

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.895.8; 577.218; 577.21; 611.811.013; 57.081.23

DOI 10.34014/2227-1848-2022-3-6-22

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННОЙ СЕТИ ШИЗОФРЕНИИ ДЛЯ ПОИСКА ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ

А.Ю. Дохойян, М.В. Глущенко, Ю.Л. Орлов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

На данный момент шизофрения является плохо изученным заболеванием с многообразием симптомов, характерных для иных патологических состояний, и сложной диагностикой без однозначного лечения. Для поиска мишеней терапии необходима реконструкция генной сети заболевания, кластеризация генов в сети, выявление ключевых генов, обладающих наибольшим числом контактов в сети, нахождение категорий генных онтологий.

Цель исследования – анализ генов, связанных с шизофренией, определение их положения в генной сети, установление их взаимосвязи, распознавание ключевых при протекании болезни, оценка их перспективности в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий.

Материалы и методы. С помощью онлайн-инструментов биоинформатики OMIM, PANTHER и DAVID, GeneMANIA и STRING-DB, GeneCards был проанализирован актуальный на данный момент массив данных, связанных с шизофренией, рассчитаны категории генных онтологий для списка из 200 генов, такие как биологические процессы, молекулярные функции и клеточные компартменты, которые отражают влияние шизофрении на передачу нейронных импульсов, визуализированы и построены генные сети, содержащие выявленные ключевые объекты и их взаимосвязи, выделен сильно связанный кластер, включающий гены BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C, CHRM1, SRC, AKT, YWHAЕ, DISC1, DRD2, COMT, NDEL1, NOS1, CAMK28 и др., определены наиболее релевантные гены шизофрении: COMT, DISC1, HTR2A, NRXN1.

Результаты. Биологическая интерпретация полученных результатов все еще остается сложной задачей, так как шизофрения является генетически сложной болезнью с большой расходимостью причин и условий возникновения. Анализ генов, связанных с шизофренией, определение их положения в генной сети (связанности) позволяет выявить их взаимосвязь, установить, какие из них являются ключевыми при протекании болезни, оценить их перспективность в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий.

Ключевые слова: биоинформатика, шизофрения, реконструкция генных сетей, генные онтологии.

Введение. Шизофрения – тяжелое полиморфное расстройство психики (или группа психических расстройств), для которого характерен распад процессов мышления и эмоциональных реакций [1]. По данным Global Health Data Exchange (GHDX) за 2019 г., шизофренией страдают примерно 0,32 % людей во всем мире, среди взрослых этот показатель составляет 0,45 % [2]. У мужчин шизофрения диагностируется немного чаще, чем у женщин (1,4:1) [3], причем пик заболеваемости прихо-

дится на 20–28 лет, в то время как у женщин имеется тенденция к более позднему началу болезни (26–32 года) [4]. В детском возрасте (до 13 лет) шизофрения проявляется гораздо реже (1:10 000 детей [5] или 1:30 000 детей [6]), также редки случаи поздней (40–60 лет) и очень поздней (после 60 лет) шизофрении, составляющие 15 % и 4 % соответственно [7].

Единой причины развития шизофрении пока не установлено. Считается, что заболевание может развиваться в результате сложного

комплексного взаимодействия генов и факторов окружающей среды [8–10]. Генетический вклад в развитие шизофрении составляет примерно 70–80 % [11], при этом разделить влияние генов и факторов окружающей среды достаточно сложно [12]. Отягощенная наследственность является одной из причин заболевания. Если болен один из родителей, риск развития заболевания у ребенка составляет около 13 %, если больны оба – почти 50 % [13]. Тем не менее гетерогенность фенотипических характеристик заболевания даже у родственников и слабое влияние каждого конкретного генетического варианта на риск развития болезни указывают на сложные механизмы наследования [14–16]. Также предполагается возможная генетическая корреляция между шизофренией и наличием других психических расстройств: расстройств аутистического спектра, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [17].

Таким образом, шизофрения – актуальная медицинская проблема. Активный исследовательский интерес к данной патологии обусловлен неуклонным ростом частоты ее встречаемости (распространение заболевания в популяции выросло с 13,1 млн в 1990 г. до 20,9 млн в 2016 г. [18]); инвалидизирующим влиянием на здоровье, психоэмоциональную, профессиональную сферы жизни пациентов; сложностью диагностики и отсутствием однозначного лечения. Реконструкция и анализ структуры генных сетей с помощью биоинформатических методов позволяет выявить ключевые гены заболевания. Это необходимо для определения эффективности диагностики и терапии, а также дальнейшего подбора и исследования потенциальных вариантов фармакологических веществ, способных взаимодействовать с генами-мишенями, что в перспективе приведет к созданию лекарственных средств на их основе. Решение этих задач должно начаться со сбора списка генов, ассоциированных с развитием шизофрении, анализа категорий генных онтологий для такого списка и реконструкции генной сети. Для ключевых генов заболевания, полученных с помощью анализа структуры генной сети, будут рассмотрены варианты поиска лекарственных

средств (веществ, взаимодействующих с данным белком).

Цель исследования. Анализ генов, связанных с шизофренией, определение их положения в генной сети (связанности), установление их взаимосвязи, распознавание ключевых при протекании болезни, оценка их перспективности в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий.

Материалы и методы. Составление списка генов, связанных с наследственной предрасположенностью к шизофрении, осуществлялось с использованием интернет-ресурса OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org/>). Поиск проводился по ключевому слову “schizophrenia” (шизофрения). Полученный список уточнялся и отфильтровывался вручную. Использовались только белок-кодирующие гены. Дополнительно применялся онлайн-ресурс GeneCards.org для уточнения генов, ассоциированных с заболеванием.

С помощью ресурсов PANTHER (Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships, <http://pantherdb.org/>) и DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <https://david.ncifcrf.gov/>) был выполнен анализ обогащения категорий генных онтологий для заданного списка генов. Использовались стандартные статистические критерии, параметры описаны в тексте. Применялась корректировка на множественность гипотез (Бонферрони).

Реконструкция сети взаимодействий генов шизофрении проводилась с помощью двух ресурсов для оценки оптимальных возможностей обоих ресурсов для одного и того же списка генов: GeneMANIA (<https://genemania.org/>) и STRING-DB (<https://string-db.org/>). Рисунки были построены в графическом формате.

Для определения наиболее релевантных генов шизофрении использовался интернет-ресурс GeneCards (<https://www.genecards.org/>). Поиск проводился по ключевому слову “schizophrenia” (шизофрения).

