее 3.

Приведённые в таблице 1 данные показывают, что наиболее значимыми для генов болезни Паркинсона являются категории общей регуляции клеточной смерти, регуляции клеточной смерти нейронов, регуляции апоптоза и программируемой клеточной смерти, негативная регуляция клеточной смерти. Эти данные подтверждают ключевые этиологические

Таблица 1. Категории генных онтологий для генов болезни Паркинсона по PANTHER (биологические процессы), $p=1,0E-20$

Категории генных онтологий для биологических процессов	Класс онтологий GO	Число генов	FC*	p (Бонферрони)
регуляция гибели клетки (regulation of cell death)	GO:0010941	107	4,85	1,59E-40
позитивная регуляция клеточного метаболизма (positive regulation of cellular metabolic process)	GO:0031325	140	3,24	5,10E-37
позитивная регуляция метаболических процессов (positive regulation of metabolic process)	GO:0009893	149	3,00	1,36E-36
регуляция гибели нейронов (regulation of neuron death)	GO:1901214	52	12,52	1,20E-34
регуляция метаболизма белков (regulation of protein metabolic process)	GO:0051246	121	3,49	3,12E-33
регуляция клеточного белкового обмена (regulation of cellular protein metabolic process)	GO:0032268	116	3,56	3,37E-32
регуляция программируемой гибели клеток (regulation of programmed cell death)	GO:0043067	93	4,59	3,63E-32
позитивная регуляция метаболизма азотистых соединений (positive regulation of nitrogen compound metabolic process)	GO:0051173	129	3,16	7,67E-32
регуляция транспортировки (regulation of transport)	GO:0051049	99	4,22	8,09E-32
регуляция процессов апоптоза (regulation of apoptotic process)	GO:0042981	91	4,61	2,03E-31
регуляция организации клеточных компонентов (regulation of cellular component organization)	GO:0051128	110	3,49	3,45E-29
регуляция клеточных катаболических процессов (regulation of cellular catabolic process)	GO:0031329	69	6,04	5,84E-29
регуляция локализации (regulation of localization)	GO:0032879	117	3,20	2,53E-28
позитивная регуляция процессов белкового обмена (positive regulation of protein metabolic process)	GO:0051247	88	4,29	6,94E-28
негативная регуляция гибели клеток (negative regulation of cell death)	GO:0060548	72	5,40	1,48E-27
позитивная регуляция процессов клеточного белкового обмена (positive regulation of cellular protein metabolic process)	GO:0032270	85	4,37	2,73E-27
регуляция катаболических процессов (regulation of catabolic process)	GO:0009894	72	5,28	5,73E-27
регуляция процессов модификации белков (regulation of protein modification process)	GO:0031399	89	4,08	8,85E-27
поведение (behavior)	GO:0007610	55	7,52	1.80E-26

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННОЙ СЕТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

признаки заболевания, среди которых центральным аспектом патофизиологии болезни Паркинсона является прогрессирующая гибель дофаминовых нейронов среднего мозга и их аксональных проекций. Процессы аутофагии являются одним из основных путей внутриклеточной деградации α -синуклеина и актуальные исследования показывают, что дисфункциональная аутофагия при болезни Паркинсона является одним из основных факторов риска развития заболевания [5].

В таблице 1 представлены также категории более общих процессов, таких как регуляция метаболических и катаболических процессов, регуляция организации клеточных компартментов, а также поведения, что, безусловно, свидетельствует о системном характере заболевания. В настоящее время все генетические исследования болезни Паркинсона ведутся по двум взаимно дополнительным направлениям. Первое направление руководствуется гипотезой общего варианта заболевания и полагает, что генетическая основа болезни является совокупным результатом большого числа общих генетических факторов, каждый из которых оказывает относительно небольшое влияние на риск заболевания, но в совокупности создаёт значительный риск. Второе направление исследований предполагает, что наибольший риск в активном развитии болезни

Паркинсона дают редкие генетические варианты, для которых существуют высоко функциональные вредные аллели [6].

При расчёте категорий генных онтологий для молекулярных функций порог по значимости категорий был принят на уровне $1,0E-05$ (табл. 2), также с корректировкой Бонферрони и с учётом параметра FC (табл. 1).

Приведённые в таблице 2 данные показывают, что наиболее значимыми являются категории связывания ферментов, белкового связывания, связывание лигазы убиквитина и убиквитин-подобных белков, а также связывание сигнального белка и белков теплового шока. Менее значимыми оказались категории регуляторов молекулярных функций и связывания протеаз.

При построении таблицы онтологий для клеточных компартментов для генов болезни Паркинсона был задан порог значимости $1,0E-14$, аналогично параметрам, приведенным выше для биологических процессов и молекулярных функций (табл. 3).

Данные таблицы 3 позволяют выявить наиболее значимые категории в проявлении болезни Паркинсона — соматодендритный компартмент, формирование нейронов, аксонов, пресинапсы, синапсы и другие, связанные с нервной тканью, категории.

