

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СЕТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С НАРУШЕНИЯМИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. А. В. Бочарова¹, *, В. А. Степанов¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 08.04.2022 г.

После доработки 18.05.2022 г.

Принята к публикации 31.05.2022 г.

Расстройства неврологического и психического спектра, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, представляют собой сложно наследуемые многофакторные заболевания человека с нарушениями когнитивных функций и являются социально значимыми патологиями, представляющими серьезную проблему для мирового здравоохранения. Данные заболевания отличаются многоуровневым характером реализации генетической информации, и в формировании окончательного фенотипа принимает участие целый ряд совместно действующих генов. В связи с этим для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе изучаемой патологии, следует применить анализ биологических сетей, направленный на выявление взаимодействующих генов, продукты которых приводят к развитию заболевания. В настоящем исследовании для реализации такого подхода в отношении фенотипов с нарушениями когнитивных функций человека были использованы различные онлайн-ресурсы и базы данных: WebGestalt, GeneOntology, STRING. С помощью биоинформатических инструментов была получена сеть белок-белковых взаимодействий, где выделяются две подсети, одна из которых участвует в риске развития шизофрении, а другая — в риске развития болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, шизофрения, болезнь Альцгеймера, биологические сети.

DOI: 10.31857/S0016675823020030, **EDN:** KXCFZW

Проблема когнитивных нарушений (КН) — важная фундаментальная задача, поскольку нарушение внимания, зрительной памяти, мыслительных процессов и других когнитивных функций существенно снижает качество жизни пациентов [1]. КН являются состояниями полиэтиологической природы, которые развиваются при различных психических, неврологических и соматических заболеваниях. Поскольку когнитивные функции связаны с общей деятельностью головного мозга в целом, КН закономерно развиваются при самых разных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов развития КН, большая часть проявлений риска развития этих нарушений у больных остается необъясненной. Невзирая на это, за последние годы накоплен обширный фактический материал о генетических основах заболеваний с различными нарушениями когнитивных функций. Так, для биполярного расстройства, аутизма, шизофрении, большого депрессивного расстройства оценка наследуемости, полученная при по-

мощи различных генетических подходов, включая близнецовый и семейный анализы, варьирует в пределах от 30 до 80% [2]. Особенно часто КН возникают в пожилом возрасте. Последние данные по оценке генетического риска при болезни Паркинсона, при которой признаки явного когнитивного дефицита обнаруживаются у 15–25% больных, были получены в результате масштабного метаанализа и объясняли 16–36% наследственного риска этого заболевания [3]. В то же время наследственность для болезни Альцгеймера, которая является самой частой причиной деменции, оценивается в пределах от 58 до 79% [4]. Все эти данные свидетельствуют, что наследственность — один из ведущих факторов в развитии КН при психиатрических и неврологических заболеваниях.

Неврологические и психические заболевания, к которым относятся шизофрения (ШЗ), болезнь Альцгеймера (БА), биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, представляют собой комплексные фенотипы с нарушениями когнитивных функций и отличаются многоуровневым характером ре-

ализации генетической информации. Причинами таких заболеваний могут быть многочисленные взаимодействующие факторы, в том числе и сетевой природы. В связи с этим общепринятый ассоциативный анализ генетического маркера с фенотипом не позволяет прицельно говорить о нарушении определенного молекулярного пути при развитии заболевания. Анализ биологических сетей, направленный на выявление взаимодействующих генов и белков, которые приводят к патогенезу заболевания, обеспечивает понимание на уровне молекулярных механизмов, лежащих в основе изучаемой патологии. Цель настоящего исследования заключалась в выявлении взаимосвязи генов, ассоциированных с заболеваниями с нарушениями когнитивных функций человека, путем их функциональной аннотации и анализа белок-белковых взаимодействий с помощью биоинформатических подходов. Данная работа является продолжением исследований коллектива авторов НИИ медицинской генетики ТНИМЦ (г. Томск), связанных с генетикой заболеваний, приводящих к нарушению когнитивных функций человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наших предыдущих работах были получены результаты в рамках ассоциативного анализа однонуклеотидных полиморфных вариантов генов с фенотипом ШЗ или БА, с помощью метода снижения многомерной размерности выявлены модели межгенных взаимодействий, также были идентифицированы отличия в частотах генетических маркеров в популяциях Северной Евразии [5–11]. Для настоящего исследования при формировании списка генов мы опирались на эти данные (табл. 1). Для выявления взаимосвязи между генами, их взаимодействий с другими генами риска развития ШЗ и БА были проведены анализ функциональных связей генов и анализ белок-белковых взаимодействий с помощью онлайн-ресурсов WebGestalt [12], STRING [13]. Для оценки принадлежности генов к молекулярным функциям, биологическим процессам или клеточным компонентам были использованы алгоритмы, реализованные в базе данных Gene Ontology [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе генов, вовлеченных в биологические процессы, было выявлено десять категорий Gene Ontology с минимальным пороговым уровнем значимости $p < 0.00005$ (табл. 2). В восьми процессах из 10 наблюдалось участие трех генов: ген кластерина (*CLU*), ген фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*), ген белка аполипопротена Е (*APOE*), а гены нейрографина (*NRGN*) и реллина (*RELN*) участвовали в процессе регуляции долговременной синаптической