Таким образом, была построена сеть для исследования функциональной и молекулярной связи генов в контексте заболевания.

Результаты. Используя ресурс OMIM, по запросу “schizophrenia” был получен актуаль-

ный список из 256 наименований генов. Из набора исходных генов часть идентификаторов была не распознана системой или не могла быть определена в геноме человека однозначно. В итоге был получен список из 200 наименований генов. Использование информации о мутациях – наследственной информации в связи с заболеванием из базы OMIM – служит только основой для составления списка генов. Получившийся список можно использовать для поиска и анализа определенных генов, мутации которых часто встречаются при шизофрении, в целях нахождения более релевантных генов, передающих сигнал в сети.

Описание общих категорий генных онтологий позволяет выявить общие сущности в списке генов, например для молекулярных функций или типов структур белка, чего нельзя ожидать только от упоминания генов в связи с заболеванием. Выполнен анализ генных онтологий для того же списка генов с помощью ресурса PANTHER. Для получения наиболее информативных результатов значения p ограничились до $1,00E-07$ (коррекция Бонферрони). Таким образом, с помощью PANTHER построена таблица онтологий для категорий биологических процессов (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

**Категории генных онтологий для генов шизофрении по PANTHER
(биологические процессы), порог значимости $1,00E-07$**

**Gene ontology categories for schizophrenia genes by PANTHER (biological processes),
significance threshold $1.00E-07$**

Категории генных онтологий для биологических процессов Gene ontology categories for biological processes	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	p (Бонферрони) (Bonferroni)
Регуляция процессов в многоклеточном организме Regulation of multicellular organismal process	GO:0051239	54	3,27	3,21E-12
Регулирование транспортировки Regulation of transport	GO:0051049	43	3,95	1,88E-11
Регулирование локализации Regulation of localization	GO:0032879	53	3,09	7,00E-11
Позитивная регуляция биологического процесса Positive regulation of biological process	GO:0048518	82	2,11	8,78E-11
Модуляция химической синаптической передачи Modulation of chemical synaptic transmission	GO:0050804	22	8,30	4,90E-10
Регуляция трансинаптической сигнализации Regulation of trans-synaptic signaling	GO:0099177	22	8,28	5,13E-10
Положительная регуляция метаболического процесса Positive regulation of metabolic process	GO:0009893	61	2,58	7,29E-10
Регулирование каталитической активности Regulation of catalytic activity	GO:0050790	47	3,18	1,72E-09

Категории генных онтологий для биологических процессов Gene ontology categories for biological processes	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	p (Бонферрони) (Bonferroni)
Позитивная регуляция клеточного процесса Positive regulation of cellular process	GO:0048522	75	2,10	6,88E-09
Регуляция уровня нейротрансмиттеров Regulation of neurotransmitter levels	GO:0001505	16	11,68	1,39E-08
Синаптический сигналинг Synaptic signaling	GO:0099536	21	7,43	1,49E-08
Сигналинг Signaling	GO:0023052	70	2,16	2,40E-08
Регуляция молекулярной функции Regulation of molecular function	GO:0065009	52	2,70	2,80E-08
Клеточная коммуникация Cell communication	GO:0007154	70	2,12	7,93E-08

Примечание. Таблица ограничена до значений ненормированного p-value < 1,00E-07; * – диапазон изменения.

Note. The table was restricted to non-normalized p-value < 1.0E-07; * – fold change.

Приведенные в табл. 1 данные показывают, что при шизофрении одними из значимых категорий для биологических процессов являются модуляция химической синаптической передачи (гены *HTR2A*, *NRXN1*, *DISC1*, *DRD3* и др.), регуляция трансинаптической сигнализации (*HTR2A*, *NRXN1*, *DISC1*, *DRD3*

и др.), регуляция уровня нейротрансмиттеров (*DBH*, *HTR2A*, *COMT*, *NRXN1* и др.), которые указывают на влияние шизофрении на нейронную передачу сигнала.

Далее с помощью PANTHER была построена таблица онтологий для молекулярных функций (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Категории генных онтологий для генов шизофрении по PANTHER (молекулярные функции), порог значимости 1,00E-02

Gene ontology categories for schizophrenia genes by PANTHER (molecular functions), significance threshold 1.00E-02

Категории генных онтологий для молекулярных функций Gene ontology categories for molecular functions	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	p (Бонферрони) (Bonferroni)
Активность регулятора ионных каналов Ion channel regulator activity	GO:0099106	9	10,11	1,32E-03
Активность регулятора канала Channel regulator activity	GO:0016247	9	9,77	1,74E-03

Категории генных онтологий для молекулярных функций Gene ontology categories for molecular functions	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	p (Бонферрони) (Bonferroni)
Связывание кальмодулина Calmodulin binding	GO:0005516	10	7,92	2,51E-03
Активность рецепторов нейротрансмиттеров Neurotransmitter receptor activity	GO:0030594	8	11,22	2,82E-03
Активность трансмембранных сигнальных рецепторов Transmembrane signaling receptor activity	GO:0004888	25	2,98	2,84E-03
Активность молекулярного трансдуктора Molecular transducer activity	GO:0060089	27	2,76	4,15E-03
Активность сигнальных рецепторов Signaling receptor activity	GO:0038023	27	2,76	4,15E-03
Связывание сигнальных рецепторов Signaling receptor binding	GO:0005102	27	2,69	6,69E-03
Связывание серотонина Serotonin binding	GO:0051378	4	52,81	7,46E-03
Связывание аминов Amine binding	GO:0043176	4	48,75	9,70E-03

Примечание. Таблица ограничена до значений ненормированного p-value < 1,00E-02; * – диапазон изменения.

Note. The table was restricted to non-normalized p-value < 1.00E-02; * – fold change.

Данные табл. 2 позволяют выявить наиболее значимые категории молекулярных функций в проявлении шизофрении: активность регулятора ионных каналов (гены *NOS1*, *NRXN1*, *AKT1*, *YWHAЕ* и др.), связывание кальмодулина (*NOS1*, *AKT1*, *CAMK2B*, *PLCB* и др.), активность рецепторов нейротрансмиттеров (*HTR2A*, *DRD3*, *HTR2C* и др.) и активность трансмембранных сигнальных рецепторов (*HTR2A*, *NRXN1*, *DRD3*, *HTR2C* и др.), что свидетельствует о влиянии шизофрении на нейромедиаторы.

