

УДК 577.29

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АННОТАЦИЯ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ШИЗОФРЕНИИ И ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЦЕЛИАКИИ

© 2020 г. Н. Ю. Часовских¹, А. Ю. Гречишникова¹, *

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: grechishnikova.al@mail.ru

Поступила в редакцию 13.11.2019 г.

После доработки 17.03.2020 г.

Принята к публикации 14.04.2020 г.

В настоящей работе с использованием Cytoscape version 3.7.1 проведена функциональная аннотация генов предрасположенности к шизофрении и целиакии. Идентифицированные гены вовлечены (в том числе совместно) в процессы регуляции развития нервных клеток и активацию иммунного ответа. Общие гены для двух заболеваний *NOTCH4* и *HLA-DQA1* являются наследственными факторами при развитии шизофрении и целиакии. По результатам функциональной аннотации гены предрасположенности к шизофрении и гены предрасположенности к целиакии были проаннотированы терминами из GeneOntology; количество общих групп функций, в которые были вовлечены эти гены, составило 44. Полученные результаты позволяют предположить участие в сочетанном развитии шизофрении и целиакии молекулярных механизмов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию клеток как иммунной, так и нервной системы. Установлено, что в реализацию одного биологического процесса может быть вовлечено значительное число (до 179) генов. Вместе с тем в некоторых случаях один и тот же ген может быть представлен в нескольких взаимосвязанных процессах.

Ключевые слова: функциональная аннотация генов, шизофрения, целиакия, гены предрасположенности, биоинформационное исследование, GWAS.

DOI: 10.31857/S0016675820100033

Шизофрения (ШЗ) является одним из распространенных мультифакториальных заболеваний, этиопатогенез которого связан с действием многих генов и до конца не прояснен. В ряде случаев отмечается совместное проявление с ШЗ различных аутоиммунных заболеваний, в частности целиакии (Ц) [1], причем в течение многих лет целиакия рассматривалась как сопутствующее шизофрении заболевание [2]. Причины сочетанного проявления Ц и ШЗ в большинстве случаев не известны [3], однако предполагается, что между заболеваниями существует генетическая связь [4]. В. J. Jungelius, S. C. Bakker в 2008 г. представили первое молекулярно-генетическое доказательство корреляции между аутоиммунными заболеваниями (особенно целиакией) и риском развития шизофрении на основе гена-кандидата *MYO9B* [5]. В связи с этим особый интерес представляет изучение роли наследственных факторов в патогенетической ассоциации ШЗ и Ц, для чего нередко обращаются к анализу генетических полиморфных вариантов, выявленных с помощью полногеномных исследований при данных заболеваниях [6, 7], а соответствующие гены определяются как гены предрасположенности (или гены, ассоциированные с

определенной патологией) [8]. В свою очередь, существующие биоинформационные инструменты позволяют (в том числе с использованием терминологии GeneOntology – геной онтологии) комплексно охарактеризовать участие исследуемых генов в развитии патологии, оценить их роль в регуляции меж- и внутриклеточных процессов [9, 10]. Наличие общих функциональных характеристик у генов предрасположенности к различным заболеваниям может свидетельствовать о вовлеченности данных генов в общие механизмы развития патологических процессов.

Цель настоящей работы – оценить *in silico* наличие общих функций генов предрасположенности к ШЗ и генов предрасположенности к Ц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые для исследования гены предрасположенности к ШЗ были получены с помощью каталога GWAS (Catalog of Published Genome-Wide Association Studies) [11] – курируемого ресурса, содержащего результаты полногеномного поиска ассоциаций SNP с заболеваниями.