потенциации (GO:1900273). Из анализа биологических процессов видно, что гены играют регуляторную роль в процессах, лежащих в основе патогенеза БА и ШЗ. При этом девять категорий были связаны с процессами регуляции образования, выведения и катаболизма бета-амилоида (*Aβ*) или белка-предшественника амилоида (*APP*), а также с регуляцией долговременной синаптической потенциации, которая играет важную роль в механизмах синаптической пластичности. Долговременная потенциация дает нервной системе человека возможность адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды и совместно с процессом долговременной депрессии лежит в основе клеточных механизмов памяти и обучения [15, 16]. Для болезни Альцгеймера характерны нарушения в долговременной синаптической потенциации: наблюдается меньшее долговременное увеличение амплитуды постсинаптического потенциала действия в ответ на тетаническое раздражение [17] и меньшая продолжительность такого увеличения [18]. Это происходит из-за накопления *Aβ* в неокортексе и гиппокампальной формации. Таким образом, в этих структурно-функциональных отделах мозга, ответственных за декларативную память, происходят патологические изменения, связанные с подавлением долговременной синаптической потенциации, зависимой от ионотропных рецепторов глутамата (NMDA-рецепторы).

В табл. 3 представлены восемь молекулярных функций с минимальным пороговым уровнем значимости $p < 0.005$, в которые были вовлечены гены, вовлеченные в патогенез заболеваний с нарушениями когнитивных функций. Выделяются четыре гена, которые участвовали в выполнении каждой молекулярной функции: гены белка аполипопротена Е (*APOE*), кластерина (*CLU*), фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*) и нейрографина (*NRGN*). Все функции касались связывания какого-либо белка: тау, *Aβ*, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), кальмодулина, фосфатидилинозитола, фосфолипида.

Анализ с помощью онлайн-ресурса WebGestalt выявил девять клеточных компонентов базы данных Gene Ontology, в которые вовлечены не менее восьми исследуемых генов (табл. 4), описывающих в большей части нервные клетки и их структуру: нейрон, дендрит. Четыре категории клеточных компонентов включают по 10 генов из анализируемых нами, три категории — по девять генов, две категории содержат по восемь генов. Семь генов повторяются во всех девяти клеточных компонентах: *LSM1*, *CACNA1C*, *BRD1*, *NRGN*, *KCNB2*, *ZNF804A*, *APOE*.

Сеть белок-белковых взаимодействий строили с помощью онлайн-ресурса STRING [13]. Анализ сети показал высокую степень взаимодействий между изучаемыми белками ($p < 1.05 \times 10^{-13}$). Боль-

