

БИОИНФОРМАЦИОННАЯ АННОТАЦИЯ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

© 2021 г. Н. Ю. Часовских¹, Е. Е. Чижик^{1, *}, А. А. Бобрышева¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: evgenika06@gmail.com

Поступила в редакцию 01.02.2021 г.

После доработки 12.04.2021 г.

Принята к публикации 20.04.2021 г.

Проведена функциональная аннотация для генов предрасположенности к болезни Альцгеймера (БА) и генов предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) при помощи Cytoscape v 3.6.0. Идентифицированные гены вовлечены в реализацию иммунного ответа, апоптоза, а также регулируют процессы нейрогенеза и ангиогенеза. По результатам проведенной функциональной аннотации гены предрасположенности к БА и гены предрасположенности к ИБС были отнесены к терминам в соответствии с генной онтологией и объединены в группы. Число общих групп функций, в которые были вовлечены гены предрасположенности к болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца, составило 106. Общие гены предрасположенности *APOE*, *APOA1*, *ABCA1*, вовлеченные в метаболизм жирных кислот, потенциально могут участвовать в механизмах ассоциации исследуемых заболеваний. Полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейших исследований вклада наследственных факторов в совместное проявление БА и ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера, GWAS, функциональная аннотация, гены предрасположенности.

DOI: 10.31857/S0016675821110035

Болезнь Альцгеймера (БА) на сегодняшний день представляет острую проблему для здравоохранения всего мира. По оценкам Alzheimer's Disease International на 2019 г. данным заболеванием страдают более 50 млн человек по всему миру [1]. Многочисленные исследования генетических основ болезни Альцгеймера выявили гены, ответственные за разнообразные функции клеточных структур [2, 3]. Также результаты данных исследований показывают, что проявления БА могут сочетаться с другими патологиями, например с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности инфарктом миокарда.

В 2014 г. G. Liu с соавт. для выявления новых факторов риска развития болезни Альцгеймера интегрировали данные трех GWAS исследований, для чего использовали метаанализ на основе генов. Анализ путей проводили с использованием Киотской энциклопедии генов и геномов и базы данных генной онтологии [4]. Авторы впервые выявили участие путей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, клеточными процессами и инфекционными заболеваниями, в развитии болезни Альцгеймера. Также в 2018 г. вышла статья W. Chen и соавт., которые рассматривали

ген *ApoE4* в качестве мишени для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и болезни Альцгеймера. Было показано, что мутация гена аполипротеина E ведет к нарушению обмена холестерина, что может привести к развитию ИБС и БА [5]; мутация *ABCA1*, а именно полиморфный вариант гена *ABCA1 – rs2230806*, приводит к тому же самому результату [6–8]. Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют оценить совокупное участие различных наследственных факторов в механизмах сочетанного проявления БА и ИБС.

Таким образом, задача представленной работы – выявление общих функций генов предрасположенности к БА и генов предрасположенности к ИБС, характеризующих биологические процессы и вовлеченных в развитие данных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гены предрасположенности к ИБС и гены предрасположенности к болезни Альцгеймера были извлечены из публичной базы данных DisGeNET [9]. Оценка функционального сходства генов предрасположенности к исследуемым забо-

леваниям осуществлялась с помощью алгоритма, реализованного в плагине ClueGO Cytoscape v3.6.0 [10]. ClueGO визуализирует связи между терминами GO и функциональными группами в биологических сетях. Для установления связи между генами предрасположенности к изучаемым заболеваниям использовались с 8-го по 15-й уровни иерархии на основе терминологии GO в категориях “биологический процесс” и “молекулярные функции”. Для анализа использовался двусторонний гипергеометрический тест с $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Списки генов предрасположенности к БА и предрасположенности к ИБС были сформированы на основании анализа данных DisGeNET. В случае БА список составил 446 протеинкодирующих генов, а в случае ИБС – 324 гена.

По результатам проведенной функциональной аннотации гены предрасположенности к БА и гены предрасположенности к ИБС были отнесены к терминам в соответствии с геной онтологией (GO), при этом схожие функции генов были объединены в группы. 60 групп состояли только из генов предрасположенности к ИБС и 445 – из генов предрасположенности к БА. Кроме того, было выявлено 106 общих групп функций, условно разбитых нами на крупные блоки, соответствующие вовлеченности в процессы иммунной системы, функции транспортеров, сигналинг в клетке, липидный обмен и метаболизм, сердечно-сосудистую систему, нервную систему (табл. 1).

Помимо данных результатов выявлено 49 функций, которые нельзя было выделить в отдельную группу.

Функции иммунной системы, а именно, дифференцировка лейкоцитов (GO:0002521), дифференцировка миелоидных лейкоцитов (GO:0002573), регуляция секреции цитокинов (GO:0050707), дегрануляция секреторных гранул лейкоцитов (GO:0043299), хемотаксис гранулоцитов (GO:0071621), положительная регуляция миграции лейкоцитов (GO:0002687), сигнальный путь рецептора Т-клеток (GO:0050852) влияют на возникновение и поддержание воспаления при исследуемых заболеваниях. Действительно, имеются данные о том, что, например, в ряде случаев при наличии у пациента ИБС повышается концентрация IL-1 β в крови из-за нарушения коронарного кровотока [11]. Кроме того, и при болезни Альцгеймера наблюдается повышенный уровень данного интерлейкина [12].