Оценка функционального сходства генов предрасположенности к исследуемым заболеваниям проводилась с помощью алгоритма, реализованного в плагине ClueGO Cytoscape version 3.7.1. ClueGO визуализирует взаимосвязи терминов и функциональных групп в биологических сетях. Функциональная аннотация подразумевает, что каждый ген может быть проаннотирован терминами из GeneOntology – универсальная онтология терминов, отражающих функции генов. Терминология GO имеет иерархическую структуру, в связи с чем функциональные сети могут быть описаны 20 уровнями иерархии: от глобальных до локальных. В проведенном исследовании для описания функций использовались с 7-го по 14-й уровни иерархии в рамках категории “биологический процесс”, “иммунная система” [9]. Объединение сходных по смыслу терминов в один было реализовано с помощью опции “Fusion” плагина ClueGO. Принадлежность генов к терминам оценивалась с помощью гипергеометрического теста ($p < 0.05$). Значение каппа-статистики, отражающей функциональные связи между генами, равнялось 0.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы из генов предрасположенности к ШЗ и генов предрасположенности к Ц были сформированы на основании анализа данных GWAS об ассоциациях однонуклеотидных полиморфных вариантов. Группа генов предрасположенности к Ц была сформирована из 102 генов, а к ШЗ – из 927 генов.

При анализе полученных списков было выявлено 13 общих для двух заболеваний генов: *ADCY7*, *ADGRL2*, *ARHGAP31*, *FRMD4B*, *HLA-DQA1*, *IRF4*, *LPP*, *NKAIN2*, *NOTCH4*, *PTPRK*, *TENM3*, *ZMIZ1*, *ZNF365*.

Ген *ADCY7* кодирует мембраносвязанную аденилатциклазу, которая катализирует образование циклического АМФ из АТФ и ингибируется кальцием [12]. *ADGRL2* кодирует белки подсемейства латрофилиновых рецепторов, связанных с G-белком, участвующих в регуляции экзоцитоза [13]. Продукт *ARHGAP31* GTPase-активирующий белок (GAP) необходим для образования поляризованных ламеллоподий и миграции клеток [14]. GRP1-связывающий белок гена *FRMD4B* способен встраиваться в плазматическую мембрану в ответ на передачу сигналов рецептора инсулина, может функционировать как каркасный белок, который регулирует полярность эпителиальных клеток [15]. Ген *HLA-DQA1* является одним из наследственных факторов (обязательным, но недостаточным) развития целиакии и относится к альфа-цепи HLA класса II [16]. Молекула класса II представляет собой гетеродимер, состоящий из альфа- (DQA) и бета-цепи (DQB), за-

крепленных в мембране. Он играет центральную роль в функциях иммунной системы: молекулы класса II экспрессируются в антигенпрезентирующих клетках (APC): В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах [17]. *IRF4* – ген, продукт которого принадлежит к семейству транскрипционных факторов IRF (регуляторный фактор интерферона), характеризующемуся уникальным ДНК-связывающим доменом повторяющегося пентана триптофана. Является специфичным для лимфоцитов и отрицательно регулирует передачу сигналов Toll-like рецепторов (TLR), необходимую для активации врожденной и адаптивной иммунной системы [18]. Ген *LPP* кодирует белок – член подсемейства домена LIM, участвующий в поддержании формы и подвижности клеток в местах их адгезии, а также вовлеченный в сигналинг и активацию транскрипции [19]. *NKAIN2* кодирует трансмембранный белок, который взаимодействует с бета-субъединицей АТФазы, переносимой натрий/калием, тем самым влияя на процессы потенциала покоя и регуляцию клеточного метаболизма [20]. *NOTCH4* является одним из важнейших генов, мутации в котором могут быть связаны с шизофренией. Он функционирует как рецептор для мембраносвязанных лигандов Jagged1, Jagged2 и Delta1, участвующих в определении клеточной судьбы (выживания/гибели клеток). После активации лиганд через высвобожденный внутриклеточный домен (NICD) образует комплекс активатора транскрипции с RBPJ/RBPSUN, влияющий на реализацию дифференциации, пролиферации и апоптоза, а также может регулировать ветвление кровеносных сосудов при морфогенезе [21]. Продукт гена *PTPRK* – белок семейства протеинтирозинфосфатаз (PTP), являющихся сигнальными молекулами, которые регулируют различные клеточные процессы, включая рост клеток, дифференцировку, митотический цикл и онкогенную трансформацию [15, 22]. Ген *TENM3* кодирует большой трансмембранный белок, который может участвовать в регуляции развития нейронов [23]. *ZMIZ1* действует как транскрипционный коактиватор, кодирующий ингибитор белка, активированного STAT, и участвует в транскрипционной активации подмножества генов-мишеней *NOTCH1*, включая MYC, влияющих на развитие тимоцитов и Т-клеток [24, 25]. Ген *ZNF365* участвует в регуляции нейрогенеза, угнетая рост нейритов при морфогенезе клеток в соматосенсорной коре во время эмбриогенеза и позитивно регулируя дифференцировку олигодендроцитов [26].

