

## Функциональная аннотация и анализ обогащения сигнальных путей генов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона

Часовских Н.Ю., Гречишникова А.Ю., Смирнов Д.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Охарактеризовать *in silico* функции генов предрасположенности и провести анализ обогащения сигнальных путей при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

**Материалы и методы.** Гены, ассоциированные с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера, были получены на основе анализа информации из каталога GWAS (каталог ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с заболеваниями). Оценка принадлежности генов к биологическому процессу, молекулярным функциям, к иммунной системе в терминах генной онтологии осуществлялась с помощью алгоритма, реализованного в плагине ClueGO Cytoscape version 3.2.1. Анализ обогащения путей был выполнен при помощи плагина ClueGO Cytoscape с использованием KEGG и REACTOME и с применением гипергеометрического теста.

**Результаты.** Выявленные гены предрасположенности к болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера участвуют в регуляции синтеза и накопления токсичных белков  $\beta$ -амилоида и  $\alpha$ -синуклеина, приводя к апоптозу нейронов. Установлено наличие 14 общих функций (процесс катаболизма коллагена, клеточный ответ на ретиноевую кислоту, регуляция кальций-опосредованного сигналинга, негативная регуляция защиты клеточной организации, негативная регуляция развития нейронов, активация глиальных клеток, активация микроглиальных клеток, активация макрофагов, регуляция метаболизма холестерина, клатрин-зависимый эндоцитоз, регуляция олигомеризации белка, регуляция развития дендритного отростка, связывание кинезина, связывание клатрина) и три общих сигнальных пути (везикуло-опосредованный транспорт, клатрин-производное почкование везикул, обеспечение продукции иммуноглобулина А), в которые вовлечены гены предрасположенности к болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об участии метаболических (гены *MMP12*, *COL13A1*, *APOE*, *DGKQ*), нейрональных (гены *CLU*, *MAPT*, *SNCA*, *STAP1*, *RNF6*, *GAK*, *INPP5F*, *MAP4K4*) и иммунологических факторов (гены *LA-DQB1*, *HLA-DRA*, *AICDA*) в механизмах развития болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, GWAS, ClueGO Cytoscape, гены предрасположенности.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Часовских Н.Ю., Гречишникова А.Ю., Смирнов Д.В. Функциональная аннотация и анализ обогащения сигнальных путей генов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 108–113. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-1-108–113>.

## Functional analysis and signaling pathway enrichment analysis of genes associated with Alzheimer's disease and Parkinson's disease

Chasovskikh N.Yu., Grechishnikova A.Yu., Smirnov D.V.

*Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

We identified significant functions of susceptibility-genes and performed an analysis of pathway enrichment for Alzheimer's disease, Parkinson's disease and for both of them. Genes were extracted from a Catalog of Published Genome-Wide Association Studies (GWAS). We uploaded genes into Cytoscape version 3.2.1. ClueGO plugin was used for functional and pathway enrichment analysis of genes based on the hypergeometric test. Two databases, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway and REACTOME, were selected for analysis.

The identified susceptibility genes are involved in the synthesis regulation and accumulation of toxic proteins,  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein, and lead to apoptosis of neurons. We have defined 14 shared functions: collagen catabolic process, cellular response to retinoic acid, regulation of calcium-mediated signaling, negative regulation of cell projection organization, negative regulation of neuron projection development, glial cell activation, microglial cell activation, macrophage activation, regulation of cholesterol metabolism, clathrin-mediated endocytosis, regulation of protein oligomerization, regulation of dendritic spine development, kinesin binding and clathrin binding. Also, we have defined 3 shared signaling pathways: trans-Golgi Network Vesicle Budding, Clathrin derived vesicle budding, Intestinal immune network for IgA production. These pathways contain genes susceptible to Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The results suggest the metabolic, neuronal and immunological factors participate in the development of Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

**Key words:** Parkinson's disease, Alzheimer's disease, GWAS, ClueGO Cytoscape, functional annotation of genes.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors received no specific funding for this work.

**For citation:** Chasovskikh N.Yu., Grechishnikova A.Yu., Smirnov D.V. Analysis of functions and enriched signaling pathways of genes associated with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 108–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-108-113>.