Далее с помощью PANTHER была построена таблица онтологий для клеточных компартментов (табл. 3).

Согласно табл. 3 наиболее значимыми категориями клеточных компартментов явля-

ются синапс (гены *DBH*, *HTR2A*, *NRXN1*, *DISC1* и др.), клеточный стык (*DBH*, *HTR2A*, *NRXN1*, *DISC1* и др.), проекция нейронов (*HTR2A*, *COMT*, *NRXN1*, *DISC1* и др.). Следует отметить также такую категорию с относительно невысоким уровнем значимости, как сомато-дендритный компартмент (*HTR2A*, *COMT*, *NRXN1*, *APOE* и др.). Эти данные подтверждают, что шизофрения влияет на синапс и, следовательно, передачу нервного импульса.

Далее список из 200 генов человека был загружен через интерфейс DAVID для поиска значимых категорий генных онтологий для этой группы генов. Было распознано 129 идентификаторов (табл. 4).

Таблица 3
Table 3**Категории генных онтологий для генов шизофрении по PANTHER
(клеточные компартменты), порог значимости 1.00E-04****Gene ontology categories for schizophrenia genes by PANTHER (cellular compartments),
significance threshold 1,00E-04**

Категории генных онтологий для клеточных компартментов Gene ontology categories for cellular compartments	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	р (Бонферрони) (Bonferroni)
Синапс Synapse	GO:0045202	41	4,92	1,11E-14
Клеточный стык Cell junction	GO:0030054	47	3,56	4,51E-12
Глутаматергический синапс Glutamatergic synapse	GO:0098978	19	9,18	9,45E-10
Постсинапс Postsynapse	GO:0098794	22	5,69	1,06E-07
Проекция нейронов Neuron projection	GO:0043005	32	3,74	1,23E-07
Проекция клетки, ограниченная плазматической мембраной Plasma membrane bounded cell projection	GO:0120025	41	2,93	2,48E-07
Проекция клеток Cell projection	GO:0042995	42	2,86	2,64E-07
Периферия клетки Cell periphery	GO:0071944	72	1,78	1,67E-05
Интегральный компонент плазматической мембраны Integral component of plasma membrane	GO:0005887	32	3,05	1,70E-05
Дендрит Dendrite	GO:0030425	19	4,88	2,66E-05
Дендритное дерево Dendritic tree	GO:0097447	19	4,86	2,79E-05
Сомато-дендритный компартмент Somatodendritic compartment	GO:0036477	22	4,15	3,02E-05
Пресинапс Presynapse	GO:0098793	17	5,39	4,04E-05
Интегральный компонент пресинаптической мембраны Integral component of presynaptic membrane	GO:0099056	8	18,11	4,83E-05

Категории генных онтологий для клеточных компартментов Gene ontology categories for cellular compartments	Класс онтологий GO Ontology class	Число генов Number of genes	FC*	p (Бонферрони) (Bonferroni)
Внутренний компонент плазматической мембраны Intrinsic component of plasma membrane	GO:0031226	32	2,91	5,21E-05
Плазматическая мембрана plasma membrane	GO:0005886	67	1,80	7,81E-05
Внутренний компонент пресинаптической мембраны Intrinsic component of presynaptic membrane	GO:0098889	8	16,46	9,57E-05

Примечание. Таблица ограничена до значений ненормированного p-value < 1,00E-04; * – диапазон изменения.

Note. The table was restricted to non-normalized p-value < 1.00E-04; * – fold change.

Таблица 4
Table 4

Категории генных онтологий для генов шизофрении по DAVID, порог значимости 1,0E-04

Gene ontology categories for schizophrenia genes by DAVID, significance threshold 1.0E-04

Группа онтологий Ontology group	Категория онтологий Ontology category	Число генов Number of genes	p-value (значимость) p-value (significance)	Нормированное p по Бенджамини Normalized p (Benjamini)
UP_KEYWORDS	Synapse	14	5,4E-8	6,3E-6
GOTERM_CC_DIRECT	Cell junction	14	3,2E-6	1,4E-4
GOTERM_CC_DIRECT	Postsynaptic membrane	10	4,6E-6	1,6E-4
UP_KEYWORDS	Cell junction	15	1,3E-5	6,1E-4
UP_KEYWORDS	Postsynaptic cell membrane	8	4,7E-5	1,8E-3
GOTERM_BP_DIRECT	Lipoprotein metabolic process	8	3,3E-9	2,0E-6
GOTERM_MF_DIRECT	Lipid binding	8	4,4E-5	4,7E-3
GOTERM_BP_DIRECT	Visual learning	8	1,1E-8	4,7E-6
GOTERM_BP_DIRECT	Cellular calcium ion homeostasis	9	1,2E-7	1,8E-5
KEGG_PATHWAY	Neuroactive ligand-receptor interaction	14	9,5E-7	5,1E-5
SMART	SM01381	9	1,2E-6	1,0E-4

Группа онтологий Ontology group	Категория онтологий Ontology category	Число генов Number of genes	p-value (значимость) p-value (significance)	Нормированное p по Бенджамини Normalized p (Benjamini)
KEGG_PATHWAY	cAMP signaling pathway	11	1,1E-5	3,4E-4
GOTERM_CC_DIRECT	Plasma membrane	44	4,4E-5	1,0E-3
UP_KEYWORDS	Cell membrane	34	6,7E-5	2,2E-3
GOTERM_BP_DIRECT	Synapse assembly	8	1,0E-7	1,8E-5
KEGG_PATHWAY	Serotonergic synapse	8	6,2E-5	1,7E-3

Примечание. Таблица ограничена до значений ненормированного p-value < 1,0E-04; удалены категории (строки таблицы) для групп меньше 8 генов.

Note. The table was restricted to non-normalized p-value < 1.0E-04; categories (table rows) for groups of less than 8 genes are removed.

Приведенные в табл. 4 данные показывают, что наиболее значимыми категориями для генов шизофрении являются синапс (Synapse) (гены *HTR2A*, *DISC1*, *NRXN1*, *NOS1* и др.), клеточный стык (cell junction) (*HTR2A*, *DISC1*, *NOS1*, *NRXN1* и др.) и нейроактивное лиганд-рецепторное взаимодействие (Neuroactive ligand-receptor interaction) (*HTR2A*, *HTR2C*, *DRD3*, *CHRM1* и др.).