Таким образом, общие гены предрасположенности к шизофрении и целиакии влияют на процессы регуляции развития нервных клеток, в том числе на стадии эмбриогенеза, и активацию иммунного ответа.

По результатам проведенной функциональной аннотации гены предрасположенности к ШЗ и

гены предрасположенности к Ц были отнесены к терминам в соответствии с GeneOntology, схожие функции генов были объединены в группы. 23 группы состояли только из генов предрасположенности к ШЗ и три группы — из генов предрасположенности к Ц.

Число общих групп функций, в которые были вовлечены гены предрасположенности к ШЗ и гены предрасположенности к Ц, составило 44 (табл. 1).

Анализ числа генов, входящих в ту или иную функцию, показал, что из трех групп функций, соответствующих наибольшему числу генов (GO:0048699, GO:0007169, GO:0048667), две связаны с влиянием на дифференцировку нейронов в нейроны, а одна — с тирозинкиназным сигнальным путем.

Результаты проведенной функциональной аннотации демонстрируют, что большинство выявленных функций генов влияют на процессы, связанные с иммунной системой. Известно, что целиакия — иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся многочисленными нарушениями в адаптивном и врожденном иммунном ответе [27]. На нарушения в адаптивном иммунном ответе могут влиять функции, связанные с активацией и увеличением количества Т-клеток (функции GO:0050863, GO:0042129, GO:0042102, GO:0050852) [28]. В свою очередь, врожденный иммунный ответ при Ц направлен на распознавание глютена, что сопровождается выработкой провоспалительных интерлейкинов, цитотоксической активации межэпителиальных лимфоцитов и выработкой антител (функции GO:0045619, GO:0050672) [29]. Вовлеченность продуктов исследуемых генов в интерферон-гамма-опосредованный сигнальный путь (GO:0060333) и в регуляцию процесса биосинтеза цитокинов (функция GO:0042035) может приводить к изменению активации Т- и В-лимфоцитов [30].

При шизофрении также отмечается дисфункция иммунной системы, связанная с изменением регуляции продукции цитокинов [31]. Возникающее нейровоспаление характеризуется активацией клеток микроглии [32], а также Т-клеток (функции GO:0042035, GO:0050863) [31].

Проведенный функциональный анализ выявил также вовлеченность генов предрасположенности к ШЗ и генов предрасположенности к Ц. Сигнальный путь ERBB (функция GO:0038127) регулирует пролиферацию, дифференцировку и подвижность клеток [33, 34], индуцирует образование рецепторных гомо- и гетеродимеров и активацию внутреннего киназного домена, приводящего к фосфорилированию специфических остатков тирозина и фосфатидилинозитол-3-киназного пути (функция GO:0014065) [35]. Сигнальная трансдукция белка Ras (функция GO:0007265) запускает RAS-RAF-MAP киназный каскад, ко-

торый вовлечен в регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки, выживания, подвижности клеток под воздействием факторов роста, гормонов и цитокинов, и является одним из ключевых элементов клеточного гомеостаза, в том числе оказывая влияние на активацию Т-клеток [36, 37].

Таким образом, общие функции генов предрасположенности к ШЗ и генов предрасположенности к Ц связаны с реакциями фосфорилирования и дефосфорилирования белка и синтеза АТФ, а также с сигналингом ERBB и Ras, влияют на пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность клеток.

Функции, характеризующиеся участием в процессах нервной системы, связаны с влиянием на нервные клетки, а именно: с генерацией нейронов (функции GO:0021872, GO:0048699), дифференцировкой астроцитов и нейронов (функции GO:0048710, GO:0048667), а также с негативной регуляцией гибели нервных клеток в ответ на окислительный стресс (функция GO:1903204), в том числе регуляцией апоптоза нейронов (функция GO:0043523).