## ВВЕДЕНИЕ

Неврологические заболевания уверенно входят в тройку наиболее распространенных заболеваний в мире. Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, которая, в свою очередь, поражает 1–2% населения в возрасте старше 65 лет [1].

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в понимании биохимических и молекулярных механизмов как болезни Паркинсона, так и болезни Альцгеймера, вопросы их совместного проявления требуют детального изучения. Важное значение имеют как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды.

Пациенты с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона часто имеют перекрытие в клиническом представлении и невропатологии мозга. При болезни Паркинсона происходит накопление амилоид- $\beta$  и  $\alpha$ -синуклеин белков в так называемой черной субстанции мозга, а при болезни Альцгеймера – в гиппокампе. Из-за этого мозг не в состоянии в достаточном количестве вырабатывать гормон дофамин [2, 3].

Для исследования молекулярных механизмов неврологических заболеваний используют подходы, включающие идентификацию не только «больных» генов, ответственных за те или иные патологии, но и генов, определяющих предрасположенность ко многим заболеваниям человека. Она может выразиться в изменении

генов, вовлеченных в важнейшие биологические процессы и молекулярные функции, а также сигнальные и метаболические пути. При этом возникающие нарушения клеточного гомеостаза приводят к запуску механизмов патологического процесса [4].

В изучении совместного проявления заболеваний особенно интересным является поиск функций генов и биологических путей, позволяющих охарактеризовать общие молекулярно-генетические механизмы. Существующие биоинформационные инструменты позволяют (в том числе с использованием терминологии GeneOntology - генная онтология) комплексно охарактеризовать участие исследуемых генов в развитии патологического процесса, оценить их роль в регуляции внутриклеточного сигналинга, клеточного гомеостаза [5].

Цель настоящей работы – охарактеризовать *in silico* функции генов предрасположенности и провести анализ обогащения сигнальных путей при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые для исследования гены предрасположенности к данным заболеваниям были получены с помощью каталога GWAS (Catalog of Published Genome-Wide Association Studies) – курируемого ресурса, содержащего результаты полногеномного поиска ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с заболеваниями [6]. Оценка принадлежности генов к биологическому процессу, молекулярным функциям, к иммунной системе в терминах генной онтологии осуществлялась с помощью алгоритма, реализованного в плагине ClueGO Cytoscape version 3.2.1 [7].

Минимальное количество генов для формирования функциональных групп соответствовало 2. Для оценки функциональных связей между генами использовался гипергеометрический тест с  $p < 0,05$  и значением каппа-статистики  $K = 0,4$  [8].

Анализ обогащения путей был выполнен при помощи плагина ClueGO Cytoscape с использованием KEGG и REACTOME и с применением гипергеометрического теста с  $p < 0,05$ . При этом был выбран уровень специфичности 60%, показывающий, что для отнесения к определенному заболеванию обогащенный путь должен включать в себя более 60% соответствующих генов предрасположенности. Дополнительно обогащенные пути объединялись в группы со сходным биологическим значением и составом генов предрасположенности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для каждого заболевания был сформирован список генов предрасположенности. Для болезни Паркинсона – из 119 генов: *CLRN3, CTC1, CCDC82, TMC3-AS1, TMC3, COL13A1, LRRK2, SPPL2C, MAPT, MCCC1, FAM47E-STBD1, TMEM175, SREBF1, SLC41A1, RIT2, WNT3, MGC57346-CRHR1, ASS1P14, HLA-DRB1, GBA, SYT10, GAK, GCH1, MCCC1, RAB29, NUCKS1, RAD1P1, FAM47E, BST1, RIT2, CCDC62, OR5AZ1P, SH3GL2, SYT17, NDUFAF2, CA8, HSD17B1P1, OR5BD1P, WNT9A, COL5A2, IGSF11, RN7SL383P, RPA2P1, MDGA2, UNC13B, HLA-DRA, GAK, RAB25, ACMSD, LAMTOR2, MCCC1, TMEM175, BST1, MGC57346-CRHR1, CCDC62, MGC57346, DLG2, STAP1, RPL9P21, SEMA5A, EIF2AP4, BST1, SLC2A13, PLEKHM1, SNCA, PAX7, BRINP1, DGKQ, TAS1R2, LHFPL2, TRPS1, KLHDC1, TPM1, DSG3, PRRG4, ATF6, QSER1, AAK1, AGAP1, SPTSSB, PINK1, ZNF165, GBF1, CAB39L, RPL13AP3, MED13, ITGA2B, POLRMTP1, HMGN2P18, RAB29, NUCKS1, SIPA1L2, VDACC2P4, KTN1, MCCC1, TMEM175, BST1, KRTCAP2, HLA-DQB1, MTCO3P1, GPNMB, INPP5F, DLG2, CCDC62, GCH1, GPHN, TMEM229B, BCKDK, RIT2, TMPRSS9, DDRGK1, ITPKB, MAP4K4, SCN2A, SPPL2B, IP6K2, ITIH1, CAMK2D, NDUFAF2.*

