

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN TRÊN GEN *PINK1* VÀ GEN *PRKN* Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trần Tín Nghĩa^{1,2*}, Trần Văn Khánh², Trần Huy Thịnh²,
Nguyễn Hoàng Việt², Phí Thanh Thùy², Phạm Lê Anh Tuấn²

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Trường Đại học Y Hà Nội

*Email: ttngia@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 28/02/2024

Ngày phản biện: 18/03/2024

Ngày duyệt đăng: 25/03/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh thường gặp ở người cao tuổi, chỉ sau Alzheimer. Bệnh là do ở phần đặc chất đen có hiện tượng thoái hóa chọn lọc của các tế bào dopaminergic, hậu quả là giảm hàm lượng dopamin, ảnh hưởng sự dẫn truyền các tín hiệu thần kinh cho quá trình cơ cơ. Các kỹ thuật sinh học phân tử đã chứng minh yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong tiến trình của bệnh Parkinson. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* ở bệnh nhân Parkinson bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não Hội Parkinson Vương quốc Anh. Kỹ thuật giải trình tự gen được sử dụng để xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN*. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân Parkinson có đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* chiếm 13,33% (4/30 bệnh nhân), với 3 dạng đột biến được ghi nhận, các đột biến đều là đột biến thay thế nucleotid và ở dạng dị hợp tử. **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến gen *PINK1* chiếm 3,33%, đột biến gen *PRKN* chiếm 10,0%, các dạng đột biến được ghi nhận là c.1010G>A(p.Cys337Tyr), c.823C>T(p.Arg275Trp) trên gen *PRKN* và c.1273C>T(p.Pro425Ser) trên gen *PINK1*. Trong đó, đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* có khả năng gây bệnh cao.

Từ khóa: Parkinson, đột biến gen, *PINK1*, *PRKN*.

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF *PINK1* AND *PRKN* MUTATION IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Tran Tin Nghia^{1,2*}, Tran Van Khanh², Tran Huy Thinh²,
Nguyen Hoang Viet², Phi Thanh Thuy², Pham Le Anh Tuan²

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Ha Noi Medical University

Background: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder in the elderly after only Alzheimer's. The disease is due to the selective degeneration of substantia nigra dopaminergic neuron, resulting in a decrease in dopamine content, affecting the transmission of nerve signals for muscle contraction. Molecular biology techniques have proven that genetic factors play a crucial in the progression of Parkinson's disease. **Objectives:** To identify mutations of the *PINK1* gene and *PRKN* gene in Parkinson's disease patients by Sanger sequencing method. **Materials and methods:** 30 patients with a confirmed diagnosis of Parkinson's according to the criteria of the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank. Direct sequencing method was used to identify *PINK1* gene and *PRKN* gene mutations. **Results:** 13.33% of cases had *PINK1* gene and *PRKN* gene mutations, with 3 different mutations. All of the mutations belong to heterozygous and most of them are nucleotide substitutions. **Conclusions:** 3.33% of cases had *PINK1* gene mutations, 10.0% of cases

had *PRKN* gene mutations. 02 patients carried the *c.1010G>A(p.Cys337Tyr)* mutation, 01 patients carried the *c.823C>T(p.Arg275Trp)* on the *PRKN* gene; 1 patient carried the *c.1273C>T(p.Pro425Ser)* mutation on the *PINK1* gene. The result of evaluating the influence on the protein function of *c.1010G>A(p.Cys337Tyr)* mutation on the *PRKN* gene by *in silico* tools was “pathogenic”.