Дифференцировку лейкоцитов регулируют выявленные нами общие гены предрасположенности к болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца *AGER*, *CD40LG*, *EEF1A2*, *IL10*, *IL18*, *IL6*, *MMP9*, *MOK*, *PLCG2*, *PPARG*, *TGFB1*, *TLR4*,

TNF, *VEGFA*. Интерлейкин-6 представляет собой цитокин с широким спектром биологических функций. Известно, что он играет важную роль в окончательной дифференцировке В-клеток в Ig-секретирующие клетки [13]. Интерлейкин-6 может выводиться в кровоток после сокращения мышц и способствовать расщеплению жиров и повышению резистентности к инсулину, вызывать рост миеломы и плазмцитомы, а также дифференцировку нервных клеток [14, 15]. Продукт гена *IL18*, интерлейкин-18, относится к провоспалительным цитокинам, при связывании с *IL18R1* и *IL18RAP* образует тройной сигнальный комплекс, который активирует NF- κ B, запуская синтез медиаторов воспаления [16]. Ген *AGER* отвечает за образование рецептора конечных продуктов гликозилирования (RAGE), являющегося медиатором острого и хронического сосудистого воспаления при атеросклерозе. Взаимодействие RAGE с S100B после инфаркта миокарда может играть роль в апоптозе миоцитов путем активации передачи сигналов ERK1/2 и p53/TP53 [17]. Рецептор конечных продуктов гликозилирования также является рецептором амилоидного бета-пептида и способствует транслокации амилоид-бета-пептида (ABPP) через клеточную мембрану из внеклеточного во внутриклеточное пространство в корковых нейронах. Иницированная ABPP-передача сигналов RAGE, особенно стимуляция митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK), способна управлять транспортной системой, доставляющей ABPP в виде комплекса с RAGE в интранейрональное пространство [18, 19]. Частным случаем такого процесса является дифференцировка миелоидных лейкоцитов (GO:0002573), при которой неспецифическая миелоидная клетка-предшественник приобретает специфические признаки любой клетки линии миелоидных лейкоцитов.

В реализацию сигнального пути рецептора Т-клеток (GO:0050852) включены гены предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера *NFKB1* и *PLCG2*. Ген *PLCG2* кодирует фермент 1-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-фосфодиэстеразу γ -2, который принимает участие в продукции молекул вторичного мессенджера диацилглицерина (DAG) и 1,4,5-трифосфата инозита (IP3) и является важным ферментом в трансмембранной передаче сигналов. *NFKB1* ответствен за образование ядерного фактора субъединицы NF- κ B p105, являющегося конечной точкой ряда событий продукции сигнала, которые инициируются широким спектром стимулов, связанных с такими процессами, как воспаление, иммунитет, дифференцировка, клеточный рост, онкогенез и апоптоз [20].

Регуляцию секреции цитокинов могут осуществлять *IL10*, *IL1B* и *IL1A*. В хемотаксис вовлечен провоспалительный цитокин IL-1 β , влияющий