Таблица 2. Категории генных онтологий для генов болезни Паркинсона по PANTHER (молекулярные функции), порог значимости $1,0E-03$

Категории генных онтологий для молекулярных функций	Класс онтологий GO	Число генов	FC	p (Бонферрони)
связывание ферментов (enzyme binding)	GO:0019899	92	3,49	$1,72E-23$
специфическое связывание белкового домена (protein domain specific binding)	GO:0019904	41	4,39	$1,87E-11$
связывание киназ (kinase binding)	GO:0019900	41	4,06	$2,22E-10$
связывание белков теплового шока (heat shock protein binding)	GO:0031072	19	10,95	$3,05E-10$
связывание убиквитин протеин-лигазы (ubiquitin protein ligase binding)	GO:0031625	26	6,56	$5,45E-10$
связывание убиквитин-подобной протеин-лигазы (ubiquitin-like protein ligase binding)	GO:0044389	26	6,16	$2,05E-09$
связывание протеинкиназы (protein kinase binding)	GO:0019901	37	4,10	$3,09E-09$
связывание протеазы (protease binding)	GO:0002020	14	7,71	$3,56E-05$
связывание тау-белка (tau protein binding)	GO:0048156	9	14,98	$9,56E-05$

Таблица 3. Категории генных онтологий для генов болезни Паркинсона по PANTHER (клеточные компартменты), порог значимости $1,0E-10$

Категории генных онтологий для клеточных компартментов	Класс онтологий GO	Число генов	FC*	p (Бонферрони)
митохондрии (mitochondrion)	GO:0005739	75	3,41	$7,74E-18$
соматодендритный компартмент (somatodendritic compartment)	GO:0036477	54	4,65	$2,02E-17$
проекция нейронов (neuron projection)	GO:0043005	67	3,65	$5,65E-17$
перикарион (cell body)	GO:0044297	43	5,51	$7,63E-16$
синапс (synapse)	GO:0045202	62	3,45	$2,44E-14$
аксон (axon)	GO:0030424	43	4,95	$3,11E-14$
нейрональное клеточное тело (neuronal cell body)	GO:0043025	38	5,56	$8,18E-14$

Таким образом, анализ категорий генных онтологий с помощью PANTHER для генов болезни Паркинсона позволил установить иерархию важных категорий, регулирующих процессы клеточной смерти, развития нервных клеток, а также онтологии, связанные с метаболическими процессами, митохондриями и цитоплазмой. Выявленная иерархия патогенетических путей, лежащих в основе этиологии и онтологии болезни Паркинсона, несомненно, способствует пониманию общих белковых компонентов и центральных процессов, имеющих решающее значение для терапевтического воздействия.

Для визуализации генных онтологий был использован инструмент g:Profiler (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler>), выполняющий статистический анализ для интерпретации списков генов. Программа распознала 268 имён генов из списка.

На рисунке 1 представлен график поточечных значений категорий генных онтологий генов болезни Паркинсона, рассчитанный с помощью программы g:Profiler для молекулярных функций (MF), биологических процессов (BP) и клеточных компонентов (CC). Число значимых терминов для каждой группы онтологий показано в скобках на оси ординат (на уровне 0,0001 с коррекцией Бонферрони). Кроме этих стандартных категорий онтологий, показаны категории генных сетей Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG, <https://www.kegg.jp/>) и категории фенотипов из базы данных Human phenotypes ontologies (HP, <https://hpo.jax.org/>). К наиболее значимым категориям данного списка генов относятся ферментативное связывание (GO:0019899), клеточная смерть (GO:0008219), смерть нейронов (GO:0070997), соматодендритный компартмент (GO:0036477), пути нейродегенерации (KEGG:05022), паркинсонизм (HP:0001300) и деменция (HP:0000726) соответственно (отмечено цифрами на рисунке 1).

Необходимо заметить, что процессы нейродегенерации, связанные с болезнью Паркинсона, включают в себя множество особенностей, которые невозможно воспроизвести в упрощённых системах, так как они включают в себя значительную клеточную гетерогенность, преимущественную уязвимость определенного подмножества нейронов и сложные взаимосвязанные сети [7, 8].