Keywords: Parkinson’s disease, mutation, *PINK1* gene, *PRKN* gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson (PD) là bệnh lý thoái hóa thần kinh phổ biến thứ hai sau Alzheimer ở người cao tuổi. Bệnh là hậu quả của sự thoái hóa các tế bào thần kinh trong vùng chất đen, chính là làm giảm hàm lượng dopamin, là chất ảnh hưởng đến việc dẫn truyền các tín hiệu thần kinh để đảm bảo cho quá trình cơ cơ diễn ra bình thường [1], [2]. Căn nguyên của bệnh vẫn chưa được xác định rõ ràng nhưng một số yếu tố nguy cơ được đánh giá có vai trò nhất định, bao gồm độ tuổi, đột biến gen, tiền sử gia đình, phơi nhiễm với các loại độc tố và kim loại nặng,... Mặt khác, bệnh có xu hướng di truyền kết hợp cùng việc phơi nhiễm với các yếu tố môi trường từ đó góp phần vào quá trình tiến triển của bệnh cảnh lâm sàng. Từ đó, các nhà khoa học đã tiến hành nghiên cứu và nhận biết được một số dạng đột biến gen lặn và gen trội trên nhiễm sắc thể mang tính di truyền trên một số bệnh nhân. Trong đó đột biến trên một số gen chủ chốt được cho là nguyên nhân gây bệnh Parkinson, bao gồm α -Synuclein (*SNCA*), Leucine-rich repeat kinase2 (*LRRK2*), parkin (*PRKN*), PTEN-induced putative kinase 1 (*PINK1*) và DJ-1 (*PARK7*) [3], [4].

Trong đó gen *PRKN*, hay còn được gọi với tên khác là *Parkin* mã hóa cho một protein ligase E3 ubiquitin. Gen *PINK1*, hay còn có tên khác là *PARK6* mã hóa cho một protein kinase. Hai protein này kết hợp với nhau tham gia vào quá trình kiểm soát việc loại bỏ các ty thể bị thừa hoặc rối loạn chức năng, từ đó tinh chỉnh mạng lưới ty thể và duy trì việc sản xuất năng lượng cho cơ thể. Vì hoạt động của chúng gắn kết chặt chẽ với nhau nên còn gọi đó là con đường tín hiệu *PINK1/PRKN* [5]. Những đột biến trên hai gen này có thể ảnh hưởng đến quá trình kiểm soát chất lượng trên, dẫn đến ty thể bị hư hỏng có thể được sinh sản và tiếp tục thực hiện chức năng một cách không lành mạnh. Kết quả là ty thể ở những khu vực này mất khả năng tạo ra năng lượng, dẫn đến sự chết đi của các tế bào thần kinh. Điều này dẫn đến bệnh Parkinson và các tình trạng rối loạn chức năng não khác [5]. Trong các mô hình nghiên cứu trên bệnh nhân sau khi tử vong do mắc bệnh Parkinson và động vật được chuyển gen *PINK1/PRKN*, càng ngày càng có nhiều bằng chứng về sự đóng góp của hai gen này trong bệnh lý Parkinson [5], [6].

Vì vậy, việc xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* có ý nghĩa chẩn đoán sớm và phát triển các phương pháp điều trị nhắm vào mục tiêu đích nhằm cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân có nguy cơ bị Parkinson. Xuất phát từ thực tế trên nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* ở bệnh nhân Parkinson bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Chọn 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não Hội Parkinson Vương quốc Anh (UKPDSBB - United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank) tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Lão khoa Trung ương có hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh như: chấn thương sọ não nhiều lần, viêm não, tai biến mạch máu não, bệnh nhân có triệu chứng của bệnh Parkinson sau khi dùng các thuốc an thần kinh, bệnh nhân có u não...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả

- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Lão khoa Trung ương, Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein Trường Đại học Y Hà Nội.

- **Thời gian nghiên cứu:** 10/2022-10/2023

- **Một số quy trình kỹ thuật thực hiện:**

+ Quy trình thu thập và bảo quản mẫu: Mẫu 2mL máu toàn phần của bệnh nhân được bảo quản trong ống có chứa chất chống đông EDTA 1,5mg/mL, bảo quản ở 4-8°C.

+ Kỹ thuật tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu máu toàn phần của bệnh nhân Parkinson bằng kit Wizard Genomic DNA purification (Promega – Mỹ). DNA sau tách chiết được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng máy Nanodrop 2000c, mẫu đạt tiêu chuẩn OD280/OD260 \geq 1,8 được sử dụng để phân tích gen.