Как свидетельствуют полученные результаты, в реализацию одного биологического процесса может быть вовлечено значительное число (до 179) генов. Вместе с тем в некоторых случаях одни и те же гены (*ASCL1*, *GATD3A*, *ACKR3*, *MTPP*, *PARK7*) могут быть представлены в нескольких взаимосвязанных (обусловленных общими механизмами) процессах, что может служить подтверждением их функциональной значимости при развитии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о возможной вовлеченности генов предрасположенности к ШЗ и генов предрасположенности к Ц в процессы дифференцировки, пролиферации, выживания/гибели клеток нервной и иммунной системы, а также связанные с этим механизмы сигнальной трансдукции.

Полученные *in silico* данные свидетельствуют о возможном участии продуктов генов, ассоциированных с ШЗ и Ц, в развитии и функционировании нервной системы через влияние на нейрогенез, дифференцировку и пролиферацию нейронов. При этом участие исследуемых генов в функциях регуляции активации Т-клеток, синтеза цитокинов, в интерферон-гамма-опосредованном сигнальном пути, влияющее на реализацию иммунного ответа, можно рассматривать как составной элемент механизмов, способствующих сочетанному развитию заболеваний. Используемый подход позволяет оценить в комплексе данные полногеномного анализа по ассоциациям однонуклеотидных

Таблица 1. Список функций, ассоциированных с ШЗ и Ц одновременно

| Функции, ассоциированные с обоими заболеваниями | Код | Число генов, входящих в функциональную группу | |
|---|------------|---|----------|
| | | шизофрения | целиакия |
| 1. Сигнальный путь ERBB (ERBB signaling pathway) | GO:0038127 | 16 | 3 |
| 2. Сигнальная трансдукция белка Ras (Ras protein signal transduction) | GO:0007265 | 36 | 4 |
| 3. Сигнальный путь рецептора Т-клеток (T cell receptor signaling pathway) | GO:0050852 | 22 | 9 |
| 4. Ветвление кровеносных сосудов при морфогенезе (branching involved in blood vessel morphogenesis) | GO:0001569 | 5 | 2 |
| 5. Клеточный морфогенез при дифференцировке нейронов (cell morphogenesis involved in neuron differentiation) | GO:0048667 | 72 | 8 |
| 6. Транспорт ионов двухвалентных металлов (divalent metal ion transport) | GO:0070838 | 45 | 4 |
| 7. Проникновение в клетку хозяина (entry into host cell) | GO:0030260 | 16 | 1 |
| 8. Генерация нейронов переднего мозга (forebrain generation of neurons) | GO:0021872 | 15 | 1 |
| 9. Генерация нейронов (generation of neurons) | GO:0048699 | 162 | 17 |
| 10. Формирование заднего мозга (hind brain development) | GO:0030902 | 17 | 3 |
| 11. Секреция инсулина (insulin secretion) | GO:0030073 | 28 | 3 |
| 12. Интерферон-гамма-опосредованный сигнальный путь (interferon-gamma-mediated signaling pathway) | GO:0060333 | 18 | 5 |
| 13. Дифференцировка мезенхимальных клеток (mesenchymal cell differentiation) | GO:0048762 | 21 | 2 |
| 14. Модуляция химической синаптической передачи (modulation of chemical synaptic transmission) | GO:0050804 | 63 | 2 |
| 15. Негативная регуляция сигнального пути связывания рецептора антигена на В- или Т-клетке (negative regulation of antigen receptor-mediated signaling pathway) | GO:0050858 | 4 | 3 |
| 16. Негативная регуляция пролиферации лимфоцитов (negative regulation of lymphocyte proliferation) | GO:0050672 | 12 | 3 |
| 17. Негативная регуляция гибели нервных клеток в ответ на окислительный стресс (negative regulation of oxidative stress-induced neuron death) | GO:1903204 | 3 | 2 |
| 18. Дифференцировка нейроэпителиальных клеток (neuroepithelial cell differentiation) | GO:0060563 | 11 | 2 |
| 19. Ограничения при процессе развития клетки, приводящие к формированию нейрона (neuron fate commitment) | GO:0048663 | 12 | 1 |
| 20. Аутофосфорилирование пептидил-тирозина (peptidyl-tyrosine autophosphorylation) | GO:0038083 | 7 | 3 |
| 21. Фосфатидилинозитол-3-киназный сигналинг (phosphatidylinositol 3-kinase signaling) | GO:0014065 | 24 | 4 |
| 22. Сигнальный путь рецептора фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor receptor signaling pathway) | GO:0048008 | 8 | 3 |