Таблица 1. Характеристика генов

№	Полное название гена	Обозначение гена	Ассоциация по данным GWAS
1	contactin associated protein 2	<i>CNTNAP2</i>	БА
2	apolipoprotein E	<i>APOE</i>	БА
3	mitochondrial pyruvate carrier 2	<i>MPC2</i>	ШЗ
4	coiled-coil domain containing 60	<i>CCDC60</i>	ШЗ
5	5'-nucleotidase, cytosolic II	<i>NT5C2</i>	ШЗ
6	VRK serine/threonine kinase 2	<i>VRK2</i>	ШЗ
7	zinc finger protein 804A	<i>ZNF804A</i>	ШЗ
8	Transcription factor 4	<i>TCF4</i>	ШЗ
9	Sorting nexin 29	<i>SNX29</i>	ШЗ
10	<i>LOC105373605</i>	<i>LOC105373605</i>	БА
11	bromodomain containing 1	<i>BRD1</i>	ШЗ
12	dachshous cadherin-related 2	<i>DCHS2</i>	БА
13	clusterin	<i>CLU</i>	БА
14	NFKB activating protein-like	<i>NKAPL</i>	ШЗ
15	LSM1 homolog, mRNA degradation associated	<i>LSM1</i>	ШЗ
16	POM121 transmembrane nucleoporin-like 2	<i>POM121L2</i>	ШЗ
17	Rho GTPase activating protein 31	<i>ARHGAP31</i>	ШЗ
18	neurogranin	<i>NRGN</i>	ШЗ
19	CUB and Sushi multiple domains 1	<i>CSMD1</i>	КС
20	CD33 molecule	<i>CD33</i>	ШЗ
21	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 1	<i>ACSM1</i>	ШЗ
22	apolipoprotein C1	<i>APOC1</i>	БА
23	cell adhesion associated, oncogene regulated	<i>CDON</i>	БА
24	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C	<i>CACNA1C</i>	ШЗ
25	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein	<i>PICALM</i>	БА
26	nectin cell adhesion molecule 2	<i>NECTIN2 (PVRL2)</i>	БА
27	<i>LOC105375630</i>	<i>LOC105375630</i>	ШЗ
28	reelin	<i>RELN</i>	ШЗ
29	<i>LOC105373605</i>	<i>LOC105373605</i>	БА

Примечание. ШЗ — шизофрения, БА — болезнь Альцгеймера, КС — когнитивные способности; GWAS — полногеномные ассоциативные исследования.

шая часть белков образуют кластер, который состоит из 12 функционально взаимодействующих протеинов (рис. 1), связи между которыми основаны на коэкспрессии, опубликованных данных и результатах анализа баз данных.

Несмотря на то что сеть едина, в ней выделяются две подсети, которые состоят из пяти и шести белков. Первая подсеть содержит шесть узлов (NT5C2, CACNA1C, CSMD1, ZNF804A, VRK2, NRGN) и 11 ребер (взаимодействий), центральным является белок, связывающий цинковый палец 804A (ZNF804A) с пятью ребрами. Гены, кодирующие белки этой подгруппы, являются генами-кандидатами в первую очередь для шизофрении по базе данных HuGE Navigator [19].

Белок ZNF804A, занимающий центральное место в данной подсети, имеет домен цинкового пальца C2H2-типа на N-конце [20]. Домены данного типа характерны для транскрипционных факторов и способны связываться с ДНК, РНК и белками [21]. Белки, содержащие домен цинкового пальца C2H2-типа, появились в процессе эволюции рано и найдены у многих эукариотических организмов [22]. Белок ZNF804A способствует транскрипционной регуляции и сплайсингу пре-мРНК генов, вовлеченных в процессы, лежащие в основе шизофрении, — такие как развитие нервной системы. Вероятно, генетические варианты гена *ZNF804A* могут способствовать риску развития заболевания посредством нарушения регуляции

Таблица 2. Биологические процессы из базы данных Gene Ontology

№	Наименование биологического процесса	<i>p</i>	Вовлеченные гены
1	Отрицательная регуляция катаболического процесса APP (GO:1902992)	4.2×10^{-7}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
2	Выведение Aβ (GO:0097242)	1.7×10^{-7}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
3	Регуляция образования Aβ (GO:1902003)	1.9×10^{-6}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
4	Регуляция катаболического процесса APP (GO:1902991)	3.8×10^{-6}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
5	Образование Aβ (GO:0034205)	4.2×10^{-6}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
6	Катаболический процесс APP (GO:0042987)	9.4×10^{-6}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
7	Регуляция долговременной синаптической потенциации (GO:1900271)	1.1×10^{-5}	<i>NRGN, RELN, APOE</i>
8	Метаболический процесс Aβ (GO:0050435)	1.4×10^{-5}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
9	Метаболический процесс APP (GO:0042982)	2.9×10^{-5}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
10	Регуляция образования амилоидных фибрилл (GO:1905906)	3.8×10^{-5}	<i>CLU, APOE</i>

Примечание. *p* – уровень значимости, полученный с помощью онлайн-ресурса WebGestalt, APP – предшественник бета-амилоида, Aβ – бета-амилоид.