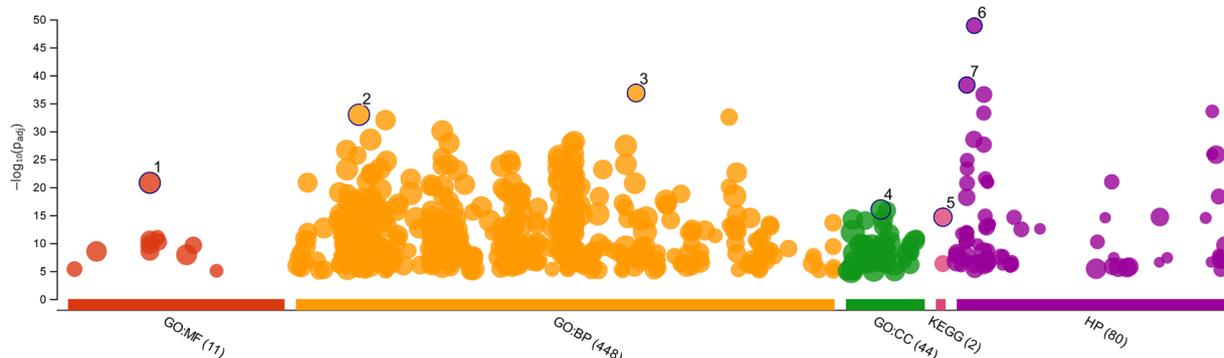


Рисунок 1. График поточечных значений значимости категорий генных онтологий генов болезни Паркинсона, рассчитанный с помощью программы g:Profiler. По оси Y — значения p-value в логарифмической шкале, по оси X — термины генных онтологий (по группам, выделены цветом). Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала.

Далее мы воспользовались возможностью реконструировать и проанализировать генные сети для генов болезни Паркинсона с помощью актуальных ресурсов. Такой анализ поможет предварительно предсказать ключевые гены-концентраторы, способные влиять на экспрессию многих других генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона в специфичных для болезни сетях. Также это может помочь направленно изучать их функционирование уже как драйверов, которые могут изменять начало и прогрессирование заболевания.

Для реконструкции и визуализации генных сетей взаимодействий генов болезни Паркинсона использовались ресурсы GeneMANIA и STRING-DB.

На рисунке 2 представлена генная сеть из 279 генов болезни Паркинсона, реконструированная с помощью GeneMANIA (<http://genemania.org/>). Сеть включает 7569 взаимодействий, автоматически построенных по литературным данным. Гены в реконструированной сети имеют много взаимодействий разных типов, как установленных экспериментально, так и по косвенным данным. Автоматически сгенерированное изображение достаточно громоздко для восприятия; поэтому оно было отредактировано вручную (рис. 2).

На рисунке 2 показаны гены TP53, BRCA2, транскрипционные факторы, имеющие множественные контакты, но не специфичные для болезни Паркинсона. Рисунок 3 представляет типы взаимодействий (выделено цветом), использованные при построении сети на основе литературных источников — белок-белковые контакты (физические взаимодействия), совместная экспрессия, в меньшей степени — генетические взаимодействия. В правой части построенной сети (рис. 2) находятся гены (белки), имеющие большое число связей с другими элементами — *SNCA*, *CASP3*, *GFR1*, *HTT*, *PARK7*. Эта тенденция подтверждается актуальными исследованиями ассоциаций генов-кандидатов [6], в которых наиболее статистически значимыми сигналами, связанными с болезнью Паркинсона являются распространённые варианты, расположенные близко к *SNCA*, *LRRK2* и *MAPT*, а также низкочастотные кодирующие варианты в *GBA*. К настоящему времени известно, что ген *SNCA*, кодирующий α -синуклеин, является плейоморфным,