Таким образом, анализ категорий генных онтологий по PANTHER и DAVID для генов шизофрении подтверждает наличие категорий генных онтологий, связанных с синаптической сигнализацией и передачей межклеточных сигналов при помощи нейромедиаторов, что соответствует довольно распространенной гипотезе развития данного заболевания – катехоламиновой. Действительно, различные исследования показывают, что у многих больных шизофренией повышен уровень дофамина и серотонина в некоторых отделах мозга [19]. Были найдены часто встречаемые гены: *HTR2A*, *NRXN1*, *DISC1*, *DRD3*, *DBH*, *COMT*, *NOS1*, *AKT1*, *HTR2C*.

Для нахождения генов-мишеней использовались все результаты поиска в OMIM с запасом, при этом все гены не обязательно должны

были взаимодействовать друг с другом – часть генов не входит в сеть, не образует связей (редкие проявления заболевания, обусловленные наследственностью). На рис. 1 представлена генная сеть из 138 генов шизофрении, реконструированная с помощью GeneMANIA. Сеть включает 1767 взаимодействий, автоматически построенных по литературным данным. Гены в реконструированной сети имеют много взаимодействий разных типов, установленных как экспериментально, так и по косвенным данным. Автоматически сгенерированное изображение достаточно громоздко для восприятия, поэтому оно было отредактировано вручную (рис. 1). Сеть получилась достаточно связной, хотя связи выставлялись только по параметрам «коэкспрессия» и «белок-белковые взаимодействия». Снизу построенной сети находятся гены, которые являются статистически значимыми для шизофрении по данным GeneCards, – *COMT*, *DISC1*, *HTR2A*, *NRXN1*. Чуть выше – гены, имеющие наибольшее число связей с другими элементами, – *POMC*, *PLCB1*, *APP*, *YWHAE*. Справа расположены гены, которые являются основными генами-мишенями для лекарственных воздействий при терапии шизофрении, – *DRD2*, *BDNF*, *COMT*, *SRR*.

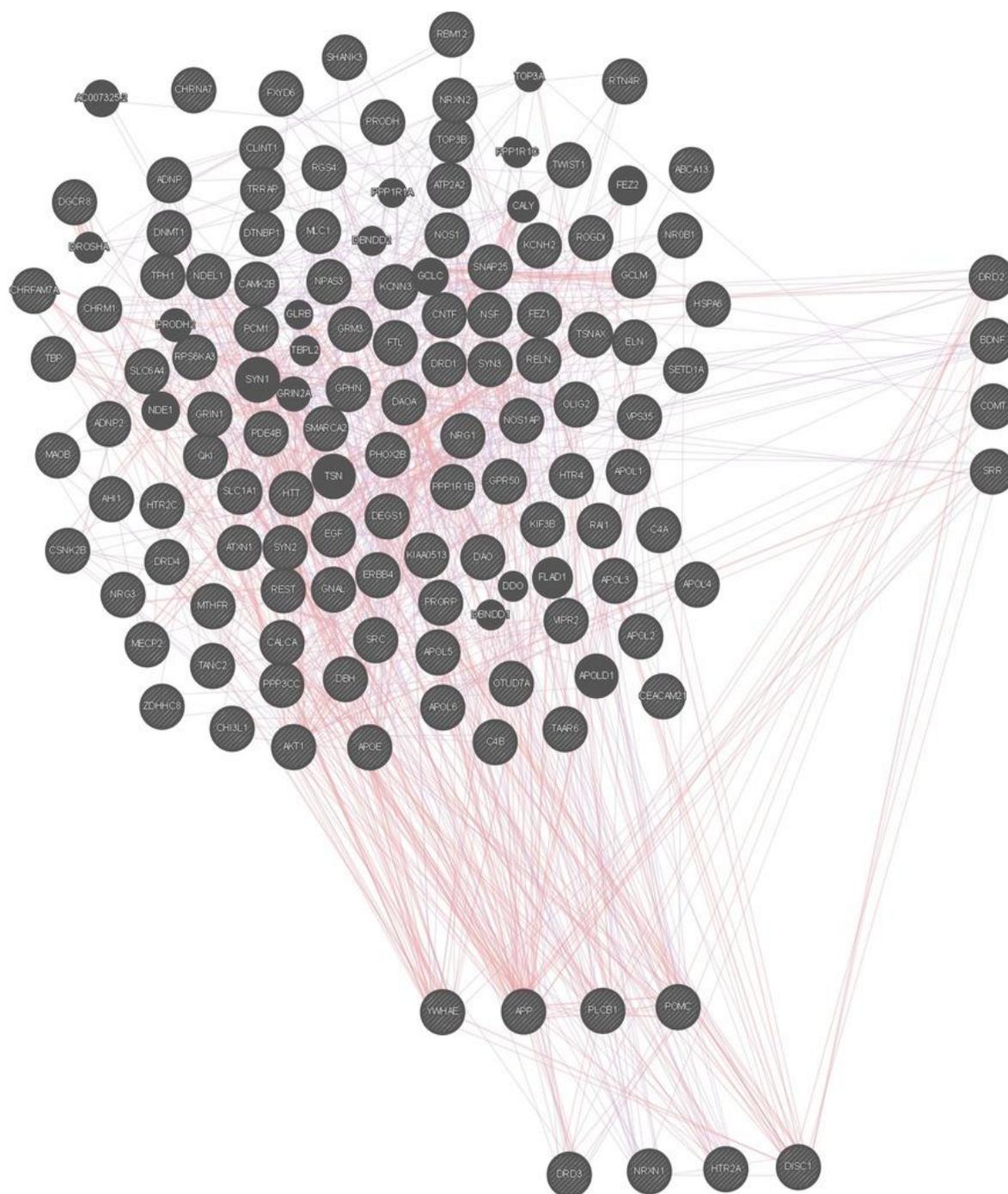


Рис. 1. Генная сеть генов шизофрении, реконструированная с помощью GeneMANIA

Fig. 1. Schizophrenia gene network reconstructed with GeneMANIA

На рис. 2 представлена реконструкция генной сети с помощью ресурса STRING-DB. STRING-DB распознал 136 генов из списка и построил сетевые структуры, функционально связанные с известными генами риска развития шизофрении. Первоначальный вариант реконструированной с помощью ресурса STRING-DB

сети оказался достаточно разреженным, некоторые объекты сети не контактировали с другими, что говорит об отсутствии взаимодействий между генами. Тем не менее в первичной реконструкции выделялся центральный плотно связанный кластер генов. Также можно увидеть более разреженную сеть второго порядка

и одиночные гены. Статистика по STRING-DB показала, что сеть имеет неслучайно большое число связей (со значимостью $<1,0E-16$), средняя степень связности узла сети составляет 9,43, коэффициент кластеризации – 0,487. Ри-

сунк из STRING-DB был перестроен с удалением несвязанных генов и с учетом анализа научных текстов, курируемых баз данных, экспериментально доказанных взаимодействий с максимальным уровнем достоверности (рис. 2).