Таблица 1. Список функций, ассоциированных с БА и ИБС одновременно

| № | Наименование функциональной группы | Число генов, входящих в функциональную группу | | Общие гены предрасположенности |
|------------------------------------|--|---|----|--|
| | | ИБС | БА | |
| Иммунная система | | | | |
| 1 | Хемотаксис гранулоцитов (GO:0071621) | 11 | 13 | <i>CCL2, IL1B, IL1RN, PLA2G1B, PLA2G2A</i> |
| 2 | Дегрануляция лейкоцитов (GO:0043299) | 23 | 46 | <i>EEF1A2, HFE, HMOX1, IGF2R, LRP1, MMP9, MPO, NFKB1, OLR1</i> |
| 3 | Регуляция секреции цитокинов (GO:0050707) | 17 | 19 | <i>AGER, APOA1, CRP, IL10, IL1A, IL1B, LPL, LRP1, MOK, TLR4, TNF</i> |
| 4 | Сигнальный путь рецептора Т-клеток (GO:0050852) | 5 | 19 | <i>NFKB1, PLCG2</i> |
| 5 | Положительная регуляция миграции лейкоцитов (GO:0002687) | 23 | 21 | <i>AGER, IL1RN, IL6, IL6R, MOK, SERPINE1, TGFB1, TNF, VEGFA</i> |
| 6 | Дифференцировка лейкоцитов (GO:0002521) | 30 | 54 | <i>AGER, CD40LG, EEF1A2, IL10, IL18, IL6, MMP9, MOK, PLCG2, PPARG, TGFB1, TLR4, TNF, VEGFA</i> |
| 7 | Дифференцировка миелоидных лейкоцитов (GO:0002573) | 15 | 29 | <i>EEF1A2, MMP9, PPARG, TGFB1, TLR4, TNF, VEGFA</i> |
| Транспортеры | | | | |
| 8 | АТФазная активность, связанная с трансмембранным движением веществ (GO:0042626) | 8 | 9 | <i>ABCA1, ABCB1</i> |
| 9 | Активность трансмембранного переносчика ионов переходного металла (GO:0046915) | 1 | 7 | — |
| 10 | Регулирование активности катионного канала (GO:2001257) | 6 | 27 | <i>MMP9, PLCG2</i> |
| 11 | Активность трансмембранного транспортера неорганического катиона (GO:0022890) | 26 | 63 | <i>CFH, MMP9, PLCG2, PTGS2</i> |
| 12 | Активность трансмембранного транспортера моновалентного неорганического катиона (GO:0015077) | 17 | 28 | <i>CFH, PTGS2</i> |
| Липидный обмен и метаболизм | | | | |
| 13 | Окисление жирных кислот (GO:0019395) | 5 | 12 | <i>DECRI, IRS1, PPARG</i> |
| 14 | Метаболический процесс арахидоновой кислоты (GO:0019369) | 8 | 8 | <i>HPGDS, PTGS2</i> |
| 15 | Транспорт жирных кислот (GO:0015908) | 11 | 14 | <i>ACE, APOE, IL1B, PLA2G1B, PLA2G2A, PPARG</i> |
| 16 | Регуляция транспорта холестерина (GO:0032374) | 16 | 14 | <i>ABCA1, APOA1, APOE, CETP, LRP1, NFKB1, PON1, PPARG</i> |
| Сердечно-сосудистая система | | | | |
| 17 | Регуляция развития сердечной мышечной ткани (GO:0055024) | 10 | 12 | <i>NR3C1, TGFB1</i> |

Таблица 1. Продолжение

| № | Наименование функциональной группы | Число генов, входящих в функциональную группу | | Общие гены предрасположенности |
|--------------------|---|---|----|--|
| | | ИБС | БА | |
| 18 | Развитие кровеносных сосудов (GO:0001568) | 63 | 53 | <i>AGT, APOE, BCAS3, CCL2, HMOX1, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL6, IL6R, LDLR, LRP1, NOS3, NR3C1, PPARG, PTGS2, SERPINE1, TGFB1, VEGFA</i> |
| 19 | Регулирование вазоконстрикции (GO:0019229) | 10 | 10 | <i>ACE, AGT, PTGS2</i> |
| 20 | Негативная регуляция свертывания крови (GO:0030195) | 13 | 6 | <i>APOE, F2, NOS3, PLG, SERPINE1</i> |
| 21 | Развитие сосудистой сети клубочков (GO:0072012) | 7 | 1 | <i>IL6R</i> |
| Сигналинг в клетке | | | | |
| 22 | MAPK каскад (GO:0000165) | 55 | 96 | <i>AGER, AGT, APOE, CCL2, CCR5, CD40LG, IL18, IL1B, IL1RN, IL6, IRS1, LRP1, MOK, NFKB1, PLA2G1B, PLA2G2A, TGFB1, TLR4, TNF, VEGFA</i> |
| 23 | p38 MAPK каскад (GO:0038066) | 6 | 7 | <i>AGER, IL1B, IL6, MOK, VEGFA</i> |
| 24 | Регуляция активности протеинтирозинкиназы (GO:0061097) | 7 | 18 | <i>ACE, AGT, BDNF, LRP1</i> |
| 25 | Сигнальный путь внутриклеточного рецептора стероидного гормона (GO:0030518) | 11 | 11 | <i>ESR1, ESR2, NR3C1</i> |
| 26 | Активность фосфатидилинозитол-3-киназы (GO:0035004) | 7 | 7 | <i>IRS1, TGFB1</i> |
| 27 | Сигнальный путь рецептора фактора роста эндотелия сосудов (GO:0048010) | 10 | 9 | <i>IL1B, VEGFA</i> |
| 28 | Сигнальный путь β -рецептора трансформирующего фактора роста (GO:0007179) | 17 | 11 | <i>TGFB1</i> |
| 29 | Регуляция пептидил-тирозин фосфорилирования (GO:0050730) | 24 | 45 | <i>ACE, AGT, BDNF, EEF1A2, IL18, IL6, IL6R, LRP1, TGFB1, TNF, VEGFA</i> |
| 30 | Регуляция передачи сигнала белка Ras (GO:0046578) | 17 | 15 | <i>ABCA1, APOA1, APOE</i> |
| 31 | Активность циклин-зависимого белка серинтреонинкиназы (GO:0004693) | 4 | 13 | <i>AGER, MOK</i> |
| 32 | Активность протеинтирозинкиназы (GO:0004713) | 13 | 33 | <i>ACE, AGT, BDNF, CD40LG, IGF2R, LRP1</i> |
| 33 | Негативная регуляция апоптотического сигнального пути (GO:2001234) | 20 | 35 | <i>HMOX1, IL1A, IL1B, IL6, MMP9, NOS3, PTGS2, SERPINE1, TNF</i> |
| 34 | Регуляция внутреннего апоптотического сигнального пути (GO:2001242) | 5 | 30 | <i>MMP9, PTGS2</i> |
| 35 | Секреция инсулина (GO:0030073) | 15 | 20 | <i>HMGCR, IL1B, IL1RN, IRS1, LRP1, TNF</i> |