Таблица 3. Молекулярные функции из базы данных Gene Ontology

№	Наименование молекулярной функции	<i>p</i>	Вовлеченные гены
1	Связывание рецептора липопротеиновой частицы (GO:0070325)	1.8×10^{-8}	<i>CLU, PICALM, RELN, APOE</i>
2	Связывание с липопротеиновыми частицами низкой плотности (GO:0050750)	1.6×10^{-6}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
3	Связывание белка tau (GO:0048156)	1.7×10^{-5}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
4	Связывание Aβ (GO:0001540)	9.1×10^{-5}	<i>CLU, PICALM, APOE</i>
5	Связывание фосфолипидов (GO:0005543)	0.001	<i>SNX29, PICALM, NRGN, APOE</i>
6	Связывание кальмодулина (GO:0005516)	0.001	<i>CACNA1C, SPA17, NRGN</i>
7	Связывание фосфатидилинозитола (GO:0035091)	0.002	<i>SNX29, PICALM, NRGN</i>
8	Связывание белков (GO:0001540)	0.004	<i>CLU, PICALM, APOE</i>

Примечание. *p* – уровень значимости, полученный с помощью онлайн-ресурса WebGestalt, Aβ – бета-амилоид.

транскрипции и сплайсинга пре-мРНК, связанной с *ZNF804A*. Белок *ZNF804A* локализован в синапсах и играет важную роль в образовании аксона и структуры дендритных шипиков [23]. Накапливаются данные о значении дендритных шипиков как важной функциональной единицы при психических и неврологических расстройствах, включая шизофрению, биполярное расстройство, аутизм, а также болезнь Альцгеймера [24, 25]. Показано влияние белка *ZNF804A* на пластичность дендритных шипиков, в том числе на зрелые грибовидные шипики дендритов, которые необходимы в процессе познания [26, 27]. Так, повышенная экспрессия гена *ZNF804A* коррелирует с более низким риском ШЗ и с более высокой плотностью грибовидных шипиков дендритов [28]. Все это свидетельствует об обоснованном выделении белка *ZNF804A* в качестве центрального в подсети, связанной с фенотипом шизофрении.

Другая подсеть образована пятью белками (*PICALM, CLU, CD33, APOE, PVRL2*) и содержит восемь ребер. Здесь центральный белок – аполипопротеин Е с пятью ребрами. В эту подгруппу входят белки, гены которых являются кандидатными по базе данных HuGE Navigator [19] в первую очередь для болезни Альцгеймера.

Аполипопротеин Е является самым сильным фактором риска развития БА. Белок *APOE* регулирует метаболизм липопротеинов и выполняет важные функции в центральной нервной системе, а именно отвечает за транспорт холестерина, нейропластичность и воспаление. *APOE* связывается с Aβ и влияет на клиренс растворимого Aβ и агрегацию Aβ. Он также косвенно регулирует метаболизм Aβ путем взаимодействия с рецепторами. С тех пор как в 1993 г. были обнаружены ассоциации гена *APOE* и болезни Альцгеймера [29–31], проведены сотни исследований для изучения воз-

Таблица 4. Клеточные компоненты из базы данных Gene Ontology

№	Наименование клеточного компонента	<i>p</i>	Вовлеченные гены
1	Соматодендритный компартмент (GO:0036477)	$3,1 \times 10^{-10}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, PICALM, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
2	Дендрит (GO:0030425)	$6,1 \times 10^{-10}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
3	Дендритное дерево (GO:0097447)	$6,3 \times 10^{-10}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
4	Тело нервных клеток (GO:0043025)	$3,4 \times 10^{-9}$	<i>LSM1, CACNA1C, PICALM, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, APOE</i>
5	Тело клетки (GO:0044297)	$9,1 \times 10^{-9}$	<i>LSM1, CACNA1C, PICALM, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, APOE</i>
6	Часть проекции клетки (GO:0044463)	$5,9 \times 10^{-8}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, SPA17, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
7	Плазматическая мембрана, ограниченная частью клеточной проекции (GO:0120038)	$5,9 \times 10^{-8}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, SPA17, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
8	Часть нейрона (GO:0097458)	$3,0 \times 10^{-7}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, PICALM, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>
9	Проекция нейрона (GO:0043005)	$4,2 \times 10^{-7}$	<i>CLU, LSM1, CACNA1C, NRGN, BRD1, KCNB2, ZNF804A, RELN, APOE</i>

Примечание. *p* – уровень значимости, полученный с помощью онлайн-ресурса WebGestalt.

можной роли гена *APOE* в риске развития неврологических заболеваний, психических расстройств и связанных с ними эндофенотипов [32–35]. Были проведены метаанализы, обнаружившие важные доказательства роли *APOE* в неврологических заболеваниях и психических расстройствах [36–39].