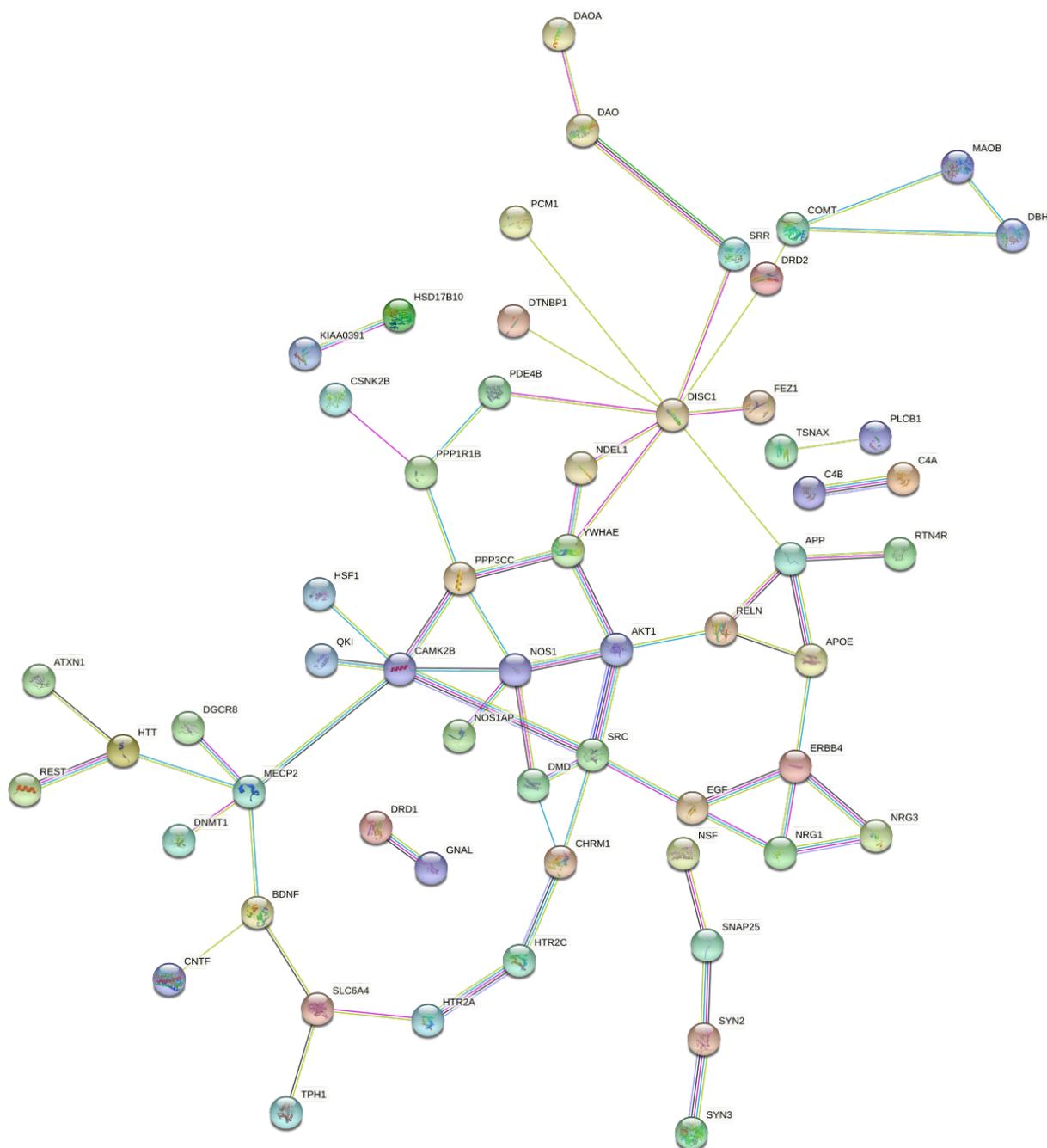


Рис. 2. Реконструкция сети взаимодействий генов шизофрении с помощью STRING-DB с учетом анализа научных текстов, курируемых баз данных, экспериментально доказанных взаимодействий. Связи соответствуют только надежно определенным взаимодействиям (оценка взаимодействия (interaction score) $>0,9$)

Fig. 2. Reconstruction of the schizophrenia gene interaction network using STRING-DB. Analysis of scientific texts, curated databases, and experimentally proven interactions was taken into account. Links correspond only to reliably defined interactions (interaction score >0.9)

Анализ полученной геной сети позволяет сделать вывод, что наибольшее количество связей имеет ген *DISC1*. Мутации, возникающие в данном гене, связаны как с шизофренией, так и с другими психическими расстройствами, например с биполярным расстройством. Также на рис. 2 можно выделить несколько кластеров, наибольший из которых включает гены *BDNF*, *SLC6A4*, *HTR2A*, *HTR2C*. Представленные гены участвуют в регуляции передачи синаптических сигналов и в передаче межклеточных сигналов при помощи нейромедиаторов.

Гены узлового, центрального расположения в сети (*NOS1*, *APOE*, *DISC1*, *SRC*) можно использовать как гены-мишени для терапии.

Многие гены в функциональном списке имеют молекулярные взаимодействия, обра-

зуют связанный кластер в сети, чего нельзя было ожидать по случайным причинам. Часть генов не имела связей в геной сети шизофрении, и они не показаны в сети (на рис. 2 число узлов в сети гораздо меньше, чем общее число в списке). Выявление молекулярных взаимодействий белковых продуктов, новых ассоциаций и является новым результатом. Таким образом, построение сети на основе максимально широкого исходного списка дает качественно новую информацию.