Таблица 1. Окончание

| № | Наименование функциональной группы | Число генов, входящих в функциональную группу | | Общие гены предрасположенности |
|-----------------|---|---|----|---|
| | | ИБС | БА | |
| 36 | Активность лиганда рецептора (GO:0048018) | 37 | 41 | <i>AGT, APOA1, BDNF, CCL2, CD40LG, IL10, IL18, IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, TGFB1, TNF, VEGFA</i> |
| 37 | Регуляция высвобождения цитохрома С из митохондрии (GO:0090199) | 4 | 14 | <i>IL6, MMP9</i> |
| Нервная система | | | | |
| 38 | Регуляция нейрогенеза (GO:0050767) | 38 | 80 | <i>AGER, AGT, APOE, BDNF, F2, IL1B, IL6, LDLR, LRP1, MOK, NR3C1, PPARG, TGFB1, TMEM106B, TNF, VEGFA</i> |
| 39 | Негативная регуляция синаптической передачи (GO:0050805) | 6 | 16 | <i>AGER, IL1B, MOK, PTGS2</i> |
| 40 | Регуляция синаптической передачи, глутаматергическая (GO:0051966) | 5 | 12 | <i>CCL2, PTGS2, TNF</i> |
| 41 | Дифференцировка дендритных клеток (GO:0097028) | 6 | 8 | <i>AGER, MOK, TGFB1</i> |
| 42 | Регенерация проекции нейрона (GO:0031102) | 3 | 11 | <i>APOA1, IL6, LRP1</i> |
| 43 | Регуляция нейрональной синаптической пластичности (GO:0048168) | 2 | 15 | <i>AGT, APOE</i> |
| 44 | Дифференцировка глиальных клеток (GO:0010001) | 16 | 38 | <i>AGER, F2, IL1B, IL6, LDLR, LRP1, MOK, PPARG, TGFB1, TLR4, TNF</i> |
| 45 | Регуляция синаптической пластичности (GO:0048167) | 9 | 39 | <i>AGER, AGT, APOE, MOK, PTGS2</i> |
| 46 | Миграция клеток конечного мозга (GO:0022029) | 5 | 7 | — |
| 47 | Развитие переднего мозга (GO:0030900) | 15 | 35 | <i>CRP, LRP1</i> |
| 48 | Регуляция развития дендритного отдела позвоночника (GO:0060998) | 2 | 17 | <i>APOE</i> |
| 49 | Регуляция глиогенеза (GO:0014013) | 17 | 20 | <i>AGER, F2, IL1B, IL6, LDLR, LRP1, MOK, PPARG, TGFB1, TNF</i> |
| 50 | Модуляция химической синаптической передачи (GO:0050804) | 21 | 73 | <i>AGER, AGT, APOE, BDNF, CCL2, IL1B, MOK, PTGS2, TNF</i> |
| 51 | Развитие нейронов (GO:0048666) | 35 | 99 | <i>AGER, AGT, APOA1, APOE, BDNF, IL6, LRP1, MOK, TMEM106B, UNC5C, VEGFA</i> |
| 52 | Закрытие нервной трубки (GO:0001843) | 10 | 3 | <i>MTHFR, TGFB1</i> |
| 53 | Регуляция аксоногенеза (GO:0050770) | 10 | 22 | <i>APOE, BDNF, LRP1, VEGFA</i> |
| 54 | Дифференцировка астроцитов (GO:0048708) | 12 | 22 | <i>AGER, F2, IL1B, IL6, LDLR, LRP1, MOK, TLR4, TNF</i> |
| 55 | Регуляция образования β -амилоида (GO:1902003) | 2 | 15 | <i>APOE</i> |
| 56 | Тау-протеинкиназная активность (GO:0050321) | 1 | 8 | <i>IL6</i> |
| 57 | Регуляция транспорта ионов кальция в цитозоль (GO:0010522) | 9 | 20 | <i>F2, PLA2G1B, PLA2G2A, TGFB1</i> |

на процесс клеточной миграции. Помимо указанного влияния, IL-1 β в центральной нервной системе влияет на выживаемость нейронов и может оказывать нейротоксическое действие [21].