Рис. 1 демонстрирует, что эти две подсистемы белков, одна из которых участвует в риске развития ШЗ, а другая – в риске развития БА, связаны между собой как мостом белком рилином, который продуцируется нейронами и является сигнальной молекулой для формирования связей между ними. Рилин участвует в каскаде цитоплазматических событий, которые контролируют миграцию нейронов во время развития мозга, и он необходим для правильного развития и пластичности коры головного мозга и регулирует пластичность синапсов, нейротрансмиссию и память взрослого человека. Предположительно рилин играет значительную роль как в развитии болезни Альцгеймера, так и при развитии психических расстройств [40–42]. Так, в результате генетических и биохимических исследований были получены доказательства изменений передачи сигналов при БА, опосредованных рилином. Эти данные позволяют предположить, что снижение продукции данного белка может способствовать началу и прогрессированию БА путем нарушения синаптических функций, стабильности цитоскелета и правильного аксонального транспорта [43–45]. Получены доказательства, определяющие роль рилина в модуляции патогенетических процессов, лежащих в

основе БА [46]. В результате исследований были подтверждены изменения структуры рилина при БА, а также его роль во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с выживанием нейронов и физиологическими процессами головного мозга. Были описаны активная роль рилина в восстановлении когнитивных функций и редукции волокон бета-амилоидного пептида *in vitro*, а также сокращение амилоидных отложений в мозгу животных моделей с болезнью Альцгеймера [46]. Функции белка рилина, связанные с улучшением синаптической пластичности и уменьшением фосфорилирования тау-белка, могут рассматриваться как возможный механизм уменьшения последствий нейродегенеративного процесса и защиты нейронов головного мозга от повреждений. Кроме того, исследования *in vitro* подтверждают способность рилина изменять ненормальное распределение нейрофиламентов и тау-белка в дендритах, что прослеживается на первых этапах нейродегенеративных процессов при БА. И наконец, гиперэкспрессия рилина оказывает влияние на область когнитивных и физиологических функций, смягчая их ограниченность в животных моделях с тау-опатиями [47]. С другой стороны, с эпигенетическими функциями гена *RELN* связано развитие нейромедиаторных систем, в частности дофаминергической, глутаматергической и ГАМК-ергической, которые участвуют в развитии патологического процесса при ШЗ. И на сегодняшний день считается, что для больных ШЗ характерно гиперметилирование гена *RELN* в головном мозге [48,