Для определения наиболее релевантных генов шизофрении рассмотрим структуру белков, кодируемых генами шизофрении. Поиск по ключевому слову “schizophrenia” (шизофрения) в базе данных GeneCards дал 10 118 генов. По оценке релевантности поиск вывел 10 наиболее значимых генов (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Наиболее значимые гены шизофрении по данным GeneCards
Most significant schizophrenia genes according to GeneCards

Ген Gene	Описание Description	Счет GIFtS* Score (GIFtS*)	Оценка релевантности** Relevance score**
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза Catechol-O-Methyltransferase	50	47,12
<i>DISC1</i>	Нарушенный при шизофрении 1 белок Disrupted under Schizophrenia 1 Protein	44	40,58
<i>HTR2A</i>	5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A	47	39,86
<i>NRXN1</i>	Нейрексин 1 Neurexin 1	47	38,01
<i>DISC2</i>	Нарушенный при шизофрении 2 белок Disrupted under Schizophrenia 2 Protein	19	37,70
<i>DRD3</i>	Дофаминовый рецептор D3 Dopamine Receptor D3	44	37,50
<i>DAOA</i>	Активатор оксидазы D-аминокислот D-Amino Acid Oxidase Activator	32	36,47
<i>SCZD1</i>	Расстройство шизофрении 1 Schizophrenia Disorder 1	3	36,26
<i>SCZD6</i>	Расстройство шизофрении 6 Schizophrenia Disorder 6	3	35,51
<i>SCZD3</i>	Расстройство шизофрении 3 Schizophrenia Disorder 3	3	35,50

Примечание. * – счет (оценка) функциональной аннотации гена GIFtS (GeneCards Inferred Functionality Scores) по представленности в базах данных, следуя [15]; ** – счет релевантности оценивает соответствие поисковому запросу в базе данных для шизофрении.

Note. * – GeneCards Inferred Functionality Scores (GIFtS) is taken from the databases according to [15]; ** – relevance score evaluates relevance to a search query in the database for schizophrenia.

Согласно табл. 5 наибольшей оценкой релевантности для шизофрении обладают гены *COMT*, *DISC1*, *HTR2A*, *NRXN1*, следовательно, они являются ключевыми.

COMT катализирует перенос метильной группы с S-аденозилметионина на катехоламины, включая нейротрансмиттеры допамин, эpineфрин и норэpineфрин. Это O-метилирование приводит к одному из основных путей деградации катехоламиновых трансмиттеров. *COMT* содержится в тканях в двух формах – растворимой (S-COMT) и мембраносвязанной (MB-COMT). Различия между S-COMT и MB-COMT заключаются в N-концевых участках. Несколько вариантов образуются благодаря использованию альтернативных сайтов инициации трансляции и промоторов (предоставлено RefSeq, сентябрь 2008 г.).

DISC1 участвует в регуляции многочисленных аспектов эмбрионального и взрослого нейрогенеза [20, 21]. Он необходим для пролиферации нейронных предшественников в вентрикулярной/субвентрикулярной зоне во время эмбрионального развития мозга и в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых. Участвует в Wnt-опосредованной пролиферации нейронных предшественников в качестве положительного регулятора, модулируя активность GSK3B и количество CTNBN1 [20]. Играет роль модулятора сигнального пути АКТ-mTOR, контролирующего темп процесса интеграции новорожденных нейронов в ходе взрослого нейрогенеза, включая позиционирование нейронов, развитие дендритов и формирование синапсов. Ингибирует активацию АКТ-mTOR-сигнального пути при взаимодействии с CCDC88A. Регулирует миграцию рано родившихся предшественников гранулезных клеток в зубчатую извилину во время развития гиппокампа [21]. Ингибирует активность транскрипционного фактора ATF4 в нейронах, нарушая димеризацию ATF4 и связывание с ДНК.

HTR2A кодирует один из рецепторов серотонина. Мутации в этом гене связаны с предрасположенностью к шизофрении и обсессивно-компульсивному расстройству, а также с ответом на антидепрессант циталопрам у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). У пациентов с БДР,

имеющих мутацию в интроне 2 этого гена, значительно снижен ответ на циталопрам, поскольку этот антидепрессант снижает экспрессию гена. Для этого гена было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы (предоставлено RefSeq, сентябрь 2009 г.).

NRXN1 кодирует однопроходный мембранный белок типа I, принадлежащий к семейству нейрексинов. Нейрексины – это рецепторы клеточной поверхности, которые связывают нейролигины, образуя Ca(2+)-зависимые комплексы «нейрексин/нейролигин» в синапсах центральной нервной системы. Этот комплекс необходим для эффективной нейротрансмиссии и участвует в формировании синаптических контактов. Три члена этого семейства генов были подробно изучены и, по оценкам, генерируют более 3000 видов за счет использования двух альтернативных промоторов (альфа и бета) и обширного альтернативного сплайсинга в каждом члене семейства. Недавно для этого гена был идентифицирован третий промотор (гамма) в 3'-области. Мутации в гене связаны с синдромом Питта – Хопкинса-2 и могут способствовать предрасположенности к шизофрении (предоставлено RefSeq, август 2016 г.).

Обсуждение. Таким образом, шизофрения – это генетически сложная болезнь, этиология которой представляет огромный набор возможных взаимодействий генетических рисков и окружающих факторов. На данном этапе развития медицины это заболевание является неизлечимым, однако длительное и последовательное проведение комплексной терапии позволяет достичь стойкой продолжительной ремиссии. Существующие методы терапии носят скорее заместительный характер (позволяют продлить время жизни пациента и улучшить ее качество) и не направлены на устранение непосредственно причины заболевания, что свидетельствует о необходимости проводить дальнейшие исследования генетических основ болезни. В настоящее время происходит активное накопление генетических данных в области изучения шизофрении. Анализ литературы (PubMed) показал продолжающийся рост публикаций по данной теме, всего с 1921 г. по настоящее время (2022 г.)

опубликовано 154 159 исследований, что свидетельствует о сохраняющемся интересе к проблемам, связанным с заболеванием.

Составление списка ключевых генов, ассоциированных с развитием шизофрении, анализ категории генных онтологий для этого списка и реконструкция генных сетей позволяют лучше понять генез болезни, выбрать гены-мишени для лекарственных воздействий, модифицирующих степень выраженности, а также предложить новые варианты лечения. Применение полного спектра экспериментальных и компьютерных методов способно уже в ближайшем будущем приблизить создание лекарственных средств, облегчающих состояние больных шизофренией или даже, возможно, полностью предотвращающих появление этой болезни.