Для болезни Альцгеймера – из 57 генов: *DSTNP5, WDR1, SLC2A9, PCDH7, RNF6, ATP8A2P3, DCHS2, SEPT5, TST, TEX33, RANP7, SALL4P5, CLDN18, HSPA8P9, STK32B, ZCCHC10, EN2, CIR1P1, TOMM40, PINK1, MTATP6P30, PVRL2, EXOC4, PARVB, PHF14, RPL26P32, ST18, AICDA, RPL5P26, MS4A2, SLC24A4, BCAM, CHRNA2, ZFP3, ZNF232, ACE, FBXL7, IGSF23, MS4A3, YWHAZP9, IGSF23, CEACAM19, BLOC1S3, EXOC3L2, BCL3, PPP1R37, APOC1, APOE, CLU, MMP3, GBA, PICALM, LRRK2, RELN, DISC1, TREM2, PAX2.*

При анализе полученных списков генов, ассоциированных с исследуемыми заболеваниями, было установлено, что продукты таких генов, как *SNCA* и *MAPT*, *PINK1*, при взаимодействии друг с другом могут способствовать сочетанному проявлению болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. А именно амилоидный  $\beta$ -пептид ( $A\beta$ ), изменения которого лежат в основе протеинопатии болезни Альцгеймера, способствует агрегации белка  $\alpha$ -синуклеина, кодируемого геном *SNCA*. Более того, ген *MAPT* способствует образованию олигомеров и фибрилл  $\alpha$ -синуклеина, а уровень

экспрессии  $\alpha$ -синуклеина влияет на проявление болезни Паркинсона. Таким образом, MAPT-опосредованное взаимодействие между A $\beta$  и  $\alpha$ -синуклеином может иметь отношение к пациентам с сочетанной патологией болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [9].

В свою очередь, ген *PINK1* кодирует протеинкиназу, которая локализуется в митохондриях, мутации в *PINK1* приводят к дисфункции митохондрий, что обуславливает раннее развитие болезни Паркинсона [10]. Обнаружено, что при болезни Альцгеймера *PINK1* ассоциируется с классическими сенильными бляшками и отложениями сосудистых амилоидов, а также с реактивными астроцитами, связанными с характерными поражениями при данном заболевании [11].

Рассмотрение функций генов предрасположенности к болезни Паркинсона позволило выделить две основные группы. Первая группа генов (*GPNMB*, *MAP4K4*, *NDUFAF2*, *SREBF1*) отвечает за процессы, связанные с отрицательной регуляцией высвобождения инсулина из клетки,

в частности на уменьшение скорости, частоты, степени его высвобождения из секреторных гранул (GO:0090278; GO:0046676). Гены следующей группы – *GAK*, *LRRK2*, *SH3GL2*, *SNCA*, *SYT10*, *SYT17*, *UNC13B* – влияют на транспорт и секрецию нейротрансмиттеров, которые осуществляют передачу импульсов между нейронами (GO:0099504, GO:0051588).

В ходе проведенного исследования выявлено, что гены, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, объединены в одну основную группу (*ABCA7*, *APOE*, *CLU*, *PICALM*), которая отвечает за образование, регуляцию и метаболизм белка-предшественника амилоида, являющегося основным составляющим амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера (GO:1900221, GO:0042987, GO:1902993).