Дегрануляция, т.е. процесс регулируемого экзоцитоза секреторных гранул лейкоцитов (GO:0043299), также связана с функцией общих генов предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера: *EEF1A2*, *HFE*, *HMOX1*, *IGF2R*, *LRP1*, *MMP9*, *MPO*, *NFKB1*, *OLR1*. В частности, ген *IGF2R* вовлечен в реализацию транспорта фосфорилированных лизосомальных ферментов из комплекса Гольджи и клеточной поверхности в лизосомы. Лизосомные ферменты, несущие фосфоманнозные остатки, специфически связываются с маннозо-6-фосфатными рецепторами в аппарате Гольджи, далее полученный комплекс рецептор–лиганд транспортируется в кислый прелизосомальный компартмент [22].

Хемотаксис гранулоцитов (GO:0071621) представляет собой движение гранулоцитов в ответ на внешний раздражитель. В реализацию данной функции включены гены *CCL2*, *IL1B*, *IL1RN*, *PLA2G1B* и *PLA2G2A*. Примечательно, что продукт гена *CCL2*, С-С мотив хемокина 2, является лигандом хемокинового рецептора CCR и посредством связывания с ним может индуцировать сильный хемотаксический ответ и мобилизацию внутриклеточных ионов кальция [23]. Считается, что данный белок играет главную роль в рекрутировании моноцитов в артериальную стенку на ранних стадиях развития атеросклероза [24].

За реализацию функции положительной регуляции миграции лейкоцитов (GO:0002687) ответственные следующие гены предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера: *AGER*, *IL1RN*, *IL6*, *IL6R*, *MOK*, *SERPINE1*, *TGFB1*, *TNF*, *VEGFA*. Продукт гена *SERPINE1* ответствен за регуляцию клеточной миграции, независимо от его роли в качестве ингибитора протеазы [25]. Одной из функций эндотелиального фактора роста сосудов А, продукта экспрессии гена *VEGFA*, является участие в реализации клеточной миграции [26]. Сигнальный путь рецептора фактора роста эндотелия сосудов (GO:0048010) — это любая серия молекулярных сигналов, инициируемых связыванием внеклеточного лиганда с рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), расположенного на поверхности принимающей клетки и заканчивающегося регуляцией нижестоящего клеточного процесса, например транскрипции.

По полученным данным пять групп функций исследуемых генов вовлечены в процессы трансмембранного транспорта, которые также связаны с липидным обменом. Так, АТФазная активность, связанная с трансмембранным движением веществ (GO:0042626), является первичным активным переносчиком растворенного вещества через мембра-

ну по реакции: АТФ + Н₂О = АДФ + фосфат. Транспортный белок может быть временно фосфорилирован (транспортеры Р-типа) или нет (транспортеры АВС-типа и другие семейства транспортеров). Первичный активный транспорт происходит вверх по градиенту концентрации растворенного вещества и управляется первичным источником энергии. За реализацию данной функции отвечают общие для ИБС и болезни Альцгеймера гены *ABCA1* и *ABCB1*. Установлено, что мутация гена *ABCA1* может привести как к развитию дефицита ЛПВП 1, так и к дефициту ЛПВП 2. Первый вариант дефицита характеризуется отсутствием холестерина ЛПВП в плазме, накоплением сложных эфиров холестерина и преждевременным развитием ИБС [27]. Дефицит ЛПВП 2 наследуется как аутосомно-доминантный признак и характеризуется умеренно низким уровнем холестерина ЛПВП, склонностью к преждевременному развитию ИБС и уменьшением оттока клеточного холестерина [28].

За счет функции активности трансмембранного транспортера неорганического катиона (GO:0022890), реализованной при помощи общих для исследуемых заболеваний генов *CFH*, *MMP9*, *PLCG2*, *PTGS2*, происходит передача неорганических катионов с одной стороны мембраны на другую. Частными случаями этого процесса являются активности трансмембранного переносчика ионов переходного металла (GO:0046915) и трансмембранного транспортера моновалентного неорганического катиона (GO:0015077). Управление же данной функцией происходит путем регулирования активности катионного канала (GO:2001257).

Выявленные функции липидного обмена и метаболизма, а именно метаболический процесс арахидоновой кислоты (GO:0019369) и окисление жирных кислот (GO:0019395) могут быть вовлечены в механизмы развития сосудистых нарушений при ИБС. Кроме того, имеются данные о том, что при БА наблюдается нарушение метаболизма ненасыщенных жирных кислот, в том числе и арахидоновой [29]. Окисление жирных кислот представляет собой процесс удаления из них одного или нескольких электронов. За реализацию данной функции отвечают гены предрасположенности к обоим заболеваниям: *DECRI*, *IRS1*, *PPARG*. Ген *DECRI* кодирует митохондриальный фермент 2,4-диеноил-КоА-редуктазу, который является вспомогательным в процессе β -окисления. Также он участвует в метаболизме ненасыщенных жирных эноил-КоА сложных эфиров, имеющих двойные связи в четных и нечетных позициях в митохондриях. Катализирует НАДФ-зависимое восстановление 2,4-диеноил-КоА с получением транс-3-еноил-КоА [30]. Продукт гена *IRS1*, субстрат инсулинового рецептора 1, может опосредовать контроль различных клеточных процессов с помощью инсулина [31].