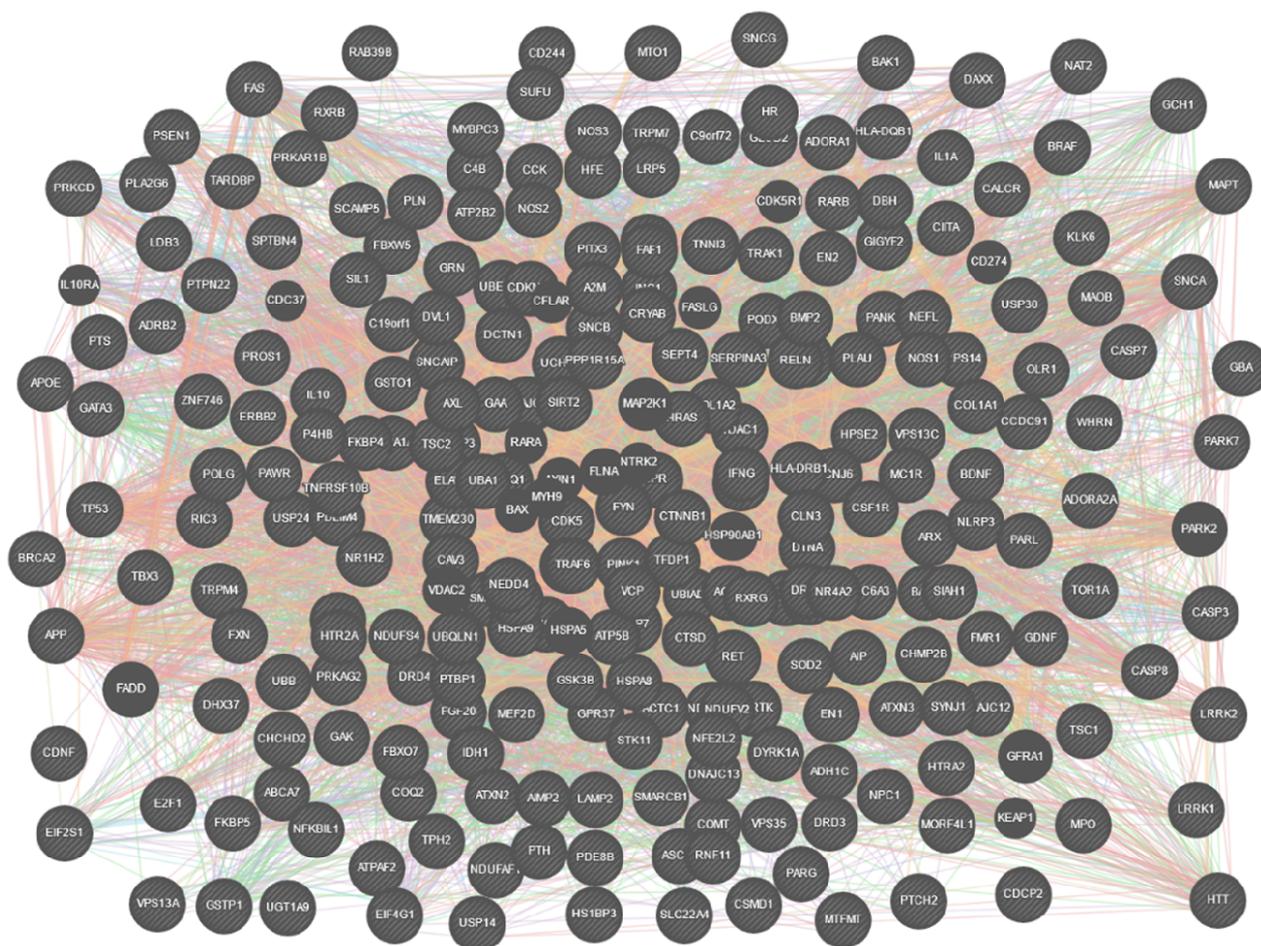


Рисунок 2. Генная сеть генов болезни Паркинсона, реконструированная с помощью GeneMANIA.

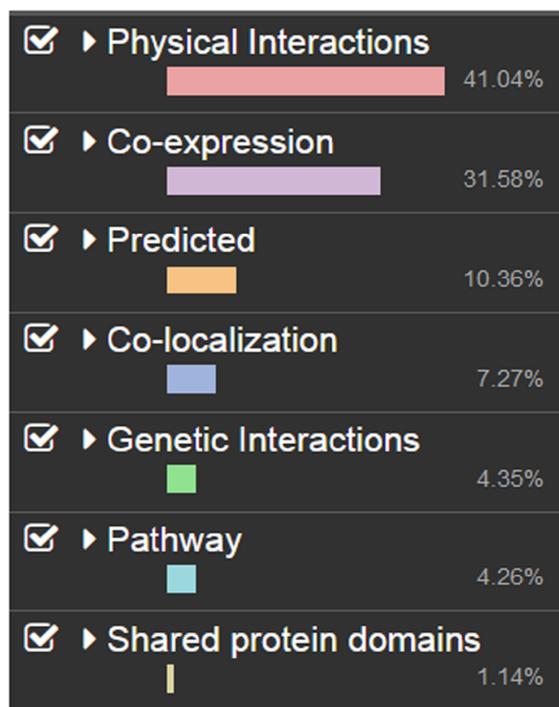


Рисунок 3. Представленность различных типов взаимодействий при построении сети (учитывались связи белок-белковых взаимодействий и ко-экспрессия генов.

и любые, как редкие мутации, так и общие вариации в этом локусе изменяют риск развития заболевания. На одном конце этого спектра риска находятся делеционные точечные мутации этого гена, которые вызывают тяжёлую раннюю форму болезни Паркинсона с аутосомно-доминантным паттерном наследования [9, 10]. С другой стороны, что было широко продемонстрировано, некодирующая вариабельность в этом локусе ведёт к рискам и предрасполагает к генетически сложным вариантам болезни Паркинсона [11, 12].

Рисунок 4 является результатом реконструкции сети с помощью ресурса STRING-DB. STRING-DB распознаёт 268 генов из списка и строит сетевые структуры, функционально связанные с известными генами риска болезни Паркинсона.