+ Kỹ thuật PCR: sử dụng các môi đặc hiệu để khuếch đại cho từng exon, bao phủ chiều dài các gen. Trình tự môi do chúng tôi tự thiết kế dựa trên hệ thống primer3 (v.0.4.0). Thành phần phản ứng PCR: tổng thể tích 10 μ L gồm: 1 μ L DNA, 1 μ L primer (F/R), 5 μ L DreamTaq 2x, 3 μ L nước cất. Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C/30 giây, 56°C/30 giây, 72°C/30giây] x 35 chu kỳ, 72°C/5 phút, giữ ở 4°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5%, 120V trong 30 phút.

+ Kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp (sequencing): tinh sạch sản phẩm PCR, sau đó giải trình tự trên máy ABI-3500 tại Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

- **Xử lý số liệu:** Kết quả đột biến được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench và được so sánh với dữ liệu từ Gene bank (Accession number NM_198578). Sử dụng công cụ HOPE server (<https://www3.cmbi.umcn.nl>) để xác định ảnh hưởng của đột biến đến cấu trúc 3D của protein. Các phân tích insilico được thực hiện để dự đoán khả năng gây bệnh của đột biến: dbNSFP (<http://database.liulab.science/dbNSFPconn>), Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>). Và phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án và xử lý số liệu.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức của trường Đại Học Y Hà Nội chấp thuận đạo đức nghiên cứu y sinh (số 665/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐYHN). Thông tin bệnh nhân được mã hóa và giữ bảo mật. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Bệnh nhân được thông báo các thông tin liên quan đến tình trạng sức khỏe của mình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* ở bệnh nhân Parkinson

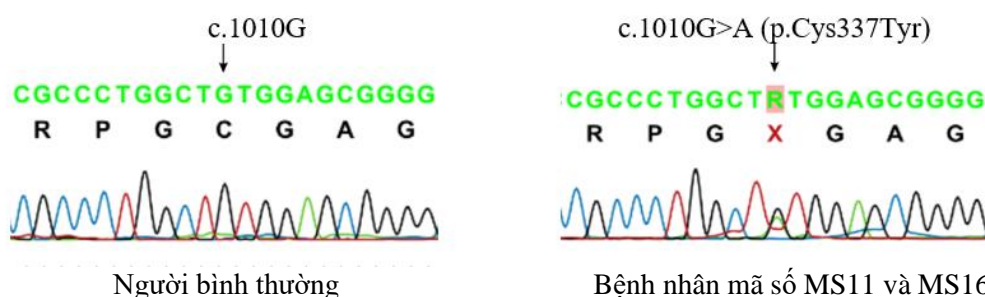
Tất cả 30 bệnh nhân Parkinson trong nghiên cứu được xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger. Kết quả có 4/30 bệnh nhân mang đột biến và tìm thấy 3 loại đột biến khác nhau trên 4 bệnh nhân mang đột biến. Thông tin các bệnh nhân mang đột biến và các loại đột biến được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân có đột biến và các đột biến được tìm thấy

STT	Mã số	Giới	Tuổi	Gen	Vị trí exon	Biến đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Thể đột biến
1	MS11	Nam	55	<i>PRKN</i>	Exon 9	c.1010G>A	Cys337Tyr	Dị hợp
2	MS16	Nam	65	<i>PRKN</i>	Exon 9	c.1010G>A	Cys337Tyr	Dị hợp
3	MS28	Nam	59	<i>PRKN</i>	Exon 7	c.823C>T	Arg275Trp	Dị hợp
4	MS30	Nam	53	<i>PINK1</i>	Exon 7	c.1273C>T	Pro425Ser	Dị hợp

Nhận xét: Chúng tôi đã tìm thấy đột biến trên 4 bệnh nhân, trong đó có 1 bệnh nhân có đột biến trên gen *PINK1*, 3 bệnh nhân có đột biến trên gen *PRKN*. Tất cả các đột biến đều là đột biến dị hợp tử và là đột biến thay thế nucleotid.