Таблица 1. Окончание

| Функции, ассоциированные с обоими заболеваниями | Код | Число генов, входящих в функциональную группу | |
|--|------------|---|----------|
| | | шизофрения | целиакия |
| 23. Позитивная регуляция метаболизма АТФ (positive regulation of ATP metabolic process) | GO:1903580 | 5 | 2 |
| 24. Позитивная регуляция активности ДНК-связывающего фактора транскрипции (positive regulation of DNA-binding transcription factor activity) | GO:0051091 | 22 | 7 |
| 25. Позитивная регуляция пролиферации Т-клеток (positive regulation of T cell proliferation) | GO:0042102 | 11 | 10 |
| 26. Позитивная регуляция пролиферации лимфоцитов (positive regulation of lymphocyte proliferation) | GO:0050671 | 16 | 10 |
| 27. Позитивная регуляция деления ядра (positive regulation of nuclear division) | GO:0051785 | 8 | 2 |
| 28. Позитивная регуляция синаптической передачи (positive regulation of synaptic transmission) | GO:0050806 | 23 | 1 |
| 29. Дефосфорилирование белка (protein dephosphorylation) | GO:0006470 | 32 | 5 |
| 30. Регуляция активации Т-клеток (regulation of T cell activation) | GO:0050863 | 39 | 19 |
| 31. Регуляция пролиферации Т-клеток (regulation of T cell proliferation) | GO:0042129 | 24 | 11 |
| 32. Регуляция актиновой структуры цитоскелета (regulation of actin cytoskeleton organization) | GO:0032956 | 35 | 3 |
| 33. Регуляция дифференцировки астроцитов (regulation of astrocyte differentiation) | GO:0048710 | 7 | 1 |
| 34. Регуляция процесса биосинтеза цитокинов (regulation of cytokine biosynthetic process) | GO:0042035 | 6 | 8 |
| 35. Регуляция апоптотического процесса эпителиальных клеток (regulation of epithelial cell apoptotic process) | GO:1904035 | 7 | 4 |
| 36. Регуляция сигнального пути инсулинового рецептора (regulation of insulin receptor signaling pathway) | GO:0046626 | 7 | 3 |
| 37. Регуляция внутриклеточного транспорта белка (regulation of intracellular protein transport) | GO:0033157 | 26 | 4 |
| 38. Регуляция дифференцировки лимфоцитов (regulation of lymphocyte differentiation) | GO:0045619 | 19 | 10 |
| 39. Регуляция апоптоза нейронов (regulation of neuron apoptotic process) | GO:0043523 | 24 | 4 |
| 40. Регуляция фосфорилирования пептидилсерина (regulation of peptidyl-serine phosphorylation) | GO:0033135 | 18 | 1 |
| 41. Сигнальная трансдукция с фосфорилированием белков (signal transduction by protein phosphorylation) | GO:0023014 | 77 | 13 |
| 42. Транспорт ионов натрия (sodium ion transport) | GO:0006814 | 23 | 2 |
| 43. Тирозинкиназный сигнальный путь трансмембранного рецепторного белка (transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway) | GO:0007169 | 74 | 9 |
| 44. Развитие сосудистой сети (vasculature development) | GO:0001944 | 58 | 11 |

полиморфных вариантов ШЗ и Ц. Полученные результаты могут служить теоретической предпосылкой для дальнейших исследований вклада наследственных факторов в патогенетическую ассоциацию данных заболеваний.