Заключение. Установлено, что шизофрения связана с множеством генных онтологий,

таких как биологические процессы (модуляция химической синаптической передачи, регуляция транссинаптической сигнализации, регуляция уровня нейротрансмиттеров), молекулярные функции (активность регулятора ионных каналов, связывание кальмодулина, активность рецепторов нейротрансмиттеров, активность трансмембранных сигнальных рецепторов), клеточные компартменты (синапс, клеточный стык, проекция нейронов, соматодендритный компартмент).

Построены и проанализированы генные сети, отобраны входящие в кластеры гены, которые можно использовать как гены-мишени: *NOS1*, *APOE*, *DISC1*, *SRC*.

Определены гены-мишени для шизофрении с наибольшей релевантностью: *COMT* (47,12), *DISC1* (40,58), *HTR2A* (39,86), *NRXN1* (38,01).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Schizophrenia: Concise Medical Dictionary. Oxford University Press. 2010. URL: <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199557141.001.0001/acref-9780199557141-e-9060> (дата обращения: 12.02.2022). DOI: 10.1093/acref/9780199557141.001.0001.
2. Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad28e739382d31e77589dd7> (дата обращения: 12.02.2022).
3. Picchioni M.M., Murray R.M. Schizophrenia. *BMJ*. 2007; 335 (7610): 91–95. URL: <https://www.bmj.com/content/335/7610/91> (дата обращения: 12.02.2022). DOI: 10.1136/bmj.39227.616447.BE.
4. Castle D., Wessely S., Der G., Murray R.M. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell 1965–84. *British Journal of Psychiatry: journal Royal College of Psychiatrists*. 1991; 159: 790–794. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/incidence-of-operationally-defined-schizophrenia-in-camberwell-196584/6FD5AA8394856650FE3004A71B49A564> (дата обращения: 12.02.2022). DOI: 10.1192/bjp.159.6.790.
5. Gonthier M., Lyon M.A. Childhood-onset schizophrenia: An overview. *Psychology in the Schools*. 2004; 41 (7): 803–811. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pits.20013> (дата обращения: 13.02.2022). DOI: 10.1002/pits.20013.
6. Mattai A.K., Hill J.L., Lenroot R.K. Treatment of early-onset schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23 (4): 304–310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502331> (дата обращения: 13.02.2022). DOI: 10.1097/YCO.0b013e32833b027e.
7. Howard R., Rabins P.V., Seaman M.V., Jeste D.V. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (2): 172–178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671383> (дата обращения: 13.02.2022). DOI: 10.1176/appi.ajp.157.2.172.
8. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388 (10039): 86–97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/> (дата обращения: 14.02.2022). DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
9. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A., Sanyal S., Waddington J.L., Faundez V. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3 (12): e329. URL: <https://www.nature.com/articles/tp2013108> (дата обращения: 14.02.2022). DOI: 10.1038/tp.2013.108.

10. Davis J., Eyre H., Jacka F.N., Dodd S., Dean O., McEwen S., Debnath M., McGrath J., Maes M., Amminger P., McGorry P.D., Pantelis C., Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 65: 185–194. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073049> (дата обращения: 14.02.2022). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.017.
11. Van de Leemput J., Hess J.L., Glatt S.J., Tsuang M.T. Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet.* 2016; 96: 99–141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27968732> (дата обращения: 16.02.2022). DOI: 10.1016/bs.adgen.2016.08.001.
12. Torrey E.F., Yolken R.H. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies. *Psychiatry Res.* 2019; 278: 146–150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200193> (дата обращения: 16.02.2022). DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.006.
13. Combs D.R., Mueser K.T., Gutierrez M.M. Chapter 8: Schizophrenia: Etiological considerations. In: Hersen M., Beidel D.C. *Adult psychopathology and diagnosis.* 6th ed. John Wiley & Sons; 2011.
14. Hassett A., Ames D., Chiu E. *Psychosis in the Elderly.* London: Taylor and Francis; 2005.
15. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry.* 2003; 60: 1187–1192. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208134> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
16. Thibaut F. Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *World Journal of Biological Psychiatry.* 2006; 7: 194–197. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622970600994313> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.1080/15622970600994313.
17. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2013; 381 (9875): 1371–1379. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453885> (дата обращения: 17.02.2022). DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.
18. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018; 44 (6): 1195–1203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192504> (дата обращения: 10.03.2022). DOI: 10.1093/schbul/sby058.
19. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35 (3): 549–562. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325164> (дата обращения: 10.03.2022). DOI: 10.1093/schbul/sbp006.
20. Mao Y., Ge X., Frank C.L., Madison J.M., Koehler A.N., Doud M.K., Tassa C., Berry E.M., Soda T., Singh K.K., Biechele T., Petryshen T.L., Moon R.T., Haggarty S.J., Tsai L.H. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell.* 2009; 136 (6): 1017–1031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19303846> (дата обращения: 11.03.2022). DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.044.
21. Meyer K.D., Morris J.A. Disc1 regulates granule cell migration in the developing hippocampus. *Hum Mol Genet.* 2009; 18 (17): 3286–3297. URL: <https://academic.oup.com/hmg/article/18/17/3286/2527378> (дата обращения: 14.03.2022). DOI: 10.1093/hmg/ddp266.

Поступила в редакцию 22.03.2022; принята 25.06.2022.

Авторский коллектив

Дохоян Анастасия Юрьевна – студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: adnastasyia@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6002-5339>.

Глущенко Максим Витальевич – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: maksim_glushhenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1900-6149>.

Орлов Юрий Львович – доктор биологических наук, профессор РАН, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: orlov@d-health.institute, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0587-1609>.

Образец цитирования

Дохоян А.Ю., Глущенко М.В., Орлов Ю.Л. Реконструкция генной сети шизофрении для поиска генов-мишеней. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 6–22. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-6-22.

**RECONSTRUCTION OF SCHIZOPHRENIA GENE NETWORK
IN SEARCH FOR TARGET GENES**

A.Yu. Dokhoyan, M.V. Glushchenko, Yu.L. Orlov

Sechenov University, Moscow, Russia

Nowadays, schizophrenia is a poorly understood disease with a variety of symptoms attributed to other malconditions, and controversial diagnosis without well-defined treatment. Target therapy implies disease gene network reconstruction, gene clustering, identification of gene ontology categories and genes with the largest number of network contacts.

The aim of the study is to analyze schizophrenia-associated genes, determine their position in the gene network, establish their correlation, identify key genes related to the disease, and evaluate them as target genes for drug therapy.