3.2. Kết quả giải trình tự gen và phân tích tác động của đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN*



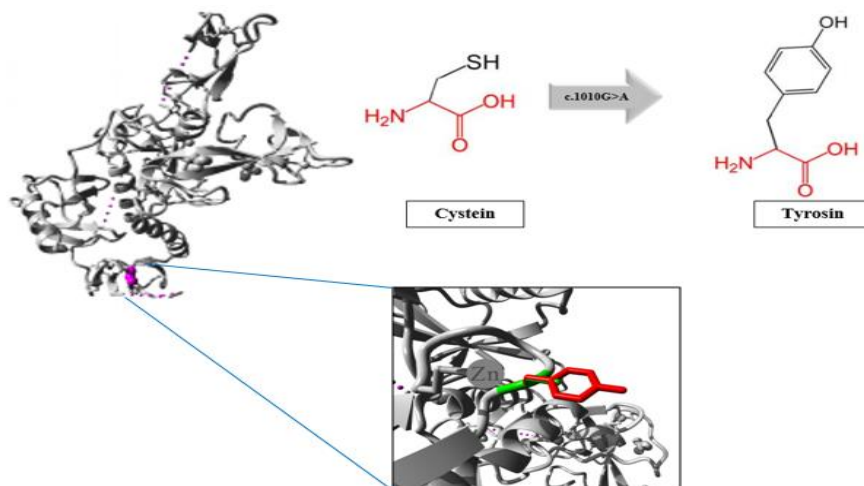
Hình 1. Kết quả giải trình tự gen Sanger đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* ở bệnh nhân MS11 và MS16

Nhận xét: Kết quả giải trình tự cho thấy cả hai mẫu MS11 và MS16 đều có đột biến c.1010G>A. Tín hiệu các đỉnh rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.1010 mẫu có 2 đỉnh tín hiệu trùng nhau tương ứng với 2 nucleotid G và A. Đột biến làm thay đổi bộ ba TGT mã hóa cho acid amin Cystein thành TAT mã hóa cho acid amin Tyrosin. Vậy mẫu bệnh nhân MS11 và MS16 chứa đột biến c.1010G>A (dị hợp tử).

Bảng 2. Tính sinh bệnh của đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* theo các công cụ dự đoán *in silico*

Đột biến	Thay đổi acid amin	Thông tin cơ sở dữ liệu và các công cụ dự đoán ý nghĩa gây bệnh <i>in silico</i>						
		dbSNP/ ClinVar	dbNSFP	Poly-phen2 HumD IV	Poly-phen2 HumVar	Mutation Taster	PROVEAN	SIFT
1010G>A	Cys337Tyr	rs756996581	Gây bệnh 0,95	Gây bệnh 0.90	Gây bệnh 0.97	Gây bệnh 0.99	Gây bệnh -9.89	Gây bệnh 0.0

Nhận xét: Sử dụng các công cụ dự đoán ý nghĩa gây bệnh của đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* đều cho kết quả dự đoán gây bệnh.



Hình 2. Hình ảnh phân tích biến đổi protein do đột biến c.1010G>A (p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* bằng công cụ HOPE server

Nhận xét: Đột biến làm thay đổi acid amin thứ 337 của protein *PRKN* từ Cystein biến đổi thành Tyrosin. Phân tử đột biến có phần thừa lớn hơn phân tử bình thường, độ kỵ nước ít hơn so với phân tử bình thường. Có sự xáo trộn trong tương tác tại miền Zinc-finger.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh Parkinson là bệnh lý có liên quan đến việc suy giảm hệ thống dopaminergic và các tế bào thần kinh dopamine. Hệ thống này phức tạp và có mức độ hoạt động thần kinh cơ bản cao. Vì vậy, để hệ thống trên và các tế bào thần kinh hoạt động một cách ổn định thì cần nguồn năng lượng sinh học rất lớn, cho thấy các tế bào thần kinh này trải qua mức độ căng thẳng ty thể cao. Như vậy, các cơ chế kiểm soát chất lượng ty thể đóng một vai trò đặc biệt quan trọng trong việc duy trì sự tồn tại và hoạt động của các tế bào thần kinh. Việc rối loạn chức năng và mất kiểm soát hoạt động của ty thể có thể dẫn đến việc các tế bào thần kinh bị thoái hóa hoặc chết đi trong bệnh Parkinson [7].