Финансовая поддержка при подготовке статьи не осуществлялась.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chen S.J., Chao Y.L., Chen C.Y. et al.* Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study // *BrJPsychiatry*. 2012. V. 200. № 5. P. 374–380. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.092098>
2. *Eaton W., Mortensen P.B., Agerbo E. et al.* Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers // *BMJ*. 2004. V. 328. № 7437. P. 438–439. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7437.438>
3. *Cascella N.G., Kryszak D., Bhatti B. et al.* Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population // *Schizophr. Bull.* 2011. V. 37. № 1. P. 94–100. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp055>
4. *Wei J., Hemmings G.P.* Gene, gut and schizophrenia: the meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia // *Med. Hypotheses*. 2005. V. 64. № 3. P. 547–552. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.011>
5. *Jungerius B.J., Bakker S.C., Monsuur A.J. et al.* Is MYO9B the missing link between schizophrenia and celiac disease? // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008. V. 147. № 3. P. 351–355. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30605>
6. *Liang X., Wang S., Liu L. et al.* Integrating genome-wide association study with regulatory SNP annotation information identified candidate genes and pathways for schizophrenia // *Aging*. 2019. V. 11. № 11. P. 3704–3715. <https://doi.org/10.18632/aging.102008>
7. *Kara S., Hanna A., Pirela-Morillo G.A. et al.* Molecular Interaction Network Approach (MINA) identifies association of novel candidate disease genes // *MethodsX*. 2019. V. 6. P. 1286–1291. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2019.05.031>
8. *Bush W.S., Moore J.H.* Chapter 11: Genome-wide association studies // *PLoS Comput. Biol.* 2012. V. 8. № 12. e1002822. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
9. *Blake A., Christie K.R., Dolan M.E. et al.* Gene Ontology Consortium: going forward // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. № 1. P. 1049–1056. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1179>
10. *Huang D.W., Sherman B.T., Lempicki R.A.* Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists // *Nucl. Acids Res.* 2009. V. 37. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn923>
11. *Welter D., MacArthur J., Morales J. et al.* The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42 № 1. P. 1001–1006. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>
12. *Jiang L.I., Collins J., Davis R. et al.* Regulation of cAMP responses by the G12/13 pathway converges on adenylyl cyclase VII // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 34. P. 23429–23439. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803281200>
13. *Hamann J., Aust G., Araç D. et al.* International union of basic and clinical pharmacology. XCIV. Adhesion G protein-coupled receptors // *Pharmacol. Rev.* 2015. V. 67. № 2. P. 338–367. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009647>
14. *Southgate L., Machado R.D., Snape K.M. et al.* Gain-of-function mutations of ARHGAP31, a Cdc42/Rac1 GTPase regulator, cause syndromic cutis aplasia and limb anomalies // *Am. J. Hum. Genet.* 2011. V. 88. № 5. P. 574–585. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.04.013>
15. *Dubois P.C., Trynka G., Franke L. et al.* Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 4. P. 295–302. <https://doi.org/10.1038/ng.543>
16. *Куртанов Х.А., Данилова А.Л., Яковлева А.Е. и др.* Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса – *DRB1, DQA1, DQB1* // *Вестник гематологии*. 2015. Т. 11. № 2. С. 44–48.
17. *Voorter C.E., Lee K.W., Smillie D. et al.* Sequence-based typing of HLA-DQA1: comprehensive approach showed molecular heterogeneity // *Tissue Antigens*. 2007. V. 69. № 1. P. 76–81. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.761_1.x
18. *Do T.N., Ucisik-Akkaya E., Davis C.F. et al.* An intronic polymorphism of IRF4 gene influences gene transcription *in vitro* and shows a risk association with childhood acute lymphoblastic leukemia in males // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. V. 1802. № 2. P. 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2009.10.015>
19. *Petit M.M., Mols R., Schoenmakers E.F. et al.* LPP, the preferred fusion partner gene of HMGIC in lipomas, is a novel member of the LIM protein gene family // *Genomic*. 1996. V. 36. № 1. P. 118–129. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0432>
20. *Gorokhova S., Bibert S., Geering K., Heintz N.* A novel family of transmembrane proteins interacting with β subunits of the Na,K-ATPase // *Hum. Mol. Genet.* 2007. V. 16. № 20. P. 2394–2410. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm167>
21. *Liu C.M., Liu Y.L., Fann C.S. et al.* Association evidence of schizophrenia with distal genomic region of NOTCH4 in Taiwanese families // *Genes Brain Behav.*