Первоначальный вариант реконструированной с помощью ресурса STRING-DB сети оказался умеренно разреженным и часть объектов сети не контактировала с другими объектами. Тем не менее, в первичной реконструкции выделялся центральный плотно связанный кластер генов и связанный с несколькими небольшими кластерами генов белок PARK2 (дополнительные материалы). Статистика показала, что сеть имеет неслучайно большое число связей (со значимостью $<1,0E-16$), средняя степень связности узла сети — 15,5,

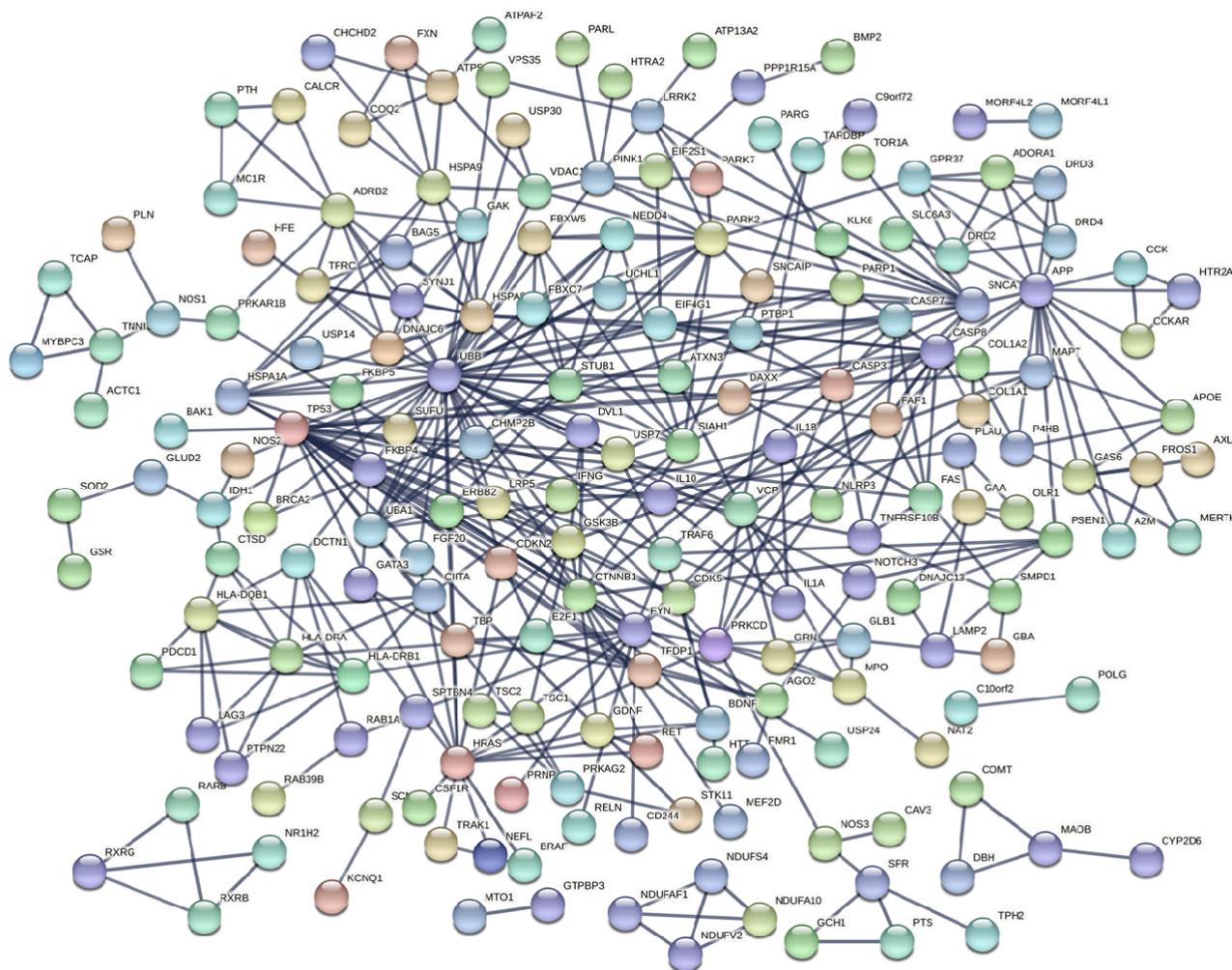


Рисунок 4. Реконструкция сети взаимодействий генов болезни Паркинсона с помощью STRING-DB с учётом только экспериментально доказанных взаимодействий. Связи соответствуют только надёжно определённым взаимодействиям (оценка взаимодействия “interaction score” >0,9).

коэффициент кластеризации — 0,428. Мы перестроили реконструкцию STRING-DB итеративно с удалением не связанных генов и заменой нескольких линий связей между узлами сети (по источникам данных) одной линией с учётом только экспериментально доказанных взаимодействий с максимальным уровнем достоверности (рис. 4).

На рисунке 4 можно выделить несколько кластеров сети, самый большой из которых включает гены *UBB*, *APP*, *STUB1*. Этот кластер занимает центральную позицию полученной сети и более детально представляет большую структуру сети, построенную по тем же генам на рисунке 2.

Кластер связан с наибольшим числом других объектов. Это хорошо согласуется с исследованиями ассоциаций генов-кандидатов и подтверждается статистически значимыми сигналами, показывающими, что связанными с болезнью Паркинсона являются общие варианты, расположенные близко к *SNCA*, *LRRK2* и *MAPT* (правая часть рисунка 4).