4.1. Xác định đột biến trên gen *PINK1* và gen *PRKN* ở bệnh nhân Parkinson

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger chúng tôi ghi nhận có 4/30 mẫu có các biến đổi ở những exon cụ thể trên hai gen *PINK1* và *PRKN* khi so với trình tự chuẩn trên Genbank. Trong đó trên gen *PRKN* phát hiện được 2 đột biến là c.1010G>A (p.Cys337Tyr) nằm ở exon số 9 xuất hiện ở hai mẫu MS11 và MS16 và đột biến c.823C>T (p.Arg275Trp) nằm ở exon số 7 xuất hiện ở một mẫu MS28. Ở gen *PINK1* phát hiện được một đột biến c.1273C>T (Pro425Ser) xuất hiện ở mẫu MS30. Tất cả các mẫu nghiên cứu đều mang đột biến dị hợp tử.

Gen *PRKN*, một gen xuất hiện phổ biến trên bản đồ đột biến bệnh Parkinson trên thế giới. *PRKN* mã hóa ra Parkin, một enzyme E3 ubiquitin ligase. Các dạng đột biến gây bệnh trên gen *PRKN* như các đột biến xóa đoạn nhỏ và lớn, các đột biến thay đổi đơn nucleotid, và các đột biến tại vị trí cắt nối. Các đột biến này, dù theo cơ chế nào cũng dẫn tới sự bất hoạt chức năng của Parkin. Chúng tôi đã xác định được 3/30 bệnh nhân mang đột biến trên gen *PRKN* (chiếm 10%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kann và cộng sự (2001) tại Đức trên 111 bệnh nhân bệnh Parkinson cho tỷ lệ đột biến gen *PRKN* là 9%, trong khi đó nghiên cứu của Sun và cộng sự (2006) cho tỷ lệ lên tới 12,6% [8], [9].

PINK1 có 8 exon, kéo dài 18 kb và mã hóa cho một protein 581 amino acid. Protein *PINK1* là một kinase serine/threonine với trình tự nhắm mục tiêu ty thể ở đầu N, theo sau là miền xuyên màng. Có khả năng là tất cả các biến thể trong *PINK1* gây ra Parkinson khởi phát sớm là những biến thể làm mất chức năng. Các đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép trên gen *PINK1* được cho là nguyên nhân thứ hai gây ra Parkinson khởi phát sớm [10]. Trên tổng số 30 mẫu nghiên cứu, chúng tôi đã xác định được 1/30 bệnh nhân mang đột biến trên gen *PINK1* (chiếm 3,34%). Tỷ lệ này khá phù hợp với tỷ lệ 4-6% trên bệnh nhân Châu Á, 2-4% người da trắng trong nghiên cứu của tác giả Schulte và Gasser (2011) [11].

Trong một nghiên cứu tương tự tại Việt Nam của Nguyễn Đăng Tôn và cộng sự ở 112 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson khởi phát sớm trước 50 tuổi được tìm thấy đột biến trên con đường tín hiệu *PINK1/PRKN* ở 5 bệnh nhân với tỷ lệ mắc bệnh là 4,4%, tỷ lệ này ít hơn so với tỷ lệ 4/30 (13,33%) trong nghiên cứu của chúng tôi [12]. Sự khác biệt ở đây có thể là do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn và độ tuổi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là khởi phát muộn (sau 50 tuổi).

4.2. Phân tích tác động của đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN*

Đột biến c.1010G>A (p.Cys337Tyr) gây biến đổi acid amin Cystein thành Tyrosin. Về mặt hóa học, cả Cystein và Tyrosin đều thuộc nhóm acid amin phân cực, không tích điện, tuy nhiên cấu trúc của tyrosin chứa một vòng thơm, trong khi cystein lại là cấu trúc mạch nhánh đơn giản. Dựa trên cấu trúc này, Cystein với cấu trúc mạch nhánh đơn giản có thể dễ dàng tham gia vào các phản ứng hóa học trong cơ thể một cách mạch mẽ. Ngược lại, Tyrosin với cấu trúc vòng thơm được đánh giá là khó tham gia vào các phản ứng hóa học và có tính trơ nhiều hơn. Chính vì thế, đột biến gây biến đổi từ acid amin Cystein thành Tyrosin ngoài việc gây biến đổi lên cấu trúc của protein *PRKN* còn ảnh hưởng đến việc hoạt động của protein này trong các quá trình chuyển hóa của tế bào và có khả năng gây ra bệnh lý.