По результатам функционального анализа было установлено наличие 14 общих функций генов, которые характеризуют биологические процессы и молекулярные функции при общих заболеваниях (табл. 1).

Таблица 1

Функции, ассоциированные с обоими заболеваниями		
Показатель	Гены, входящие в функциональную группу	
	Болезнь Альцгеймера	Болезнь Паркинсона
Процесс катаболизма коллагена [GO:0030574]	<i>MMP12</i> , <i>MMP3</i>	<i>COL13A1</i> , <i>COL5A2</i> , <i>CTSB</i>
Клеточный ответ на ретиноевую кислоту [GO: 0071300]	<i>PAX2</i>	<i>BRINP1</i> , <i>LTK</i> , <i>SREBF1</i> , <i>WNT3</i> , <i>WNT9A</i>
Регуляция кальций-опосредованного сигналинга [GO: 0050848]	<i>TREM2</i>	<i>BST1</i> , <i>CAMK2D</i> , <i>LRRK2</i> , <i>RIT2</i>
Негативная регуляция защиты клеточной организации [GO: 0031345]	<i>APOE</i> , <i>RNF6</i>	<i>GAK</i> , <i>INPP5F</i> , <i>MAP4K4</i> , <i>RAB29</i> , <i>RIT2</i> , <i>SEMA5A</i> , <i>STAP1</i> , <i>WNT3</i>
Негативная регуляция развития нейронов [GO: 0010977]	<i>APOE</i> , <i>RNF6</i>	<i>GAK</i> , <i>INPP5F</i> , <i>MAP4K4</i> , <i>RAB29</i> , <i>RIT2</i> , <i>SEMA5A</i> , <i>WNT3</i>
Активация глиальных клеток [GO: 0061900]	<i>CLU</i>	<i>MAPT</i> , <i>SNCA</i> , <i>STAP1</i>
Активация микроглиальных клеток [GO: 001774]	<i>CLU</i>	<i>MAPT</i> , <i>SNCA</i> , <i>STAP1</i>
Активация макрофагов [GO: 0042116]	<i>CLU</i> , <i>MAPT</i>	<i>MAPT</i> , <i>SNCA</i> , <i>STAP1</i>
Регуляция метаболизма холестерина [GO: 0090181]	<i>APOE</i>	<i>DGKQ</i> , <i>FDFT1</i> , <i>SREBF1</i>
Клатрин-зависимый эндоцитоз [GO: 0072583]	<i>PICALM</i>	<i>GAK</i> , <i>INPP5F</i> , <i>SH3GL2</i> , <i>SNCA</i>
Регуляция олигомеризации белка [GO: 0032459]	<i>APOE</i> , <i>CLU</i> , <i>GBA</i> , <i>MMP3</i>	<i>GBA</i>
Регуляция развития дендритного отростка [GO: 0060998]	<i>APOE</i> , <i>DISC1</i> , <i>LRRK2</i> , <i>RELN</i>	<i>LRRK2</i>
Связывание кинезина [GO: 0019894]	<i>DISC1</i>	<i>KTN1</i> , <i>RAB29</i> , <i>SNCA</i>
Связывание клатрина [GO: 0030276]	<i>PICALM</i>	<i>LRRK2</i> , <i>SYT10</i> , <i>SYT17</i>

Результаты проведенного функционального анализа демонстрируют, что общие функции генов предрасположенности к болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера связаны с влиянием на

состояние нервных клеток и функции нервной системы. Так, микроглиальная активация является отличительным признаком нейровоспаления, характерного как для болезни Альцгеймера, так

и для болезни Паркинсона. Изменение регуляции развития нейронов может увеличить или уменьшить их чувствительность, что приводит к нарушению ответной реакции на воздействие раздражителя [12].

Продукты исследуемых генов усиливают процессы разрушения коллагена во внеклеточном матриксе, что способствует нарушению функционирования нервных клеток [13, 14]. Изменение клеточного ответа на ретиноевую кислоту может нарушить регуляцию пролиферации и дифференцировки, привести к изменению состояния или активности клетки. В частности, ретиноевая кислота оказывает нейропротекторное действие на дофаминергические нейроны при болезни Паркинсона [15].