Функции генов предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера, *HPGDS* и *PTGS2*, связаны с метаболическим процессом арахидоновой кислоты (GO:0019369). Так, ген *PTGS2* отвечает за синтез фермента простагландин G/H синтазы 2, который за счет циклооксигеназной активности окисляет арахидонат до гидропероксиэндопероксида простагландина G2 (PGG2), а с помощью пероксидазной активности снижает PGG2 до гидроксиэндопероксида PGH2 [32, 33]. Примечательно, что ген *HPGDS* кодирует бифункциональный фермент, который катализирует как превращение PGH2 в PGD2 (простагландина, участвующего в сокращении/расслаблении гладких мышц и мощного ингибитора агрегации тромбоцитов), так и конъюгацию глутатиона с широким спектром арилгалогенидов и органических изотиоцианатов [34].

По полученным данным, исследуемые гены вовлечены в негативную регуляцию апоптотического сигнального пути (GO:2001234), в том числе внутреннего (GO:2001242). Также они регулируют процесс высвобождения цитохрома С из митохондрий (GO:0090199), при котором цитохром С способен перемещаться из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль, что является ранним этапом апоптоза и приводит к активации каспазы. Высвобождение цитохрома С из митохондрий является центральным событием в сигнальной фазе апоптотического процесса, и его часто используют для мониторинга данного типа гибели клеток. Любое событие, которое вызывает апоптоз, в какой-то момент вызовет высвобождение цитохрома С из митохондрий [35].

В ходе исследования были выявлены группы функций, относящиеся к нервной и сердечно-сосудистой системам, включающие гены предрасположенности к БА и к ИБС.

Так, функция дифференцировки дендритных клеток (GO:0097028) регулируется генами *AGER*, *МОК* и *TGFBI*. Ген *TGFBI* участвует в качестве регулятора инициации воспаления, в том числе при участии дендритных клеток [36]. MAPK/МАК/MRK перекрывающаяся киназа, кодируемая геном *МОК*, способна фосфорилировать несколько экзогенных субстратов и подвергаться аутофосфорилированию [37]. Данная функция представляет собой частный случай дифференцировки лейкоцитов (GO:0002521).

Частным случаем нейрогенеза (GO:0050767) является регуляция глиогенеза (GO:0014013). Известно, что ген *LRPI*, участвующий в данном процессе, кодирует белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который в свою очередь принимает участие в эндоцитозе и фагоцитозе апоптотических клеток, клеточном липидном гомеостазе, плазменном клиренсе остатков хиломикрона и активированного *LRPAP1*

(α -2-макроглобулина), основного компонента амилоидных бляшек, обнаруженного у пациентов с болезнью Альцгеймера [38].

В регуляцию развития сердечной мышечной ткани (GO:0055024) вовлечены гены *NR3C1* и *TGFBI*. Продуктом гена *NR3C1* является глюкокортикоидный рецептор, изоформа- β которого обладает внутренней транскрипционной активностью, независимой от изоформы- α , при их совместной экспрессии [39], а также может играть роль в контроле метаболизма глюкозы, поддерживая чувствительность к инсулину.

Отдельно следует выделить такие гены предрасположенности к ИБС и болезни Альцгеймера, как *ABCA1* и *APOA1*, встречающиеся в функциях, описанных выше. Возникновение в данных генах мутаций может привести к семейному синдрому дефицита ЛПВП 1 типа и ЛПВП 2 типа, что влечет за собой нарушение соотношения липидных фракций и, как следствие, раннюю семейную ишемическую болезнь сердца [40, 41].

Важную роль в механизмах исследуемых нарушений может играть ген *SORT1*, поскольку сортилин способствует апоптозу нейронов, а находясь в адипоцитах участвует в формировании везикул для транспортера глюкозы SLC2A4/GLUT4, повышающего чувствительность к инсулину [42]. Полиморфизм гена *SORT1* изменяет уровень ЛПНП в плазме, что повышает предрасположенность носителя полиморфизма к инфаркту миокарда.

Интерлейкин-6, связывающийся с рецептором IL6R, вовлечен в развитие сосудистой сети клубочков и играет важную роль в дифференцировке В-клеток и нервных клеток, содействует расщеплению жиров и повышению резистентности к инсулину [43].

Таким образом, в результате проведенного исследования были сформированы уникальные перечни протеинкодирующих генов предрасположенности к болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца. Результаты функциональной аннотации демонстрируют, что общие функции генов предрасположенности к исследуемым заболеваниям связаны с развитием и функционированием сердечно-сосудистой и нервной систем. При этом процессы секреции цитокинов, миграции и хемотаксиса лейкоцитов, метаболизма жирных кислот, апоптоза также оказывают влияние на нарушение гомеостаза клеток нервной и сердечно-сосудистой систем при БА и ИБС.