2007. V.6. № 6. P. 497–502.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00276.x>
22. *Xu Y., Baker D., Quan T. et al.* Receptor type protein tyrosine phosphatase-kappa mediates Cross-Talk between transforming growth factor-beta and epidermal growth factor receptor signaling pathways in human keratinocytes // *Mol. Biol. Cell.* 2010. V. 21. № 1. P. 29–35.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E09-08-0710>
 23. *Chassaing N., Ragge N., Plaisancié J. et al.* Confirmation of TENM3 involvement in autosomal recessive colobomatous microphthalmia // *Am. J. Med. Genet. A.* 2016. V. 170. № 7. P. 1895–1898.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37667>
 24. *Pinnell N., Yan R., Cho H.J. et al.* The PIAS-like coactivator Zmiz1 is a direct and selective cofactor of Notch1 in T cell development and leukemia // *Immunity.* 2015. V. 43. № 5. P. 870–883.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.007>
 25. *Sharma M., Li X., Wang Y. et al.* hZimp10 is an androgen receptor co-activator and forms a complex with SUMO-1 at replication foci // *EMBO J.* 2003. V. 22. P. 6101–6114.
<https://doi.org/10.1093/emboj/cdg585>
 26. *Zhang Y., Park E., Kim C.S., Paik J.H.* ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability // *Cell Cycle.* 2013. V. 12. № 17. P. 2817–2828.
<https://doi.org/10.4161/cc.25882>
 27. *Вохмянина Н.В., Вавилова Т.В.* Глютеночная энтеропатия с позиций полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) // *Вестник СПбГУ. Сер. 11.* 2014. № 3. С. 38–49.
 28. *Рабсон А., Ройт А., Делвз П.* Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. 320 с.
 29. *Fasano A., Troncone R., Branski D.* Innate immunity and celiac disease // *Frontiers in Celiac Disease. PediatrAdolesc Med.* Basel, Karger. 2008. V. 12. P. 66–81.
 30. *Netea Mihai G., Wijmenga C., O'Neill L.A.* Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility // *Nat. Immunol.* 2012. V. 13. P. 535–542.
<https://doi.org/10.1038/ni.2284>
 31. *Miller B.J., Goldsmith D.R.* Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions // *Neuropsychopharmacology.* 2017. V. 42. № 1. P. 299–317.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.211>
 32. *Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J. et al.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *Lancet Psychiatry.* 2015. V. 2. № 3. P. 258–270.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9)
 33. *Citri A., Yarden Y.* EGF-ERBB signalling: towards the systems level // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 7. № 7. P. 505–516.
<https://doi.org/10.1038/nrm1962>
 34. *Yarden Y., Sliwkowski M.X.* Untangling the ErbB signalling network // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001. V. 2. № 2. P. 127–137.
<https://doi.org/10.1038/35052073>
 35. *Warren C.M., Landgraf R.* Signaling through ERBB receptors: Multiple layers of diversity and control // *Cell. Signal.* 2006. V. 18. № 7. P. 923–933.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.12.007>
 36. *Cox A.D., Der C.J.* Ras history. The saga continues // *Small GTPases.* 2010. V. 1. № 1. P. 2–27.
<https://doi.org/10.4161/sgtp.1.1.12178>
 37. *Cox A.D., Der C.J.* Ras family signaling: therapeutic targeting // *Cancer Biol. Ther.* 2002. V. 1. № 6. P. 599–606.
<https://doi.org/10.4161/cbt.306>

Functional Annotation of Genes Susceptible Topredisposed for Schizophrenia and Genes Predisposed for Celiac Disease

N. Yu. Chasovskikh^a and A. Yu. Grechishnikova^{a,*}

^a*Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: grechishnikova.al@mail.ru*

In this paper, using Cytoscape version 3.7.1 carried out a functional annotation of genes predisposed to schizophrenia and celiac disease. The identified genes are involved (including jointly) in the regulation of the development and functioning of nerve cells and activation of the immune response. Common genes for two diseases *NOTCH4* and *HLA-DQA1* are hereditary factors in the development of schizophrenia and celiac disease. According to the results of functional annotation, genes susceptible to schizophrenia and genes susceptible to celiac disease were annotated by terms from Gene Ontology, the number of common groups of functions was 44. The results suggest that molecular mechanisms responsible for the differentiation and proliferation of cells of both the immune system and the nervous system are involved in the combined development of schizophrenia and celiac disease. It was found that a significant number (up to 179) of genes can be involved in the implementation of one biological process. However, in some cases, the same gene can be represented in several related processes.

Keywords: functional annotation of genes, schizophrenia, celiac disease, genes of predisposition, bioinformatic study, GWAS.