Влияние на кальций-опосредованный сигналинг обуславливает изменения уровня кальция в эндоплазматической сети. Повышенное содержание  $Ca^{2+}$  может вызывать синаптический дефицит и способствовать накоплению амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера [16].

Проведенный далее анализ обогащения сигнальных и метаболических путей показал, что гены предрасположенности к болезни Паркинсона специфически вовлечены в пути R-HSA:202165, R-HSA:202291, R-HSA:202427 и R-HSA:2130378, связанные с транспортировкой комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, активацией Lck (lymphocytokinase), которая, благодаря своей киназной активности, фосфорилирует иммунорецептор тирозин-ингибирующий мотив (ITAM) в семействе T-клеточного рецептора (TCR zeta). Благодаря TCR происходит распознавание специфического связанного антигена и запуск соответствующего клеточного ответа [17].

Гены, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, специфически обогащают пути, связанные с регуляцией метаболизма холестерина. В свою очередь, холестерин участвует в регуляции продукции  $\beta$ -амилоида (KEGG:04979; R-HSA:174824; R-HSA:8963898) [18].

Проведенный анализ обогащения путей также выявил наличие общих значимых путей для болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера ( $p < 0,05$ ), ответственных за следующие процессы (табл. 2):

- везикуло-опосредованный транспорт (R-HSA:199992), обеспечивающий направленное движение веществ от комплекса Гольджи к другим частям клетки, включая органеллы и плазматическую мембрану;

- клатрин-производное почкование везикул (R-HSA:421837) – образование транспортных везикул под действием клатрина и адапторных белков на мембране Гольджи;

- обеспечение продукции иммуноглобулина А (IgA) с помощью иммунной сети кишечника (KEGG:04672) – генерирование большого количества невоспалительных антител к иммуноглобулину А (IgA).

Таблица 2

Обогащенные пути, специфичные для болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера		
Показатель	Гены, входящие в биологический путь	
	болезнь Паркинсона	болезнь Альцгеймера
Везикуло-опосредованный транспорт	<i>GAK, GBF1, SH3GL2</i>	<i>BLOC1S3</i>
Клатрин-производное почкование везикул	<i>GAK, GBF1, SH3GL2</i>	<i>BLOC1S3</i>
Обеспечение продукции иммуноглобулина А (IgA) с помощью иммунной сети кишечника	<i>HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1</i>	<i>AICDA</i>

Проведенное исследование сигнальных и метаболических путей демонстрирует, что гены, ассоциированные с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера, специфически обогащают пути, способствующие синтезу и накоплению токсичных белков при данных заболеваниях, а именно  $\beta$ -амилоида и  $\alpha$ -синуклеина, приводящих к апоптозу нейронов. Исследуемые гены также оказывают влияние на продукцию невоспалительных антител к иммуноглобулину А (IgA) (за счет участия в пролиферации В клеток), что обеспечивает активность защиты от микроорганизмов и токсинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя результаты участия генов предрасположенности к болезням Паркинсона и Альцгеймера в молекулярных функциях и сигнальных, метаболических путях, можно выделить три составляющие, влияющие на механизмы развития данных заболеваний:

- 1) метаболическая, включающая катаболизм коллагена, метаболизм холестерина, клатрин-зависимый эндоцитоз (MMP12, COL13A1, APOE, DGKQ);

- 2) нейрональные реакции, такие как активация глиальных клеток, негативная регуляция нейронов, везикуло-опосредованный транспорт в синапсах и кальций-опосредованный сигналинг (CLU, MAPT, SNCA, STAP1, RNF6, GAK, INPP5F, MAP4K4);

- 3) иммунологическая, заключающаяся в активации макрофагов (в том числе микроглии) и влиянии на продукцию иммуноглобулина А (LA-DQB1, HLA-DRA, AICDA).