Полученные результаты вносят вклад в развитие представлений о коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и болезни Альцгеймера. Биоинформационный подход позволяет провести комплексный анализ уже существующих исследований с точки зрения функциональных характеристик генов. Полученные теоретические знания могут служить основой для оценки

общих механизмов, их дальнейшего экспериментального изучения, а также для разработки новых методов воздействия на найденные мишени.

Финансовая поддержка при подготовке статьи не осуществлялась.

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

- World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia. Alzheimer's Disease International, 2019. P. 166.
- Corrêa-Velloso J.C., Gonçalves M.C., Naaldijk Y. et al.* Pathophysiology in the comorbidity of Bipolar Disorder and Alzheimer's disease: pharmacological and stem cell approaches // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. V. 80. Pt A. P. 34–53. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.033>
- Klimova B., Kuca K., Maresova P.* Global view on Alzheimer's disease and diabetes mellitus: threats, risks and treatment alzheimer's disease and diabetes mellitus // *Curr. Alzheimer. Res.* 2018. V. 15. № 14. P. 1277–1282. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180925110222>
- Liu G., Yao L., Liu L. et al.* Cardiovascular disease contributes to Alzheimer's disease: Evidence from large-scale genome-wide association studies // *Neurobiol. Aging*. 2014. V. 35. № 4. P. 786–792. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.084>
- Chen W., Jin F., Cao G. et al.* ApoE4 may be a promising target for treatment of coronary heart disease and Alzheimer's disease // *Current Drug Targets*. 2018. V. 19. № 9. P. 1038–1044. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180406112050>
- Wang F., Ji Y., Chen X. et al.* ABCA1 variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C) are associated with susceptibility to coronary heart disease // *J. Clin. Lab. Anal.* 2019. V. 33. № 6. P. e22896. <https://doi.org/10.1002/jcla.22896>
- Fouladseresht H., Khazaei S., Javad Zibaenezhad M. et al.* Association of ABCA1 haplotypes with coronary artery disease // *Lab. Med.* 2020. V. 51. № 2. P. 157–168. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz031>
- Fehér Á., Giricz Z., Juhász A. et al.* ABCA1 rs2230805 and rs2230806 common gene variants are associated with Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 664. P. 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.027>
- Pinero J., Bravo A., Rosinach N.Q. et al.* DisGeNET: A comprehensive platform, integrating information on human disease-associated genes and variants // *Nucl. Acids. Res.* 2017. V. 45. P. D833–D839. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
- Bindea G., Mlecnik B., Hackl H. et al.* ClueGO: A Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks // *Bioinformatics*. 2009. V. 25. № 8. P. 1091–1093. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp101>
- Ребров А.П., Воскобой И.В.* Роль воспалительных инфекционных факторов в развитии атеросклероза // *Терапевт. архив*. 2004. Т. 76. № 1. С. 78–82.
- Ng A., Tam W.W., Zhang M.W. et al.* IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis // *Sci. Reports*. 2018. V. 8. № 1. 12050. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30487-6>
- Kishimoto T.* IL-6: From its discovery to clinical applications // *Int. Immunol.* 2010. V. 22. № 5. P. 347–352. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq030>
- Buul J.D., Hordijk P.L.* Signaling in leukocyte transendothelial migration // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. V. 24. № 5. P. 824–833. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000122854.76267.5c>
- Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S.* Endothelial function and hemostasis // *Z. Kardiol.* 2000. V. 89. № 3. P. 160–167. <https://doi.org/10.1007/PL00007320>
- Toapanta F.R., Ross T.M.* Complement-mediated activation of the adaptive immune responses: Role of C3d in linking the innate and adaptive immunity // *Immunol. Res.* 2006. V. 36. № 1–3. P. 197–210. <https://doi.org/10.1385/IR:36:1:197>
- Tsoporis J.N., Marks A., Haddad A. et al.* S100b expression modulates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice // *Circulation*. 2005. V. 111. P. 598–560. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154554.65287.F5>
- Fang F., Lue L.-F., Yan S. et al.* RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, A β accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB J.* 2010. V. 24. № 4. P. 1043–1055. <https://doi.org/10.1096/fj.09-139634>
- Jin Q., Chen H., Luo A. et al.* S100A14 stimulates cell proliferation and induces cell apoptosis at different concentrations via receptor for advanced glycation end products (RAGE) // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 4. e19375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019375>
- Wan F., Lenardo M.J.* The nuclear signaling of NF- κ B: Current knowledge, new insights, and future perspectives // *Cell Res.* 2010. V. 20. № 1. P. 24–33. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.137>
- Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J.* Interleukin-1 and neuronal injury // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. V. 5. P. 629–640. <https://doi.org/10.1038/nri1664>