Materials and Methods. The authors analyzed currently relevant data on schizophrenia using such online databases as OMIM, PANTHER, DAVID, GeneMANIA, STRING-DB, and GeneCards. They calculated categories of gene ontologies for 200 genes, such as biological processes, molecular functions and cellular compartments that reflect schizophrenia impact on the transmission of neuronal impulses. The authors also visualized and built gene networks containing the identified key objects and their interaction, identified the most relevant schizophrenia genes (COMT, DISC1, HTR2A, NRXN1) and a strongly connected cluster, including such genes as BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C, CHRM1, SRC, AKT, YWHAЕ, DISC1, DRD2, COMT, NDEL1, NOS1, CAMK28, etc.

Results. The biological interpretation of the results obtained is still a great challenge, since schizophrenia is a genetically complex disease with numerous causes and triggering events. Analysis of schizophrenia-associated genes, and identification of their position in the gene network (connectivity) makes it possible to find out their interaction, determine the key genes of the disease, and evaluate their prospects as target genes for drug therapy.

Key words: bioinformatics, schizophrenia, gene network reconstruction, gene ontologies.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Schizophrenia: Concise Medical Dictionary*. Oxford University Press. 2010. Available at: <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199557141.001.0001/acref-9780199557141-e-9060> (accessed: February 12, 2022). DOI: 10.1093/acref/9780199557141.001.0001.
2. *Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange (GHDx)*. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad28e739382d31e77589dd7> (accessed: February 12, 2022).
3. Picchioni M.M., Murray R.M. Schizophrenia. *BMJ*. 2007; 335 (7610): 91–95. Available at: <https://www.bmj.com/content/335/7610/91> (accessed: February 12, 2022). DOI: 10.1136/bmj.39227.616447.BE.
4. Castle D., Wesseley S., Der G., Murray R.M. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell 1965–84. *British Journal of Psychiatry: journal Royal College of Psychiatrists*. 1991; 159: 790–794. Available at: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/incidence-of-operationally-defined-schizophrenia-in-camberwell-196584/6FD5AA8394856650FE3004A71B49A564> (accessed: February 12, 2022). DOI: 10.1192/bjp.159.6.790.
5. Gonthier M., Lyon M.A. Childhood-onset schizophrenia: An overview. *Psychology in the Schools*. 2004; 41 (7): 803–811. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pits.20013> (accessed: February 13, 2022). DOI: 10.1002/pits.20013.
6. Mattai A.K., Hill J.L., Lenroot R.K. Treatment of early-onset schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2010; 23 (4): 304–310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502331> (accessed: February 13, 2022). DOI: 10.1097/YCO.0b013e32833b027e.

7. Howard R., Rabins P.V., Seeman M.V., Jeste D.V. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157 (2): 172–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671383> (accessed: February 13, 2022). DOI: 10.1176/appi.ajp.157.2.172.
8. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388 (10039): 86–97. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/> (accessed: February 14, 2022). DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
9. Mullin A.P., Gokhale A., Moreno-De-Luca A., Sanyal S., Waddington J.L., Faundez V. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3 (12): e329. Available at: <https://www.nature.com/articles/tp2013108> (accessed: February 14, 2022). DOI: 10.1038/tp.2013.108.
10. Davis J., Eyre H., Jacka F.N., Dodd S., Dean O., McEwen S., Debnath M., McGrath J., Maes M., Amminger P., McGorry P.D., Pantelis C., Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 65: 185–194. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073049> (accessed: February 14, 2022). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.017.
11. Van de Leemput J., Hess J.L., Glatt S.J., Tsuang M.T. Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet*. 2016; 96: 99–141. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27968732> (accessed: February 16, 2022). DOI: 10.1016/bs.adgen.2016.08.001.
12. Torrey E.F., Yolken R.H. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies. *Psychiatry Res*. 2019; 278: 146–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200193> (accessed: February 16, 2022). DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.006.
13. Combs D.R., Mueser K.T., Gutierrez M.M. Chapter 8: Schizophrenia: Etiological considerations. In: Hersen M., Beidel D.C. *Adult psychopathology and diagnosis*. 6th ed. John Wiley & Sons; 2011.
14. Hassett A., Ames D., Chiu E. *Psychosis in the Elderly*. London: Taylor and Francis; 2005.
15. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60: 1187–1192. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208134> (accessed: February 17, 2022). DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
16. Thibaut F. Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2006; 7: 194–197. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622970600994313> (accessed: February 17, 2022). DOI:10.1080/15622970600994313.
17. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013; 381 (9875): 1371–1379. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453885> (accessed: February 17, 2022). DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.
18. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 2018; 44 (6): 1195–1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192504> (accessed: March 10, 2022). DOI: 10.1093/schbul/sby058.
19. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009; 35 (3): 549–562. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325164> (accessed: March 10, 2022). DOI: 10.1093/schbul/sbp006.
20. Mao Y., Ge X., Frank C.L., Madison J.M., Koehler A.N., Doud M.K., Tassa C., Berry E.M., Soda T., Singh K.K., Biechele T., Petryshen T.L., Moon R.T., Haggarty S.J., Tsai L.H. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell*. 2009; 136 (6): 1017–1031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19303846> (accessed: March 11, 2022). DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.044.
21. Meyer K.D., Morris J.A. Disc1 regulates granule cell migration in the developing hippocampus. *Hum Mol Genet*. 2009; 18 (17): 3286–3297. Available at: <https://academic.oup.com/hmg/article/18/17/3286/2527378> (accessed: March 14, 2022). DOI:10.1093/hmg/ddp266.

Received 22 March 2022; accepted 25 June 2022.

Information about the authors

Dokhoyan Anastasiya Yur'evna, Student, Sechenov University. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, bld. 2; e-mail: adnastasyia@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6002-5339>.

Glushchenko Maksim Vital'evich, Student, Sechenov University. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, bld. 2; e-mail: maksim_glushhenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1900-6149>.

Orlov Yuriy L'vovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Russian Academy of Sciences, Sechenov University. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, bld. 2; e-mail: orlov@d-health.institute, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0587-1609>.

For citation

Dokhoyan A.Yu., Glushchenko M.V., Orlov Yu.L. Rekonstruktsiya gennoy seti shizofrenii dlya poiska genov-misheney [Reconstruction of schizophrenia gene network in search for target genes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 3: 6–22. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-6-22 (in Russian).