Дальнейшее использование полученных данных может способствовать выявлению (как *in silico*, так и экспериментально) ключевых молекулярно-генетических механизмов развития и возможных путей терапевтической коррекции данных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Coskuner-Weber O., Uversky V.N. Insights into the molecular mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases with molecular simulations: understanding the roles of artificial and pathological missense mutations in intrinsically disordered proteins related to pathology. *Int. J. Mol.* 2018; 19 (2): 336. DOI: 10.3390/ijms19020336.
2. Zhentao Z., Liu X., Eun Hee Ahn et al. Asparagine endopeptidase cleaves  $\alpha$ -synuclein and mediates pathologic activities in Parkinson's disease. *Nature Structural & Molecular Biology.* 2017; 24 (8): 632–642. DOI: 10.1038/nsmb.3433.
3. Ping L., Duong D.M., Yin L. et al. Global quantitative analysis of the human brain proteome in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Sci. Data.* 2018; 5: 180036. DOI: 10.1038/sdata.2018.36.
4. Liu G., Bao X., Jiang Y., Feng R. et al. Identifying the Association Between Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Using Genome-Wide Association Studies and Protein-Protein Interaction Network. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52 (3): 1629–1636. DOI: 10.1007/s12035-014-8946-8.
5. Huang D.W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Research.* 2009; 37 (1): 1–13. DOI: 10.1093/nar/gkn923.
6. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP trait associations. *Nucleic Acids Research.* 2014; 42: D1001–1006. DOI: 10.1093/nar/gkt1229.
7. Blake A., Christie K.R., Dolan M.E. et al. Gene Ontology Consortium: going forward. *Nucleic Acids Research.* 2015; 43: D1049–1056. DOI: 10.1093/nar/gku1179.
8. Sim J., Wright C.C. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Physical Therapy.* 2005; 85 (3): 257–268.
9. Martin I., Dawson V.L., Dawson T.M. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 301–325. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101440.
10. Wilhelmus M.M., Jansen Q., Witte M.E. et al. Association of Parkinson disease-related protein PINK1 with Alzheimer disease and multiple sclerosis brain lesions. *Free Radic Biol. Med.* 2011; 50 (3): 469–476. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.033.
11. McKenzie J.A., Spielman L.J., Pointer C.B., Lowry J.R., Bajwa E., Lee C.W., Klegeris A. Neuroinflammation as a common mechanism associated with the modifiable risk factors for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr. Aging Sci.* 2017; 10 (3): 158–176. DOI: 10.2174/1874609810666170315113244.
12. Wilhelmus M.M., van der Pol S.M., Jansen Q., Witte M.E., van der Valk P., Rozemuller A.J., Drukarch B., de Vries H.E., van Horsen J. Association of Parkinson disease-related protein PINK1 with Alzheimer disease and multiple sclerosis brain lesions. *Free Radic Biol. Med.* 2011; 50 (3): 469–476. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.033.
13. Esteves M., Cristyvä A.C., Saraiva T. et al. Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles induce neuroprotection in a mouse model for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 20. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00020.
14. Tong B.C., Wu A.J., Li M., Cheung K.H. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2018; 1865 (11): 1745–1760. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.07.018.
15. Wilkinson B., Downey J.S., Rudd C.E. T-cell signalling and immune system disorders. *Expert Rev. Mol. Med.* 2005; 7 (29): 1–29. DOI: 10.1017/S1462399405010264
16. Paththinige C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.* 2017; 16 (1): 103. DOI: 10.1186/s12944-017-0488-4.
17. Majd S., Power J.H., Grantham H.J.. Neuronal response in Alzheimer's and Parkinson's disease: the effect of toxic proteins on intracellular pathways. *BMC Neurosci.* 2015; 16: 69. DOI: 10.1186/s12868-015-0211-1.
18. Hu Y.-S., Xin J., Zhang L., Wang J. Analyzing the genes related to Alzheimer's disease via a network and pathway-based approach. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2017; 9 (1): 29. DOI: 10.1186/s13195-017-0252-z .

#### Сведения об авторах

Часовских Наталия Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6077-0347.

Гречишникова Александра Юрьевна, ассистент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск.

Смирнов Дмитрий Васильевич, студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Гречишникова Александра Юрьевна, e-mail: grechishnikova.al@mail.ru.

Поступила в редакцию 19.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019