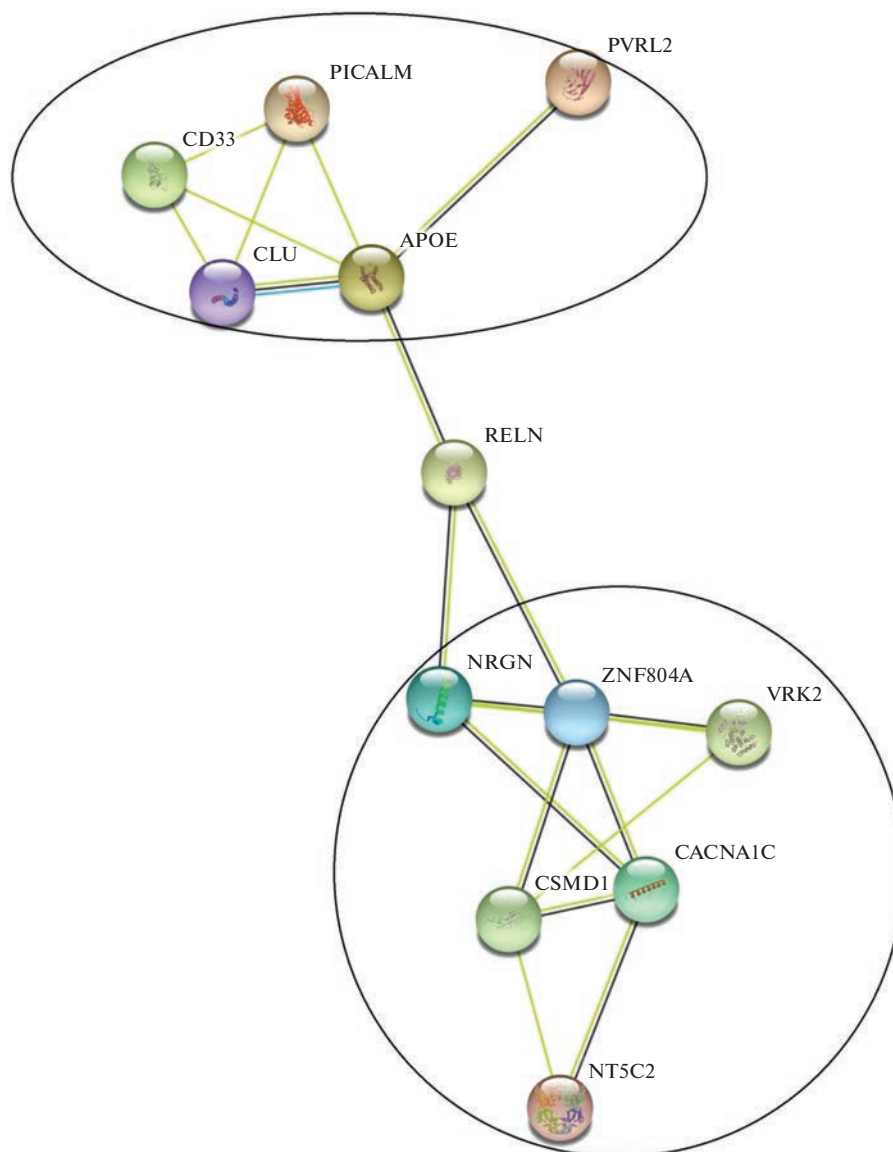


Рис. 1. Характеристика белок-белковых взаимодействий продуктов 12 генов, полученная с помощью ресурса STRING. Цвет соединяющих линий характеризует типы взаимодействий: светло-зеленый — взаимодействие, выявленное при интеллектуальном анализе текста; черный — коэкспрессия; голубой — известные взаимодействия, подтвержденные в базах данных.

49]. В других работах отмечается, что снижение матричной РНК *RELN* может способствовать уменьшению длины дендритов и понижению плотности дендритных шипиков в префронтальной и других областях коры, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, продолговатом мозге, а также в среднем мозге [50, 51]. Таким образом, понижение экспрессии рилина искажает направление нейронных связей, функция которых при этом нарушается. В целом накопленные данные указывают на то, что нарушения в передаче сигналов рилина и компонентов его сигнального пути вовлечены в нарушения когнитивных функций человека, которые

характерны для БА, ШЗ и расстройства аутистического спектра.

В заключение хочется отметить, что ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов генов с тем или иным фенотипом, полученные с помощью полногеномных ассоциативных исследований, не объясняют биологические механизмы сложных многофакторных заболеваний, таких как шизофрения и болезнь Альцгеймера. Функциональная роль ассоциированных маркеров по большей части неизвестна, поскольку в отличие от моногенных заболеваний, возникающих в результате мутации главным образом в кодирующих участках гена, подавляющее большинство SNP, которые

были идентифицированы для многофакторных заболеваний, расположены в некодирующих интронных и межгенных областях. Это диктует необходимость анализа не только отдельных SNP, но и межгенных взаимодействий, молекулярных путей и белок-белковых сетей, которые имеют отношение к фенотипам ШЗ и БА. Использование различных биоинформатических инструментов, включая STRING и Gene Ontology, позволило нам выявить комбинации генов и белков, которые не были обнаружены при проведении только репликативного анализа ассоциаций, сфокусированного на отдельных SNP-маркерах.

