

Вклад генетических вариантов с высокой значимостью в энергетический метаболизм у пациентов с болезнью Паркинсона

А.А. Сафонова^{1,2}, А.А. Малахова^{1*}, Ю.В. Вяткин², С.М. Закиан¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

* amal@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; экзом; генетический вариант

High-impact genetic variants in patients with Parkinson's disease contribute to energy metabolism

A.A. Safonova^{1,2}, A.A. Malakhova^{1*}, Yu.V. Vyatkin², S.M. Zakian¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

* amal@bionet.nsc.ru

Key words: Parkinson's disease; exome; genetic variant

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой мультифакторное нейродегенеративное заболевание, в патогенезе которого участвуют как генетические, так и экзогенные факторы. Патогенез болезни связан с потерей дофаминергических нейронов в черной субстанции головного мозга. В гибели нейронов задействованы многие механизмы, среди которых нейровоспаление, дисфункция митохондрий, окислительный стресс. Выявлено несколько генов, мутации в которых могут быть связаны с развитием заболевания: *SNCA*, гены семейства *PARK* (например, *LRRK2*, *PARK2*, *PINK1*), *GBA1*. Существуют также полигенные модели развития заболевания, которые предполагают, что БП может быть следствием комплексного взаимодействия множества генетических факторов, т. е. совокупность нескольких изменений в генетическом материале может увеличивать вероятность развития данного заболевания.

В нашей работе проведен анализ данных экзомного секвенирования 32 пациентов с ранним началом БП и/или имеющих случаи заболевания в семейном анамнезе. Были отобраны генетические варианты, оказывающие значимое влияние на структуру белковой молекулы, кодируемой данным геном, по алгоритму ПО Genomenal. Проведено картирование отобранных генетических вариантов на сигнальные пути, представленные в базе данных KEGG. В большинстве исследованных экзотов пациентов выявлены значимые изменения последовательностей генов, задействованных в энергетическом метаболизме клеток. Около 20 % пациентов с ранним началом также имеют изменения в гене *CASP9*. Задачей дальнейших исследований является экспериментальное подтверждение вклада выявленных генетических вариантов в энергетический метаболизм нейронов с помощью клеточных моделей на основе ИПСК с применением методов геномного редактирования.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00224 (<https://rscf.ru/en/project/23-15-00224/>).