Sử dụng các công cụ dự đoán insilico như dbNSFP, Polyphen-2, Mutation Taster, PROVEAN, SIFT để phân tích dự đoán ý nghĩa gây bệnh của đột biến c.1010G>A(p.Cys337Tyr) trên gen *PRKN* đều cho dự đoán là gây bệnh (Bảng 2). Sử dụng công cụ HOPE server phân tích tác động của đột biến lên cấu trúc protein *PRKN* ghi nhận phân tử đột biến có phần thừa lớn hơn phân tử bình thường. Tuy nhiên phân tử đột biến lại có độ kỵ nước ít hơn so với phân tử bình thường. Trong cấu trúc 3D, phân tử bình thường có liên quan đến tiếp xúc với ion kim loại, đặc biệt là kẽm (Zn). Sự khác biệt về kích thước giữa phân tử đột biến và phân tử bình thường đã dẫn đến sự xáo trộn trong tương tác tại miền Zinc-finger. Đột biến nằm trong một miền quan trọng (TRIAD supradomain) đối với hoạt động của protein và tiếp xúc với các phần thừa ở một miền khác. Có thể sự tương tác này rất quan trọng đối với chức năng chính xác của protein. Đột biến có thể ảnh hưởng đến sự tương tác này và do đó ảnh hưởng đến chức năng của protein, điều này có thể ảnh hưởng đến việc truyền tín hiệu giữa các miền. Phần thừa của đột biến sẽ được bảo tồn 100% nên sẽ gây hại cho protein, kết quả dự đoán bằng HOPE server cho thấy đột biến làm suy giảm khả năng của ubiquitinate *SNCA* với điểm MetaRNN của biến thể này là 0,95, có khả năng gây bệnh cao [13].

V. KẾT LUẬN

Trong 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson được nghiên cứu thì tỷ lệ bệnh nhân có đột biến chiếm 4/30 (13,33%), trong đó tỉ lệ đột biến trên gen *PRKN* vị trí c.1010G>A(p.Cys337Tyr) là 2/30 bệnh nhân, vị trí c.823C>T(p.Arg275Trp) là 1/30; tỉ lệ

đột biến trên gen *PINK1* vị trí c.1273C>T(p.Pro425Ser) là 1/30. Tất cả các mẫu đột biến trên đều có kiểu gen dị hợp tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coskuner-Weber O, Uversky VN. Insights into the Molecular Mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's Diseases with Molecular Simulations: Understanding the Roles of Artificial and Pathological Missense Mutations in Intrinsically Disordered Proteins Related to Pathology. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(2), 336. doi:10.3390/ijms19020336.
 2. Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. *NeuroRX*. 2004. 1(1), 139-154. doi:10.1602/neurorx.1.1.139.
 3. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018. 42, 72-85. doi:10.1016/j.arr.2017.12.007.
 4. Fleming SM. Mechanisms of Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease. *Curr Environ Health Rep*. 2017. 4(2), 192-199. doi:10.1007/s40572-017-0143-2.
 5. Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, Alves CH. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathol Commun*. 2020. 8(1), 189. doi:10.1186/s40478-020-01062-w.
 6. Klein C, Djarmati A, Hedrich K, et al. PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2005. 13(9), 1086-1093. doi:10.1038/sj.ejhg.5201455.
 7. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019. 39(1), 31-59. doi:10.1007/s10571-018-0632-3.
 8. Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, et al. Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Ann Neurol*. 2002. 51(5), 621-625. doi:10.1002/ana.10179.
 9. Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, et al. Influence of heterozygosity for parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease: the GenePD study. *Arch Neurol*. 2006. 63(6), 826-832. doi:10.1001/archneur.63.6.826.
 10. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004. 304(5674), 1158-1160. doi:10.1126/science.1096284.
 11. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet*. 2011. 4, 67-80. doi:10.2147/TACG.S11639.
 12. Ton ND, Thuan ND, Thuong MTH, et al. Rare and novel variants of PRKN and PINK1 genes in Vietnamese patients with early-onset Parkinson's disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2020. 8(10), e1463. doi:10.1002/mgg3.1463.
 13. Venselaar H, te Beek TA, Kuipers RK, Hekkelman ML, Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*. 2010. 11(1), 548. doi:10.1186/1471-2105-11-548.
-