Исследование выполнено за счет средств Государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morozova A., Zorkina Y., Abramova O. et al. Neurobiological highlights of cognitive impairment in psychiatric disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 3. P. 1217. <https://doi.org/10.3390/ijms23031217>
2. Pettersson E., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4408646 full and half-siblings, and genetic data of 333748 cases and controls // *Psychol. Med.* 2019. V. 49. № 7. P. 1166–1173. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002039>
3. Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L. et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. № 12. P. 1091–1102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30320-5)
4. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. V. 63. № 2. P. 168–174. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
5. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В. и др. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // *Мол. биология.* 2014. Т. 48. № 6. С. 952–962. <https://doi.org/10.7868/S0026898414060160>
6. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З. и др. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // *Генетика.* 2015. Т. 51. № 2. С. 227–235. <https://doi.org/10.7868/S0016675815020149>
7. Бочарова А.В., Марусин А.В., Макеева О.А. и др. Генетические варианты, связанные с нарушениями когнитивных функций человека, при болезни Альцгеймера // *Мед. генетика.* 2018. Т. 17. № 1. С. 14–19. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.01.14-19>
8. Бочарова А.В., Марусин А.В., Иванова С.А. и др. Генетические варианты генов *TCF4*, *LSM1* и *CCDC60* ассоциированы с шизофренией // *Мед. генетика.* 2020. Т. 19. № 4. С. 17–19. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.17-19>
9. Bocharova A., Vagaitseva K., Marusin F. et al. Association and gene-gene interactions study of late-onset Alzheimer's disease in the russian population // *Genes.* 2021. V. 12. P. 1647. <https://doi.org/10.3390/genes12101647>
10. Бочарова А.В., Степанов В.А. Генетическое разнообразие популяций Северной Евразии по маркерам, ассоциированным с заболеваниями, нарушающими когнитивные функции человека // *Генетика.* 2021. Т. 57. № 9. С. 1062–1072. <https://doi.org/10.31857/S0016675821080026>
11. Бочарова А.В., Степанов В.А. Современные исследования генетики многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций человека // *Сиб. журн. клинич. и эксперим. медицины.* 2021. № 4. P. 37–44. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-37-44>
12. Liao Y., Wang J., Jaehnig E.J. et al. WebGestalt 2019: Gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs // *Nucl. Acids. Res.* 2019. V. 47. № W1. P. W199–W205. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz401>
13. Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № D1. P. D607–D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
14. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A. et al. Gene ontology: Tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium // *Nat. Genet.* 2000. V. 25. № 1. P. 25–29. <https://doi.org/10.1038/75556>
15. Bliss T.V., Cooke S.F. Long-term potentiation and long-term depression: A clinical perspective // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. V. 66. Suppl. 1. P. 3–17. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011001300002>
16. Alkadhi K.A. Neuroprotective effects of nicotine on hippocampal long-term potentiation in brain disorders // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018. V. 366. № 3. P. 498–508. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.247841>
17. Cleary J.P., Walsh D.M., Hofmeister J.J. et al. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function // *Nat. Neurosci.* 2005. V. 8. № 1. P. 79–84. <https://doi.org/10.1038/nn1372>
18. Cullen W.K., Suh Y.H., Anwyl R., Rowan M.J. Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments // *Neuroreport.* 1997. V. 8. № 15. P. 3213–3217. <https://doi.org/10.1097/00001756-199710200-00006>

19. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action>
20. O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. № 9. P. 1053–1055. <https://doi.org/10.1038/ng.201>
21. Matthews J.M., Sunde M. Zinc fingers-folds for many occasions // *IUBMB Life*. 2002. V. 54. № 6. P. 351–355. <https://doi.org/10.1080/15216540216035>
22. Федотова А.А., Бончук А.Н., Могила В.А., Георгиев П.Г. Белки с цинковыми пальцами типа C2H2 – самый многочисленный и наименее изученный класс транскрипционных факторов высших эукариот // *Acta Naturae*. 2017. Т. 9. № 2. С. 50–61.
23. Deans P.J.M., Raval P., Sellers K.J. et al. Psychosis risk candidate ZNF804A localizes to synapses and regulates neurite formation and dendritic spine structure // *Biol. Psychiatry*. 2017. V. 82. № 1. P. 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.038>
24. Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A. et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 3. P. 285–293. <https://doi.org/10.1038/nn.2741>
25. Chang H., Xiao X., Li M. The schizophrenia risk gene ZNF804A: Clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 7. P. 944–953. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.19>
26. Srivastava D.P., Woolfrey K.M., Penzes P. Analysis of dendritic spine morphology in cultured CNS neurons // *J. Vis. Exp.* 2011. V. 53. P. e2794. <https://doi.org/10.3791/2794>
27. Zhou D., Xiao X., Li M. The schizophrenia risk isoform ZNF804^{AE3E4} affects dendritic spine // *Schizophrenia Res.* 2020. V. 218. P. 324–325. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.12.038>
28. Tao R., Cousijn H., Jaffé A.E. et al. Expression of ZNF804A in human brain and alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A novel transcript fetally regulated by the psychosis risk variant rs1344706 // *JAMA Psychiat.* 2014. V. 71. № 10. P. 1112–1120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1079>
29. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // *Science*. 1993. V. 261. № 5123. P. 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
30. Strittmatter W.J., Weisgraber K.H., Huang D.Y. et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: Isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. № 17. P. 8098–8102. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.8098>
31. Roses A.D. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease // *Annu. Rev. Med.* 1996. V. 47. P. 387–400. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.387>
32. Kecmanović M., Dobricić V., Dimitrijević R. et al. Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population // *Int. J. Neurosci.* 2010. V. 120. № 7. P. 502–506. <https://doi.org/10.3109/00207451003765956>
33. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J. et al. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders // *Front Biosci. (Landmark Ed)*. 2011. V. 16. P. 962–979. <https://doi.org/10.2741/3729>
34. Giau V.V., Bagyinszky E., An S.S., Kim S.Y. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. V. 11. P. 1723–1737. <https://doi.org/10.2147/NDT.S84266>
35. Yin Y., Wang Z. ApoE and neurodegenerative diseases in aging // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1086. P. 77–92. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_5
36. Xu M.Q., St Clair D., He L. Meta-analysis of association between ApoE epsilon4 allele and schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2006. V. 84. № 2–3. P. 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.015>
37. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. № 7. P. 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
38. Lambert J.C., Ibrahim-Verbaas C.A., Harold D. et al. Meta-analysis of 74046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. № 12. P. 1452–1458. <https://doi.org/10.1038/ng.2802>
39. Abyadeh M., Djafarian K., Heydarinejad F. et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in an Iranian population: A Meta-Analysis // *J. Mol. Neurosci.* 2019. V. 69. № 4. P. 557–562. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01381-1>
40. Ishii K., Kubo K., Nakajima K. Reelin and neuropsychiatric disorders // *Front. Cell Neurosci.* 2016. V. 10. P. 229. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00229>
41. Ovidia G., Shifman S. The genetic variation of RELN expression in schizophrenia and bipolar disorder // *PLoS One*. 2011. V. 6. P. e19955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019955>
42. Bufill E., Roura-Poch P., Sala-Matavera I. et al. Reelin signaling pathway genotypes and Alzheimer disease in a Spanish population // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2015. V. 29. № 2. P. 169–172. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000002>
43. Saez-Valero J., Costell M., Sjogren M. et al. Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease // *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 72. № 1. P. 132–136. <https://doi.org/10.1002/jnr.10554>
44. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M. et al. The RELN locus in Alzheimer's disease // *J. Alzheimers. Dis.* 2008. V. 14. № 3. P. 335–344. <https://doi.org/10.3233/jad-2008-14308>
45. Botella-López A., Cuchillo-Ibáñez I., Cotrufo T. et al. Beta-amyloid controls altered Reelin expression and processing in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 37. № 3. P. 682–691. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.006>
46. Pujadas L., Rossi D., Andrés R. et al. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease // *Nat. Commun.*

2014. V. 5. P. 3443.
<https://doi.org/10.1038/ncomms4443>
47. Rossi D., Gruart A., Contreras-Murillo G. et al. Reelin reverts biochemical, physiological and cognitive alterations in mouse models of Tauopathy // *Prog. Neurobiol.* 2020. V. 186. P. 101743.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101743>
48. Roth T.L., Lubin F.D., Sodhi M., Kleinman J.E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1790. P. 869–877.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.06.009>
49. Veldic M., Guidotti A., Maloku E. et al. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 6. P. 2152–2157.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0409665102>
50. Impagnatiello F., Caruncho H., Niu S. et al. Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 pathway // *Neuron.* 2004. V. 41. P. 71–84.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00819-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00819-5)
51. Glantz L.A., Lewis D.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000. V. 57. P. 65–73.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>

Gene–Gene Interactions and Biological Network Analysis of Diseases with Disturbances of Human Cognitive Functions

A. V. Bocharova^a, * and V. A. Stepanov^a

^aResearch Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru

Neurological and mental diseases, such as schizophrenia, Alzheimer's disease, bipolar disorder, Parkinson's disease, have complex phenotypes with cognitive impairment. These diseases are socially significant pathologies and serious problems for world health and are distinguished by the multilevel nature of the implementation of genetic information. A number of active genes are involved in the formation of the final phenotype. Thereby, it is necessary to apply the analysis of biological networks aimed at identifying the interacting genes and proteins that lead to the pathogenesis of the disease, in order to understand the molecular mechanisms underlying the studied pathology. In this study, various online resources and databases were used to implement this approach: WebGestalt, Gene Ontology, STRING. The protein-protein interaction network was obtained, where two subnets are distinguished, one of which is involved in the risk of developing schizophrenia, and the other in the risk of developing Alzheimer's disease.

Keywords: cognitive functions, cognitive impairment, schizophrenia, Alzheimer's disease, biological networks.