В дополнительных материалах (рис. 1) показана полная генная сеть, построенная программой STRING, включающая все гены и отдельные кластеры. Связи соответствуют только надёжно определённым взаимодействиям (оценка взаимодействия “interaction score” >0,9). Отметим связанный в общую сеть кластер, включающий гены *EXOC5*, *EXOC6*, *EXOC8*, *EXOC3* (гены белкового комплекса, нацеливающего экзоцитарные везикулы на сайты связывания на плазматической мембране). Далее (дополнительные материалы, рис. 2), представлено разделение генной сети на два больших кластера, включающих как гены *SNCA*, *LRRK2* и *MAPT* в одном кластере, так и общие транскрипционные факторы *TP53*, *BRCA2* в другом кластере.

Рассмотрим функциональную аннотацию генов для болезни Паркинсона, интегрируя источники информации с помощью ресурса GeneCards [13]. Из более чем 9000 генов (по запросу “Parkinson disease”), наиболее значимыми являются 15 генов (табл. 4).

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННОЙ СЕТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Таблица 4. Наиболее релевантные гены болезни Паркинсона по данным GeneCards

№	Ген	Описание гена	Счёт GIFtS*	Счёт релевантности**
1	LRRK2	Обогащённая лейцином повторяющаяся киназа 2 / Leucine Rich Repeat Kinase 2	50	144,68
2	SNCA	Альфа-синуклеин / Synuclein Alpha	50	142,38
3	PRKN	Паркин (лигаза) / Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase	40	132,53
4	PARK7	Белок 7 болезни Паркинсона / Parkinsonism Associated Deglycase	47	115,67
5	GBA	Бета-глюкозилцерамидаза / Glucosylceramidase Beta	48	108,63
6	PINK1	PTEN-индуцированная киназа 1 / PTEN Induced Kinase 1	48	102,39
7	MAPT	Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками / Microtubule Associated Protein Tau	51	99,66
8	SYNJ1	Синаптоянин 1 / Synaptojanin 1	46	84,67
9	UCHL1	Убиквитин карбоксил-терминальная гидролаза L1 / Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1	52	78,49
10	LOC106627981	Рекомбинантный район GBA / GBA Recombination Region	2	77,69
11	APOE	Аполипротеин E / Apolipoprotein E	51	74,04
12	SNCAIP	Белок, взаимодействующий с альфа-синуклеином / Synuclein Alpha Interacting Protein	45	73,42
13	PSEN1	Пресенилин 1 / Presenilin 1	52	73,12
14	APP	Предшественник бета-амилоида / Amyloid Beta Precursor Protein	52	65,24
15	VPS13C	Гомолог В белка вакуолярной сортировки белков 13 / Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C	35	64,49

Примечание: * — счёт (оценка) функциональной аннотации гена GIFtS (GeneCards Inferred Functionality Scores) по представленности в базах данных, следуя [13]; ** — счёт релевантности оценивает соответствие поисковому запросу в базе данных для болезни Паркинсона “Parkinson disease”.

Важное место в этом списке занимает ген *SNCA*, кодирующий белок α -синуклеин; мутации в этом гене приводят к развитию аутосомно-доминантных форм заболевания, а тяжесть заболевания коррелирует с числом копий гена *SNCA*. Мутации в гене *LRRK2* были идентифицированы как причины аутосомно-доминантной природы болезни Паркинсона как наиболее распространенной моногенной формы болезни, выявленной к настоящему времени [14]. Генетические варианты в *LRRK2* связаны с большинством всех известных наследуемых проявлений болезни Паркинсона. Совместные исследования показали, что риск развития болезни Паркинсона у лиц, наследующих вариант *LRRK2* p.G2019S, варьирует от 28% в 59 лет до 51% в 60 лет и достигает 75% в 80 лет [15]. Эти же гены представлены в генной сети (рис. 3) с наибольшим числом связей.

Связь между заболеваемостью болезнью Паркинсона и локусом, содержащим гены *MAPT*, наиболее интересна для изучения, поскольку мутации в *MAPT* и сопутствующая им таупатия преимущественно связаны с деменцией. Растущее количество доказательств показывает, что *MAPT H1* и его субгаплотип *H1c* связаны с повышенным риском развития болезни Паркинсона. Предполагается, что специфические для гаплотипа различия в экспрессии и потенциально альтернативном

сплайсинге транскриптов *MAPT* влияют на клеточные функции на разных уровнях, что, в конечном итоге, повышает их восприимчивость [16].

Широко распространено предположение, что белки, кодируемые рецессивными генами, ассоциированными с ранним началом болезни Паркинсона (*PINK1*, *PARK2*, *DJ-1* и *FBXO7*) участвуют в системе контроля качества митохондрий и её регуляции [17]; считается, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в ранних событиях начала болезни Паркинсона.