22. *Ikushima H., Munakata Y., Ishii T. et al.* Internalization of CD26 by mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor contributes to T cell activation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 8439–8444. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.15.8439>
23. *Hohsfield L.A., Humpel C.* Migration of blood cells to β -amyloid plaques in Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol.* 2015. V. 65. P. 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.03.002>
24. *Jarnagin K., Grunberger D., Mulkins M. et al.* Identification of surface residues of the monocyte chemotactic protein 1 that affect signaling through the receptor CCR2 // *Biochemistry.* 1999. V. 38. № 49. P. 16167–16177. <https://doi.org/10.1021/bi9912239>
25. *Rossignol P., Ho-Tin-Noe B., Vranckx R. et al.* Protease nexin-1 inhibits plasminogen activation-induced apoptosis of adherent cells // *Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 11. P. 10346–10356. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310964200>
26. *Dixelius J., Olsson A.-K., Thulin A. et al.* Minimal active domain and mechanism of action of the angiogenesis inhibitor histidine-rich glycoprotein // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 4. P. 2089–2097. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2217>
27. *Lapicka-Bodzioch K., Bodzioch M., Krull M. et al.* Homogeneous assay based on 52 primer sets to scan for mutations of the ABCA1 gene and its application in genetic analysis of a new patient with familial high-density lipoprotein deficiency syndrome // *Biochim. Biophys. Acta.* 2001. V. 1537. P. 42–48. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(01\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(01)00053-9)
28. *Marcil M., Brooks-Wilson A., Clee S.M. et al.* Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 1341–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07026-9)
29. *Sanchez-Mejia R.O., Mucke L.* Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. V. 1801. № 8. P. 784–790. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.05.013>
30. *Alphey M.S., Yu W., Byres E. et al.* Structure and reactivity of human mitochondrial 2,4-dienoyl-CoA reductase: Enzyme-ligand interactions in a distinctive short-chain reductase active site // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 3068–3077. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411069200>
31. *Kuo A., Stoica G., Riegel A., Wellstein A.* Recruitment of insulin receptor substrate-1 and activation of NF- κ B essential for midkine growth signaling through anaplastic lymphoma kinase // *Oncogene.* 2007. V. 26. P. 859–869. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209840>
32. *Orlando B.J., Malkowski M.G.* Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone // *Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 29. P. 15069–15081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713>
33. *Musee J., Marnett L.J.* Prostaglandin H synthase-2-catalyzed oxygenation of 2-arachidonoylglycerol is more sensitive to peroxide tone than oxygenation of arachidonic acid // *Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 44. P. 37383–37394. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.381202>
34. *Suzuki T., Watanabe K., Kanaoka Y. et al.* Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in human megakaryocytic cells by phorbol ester // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. V. 241. P. 288–293. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7803>
35. *Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B.* Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Bioenergetics.* 2006. V. 1757. № 5–6. P. 639–647. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.03.016>
36. *Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S. et al.* Transforming growth factor- β regulation of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. V. 24. № 1. P. 99–146. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.09-0737>
37. *Miyata Y., Akashi M., Nishida E.* Molecular cloning and characterization of a novel member of the MAP kinase superfamily // *Genes Cells.* 1999. V. 4. P. 299–309. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1999.00261.x>
38. *Deane R., Sagare A., Zlokovic B.V.* The role of the cell surface LRP and soluble LRP in blood-brain barrier Abeta clearance in Alzheimer's disease // *Current Pharmaceutical Design.* 2008. V. 14. № 16. P. 1601–1605. <https://doi.org/10.2174/138161208784705487>
39. *Kino T., Manoli I., Kelkar S. et al.* Glucocorticoid receptor (GR) β has intrinsic, GR α -independent transcriptional activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. V. 381. № 4. P. 671–675. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.110>
40. *Solanas-Barca M., Castro-Oros I., Mateo-Gallego R. et al.* Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia // *Atherosclerosis.* 2012. V. 222. P. 449–455. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.011>
41. *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. P. 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
42. *Chen Z.-Y., Ieraci A., Teng H. et al.* Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 26. P. 6156–6166. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1017-05.2005>
43. *Carey A.L., Febbraio M.A.* Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? // *Diabetologia.* 2004. V. 47. P. 1135–1142. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1447-y>

Bioinformatic Annotation of Genes for Alzheimer's Disease and Ischemic Heart Disease**N. Yu. Chasovskikh^a, E. E. Chizhik^{a,*}, and A. A. Bobrysheva^a**^a*Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*^{*}*e-mail: evgenika06@gmail.com*

In this work, we performed a functional annotation for genes for Alzheimer's disease (AD) susceptibility and for coronary heart disease (CHD) susceptibility using Cytoscape v. 3.6.0. The identified genes are involved in the immune response, apoptosis, and regulate the processes of neurogenesis and angiogenesis. Based on the results of the functional annotation, genes for AD predisposition and genes for CHD susceptibility were assigned to terms in accordance with the gene ontology (GO) and combined into groups. The number of common groups of functions in which genes for susceptibility to Alzheimer's disease and coronary heart disease were involved was 107. Common genes of susceptibility *APOE*, *APOA1*, *ABCA1*, involved in fatty acid metabolism, can potentially participate in the mechanisms of association of the studied diseases. The results obtained can serve as a prerequisite for further studies of the contribution of hereditary factors to the joint manifestation of AD and CHD.

Keywords: coronary heart disease, Alzheimer's disease, GWAS, annotation of genes, predisposition genes.