Реконструкция генных сетей, основанная на анализе актуальных данных генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, приводит к выявлению сетевых структур, функционально связанных с генами риска заболевания. Обнаружение функциональных связей открывает путь к созданию новых лекарственных препаратов с точным направленным действием и минимумом побочных эффектов, выявляет новые стратегические пути к терапевтической стимуляции гаснущих нейронных процессов.

Системное исследование этиологии болезни Паркинсона требует объединения клинических и биоинформатических исследований с их многофакторной интеграцией данных для построения более точных моделей манифестации и прогрессирования этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология генетически сложной болезни Паркинсона представляет огромный набор возможных взаимодействий генетических рисков и окружающих факторов.

Составление списка ключевых генов, ассоциированных с развитием болезни Паркинсона, проведенный анализ категории генных онтологий для этого списка и реконструкция генной сети позволили выбрать гены-мишени для лекарственных воздействий, модифицирующих степень выраженности болезни. Существующие методы терапии позволяют продлить время жизни пациента и улучшить её качество, но пока не направлены непосредственно на причину заболевания, а несут скорее заместительный характер, что говорит о необходимости дальнейшего исследования генетических основ болезни. Появились работы, показывающие, что генная терапия становится перспективным подходом для лечения неврологических расстройств, включая болезнь Паркинсона [18].

Накопление генетических данных в области изучения болезни Паркинсона в настоящее время сильно прогрессирует, продолжается рост числа публикаций по данной теме от определения факторов риска до уверенного прогнозирования возникновения самого заболевания [19]. Компьютерные методы применяются не только для функционального анализа генов, их классификации и установления взаимосвязей, но и широко используются при экспериментальном изучении структуры и взаимодействия генов и регуляции их экспрессии в клетках мозга [20-22]. Сопоставление списков генов и генных сетей для различных заболеваний — болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, интеграция существующих баз данных в таких ресурсах как GeneCards [13] и MalaCards [23] (<http://www.malacards.org/>) даёт возможность выявления ключевых (узловых) генов, общих для этих заболеваний в качестве возможных мишеней для терапии. Применение всего спектра экспериментальных и компьютерных методов способно уже в ближайшем будущем приблизить создание адекватных лекарственных средств, облегчающих состояние больных болезнью Паркинсона.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Э.Р. Галиевой, А.Н. Лузину и А.О. Брагину за помощь в работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана РФФ (19-15-00219).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные материалы доступны в электронной версии статьи на сайте журнала (pbmc.ibmc.msk.ru).

ЛИТЕРАТУРА

- Hernandez D.G., Reed X., Singleton A.B. (2016) *J. Neurochem.*, **139**(Suppl 1), 59-74.
- Amberger J.S., Bocchini C.A., Scott A.F., Hamosh A. (2019) *Nucleic Acids Res.*, **47**(D1), 1038-1043.
- Mi H., Muruganujan A., Thomas P.D. (2013) *Nucleic Acids Res.*, **41**(Database issue), 377-386.
- Warde-Farley D., Donaldson S.L., Comes O., Zuberi K., Badrawi R., Chao P., Franz M., Grouios C., Kazi F., Lopes C.T., Maitland A., Mostafavi S., Montojo J., Shao Q., Wright G., Bader G.D., Morris Q. (2010) *Nucleic Acids Res.*, **38**(Web Server issue), W214-W220.
- Hale C.M., Cheng Q., Ortuno D., Huang M., Nojima D., Kassner P.D., Wang S., Ollmann M.M., Carlisle H.J. (2016) *Autophagy*, **12**(4), 713-726.
- Billingsley K.J., Bandres-Ciga S., Saez-Atienzar S., Singleton A.B. (2018) *Cell Tissue Res.*, **373**(1), 9-20.
- Parikhshak N.N., Gandal M.J., Geschwind D.H. (2015) *Nat. Rev. Genet.*, **16**(8), 441-458.
- Surmeier D.J., Obeso J.A., Halliday G.M. (2017) *Nat. Rev. Neurosci.*, **18**(2), 101-113.
- Chartier-Harlin M.C., Kachergus J., Roumier C., Mouroux V., Douay X., Lincoln S., Levecque C., Larvor L., Andrieux J., Hulihan M., Waucquier N., Defebvre L., Amouyel P., Farrer M., Destée A. (2004) *Lancet*, **364**(9440), 1167-1169.
- Singleton A.B. (2003) *Science*, **302**(5646), 841-841.
- Nalls M.A., Pankratz N., Lill C.M., Do C.B., Hernandez D.G., Saad M., de Stefano A.L., Kara E., Bras J., Sharma M. et al. (2014) *Nat. Genet.*, **46**(9), 989-993.
- Chang D., Nalls M.A., Hallgrimsdóttir I.B., Hunkapiller J., van der Brug M., Cai F., International Parkinson's Disease Genomics Consortium; 23andMe Research Team; Kerchner G.A., Ayalon G., Bingol B., Sheng M., Hinds D., Behrens T.W., Singleton A.B., Bhargava T.R., Graham R.R. (2017) *Nat. Genet.*, **49**(10), 1511-1516.
- Harel A., Inger A., Stelzer G., Strichman-Almashanu L., Dalah I., Safran M., Lancet D. (2009) *BMC Bioinformatics*, **10**, 348. DOI:10.1186/1471-2105-10-348.
- Zimprich A., Biskup S., Leitner P., Lichtner P., Farrer M., Lincoln S., Kachergus J., Hulihan M., Uitti R.J., Calne D.B., Stoessl A.J., Pfeiffer R.F., Patenge N., Carbajal I.C., Vieregge P., Asmus F., Müller-Mysok B., Dickson D.W., Meitinger T., Strom T.M., Wszolek Z.K., Gasser T. (2004) *Neuron*, **44**(4), 601-607.
- Spatola M., Wider C. (2014) *Parkinsonism Relat. Disord.*, **20**(Suppl 1), S35-S38.
- Skipper L., Wilkes K., Toft M., Baker M., Lincoln S., Hulihan M., Ross O.A., Hutton M., Aasly J., Farrer M. (2004) *Am. J. Hum. Genet.*, **75**(4), 669-677.
- Mullin S., Schapira A.H. (2015) *Neurol. Clin.*, **33**(1), 1-17.
- Niethammer M., Tang C.C., Vo A., Nguyen N., Spetsieris P., Dhawan V., Ma Y., Small M., Feigin A., During M.J., Kaplitt M.G., Eidelberg D. (2018) *Sci. Transl. Med.*, **10**(469), eaau0713. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau0713.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННОЙ СЕТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

19. *Biernacka J.M., Chung S.J., Armasu S.M., Anderson K.S., Lill C.M., Bertram L., Ahlskog J.E., Brighina L., Frigerio R., Maraganore D.M.* (2016). *Parkinsonism Relat. Disord.*, **32**, 25-30.
20. *Babenko V.N., Bragin A.O., Spitsina A.M., Chadaeva I.V., Galieva E.R., Orlova G.V., Medvedeva I.V., Orlov Y.L.* (2016). *J. Integr. Bioinform.*, **13**(4), 292. DOI: 10.1515/jib-2016-292.
21. *Smagin D.A., Kovalenko I.L., Galyamina A.G., Bragin A.O., Orlov Y.L., Kudryavtseva N.N.* (2015) *Neural Plasticity*, **2016**, 3289187. DOI: 10.1155/2016/3289187
22. *Orlov Y.L., Baranova A.V., Hofestädt R., Kolchanov N.A.* (2016) *BMC Genomics*, **17**, 996. DOI: 10.1186/s12864-016-3350-6
23. *Rappaport N., Twik M., Plaschkes I., Nudel R., Iny Stein T., Levitt J., Gershoni M., Morrey C.P., Safran M., Lancet D.* (2017) *Nucleic Acids Res.*, **45**(D1), D877-D887.
- Поступила в редакцию: 18. 04. 2021.
После доработки: 04. 05. 2021.
Принята к печати: 11. 05. 2021.

RECONSTRUCTION OF GENE NETWORK ASSOCIATED WITH PARKINSON DISEASE FOR GENE TARGETS SEARCH

Y.L. Orlov^{1,2,}, A.G. Galieva², N.G. Orlova³, E.N. Ivanova², Y.A. Mozyleva¹, A.A. Anashkina^{1,4}*

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health (Sechenov University), 2 bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991 Russia; *e-mail: orlov@d-health.institute

²Novosibirsk State University, 2 Pirogova str., Novosibirsk, 630090 Russia

³Financial University under the Government of the Russian Federation, 49 Leningradsky ave., Moscow, 125993 Russia

⁴Engelgardt Institute of Molecular Biology RAS, 32 Vavilova str., Moscow, 119991 Russia

Accumulation of genetic data in the field of Parkinson's disease research culminated in identifying risk factors and confident prediction of the disease occurrence. To find new gene-targets for diagnostics and therapy we have to reconstruct gene network of the disease, to cluster genes in the network, to reveal key (hub) genes with largest number of interactions in the network. Using the on-line bioinformatics tools OMIM, PANTHER, g:Profiler, GeneMANIA, and STRING-DB, we have analyzed the current array of data related to Parkinson's disease, calculated the categories of gene ontologies for a large list of genes, visualized them, and built gene networks containing the identified key objects and their relationships. However, translating the results into biological understanding is still a promising major challenge. The analysis of the genes associated with the disease, the assessment of their place in the gene network (connectivity) allows us to evaluate them as target genes for medicinal effects.

Key words: bioinformatics; Parkinson's disease; reconstruction of gene networks; gene ontology

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 19-15-00219).

Received: 18.04.2021, revised: 04.05.2021, accepted: 11.05.2021.